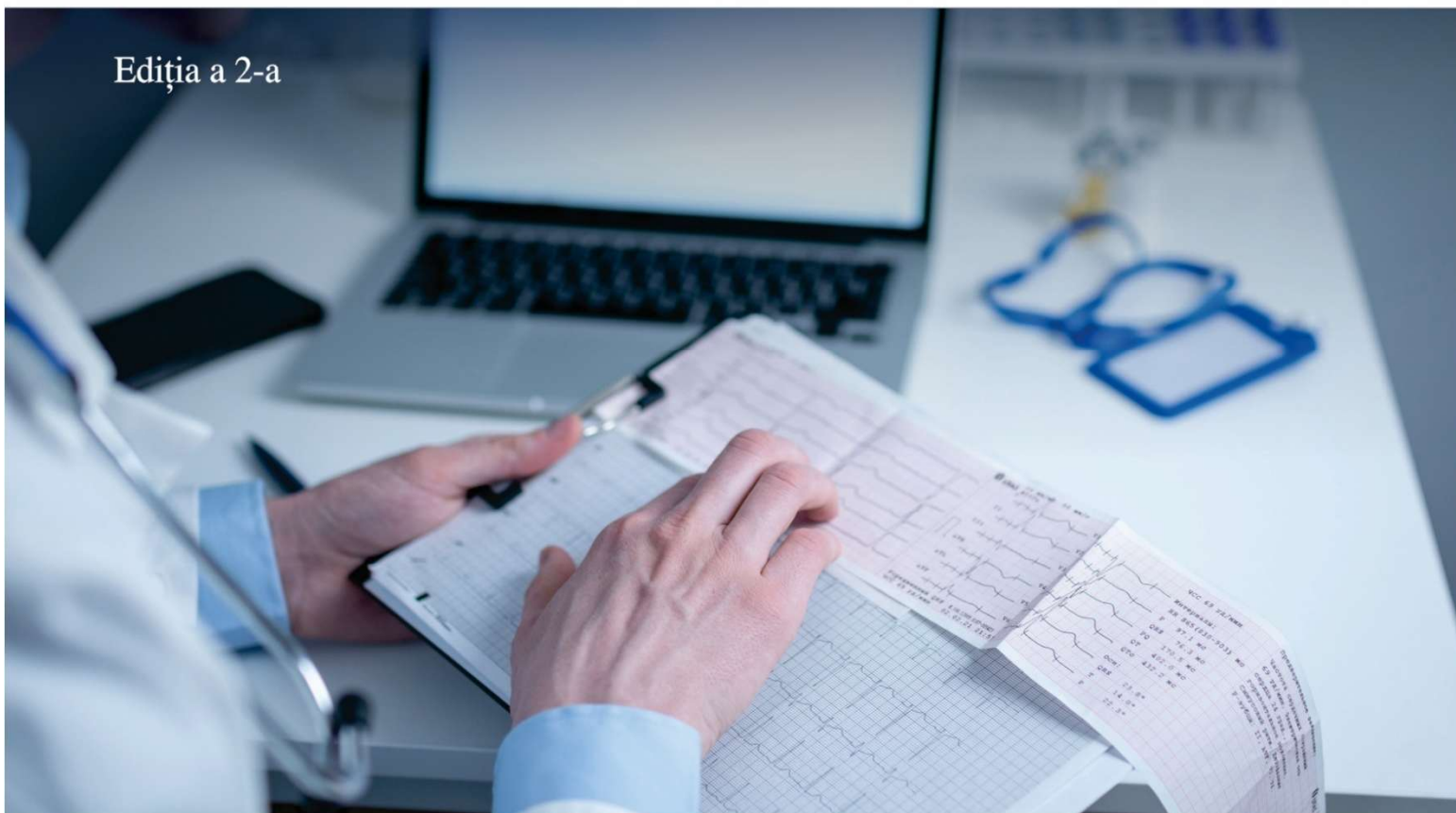




UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

ÎNDREPTAR PRACTIC DE FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ I

Ediția a 2-a



COORDONATORI

CLAUDIA BORZA

LAVINIA NOVEANU

DANINA M. MUNTEAN

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. I: 978-606-786-442-7

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 I, ediția a 2-a, 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 - unde a fost cazul - a unui raționament critic bazat pe algoritmi diagnostici ai maladiilor investigate, ambele esențiale în pregătirea studenților pentru practica clinică. Studiile de caz discutate și testele tip grilă ce încheie capitolele au scopul de a dezbate din punct de vedere fiziopatologic cele mai frecvente patologii 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).

Sperăm că acest material didactic actualizat va fi apreciat drept util în formarea gândirii medicale a studenților pe parcursul studiilor universitare.

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, având convingerea că un teren științific devine cu adevărat fertil atunci când autorii și cititorii se angajează într-un dialog constructiv.

Autorii

CUPRINS

1. EXPLORAREA REACȚIEI INFLAMATORII. MARKERII TUMORALI	4
2. EXPLORAREA RĂSPUNSULUI IMUN PATOLOGIC	16
3. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI RESPIRATOR	26
4. ELECTROCARDIOGRAMA PATOLOGICA. MODIFICARILE FRECVENȚEI SI ALE AXULUI ELECTRIC. ECG ÎN HIPERTROFIILE ATRIALE ȘI VENTRICULARE	37
5. ELECTROCARDIOGRAMA PATOLOGICA. BOALA CORONARIANĂ	47
6. ELECTROCARDIOGRAMA PATOLOGICA. ARITMIILE CARDIACE	58
7. ELECTROCARDIOGRAMA PATOLOGICA.TULBURĂRILE DE CONDUCERE. DEZECHILIBRELE ELECTROLITICE. MODIFICĂRI INDUSE DE MEDICAMENTE	66
8. EXPLORAREA ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ	74
9. EXPLORAREA ÎN AFECȚIUNILE VASCULARE	83
10. TESTAREA CARDIO-PULMONARĂ LA EFORT	91
11. BIOMARKERII SERICI ÎN AFECȚIUNILE CARDIOVASCULARE. EXPLORAREA DIAGNOSTICĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ	100
12. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC ..	110
13. EXPLORAREA PRINCIPALELOR AFECȚIUNI ENDOCRINE	122
14. RĂSPUNSURI STUDII DE CAZ ȘI ÎNTREBĂRI GRILĂ	136
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	141

1. EXPLORAREA REACȚIEI INFLAMATORII. MARKERII TUMORALI

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite testele care explorează reacția inflamatorie acută și cronică;
2. Interpreteze testele generale de inflamație în funcție de valoarea lor clinică;
3. Cunoască valoarea clinică a procalcitoninei în evaluarea severității unei infecții bacteriene sistemice;
4. Cunoască modificările de laborator cauzate de infecția cu virusul SARS-COV2;
5. Solicite și interpreteze semnificația clinică a nivelului crescut de markeri tumoralii corespunzător profilului oncologic în cancerele mamar, ovarian și de prostată.

I. EXPLORAREA REACȚIEI INFLAMATORII

- **Definiție:** reacția inflamatorie reprezintă răspunsul organismului la prezența unei agresiuni exogene sau endogene capabile să producă leziuni/distrucții celulare.
Există două forme majore cu etiopatogeneză și evoluție diferite: inflamația **acută** și **cronică**.
- **Clasificare:**
 - **Inflamația ACUTĂ** – **reacție de apărare tranzitorie** (zile, < 2 săptămâni) ce apare în:
 - **infecții:** bacterii, virusuri, fungi, paraziți
 - **leziuni tisulare:** posttraumatic/chirurgical
 - **necroze tisulare:** infarct miocardic acut, arsuri, degerături
 - **Inflamația CRONICĂ** – **proces patologic persistent** (> 2 săptămâni, luni/ani), prezent în grade variabile în **toate bolile cronice:**
 - **bolile reumatismale**
 - **bolile autoimune:** artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic (LES)
 - **bolile intestinale inflamatorii:** boala Crohn, colita ulcerativă
 - **bolile pulmonare:** astm, bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC)
 - **neoplazii**
 - **bolile neurodegenerative:** boala Alzheimer
 - **bolile cardiovasculare:** boala coronariană pe fond de ateroscleroză (ATS), hipertensiunea arterială (HTA), insuficiența cardiacă (IC)
 - **bolile metabolice:** obezitate, diabet zaharat tip 2
 - **boala cronică de rinichi (BCR)**

DE REȚINUT !

Bolile cronice cardio-metabolice, respiratorii, renale, neuro-degenerative, cancere, cunoscute generic sub denumirea de **boli netransmisibile** ("non-communicable diseases", NCD, lb. en.) sunt caracterizate prin prezența unei **inflamații PERSISTENTE de grad redus** ("low-grade chronic inflammation", lb. en.) **SISTEMICE, STERILE** și care agravează **declinul funcțional al populației vârstnice** (unde aceste maladii sunt cel mai frecvent întâlnite), de unde și termenul utilizat în literatură de "**INFLAMMAGING**".

INFLAMAȚIA ACUTĂ

- **Reacția de fază acută** – este răspunsul sistemic al organismului, indiferent de **etiologie** și de natura **localizată** sau **sistemică** a inflamației acute – care este diagnosticată:
 - **Paraclinic, prin modificarea testelor generale de inflamație:**
 - A. Leucograma
 - B. Reactanții de fază acută
 - C. Viteza de sedimentare a hematiilor
 - D. Electroforeza proteinelor serice
 - **Clinic, prin manifestări nespecifice:** febră, astenie, inapetență, mialgii etc.

Testele generale de inflamație:

A. LEUCOGRAMA

1. Numărul total de LEUCOCITE (Nr. L)

- **Valori NORMALE:**
 - adulți: 4 000 – 11 000 / μL (sau / mm^3)
- **Variații PATOLOGICE:** în reacția de fază acută apare creșterea numărului de leucocite sau leucocitoza.

2. Formula LEUCOCITARĂ

• Valori NORMALE (% din nr. leucocite):

Neutrofile (NE) = 50-70%
 Limfocite (LY) = 20-40%
 Monocite (MO) = 2-8%
 Eozinofile (EO) = 1-4%
 Bazofile (BA) < 1%

• Variații PATOLOGICE:

Leucocitoza este însoțită de:

- *neutrofilie* – în infecțiile **bacteriene ACUTE**
- *eozinofilie* – în infecțiile **parazitare** și **reacțiile alergice**
- *limfocitoză* ($\pm$ monocitoză) – în infecțiile **virale și bacteriene CRONICE**, excepție **maladia COVID-19** unde *leucocitoza* a fost asociată cu *limfopenie*

B. Reactanții de FAZĂ ACUTĂ

• Definiție: reactanții POZITIVI de fază acută cuprind totalitatea proteinelor a căror concentrație crește rapid în plasmă ca urmare a stimulării sintezei lor hepatice sub acțiunea citokinelor proinflamatorii: mai ales IL-6, dar și IL-1, IL-17 și TNF-alfa.

• Tipuri de reactanți de fază acută:

- **proteina C reactivă (PCR)**
- **fibrinogenul**
- **procalcitonina**: crește marcat mai ales în **infecțiile bacteriene sistemice**
- **amiloidul seric A**: crește marcat mai ales în **infecțiile virale** (inclusiv în COVID-19), unde PCR poate fi nedetectabilă. Pe termen lung, acumularea sa în țesuturi conduce la amiloidoză
- **inhibitorii proteazelor lizozomale**: α_1 -antitripsina, α_2 -macroglobulina
- **proteinele transportoare**: *haptoglobina* (pentru hemoglobină), *ceruloplasmina* (pentru cupru)
- **complementul seric**: *fracțiunea C3*
- **alte proteine**: *feritina* (sechestrează fierul la nivel celular pentru a preveni utilizarea lui de către bacterii), *hepcidina* (scade absorbția intestinală a fierului și scade exportul fierului de la nivelul macrofagelor și hepatocitelor în sânge, scăzând disponibilitatea acestuia pentru bacterii)

DE REȚINUT !

- **Principalii markeri ai reacției de fază acută** sunt: **proteina C reactivă**,

fibrinogenul, procalcitonina și amiloidul seric A.

- **Reactanții de fază acută care se dozează curent în practică** sunt: **proteina C reactivă și fibrinogenul.**
- În inflamația **ACUTĂ** – creșterea concentrației proteinelor de fază acută este **mare și corelată cu severitatea răspunsului inflamator.**
- În inflamația **CRONICĂ** – creșterea concentrației proteinelor de fază acută este mai mică și **NU poate fi corelată cu severitatea răspunsului inflamator.**

Observație !

Reactanții **NEGATIVI** de fază acută sunt proteine a căror concentrație **scade în cursul procesului inflamator acut**, ex.:

- **albumina** - sinteza hepatică scade deoarece aminoacizii sunt folosiți la creșterea sintezei reactanților pozitivi de fază acută (globuline)
- **transferina** - proteina transportoare a fierului, a cărei sinteză hepatică scade, având drept scop reducerea sideremiei și astfel, a disponibilității de fier pentru creșterea și proliferarea bacterian.

1. Proteina C reactivă (PCR)

- **Definiție:** proteină de fază acută descoperită în 1930 în serul pacienților cu pneumonie (pe baza capacității ei de a precipita *polizaharidul C* din capsula pneumococului (de unde denumirea *C-reactive protein* - *CRP*, lb. engl.). Este sintetizată, în principal, de către **hepatocite** ca răspuns la concentrațiile crescute de citokine pro-inflamatorii din:

- **inflamațiile ACUTE** induse de:

- **infecții bacteriene și fungice**
- **leziuni tisulare**: infarct miocardic acut, traumatisme, arsuri, pancreatită acută

- **inflamațiile CRONICE** din: *bolile autoimune, reumatismale, cardio-metabolice, neuro-degenerative, neoplazii*

▪ Roluri:

- **favorabile, în inflamația acută:**

- **favorizează fagocitoza** prin fixarea pe suprafața agenților patogeni și a celulelor moarte (necrotice sau apoptotice) acționând ca factor de *opsonizare*
- **activează complementul** cu potențarea lizei și fagocitozei acestora

- **previne procesele autoimune** prin fixarea și eliminarea celulelor self alterate
- **nefavorabile, în inflamația cronică:**
- **la nivelul pereților vasculari, agravează ATS** prin: i) *atragerea monocitelor circulante* la nivelul pereților vasculari cu transformarea lor macrofage (Mf), ii) *stimularea eliberării citokinelor proinflamatorii* și a *radicalilor liberi de oxigen* de către monocite/Mf cu oxidarea lipoproteinelor din clasa LDL – formarea LDLox și iii) *favorizarea fagocitozei LDL/LDLox* de către macrofage
- **la nivelul musculaturii scheletice, favorizează insulinorezistența** prin prevenirea acțiunii insulinei
- **Valori NORMALE:**
 - PCR < 5 mg/L
(limita superioară a detecției = 1000 mg/L)
- **Variații PATOLOGICE:**
 - a) **În infecțiile BACTERIENE acute:**
 - creșterea PCR este **marcată** > 100 mg/L (20-30 ori VN) și **rapidă**, la 4-6 ore de la debutul inflamației acute
 - scade **rapid**, în câteva zile odată cu rezoluția infecției bacteriene
 - concentrațiile măsurate în dinamică sunt utile pentru **monitorizarea răspunsului la tratamentul antimicrobian**
 - b) **În intervențiile chirurgicale – PCR este marker de monitorizare postoperatorie:**
 - *în cazurile necomplicate* – nivelul PCR atinge un maxim în primele 48-72 de ore și revine la normal până în ziua a 7-a postoperator
 - *în cazul complicațiilor postoperatorii* (ex, stare septică sau inflamație cronică) – nivelul PCR rămâne crescut postoperator
 - c) **În inflamațiile CRONICE și neoplazii –** creșterea PCR este **moderată**, între 10-100 mg/L
 - d) **În bolile cardio-metabolice asociate cu inflamație cronică „de grad redus”** numită și **inflamație metabolică** sau **meta-inflamație** creșterile sunt < 10 mg/L. De aceea, în cazul acestora se determină **proteina C reactivă înalt sensibilă (high-sensitivity C Reactive Protein, hs-CRP, lb. en.)** ale cărei valori normale sunt < 1 mg/L (limita superioară a detecției = 10 mg/L). Creșterile **hsCRP** sunt utilizate pentru estimarea

riscului cardiovascular (vezi Lab. Biomarkerii serici în afecțiunile cardiovasculare).

- **Valoare CLINICĂ:**
 - PCR este **cel mai UTIL marker inflamator nespecific**, fiind **SUPERIOR VSH-ului în INFLAMAȚIA ACUTĂ**, deoarece concentrația sa crește **precoce** și **NU este influențată de concentrația de globuline** și nici de **modificările eritrocitelor** (de număr, formă, dimensiuni ce modifică VSH)
 - PCR este utilă în **monitorizarea evoluției INFLAMAȚIEI CRONICE** și a **RĂSPUNSULUI LA TERAPIE** a bolilor reumatismale inflamatorii și autoimune; iar în cazul VN, se utilizează VSH
 - modificările PCR sunt **variabile în infecțiile acute VIRALE**, în funcție de etiologia și severitatea acestora deoarece interferonul (IFN) eliberat în infecțiile virale scade producția hepatică de PCR. **Suprainfecția bacteriană** în cazul tuturor infecțiilor virale **va induce creșterea marcată a PCR**, independent de patologia virală de fond.
 - în maladia **COVID-19** creșterile PCR **au constituit marker de severitate și evoluție nefavorabilă a bolii**.

2. Fibrinogenul

- **Definiție:** beta-globulină sintetizată în ficat
- **Roluri:**
 - **favorabile, în inflamația acută:** este precursorul fibrinei în procesul de coagulare și reactant de fază acută cu rol de prevenire a extinderii leziunii și de favorizare a proceselor reparatorii
 - **nefavorabile, în inflamația cronică:** valori **PERSISTENT crescute** ale fibrinogenului constituie un **FACTOR DE RISC INDEPENDENT** pentru boala coronariană aterosclerotică și pentru apariția complicațiilor acute cardio-vasculare
- **Valori NORMALE:** 200-400 mg/dL
- **Valoare CLINICĂ:**
 - creșterea fibrinogenului este **redușă** (2-3 ori VN) și **lentă**, în 24-48 ore de la debutul inflamației acute
 - scade **lent** după remisiunea inflamației acute, modificările sale fiind **paralele cu cele ale VSH**

- creșterile persistente sunt prezente în **bolile inflamatorii cronice**, fiind considerat un **marker de monitorizare** în **INFLAMAȚIA CRONICĂ**

3. Procalcitonina (PCT)

- **Definiție:** precursor al calcitoninei al cărui nivel seric crește în **infecțiile BACTERIENE severe**

- **Variații:**

În condiții **fiziologice**, PCT este precursorul calcitoninei (CT) fiind produsă de către celulele **endocrine** din glanda **tiroidă** (celulele C) și de cele **neuroendocrine** din **plămâni** (celulele K) și eliberată în circulație sub formă de calcitonină (CT) cu rol central în homeostazia calcică.

În condițiile **patologice** din **infecțiile BACTERIENE severe sistemice cu risc de SEPSIS**, sub acțiunea toxinelor bacteriene și a citokinelor proinflamatorii (IL-1, IL-6 și TNF- α), numeroase **celule non-endocrine** din **ficat**, **țesutul adipos**, **rinichi**, **mușchiul scheletic**, **leucocitele** **secretă PCT în circulație** (fără generare de CT):

- PCT devine detectabilă în **2-4 ore** de la debutul sepsisului (aparitia toxinelor bacteriene în circulație) și atinge valoarea maximă după **cca. 1 zi**
- nivelul seric al PCT revine în limitele normale la **1-2 zile** de la dispariția toxinelor din circulația sistemică (controlul infecției prin antibioterapie).

DE REȚINUT !

PCT este **normală** în **infecțiile virale** (IFN scade producția de PCT) și în **bolile inflamatorii cronice** (inflamație de grad redus, sterilă).

- **Valori NORMALE:** **< 0,05 μ g/L (ng/mL)**

- **Variații PATOLOGICE:**

Indică riscul/severitatea **infecției bacteriene**, cel mai frecvent a **tractului respirator sau urinar**:

- **< 0,5 μ g/L** – **fără** infecție bacteriană
- **0,5 – 2 μ g/L** – infecție **moderată**
- **> 2 μ g/L** – infecție **severă**
- **> 10 μ g/L** – infecție **foarte severă** și **risc de șoc septic**

- **Valoare CLINICĂ:**

- Dg. diferențial al **inflamațiilor sistemice severe** de natură **infecțioasă bacteriană vs. non-infecțioasă** (nivel normal al PCT)
- Monitorizarea pacienților în scopul **detectării precoce** a riscului unei **complicații infecțioase sistemice**:

- post-intervenții chirurgicale prelungite
- în caz de politraumatisme
- după transplantul de organ
- în cursul tratamentului imunosupresor

- Permite **ghidarea duratei tratamentului antibiotic antimicrobian**: scăderea valorilor sub **0,5 μ g/L** recomandă oprirea antibioterapiei.

Observație !

Valori crescute ale PCT în **absența unei infecții bacteriene** se pot întâlni în: arsuri severe, cancere avansate, boli autoimune active, boala cronică de rinichi avansată cu indicație de dializă.

C. Viteza de sedimentare a HEMATIILOR

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

- **Factorii DETERMINANȚI:**

- a. **Numărul de hematii** – scăderea masei eritrocitare în **anemii** accelerează sedimentarea hematiilor (favorizează dispunerea lor în „fișicuri”) $\Rightarrow \uparrow$ **VSH**
- b. **Concentrația de proteine** – creșterea în ser a diferitelor clase de **globuline** în **inflamația acută și cronică**, favorizează sedimentarea hematiilor $\Rightarrow \uparrow$ **VSH**
- c. **Concentrația de fibrinogen** – creșterea în plasmă a fibrinogenului în **inflamația cronică**, accelerează sedimentarea hematiilor $\Rightarrow \uparrow$ **VSH**

- **Valori NORMALE:**

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

cu variații dependente de vârstă (crește ușor cu vârsta) și sex (valori ușor crescute la femei):

- **Variații PATOLOGICE:**

- crește la **24-48 de ore** de la **debutul inflamației ACUTE** (este normal în prima zi)
- scade în **4-6 zile** odată cu rezoluția inflamației acute
- crește **persistent** în **inflamația CRONICĂ** și **neoplasme**

- **Valoare CLINICĂ:**

- **test screening nespecific** pentru identificarea **INFLAMAȚIEI ACUTE** din **infecțiile bacteriene** și **bolile autoimune acutizate**
- **test inflamator nespecific** pentru monitorizarea evoluției **INFLAMAȚIEI**

CRONICE și a RĂSPUNSULUI LA TERAPIA antiinflamatorie din bolile reumatismale inflamatorii și autoimune, fiind utilizat atunci când PCR este normală sau doar ușor crescută.

DE REȚINUT !

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

D. Electroforeza PROTEINELOR SERICE

- **Principiu:** în prezența unui **proces inflamator** crește sinteza hepatică de proteine (reactanți de fază acută) care migrează electroforetic cu fracțiunea **α - și γ -globulinelor**. Creșterea se asociază, de regulă, **cu scăderea sintezei de albumine (hipoalbuminemie)**, ceea ce va determina **modificarea procentului fracțiunilor proteice plasmatică**, condiție denumită **disproteinemie**, proteinemia totală fiind în limite normale: 6,7-8,4 g/dL.

• Valori NORMALE:

- albumine: 50-60%
- α_1 -globuline: 3-6%
- α_2 -globuline: 7-10%
- β -globuline: 11-14%
- γ -globuline: 15-23%

• Variații PATOLOGICE:

- **Disproteinemia din inflamația ACUTĂ** este definită prin:
 - **scăderea albuminelor**
 - **creșterea α_1 - și α_2 -globulinelor** - pe seama creșterea sintezei hepatice a proteinelor de fază acută
- **Disproteinemia din inflamația CRONICĂ** este definită prin:
 - **scăderea albuminelor**
 - creșterea α_1 - și α_2 -globulinelor - dacă persistă creșterea sintezei proteinelor de fază acută
 - **creșterea γ -globulinelor** - prin creșterea producției tuturor claselor de imunoglobuline (condiție cunoscută sub numele de gamapatie policlonală).

Modificările de laborator asociate inflamației din maladia COVID-19

COVID-19 (abreviere a *Coronavirus Disease 2019*) este cea mai severă maladie cu caracter pandemic determinată inițial de coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2), tulpină ce a fost depistată la om prima dată în China în decembrie 2019.

Boala îmbracă forme clinice variabile, în care infecția a fost asociată:

- i) în **formele acute MEDII**, cu **inflamație sistemică**
- ii) în **formele acute SEVERE**, cu **hiper-inflamație și „furtuna citokinică”**, caracterizate prin eliberarea masivă în circulație a citokinelor proinflamatorii (IL-6 și IL-1) care contribuie la **disfuncția endotelială sistemică (endotelita)** și sunt ținta terapiei cu anticorpi monoclonali (anti-IL-6 – *Tocilizumab* și *Sarilumab*, anti-IL-1 – *Anakinra* și *Canakinumab*)
- iii) în **formele CRONICE**, așa-numitul „**long COVID**”, cu **inflamație cronică de grad redus**,

disfuncția persistentă a sistemului imun cu riscul creșterii producției de auto-anticorpi și agravarea fenomenului de „inflammageing”.

Modificările testelor generale de inflamație și ale hemoleucogramei în formele **acute** de COVID-19 constau în:

- **creșterea PCR**, dar valorile **NU se corelează** cu creșterea IL-1 și IL-6
- **creșterea fibrinogenului**, dar posibil, scăderea în faza avansată a formelor cu evoluție letală
- **creșterea procalcitoninei**
- **leucocitoză cu limfopenie**
- **trombocite normale/crescute inițial – și risc protrombotic și scăzute tardiv – trombocitopenia fiind factor de prognostic infaust.**

II. MARKERII TUMORALI

- **Definiție:** orice macromoleculă a cărei *prezență sau creștere a concentrației în organism* are legătură cu prezența bolii canceroase.
- **Caracteristici:**
 - sunt produși de **celulele tumorale** sau de **celulele „non-tumorale”** ale gazdei stimulate de boala malignă
 - în cazul unui proces tumoral, nivelul markerului crește în:
 - *ser, urină sau alte lichide ale organismului* (markeri umorali)
 - *țesutul de origine* (markeri tisulari)
 - creșteri ale concentrației unor markeri tumorali pot fi întâlnite și în *afecțiuni benigne* (tumori benigne, procese inflamatorii cronice), motiv pentru care un rezultat pozitiv trebuie **întotdeauna coroborat cu examenul clinic și biopsia**
 - creșteri ale unui anumit marker tumoral pot fi întâlnite în **mai multe tipuri de cancere**
 - nivelul seric al markerilor tumorali este influențat de numeroși factori:
 - *numărul total de celule producătoare*
 - *extinderea țesutului tumoral*
 - *rata de sinteză și de eliberare a markerilor tumorali*
 - *tipul „non-secretor” al tumorii (exprimă markerul, dar nu îl eliberează)*
 - *gradul de vascularizație al tumorii*
- **Clasificare:** după originea și structura biochimică se descriu mai multe clase de markeri tumorali (Tab.1).

Tabelul 1. Principalele clase de MARKERI TUMORALI.

Clasa	Exemple de markeri TUMORALI
1. Antigene oncofetale	AFP (alfa-fetoproteina) CEA (antigenul carcinoembrionar)
2. Antigene asociate tumorilor (CA)	CA125, CA19-9, CA15-3
3. Proteine tisulare tumorale	HE4 (proteina epididimală umană 4)
4. Enzime și izoenzime	PSA (antigenul specific prostatic)
5. Hormoni și precursori	Calcitonina Tiroglobulina

- **Caracteristicile unui marker tumoral IDEAL:**
 - specificitate tumorală crescută (nedetectabil în afecțiuni benigne sau la subiecți sănătoși)
 - sensibilitate tumorală crescută (detectabil și în prezența unui nr. mic de celule tumorale)
 - specificitate de organ
 - o bună valoare predictivă pozitivă (prezența tumorii maligne la subiecții cu rezultate pozitive)
 - o bună valoare predictivă negativă (absența tumorii maligne la subiecții cu rezultate negative)
 - o bună corelație cu stadiul bolii și mărimea masei tumorale (stadializare)
 - o bună valoare prognostică
 - utilitate clinică în monitorizarea terapiei
 - utilitate clinică în depistarea precoce a metastazelor și recidivelor
 - determinare printr-o metodă cost-eficientă

DE REȚINUT!

Niciunul dintre markerii tumorali aflați în uz **NU îndeplinește criteriile unui marker ideal**. Din acest motiv, este indicată utilizarea **profilului oncologic**, respectiv a **determinărilor combinate de markeri** (Tab. 2) care permit:

- *diagnosticul precoce*
- *stadializarea clinică*
- *monitorizarea tratamentului*
- *detectarea precoce a recidivelor sau a metastazelor*
- *stabilirea prognosticului bolii*

Tabelul 2. Markerii tumorali utilizați în PROFILUL ONCOLOGIC al diferitelor tipuri de CANCERE.

Profil ONCOLOGIC	Markeri de PRIMĂ LINIE
Cancer HEPATIC	AFP, CEA
Cancer OVARIAN	CA 125, HE4 (Scorul ROMA)

Cancer MAMAR	CA 15-3, CEA
Cancer GASTRIC	CA 19-9, CEA, CA 72-4
Cancer PANCREATIC	CA 19-9, CEA
Cancer COLORECTAL	CA 19-9, CEA
Cancer TIROIDIAN	Calcitonina, Tireoglobulina, CEA
Cancer de PROSTATĂ	PSA total, PSA liber

AFP - alfa-fetoproteina; CEA - antigenul carcino-embriionar; CA – antigene asociate cancerului; HE4 - proteina epididimală umană 4; PSA - antigenul specific prostatic

• Indicații și utilitate CLINICĂ:

- **Test SCREENING** – este testul care evaluează posibilitatea existenței tumorilor maligne în grupurile cu risc crescut la *pacienții asimptomatici, dar cu istoric de afecțiune malignă în familie*. Testele screening nu au valoare diagnostică definitivă ci stabilesc necesitatea explorării suplimentare a pacientului în vederea confirmării/infirării patologiei maligne. În general, markerii tumorali NU sunt utilizați pentru screening-ul pacienților, dar **FAC EXCEPȚIE**:

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

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

- **AFP la pacienți cu ciroză hepatică**, împreună cu *ecografia abdominală*, pentru depistarea *cancerului hepatic*
- **AFP și β -HCG la pacienții cu tumoră gonadală**, împreună cu *ecografia testiculară*, pentru depistarea *cancerului testicular*
- **PSA la pacienții > 50 ani cu adenom de prostată**, împreună cu *tușeul rectal și ecografia transrectală*, pentru depistarea *cancerului de prostată*
- **CA125 și HE4 (Scorul ROMA) la paciențele cu masă tumorală pelvină**,

împreună cu tușeul vaginal și ecografia transvaginală, pentru depistarea *cancerului ovarian*

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

- **Monitorizarea răspunsului la tratament** – este cea mai **importantă utilitate clinică** a markerilor tumorali (Fig. 2). Normalizarea postterapeutică a nivelului de bază semnifică *eradicarea/remisiunea tumorii*, iar lipsa/scăderea prea mică a nivelului de bază semnifică:

- *rezeecție tumorală incompletă*
- *rezistență la chimio- sau radioterapie*
- *existența metastazelor (preterapeutic)*

- **Detecția precoce a metastazării și recurenței tumorale**

- determinarea repetată a markerilor tumorali este o **formă importantă, neinvazivă, de monitorizare postterapeutică**
- creșterea recurentă (după o prealabilă normalizare) a concentrației markerilor tumorali este foarte sugestivă pentru **metastazare/recidivă**.

Algoritmul utilizării în practica clinică a markerilor tumorali este prezentat în Fig. 1.

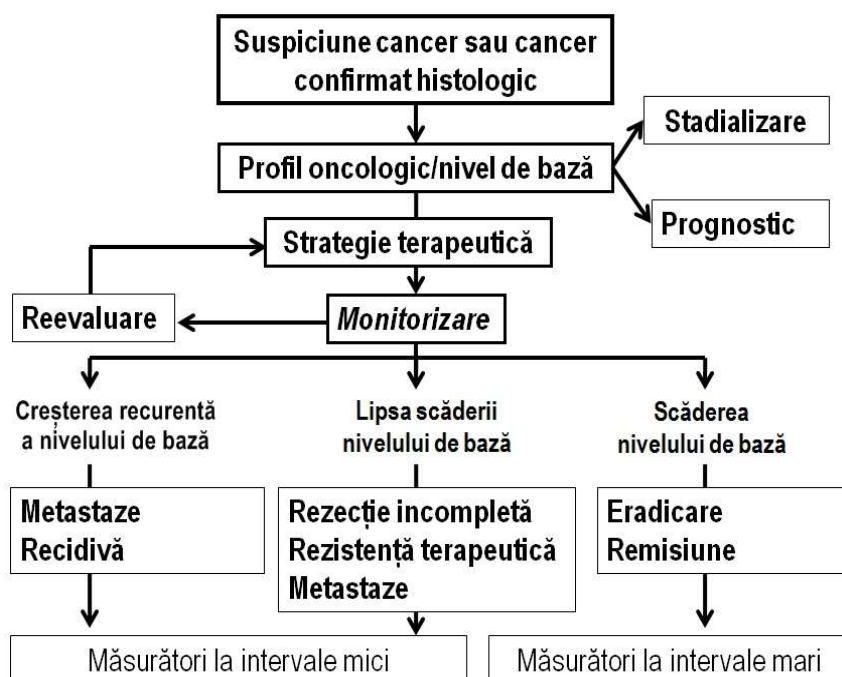


Figura 1. Algoritm de UTILIZARE CLINICĂ a markerilor tumorali.

A. Profilul oncologic în CANCERUL MAMAR

Tabelul 3. Markerii tumorali principali în CANCERUL MAMAR.

Marker	Screening	Diagnostic precoce	Monitorizare tratament	Detectarea metastaze	Detectare recidivă	Prognostic
CA15-3	-	-	+	+	+	-
CEA	-	-	+	-	+	+

DE REȚINUT!

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

B. Profilul oncologic în CANCERUL OVARIAN

Tabelul 4. Markerii tumorali principali în cancerul OVARIAN.

Marker	Screening	Diagnostic precoce	Monitorizare tratament	Detectarea metastaze	Detectare recidivă	Prognostic
CA125	-	+	+	+	+	+
HE4	-	+	-	-	-	-
CEA	-	-	+	-	+	+

DE REȚINUT!

- NU se recomandă utilizarea CA125 pentru screening.
- Diagnosticul este **format pe baza ecografiei transvaginale** și este **confirmat prin biopsie**.
- Determinarea combinată **CA125 + HE4** se utilizează pentru calcularea **scorului ROMA** (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) ce permite stratificarea riscului de cc. ovarian la femeile cu tumoră pelvină (Tab. 5).

Tabelul 5. Interpretarea scorului ROMA la femeile cu TUMORĂ PELVINĂ.

Perioadă	Risc CRESCUT	Risc SCAZUT
Premenopauză	Scor $\geq 11,4\%$	Scor $< 11,4\%$
Postmenopauză	Scor $\geq 29,9\%$	Scor $< 29,9\%$

C. Profilul oncologic în CANCERUL DE PROSTATĂ

Tabelul 6. Markerul tumoral în cancerul de PROSTATĂ.

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

DE REȚINUT !

- Diagnosticul este **format** pe baza **PSA**, a **tușeului rectal** și a **investigației imagistice** și este **confirmat prin biopsie**.
- PSA total cuprinde:** fracțiunea fixată pe α 1-antichimotripsină (PSA-ACT) și fracțiunea liberă (free-PSA). În cancerul de prostată, celulele maligne produc excesiv PSA fixat cu creșterea PSA total, în timp ce în adenomul de prostată, celulele benigne produc mai mult PSA liber.

a. PSA total:

- se determină la **bărbați > 50 de ani** și se interpretează **combinat cu tușeul rectal și o investigație imagistică, actual cel mai frecvent, RMN multiparametrică**
- se interpretează conform Tab.7.
- valori ale **PSA > 10 ng/mL indică riscul cancerului de prostată** și obligativitatea biopsiei prostatice (momentul efectuării se decide în funcție de volumul tumoral și rezultatul RMN multiparametrice)

Tabelul 7. Interpretarea valorilor PSA total.

Vârstă	Valoare NORMALĂ
< 40 ani	$\leq 1,4$ ng/mL
40-50 ani	≤ 2 ng/mL
50-60 ani	$\leq 3,1$ ng/mL
60-70 ani	$\leq 4,1$ ng/mL
> 70 ani	$\leq 4,4$ ng/mL

Nivel de risc	Valoare PSA
Scăzut	≤ 10 ng/mL
Intermediar	11-20 ng/mL
Ridicat	> 20 ng/mL

b. PSA liber:

- se determină **din același ser** cu PSA total dacă **PSA total = 4-10 ng/mL** („zona gri” de diagnostic) la **determinări repetate**
- se interpretează sub forma **raportului PSA liber/PSA total** a cărui valoare normală este **> 25%**.
- un raport PSA liber/PSA total **< 10%** indică suspiciunea unui cancer de prostată și **impune biopsia prostatică**
- În practică, unii specialiști **recomandă** biopsia prostatică la valori ale raportului PSA liber/PSA total **< 25%**, dependent de volumul tumorii și rezultatul RMN multiparametrice.

Observație!

PSA **nu este specific** pentru cancerul de prostată, valori crescute fiind întâlnite și în alte condiții (adenomul de prostată, prostatita acută sau cronică, infarctul prostatic). La polul opus, cca. 25% din cazurile de cancer de prostată pot prezenta valori normale ale PSA în momentul diagnosticului.

Rezultatele cercetărilor în domeniul oncologiei au arătat că aprox. 5-10% dintre cancerurile de sân, 10-15% dintre cancerurile de ovar la femei și

respectiv, cca. 10% din cancerurile de prostată la bărbați sunt **ereditare**, pacienții prezentând mutații ale genelor ce codifică proteine / factori de transcripție cu rol de supresie tumorală prin repararea ADN-ului și prevenirea proliferării celulare necontrolate.

În **cancerul de sân, cel mai frecvent studiat** au fost **mutațiile genelor BRCA1 și BRCA2 (BRCA1 și BRCA2 cancer gene)**; în rândul populației cu predispoziție genetică - purtătoare ale acestor mutații (dar și a altora) - crește semnificativ riscul dezvoltării unor forme agresive de boală, cu metastazare precoce. În cazul antecedentelor personale sau familiale de cancer de sân și ovarian (mai ales cu debut la vârste tinere), testarea genetică pentru genele **BRCA1 și BRCA2** este obligatorie, iar persoanele detectate pozitiv sunt supuse ulterior unui screening personalizat (panel de testări genetice), cu rol de monitorizare și/sau ghidare a terapiei.

În cazul **cancerului de prostată** testarea genetică este **obligatorie** în cazul: **istoricului familial pozitiv al bolii în forma sa metastatică** sau în **formele cu debut la vârste tinere**.

STUDIU DE CAZ I

Un pacient diabetic, în vârstă de 77 de ani, dezvoltă în 48 de ore de la internare febră înaltă ($39,8^{\circ}\text{C}$), frison, junghi toracic drept și tuse cu expectorație „ruginie” și o stare generală alterată care se agravează progresiv. Pe radiografia toracică este identificată o opacitate pulmonară lobară dreaptă, omogenă și bine delimitată.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări:

Număr total de leucocite = 18 000/ μL

Formula leucocitară: NE = 88%, EO = 1%, BA = 1%, LY = 8%, MO = 2%

Proteina C reactivă = 158 mg/L

VSH = 120 mm/h

Fibrinogen = 390 mg/dL

ELFO: albumine = 40%, α 1-globuline = 14%, α 2-globuline = 20%, β -globuline = 11%, γ -globuline = 15%

Procalcitonina = 30 $\mu\text{g/L}$

***1. Care este semnificația valorilor numărului total de leucocite și ale formulei leucocitare în cazul dat?**

- A. Valorile obținute se încadrează în limite normale
- B. Pacientul prezintă o infecție virală acută
- C. Pacientul prezintă o infecție bacteriană acută
- D. Pacientul prezintă o infecție bacteriană cronică
- E. Valorile obținute necesită repetare pentru stabilirea diagnosticului

***2. Care dintre următoarele sunt adevărate despre proteina C reactivă în cazul dat?**

- A. Este un marker inflamator nespecific, dar care crește semnificativ în infecția virală acută
- B. Are o creștere moderată, prezentă și în inflamațiile cronice
- C. Indică prezența riscului cardiovascular crescut la pacientul diabetic
- D. Este markerul inflamator de apreciere a riscului de progresiune a bolii spre șocul septic
- E. Este un marker de inflamație acută cu o valoare clinică superioară VSH-ului

***3. Care dintre următoarele afirmații este adevărată despre electroforeză în cazul dat?**

- A. Hiperalbuminemia confirmă existența inflamației acute
- B. Valoarea alfa 1-globulinelor confirmă existența inflamației cronice
- C. Valoarea alfa2-globulinelor confirmă existența inflamației acute
- D. Valoarea beta-globulinelor confirmă existența inflamației acute
- E. Hiperalbuminemia confirmă existența inflamației cronice

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

- A. Pentru etiologia virală a inflamației pledează valoarea procalcitoninei
- B. Pentru riscul de boală coronariană aterosclerotică accelerată pledează valorile fibrinogenului
- C. Pentru riscul evoluției spre șoc septic pledează valorile procalcitoninei
- D. Prezența inflamației acute este indicată de creșterea gama-globulinelor
- E. Este necesară determinarea IL-1 și IL-6 pentru ghidarea tratamentului

***5. Care din parametrii de laborator determinați poate fi considerat, în cazul dat, drept *cel mai important marker* de ghidare a duratei tratamentului antibiotic?**

- A. Numărul total de leucocite
- B. Neutrofilia în formula leucocitară
- C. VSH-ul
- D. Fibrinogenul
- E. Procalcitonina

STUDIU DE CAZ II

Un bărbat în vârstă de 52 ani, hipertensiv, acuză tulburări de micțiune (micțiuni dese, cu jet urinar slab și întrerupt și nicturie), debutate în urmă cu 6 luni și agravate în ultima lună. Pacientul s-a prezentat la medicul urolog de 2 ori în acest interval de timp și cu tușeul rectal nu a relevat modificări patologice. La prima vizită, PSA total a fost 4 ng/mL, iar la cea de-a 2-a, PSA total - 6 ng/mL. Din istoricul pacientului este de reținut faptul că bunicul a decedat la 60 de ani cu cancer de prostată metastazat.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Leucograma:

Nr. L = 9 200/ μ L

NE = 61%

LY = 33%

EO = 1,5%

MO = 4%

BA = 0,5%

PCR = 14 mg/L

ELFO:

Albumine: 40%

α_1 -globuline: 9%

α_2 -globuline: 13%

β -globuline: 11%

γ -globuline: 27%

PSA actual = 9 ng/mL

Întrebarea 1

Ce tip de inflamație prezintă pacientul?

.....

.....

Întrebarea 2

Ce suspicionați în cazul acestui pacient?

.....

.....

Întrebarea 3

Având în vedere valorile PSA, ce investigație suplimentară este utilă pentru orientarea diagnosticului?

.....

.....

Întrebarea 4

Care este investigația obligatorie pentru diagnosticul de certitudine?

.....

.....

Întrebarea 5

Având în vedere antecedentele heredo-colaterale ale pacientului, ce recomandați?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

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

- A. Crește după 4-6 ore de la declanșarea inflamației acute
- B. Depinde de numărul de leucocite
- C. Este un test inflamator nespecific
- D. Este un test inflamator specific pentru infecțiile virale
- E. Este un test cu valoare clinică pentru monitorizarea tratamentului antimicrobian

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

- A. Este o proteină de fază acută produsă de rinichi
- B. Depinde de raportul albumine/globuline serice
- C. Este influențată de numărul de eritrocite
- D. Este un marker de monitorizare post-intervenții chirurgicale
- E. Este un marker de inflamație acută inferior VSH-ului

3. Care dintre următoarele sunt teste generale de inflamație utilizate pentru monitorizarea evoluției reumatismelor inflamatorii cronice?

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

4. Selectați afirmațiile corecte referitoare la fibrinogen:

- A. Este un test cu valoare clinică în inflamația acută
- B. Este un test cu valoare clinică în inflamația cronică
- C. Creșterea sa este paralelă cu creșterea VSH
- D. Este un test de monitorizare postoperatorie
- E. Este un marker al riscului crescut de infecție bacteriană sistemică

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

- A. Albuminele
- B. α 1-globulinele
- C. α 2-globulinele
- D. β -globulinele
- E. γ -globulinele

*6. Procalcitonina:

- A. Este produsă de celulele C ale glandei tiroide în condiții patologice
- B. Valorile crescute indică risc crescut de infecție bacteriană sistemică
- C. Este marker-ul infecțiilor virale severe
- D. Scade în șocul septic
- E. Crește în inflamația cronică sterilă de grad redus

7. Investigațiile de laborator în infecția acută cu virusul SARS-CoV2 relevă:

- A. Limfocitoză
- B. Scăderea procalcitoninei
- C. Trombocitopenie în formele severe
- D. Scăderea PCR
- E. Limfopenie

8. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate:

- A. În infecțiile virale este prezentă leucocitoza cu neutrofilie
- B. În formele cronice ale COVID-19 (long COVID) apare disfuncția sistemului imun și riscul producerii de autoanticorpi
- C. În cazul complicațiilor postoperatorii nivelul proteinei C reactive rămâne crescut
- D. În formele acute severe ale COVID-19 se asociază hiperinflamația cu furtuna citokinică
- E. Nivelul seric al PCR depinde de concentrația globulinelor și de modificările eritrocitelor

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

- A. CA15-3 + CEA
- B. CA125 + HE4
- C. PSA total + PSA liber
- D. Calcitonină și tiroglobulină
- E. AFP + CEA

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

- A. CA19-9
- B. AFP
- C. CA15-3
- D. CA125
- E. CEA

2. EXPLORAREA RĂSPUNSULUI IMUN PATOLOGIC

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze principalele teste de explorare a reacției anafilactice;
2. Solicite și interpreteze principalele teste de explorare a reacției citotoxice;
3. Solicite și interpreteze principalele teste de explorare a reacției mediate prin complexe imune;
4. Solicite și interpreteze principalele teste de explorare a reacției mediate celular;
5. Solicite și interpreteze cele mai importante teste necesare pentru diagnosticul de laborator al principalelor boli autoimune: lupusul eritematos sistemic (LES) și artrita reumatoidă (AR);
6. Solicite și interpreteze principalele teste necesare pentru diagnosticul de laborator al infecției cu SARS-Cov2.

- **Definiție:** răspunsul imun (RI) excesiv prin:
 - creșterea marcată a intensității și/sau duratei activării mecanismelor implicate în apărarea specifică a organismului față de **antigeni străini** în cazul **reacțiilor de hipersensibilitate (HS)**
 - orientarea răspunsului imun împotriva unor **antigeni proprii („self”)** în cazul **bolilor autoimune**

I. EXPLORAREA REACȚIILOR DE HIPERSENSIBILITATE

- **Definiție:** inducerea de către antigenii străini („non-self”, exogeni) a creșterii excesive a intensității și/sau duratei răspunsului imun:
 - **umoral** – mediat de limfocitele B
 - **celular** – mediat de limfocitele T citotoxice
- **Clasificare:** după mecanismul de producere a leziunilor tisulare au fost descrise **4 tipuri de reacții de hipersensibilitate (HS)** - clasificarea Gell & Coombs (1963):
 - **Tipul I:** Reacția anafilactică
 - **Tipul II:** Reacția citotoxică
 - **Tipul III:** HS mediată de complexe imune
 - **Tipul IV:** Reacția mediată celular
- **Caracteristici:**
 - primele 3 tipuri aparțin de **HS de tip imediat** - se declanșează în minute-ore după expunerea la antigenul sensibilizant și sunt mediate de un **RI umoral** exagerat.
 - cel de-al 4-lea tip este cunoscut sub numele de **HS de tip întârziat** – se declanșează după o perioadă de latență de 48-72 ore de

la expunerea la antigenul sensibilizant și este mediată de un **RI celular** exagerat.

A. HS de tip I: Reacția ANAFILACTICĂ

- **Definiție:** reacția de HS mediată de **anticorpi (Ac) din clasa IgE** ca răspuns la acțiunea unor **antigeni (Ag)** numiți **alergenii** și caracterizată prin degranulare mastocitară
- Alergenii pot fi introduși în organism pe 4 căi:
 - **inhalatorie:** polen, praf de casă (conține acarieni), mușegai, produse animale (păr, pene, salivă, urină), substanțe chimice (spray-uri de cameră, bețișoare parfumate) etc.
 - **digestivă:** ouă, lapte, alune/arahide, migdale, crustacee și fructe de mare, piersici, căpșuni, medicamente (antibiotice) etc.
 - **injectabilă:** înțepături de insecte, medicamente etc.
 - **dermică:** substanțe chimice (cosmetice), produse animale etc.
- Apare la persoane **atopice** care prezintă **predispoziția ereditară pentru manifestări alergice**
- **Forme CLINICE:** în funcție de locul desfășurării reacției alergice distingem **2 forme**:
 - **Forme locale** - la nivel tisular:
 - Rinita alergică
 - Astmul bronșic alergic sau extrinsec
 - Dermatita atopică (eczema)
 - Gastro-enterita alergică
 - **Forme sistemice** - la nivel intravascular:
 - Angioedemul – edem subcutanat (palpebral, la nivelul buzelor, etc.)
 - Urticaria
 - Șocul anafilactic – colaps vascular, risc de deces prin edem glotic cu asfixie - este o urgență medicală !

- **Teste de EXPLORARE:**

1. Teste multialergenice (testul Phadiatop și Phadiatop Infant)
2. Dozarea IgE totale în ser
3. Determinarea IgE specifice în ser
4. Teste cutanate de tip înțepătură ("Prick-Tests")
5. Teste de provocare specifice
6. Formula leucocitară: *eozinofilie* (poate lipsi la $\geq 1/3$ din cazuri)

a) Teste MULTIALERGENICE – testul Phadiatop și Phadiatop Infant

- **Definiție:** tehnică de dozare a IgE serice îndreptate împotriva unui amestec echilibrat de alergeni (inhalatori și alimentari) relevanți pentru vârsta pacientului
- **Valoare CLINICĂ:** test **screening** pentru diagnosticul **atopiei** (predispoziția organismului pentru declanșarea reacției anafilactice) (Fig.1):
 - un rezultat *pozitiv* indică **prezența atopiei** și impune efectuarea testelor cutanate de tip înțepătură și determinarea IgE specifice pentru *alergeni obișnuți* (alergia tipică)
 - un rezultat *negativ* indică faptul că simptomele clinice sunt produse de *alergeni neobișnuți* (alergia atipică) **sau** faptul că acestea **NU se datorează alergiei**, respectiv **absența atopiei**

2. Dozarea IgE TOTALE din SER

- **Indicație:** teste multialergen **NEGATIVE**
- **Valori NORMALE:** IgE totale < 100 UI/mL
- **Valoare CLINICĂ:** un nivel al IgE totale > 150 UI/mL este sugestiv pentru prezența atopiei respectiv, a **predispoziției pentru afecțiuni alergice**.
IgE totale pot fi crescute în absența atopiei, în cazul *parazitozelor* și la *fumători*.
Pe de altă parte, IgE totale sunt normale la 20-30% din pacienții cu alergie documentată.

3. Dozarea IgE SPECIFICE în SER

- **Indicație:** teste multialergen **POZITIVE**
 - copii cu *istoric familial pozitiv* de afecțiuni alergice
 - copii și *adulți suspectați* de afecțiuni alergice
- **Valoare NORMALĂ:** < 0,35 UI/mL
- **Valoare CLINICĂ:**

- **Diagnostică** – identificarea **alergenului responsabil** de reacția anafilactică de tip: *astm bronșic, dermatită atopică, angioedem*
- **Prognostică** – prezența în primul an de viață de IgE specifice față de *alergeni alimentari* și *de contact* se asociază cu un risc crescut de sensibilizare față de alergeni inhalatori cu dezvoltarea astmului alergic în copilărie (7-10 ani)

4. Teste cutanate de tip înțepătură – „Prick-tests”

- **Definiție:** teste care evidențiază prezența IgE specifice la nivelul **mastocitelor cutanate** prin expunerea acestora la alergenul suspectat
- **Principiu:** alergenul este introdus în **epiderm**, la nivelul feței interne a antebrațului, prin înțeparea pielii cu un ac foarte fin pe care există o picătură din soluția de alergen diluată
- **Interpretare:** testul este pozitiv dacă **după 15 min** la locul înțepăturii apare o **papulă** a cărei diametru este > 3 mm

DE REȚINUT !

Prick-testarea se efectuează numai după **întreruperea, cu 48 de ore înainte**, a oricărui **tratament antialergic**.

- **Valoare CLINICĂ:**

- **confirmarea atopiei și identificarea alergenului responsabil** de simptomatologie / reacția anafilactică
- pentru majoritatea alergenilor există o bună corelație între diametrul papulei și nivelul IgE specifice din ser

5. Testele de provocare SPECIFICE

- **Definiție:** teste care evidențiază prezența IgE specifice la nivelul **mastocitelor din mucoase** prin expunerea acestora la alergenul suspectat.
- **Tipuri:**
 - **Nazal** pentru diagnosticul rinitei alergice
 - **Bronșic** pentru diagnosticul astmului bronșic alergic sau extrinsec
 - **Conjunctival** pentru diagnosticul conjunctivitei alergice
- **Valoarea CLINICĂ:** testele sunt utile în cazul suspiciunii de **alergie profesională**.
Algoritmul de diagnostic al reacției de HS de tip I este prezentat în Fig. 1.

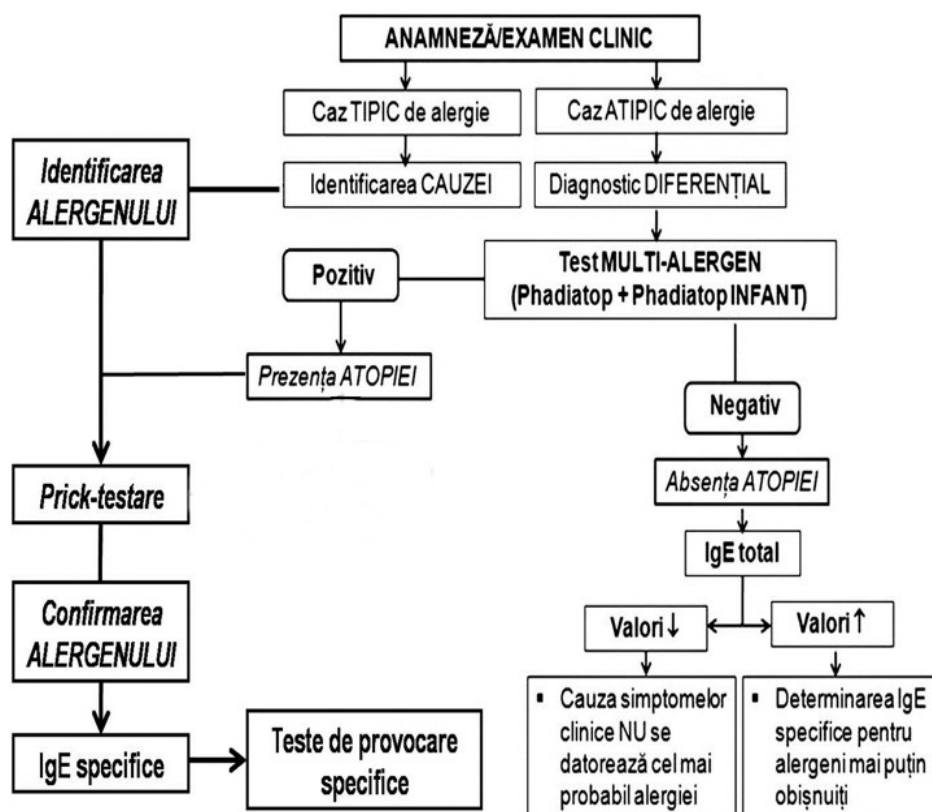


Figura 1. Algoritm diagnosticului de laborator al reacției de HS de tip I.

B. HS tip II: Reacția CITOTOXICĂ

- **Definiție:** reacția de HS declanșată față de antigeni *fixați* pe suprafața „celulelor țintă”, cu formarea de anticorpi din clasa IgG sau IgM

Forme CLINICE:

- accidente posttransfuzionale
- anemii hemolitice
- eritroblastoză fetală
- boli autoimune: boala Basedow-Graves, anemia pernicioasă Addison-Biermer, miastenia gravis

Teste de EXPLORARE:

1. Testul Coombs - autoAc anti-eritrocitari
2. Dozarea auto-Ac - în bolile autoimune

1. Testul Coombs

- **Definiție:** test care demonstrează prezența **Ac anti-eritrocitari** prin declanșarea unor reacții de aglutinare în prezența Ag specific exprimat de suprafața membranei eritrocitare

• Clasificare:

- Test Coombs DIRECT
- Test Coombs INDIRECT

a. Testul Coombs DIRECT

- **Principiu:** identificarea **Ac anti-eritrocitari fixați** pe **Ag de pe suprafața membranei eritrocitare**. Contactul eritrocitelor pacientului cu serul antiglobulinic (anti-IgG) determină aglutinarea eritrocitelor dacă pe acestea sunt fixați Ac antieritrocitari din clasa IgG.
- **Valoare CLINICĂ:** diagnosticul pozitiv al **anemiilor imuno-hemolitice**.

b. Testul Coombs INDIRECT

- **Principiu:** identificarea **Ac anti-eritrocitari liberi în ser**. După incubarea eritrocitelor normale cu serul pacientului, Ac antieritrocitari liberi care s-au fixat pe eritrocite determină aglutinarea acestora la contactul cu serul antiglobulinic.
- **Valoare CLINICĂ:** evidențierea **Ac circulanți anti-Rh la gravidele Rh (-) cu sarcină Rh (+)** responsabili de eritroblastoză fetală.

b) Dozarea auto-Ac

- **Valoare clinică:** este utilă în diagnosticul bolilor autoimune (vezi *Explorarea bolilor autoimune*).

C. HS tip III: Reacția mediată prin COMPLEXE IMUNE

- **Definiție:** reacția de HS în care leziunile tisulare sunt determinate de **formarea și depozitarea de complexe imune (CI)** la nivelul **membranelor bazale** (*vasculară, glomerulară, sinovială*) din organism.
- **Forme CLINICE:**
 - **Forme SISTEMICE:** depozitarea CI afectează unul sau mai multe țesuturi sau organe în:
 - *glomerulonefrita poststreptococică*
 - bolile autoimune: *lupus eritematos sistemic (LES), artrita reumatoidă (AR) + HS tip IV în patogeneză*
 - **Forme LOCALE:** depozitarea CI are loc la nivelul locului de pătrundere a Ag în:
 - *alveolita alergică extrinsecă: plămânul de fermier* - ex. tipic de **HS tip III locală**
- **Teste de EXPLORARE:**
 1. Determinarea CI circulante în ser
 2. Detectarea complexelor Ag-Ac în *preparate tisulare* obținute prin puncție-biopsie prin metoda imunofluorescenței - ex., în diagnosticul glomerulonefritelor
 3. Determinarea auto-Ac în ser pentru diagnosticul *bolilor autoimune* asociate cu reacția de HS de tip III:
 - **Ac anti-nucleari** (Antinuclear antibodies, ANA) în **LES** - Tab. 2
 - **Factorul reumatoid** (auto-Ac din clasa IgM anti-IgG) și **Ac anti-peptide ciclic citrulinat** (anti-Cyclic Citrullinated Peptides, anti-CCP) în **artrita reumatoidă**

D. HS de tip IV: Reacția mediată CELULAR

- **Definiție:** reacție de HS declanșată la **48-72 ore** de la contactul cu Ag caracterizată prin: i) distrugerea celulelor țintă purtătoare de Ag de către **limfocitele T citotoxice** și ii) declanșarea unei inflamații cronice de către **macrofage** (frecvent de tip granulomatos).
- **Forme CLINICE:**
 - a. **Forme SISTEMICE**
 - Infecții bacteriene cronice intracelulare - ex, infecția cu bacilul Koch în TBC
 - Boli autoimune:
 - cu afectare **multiorgan:** LES, AR + **HS de tip III** în patogeneză

- cu **specificitate de organ:**
 - DZ tip 1
 - Tiroidita Hashimoto
 - Anemia pernicioasă
- + **HS de tip II** în patogeneză

b. Forme LOCALE:

- Dermatita de contact – indusă de:
 - *rășini de plante* (iederă, stejar)
 - *paraftilendiamin* (vopsele de păr, prelucrarea pielii)
 - *compușii de nichel* (bijuterii)
 - *parabeni* (conservanți din produse cosmetice)
 - *etilendiamina* (conservant din cremele pentru piele și din soluțiile oftalmice)
 - *formaldehida* (coloranți pentru imprimeuri textile)
 - *antibiotice* (bacitracină, neomicină)
- Alveolita alergică extrinsecă + **HS de tip III**
- Intradermoreacția la tuberculină

• Teste de EXPLORARE:

1. QuantiFERON-TB Gold în TBC
2. Intradermoreacția (IDR) la tuberculină (testul Mantoux) în TBC
3. Teste de contact (testele "Patch") în dermatita de contact

1. QuantiFERON-TB Gold

- **Principiu:** testul considerat „**standardul de aur**” în diagnosticul TBC, bazat pe stimularea proteinelor micobacteriene cu inducerea răspunsului limfocitelor T și eliberarea de interferon gamma (IFN-γ).
- **Interpretare:**
 - a. **Testul este pozitiv** atât la **pacienții cu infecție activă** (simptomatici, contagioși), cât și la cei cu **infecție latentă** (asimptomatici) cu *M. tuberculosis* (nu face distincția între ele)
 - b. **Testul este neconcludent** (echivalentul unui răspuns negativ la proteinele micobacteriene) în următoarele situații: număr insuficient de limfocite T, activitate limfocitară redusă, respectiv, incapacitatea de a produce IFN-γ, manipularea necorespunzătoare a probelor.

2. IDR la tuberculină PPD (testul Mantoux)

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

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

- **Interpretare:**

- a. **Test pozitiv**, care semnifică **infecție naturală tuberculoasă**, dacă **diametrul papulei** este:

- **≥ 15 mm** la o persoană cu risc **scăzut** (persoană fără factori de risc cunoscuți pentru infecția TB);
- **≥ 10 mm** la o persoană cu risc **mediu** de infecție TB (pacienții ce prezintă patologii cronice de tipul DZ, insuficiență renală cronică, neoplasme, personalul laboratoarelor de microbiologie) sau la cei vaccinați BCG > 15 ani în antecedente;
- **≥ 5 mm** la pacienții imuno-compromiși sau la o persoană cu risc **înalt** de infecție TB.

- b. **Virajul tuberculinic** constă în **pozitivarea unei testări care succede uneia cu rezultat negativ** și indică o **infecție tuberculoasă de dată recentă**, în situația în care nu este consecința unei vaccinări BCG.

- c. **Reacția negativă nu exclude neapărat infecția tuberculoasă**, existând și posibilitatea ca un organism infectat să se afle în fază pre-alergică sau apare în contextul unei boli anergizante.

3. Testele de CONTACT (testele "patch")

- **Principiu:** reproducerea în miniatură a reacției HS de tip IV față de o varietate largă de antigene de contact, după aplicarea acestora sub forma unor plasturi preimpregnați pe pielea intactă a persoanelor suspecte de **dermatită de contact**. Alergenii suspectați („*Trusa standard europeană de alergen*”) sunt plasați pe suprafața pielii cu ajutorul *plasturelui Finn*, îndepărtat apoi după 48 h.

- **Interpretare:**

- negativă: nici o reacție
- echivocă/iritativă: doar eritem
- pozitivă: eritem și vezicule
- intens pozitivă: eritem cu vezicule și edem

- **Valoare CLINICĂ:**

- reprezintă **„standardul de aur”** în **identificarea antigenilor de contact**
- permite diagnosticul diferențial al dermatitei de contact prin reexaminarea reacției după alte 48 ore:
 - dispariția manifestărilor semnifică *dermatita inflamatorie/iritativă*
 - persistența manifestărilor semnifică *dermatita de contact propriu-zisă*

II. EXPLORAREA BOLILOR AUTOIMUNE

- **Definiție:** bolile autoimune sunt boli determinate de scăderea toleranței față de antigenii „self” (endogeni) cu declanșarea unor procese de autoagresiune imună mediată de ambele tipuri de RI, umoral - producere de auto-Ac și/sau celular - mediat de limfocitele T.

- **Clasificare:**

- **Boli SISTEMICE:** răspunsul imun este orientat împotriva unor antigeni de la nivelul **mai multor organe** în:

- **lupusul eritematos sistemic**
- **artrita reumatoidă**
- **sclerodermie**

- **Boli cu SPECIFICITATE DE ORGAN:** răspunsul imun este orientat împotriva antigenelor la nivelul **unui singur organ** în:

- **endocrinopatii:** boala Graves-Basedow, tiroidita autoimună Hashimoto, boala Addison, diabet zaharat (DZ) tip 1
- **anemii:** pernicioasă, hemolitică autoimună
- **miopatii:** miastenia gravis
- **nefropatii:** sindromul Goodpasture
- **hepatopatii:** colangita biliară primitivă (denumire veche, ciroza biliară primitivă)
- **enteropatii:** celiachia

anticorpii specifici fiind prezentați în Tab.1

1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

- **Definiție:** prototipul de boală autoimună, caracterizată prin **afectare multiorgan** și prezența de **auto-Ac direcționați** împotriva unor **Ag nucleare (ANA, Antinuclear Antibodies, En.)** ce stau la baza unei **reacții de HS de tip III**.

- **Caracteristici:**

- afecțiune mai frecventă la **femei**, cu vârsta între 20-40 de ani cu evoluție cronică marcată de acutizări
- declanșată de „*factori trigger*”: expunere la soare, unele virusuri (ex. Epstein-Barr), administrarea de medicamente ex, *izoniazida, procainamida* - responsabile de *LES indus medicamentos/sindromul lupoid*

- **Diagnostic de LABORATOR:**

- **Determinarea auto-Ac antinucleari (ANA) - test screening al bolii** (Tab. 2)

- **Sindrom inflamator cronic: fibrinogen și VSH crescute**, PCR crescută sau normală (în unele cazuri)
- **Fracțiunile serice ale complementului:** C3 și/sau C4 **scăzute**
- **Hemoleucograma:**
 - i) poate evidenția *anemie normocitară normocromă*, manifestarea hematologică a inflamației de grad redus asociată bolilor cronice
 - ii) poate evidenția *consecințele prezenței auto-Ac orientați împotriva elementelor figurate sanguine, cu:*
 - *anemie hemolitică autoimună* ⇒ test Coombs pozitiv (+)
 - *leucopenie* ⇒ $L < 4\,000/\mu L$
 - *trombocitopenie* ⇒ $T < 150\,000/\mu L$

crescută indică prezența **nefritei lupice**

- **Biopsia cutanată:** evidențiază depozitele în bandă („*banda lupică*”) de IgG, IgM și fracțiuni ale complementului la joncțiunea derm/epiderm

DE REȚINUT !

- ✓ **AutoAc antinucleari (ANA)** apar în titru crescut la pacienții cu LES, dar **se regăsesc și în alte maladii autoimune** (ex., artrita reumatoidă, sclerodermie, sindrom Sjogren, dermatomiozită etc.) și pot fi detectați în titruri reduse **și la populația vârstnică**, precum și în unele forme de **cancere și infecții**
- ✓ **Anemia din LES** este cel mai frecvent consecința *sindromului inflamator cronic* (vezi Fiziopatologia anemiilor în sem. II).

- **Albumina serică scăzută și albuminuria**

Tabelul 1. Principalele boli autoimune asociate cu auto-anticorpi cu specificitate de organ.

Boala autoimună	Auto-Ac
1. Boala Basedow-Graves	Ac anti-receptor pentru TSH
2. DZ tip 1	Ac anti-celule beta pancreatice Ac anti-insulină
3. Anemia pernicioasă	Ac anti-celule parietale gastrice Ac anti-factor intrinsec
4. Miastenia gravis	Ac anti-receptor pentru acetilcolină Ac anti-tirozininkinaza specifică musculară (anti-Muscle Specific Kinase, anti-MuSK)
5. Sdr. Goodpasture	Ac anti-membrană bazală glomerulară
6. Colangita biliară primitivă	Ac anti-mitochondriali
7. Celiachia (eneteropatia glutenică)	Ac anti-gliadină

Tabelul 2. Valoarea clinică a auto-anticorpilor determinați pentru diagnosticul LES.

Auto-Ac	Valoare CLINICĂ
Ac anti-ADN dublu-catenar	Test de confirmare – Ac specifici LES care se corelează cu activitatea bolii și cu prezența nefritei lupice
Ac anti-Sm* *proteina nucleară Smith (Sm) Sm: denumirea provine de la Smith – numele pacientei la care s-a descris pentru prima dată acest tip de anticorpi	Test de confirmare – Ac specifici LES dar care NU se corelează cu activitatea bolii
Ac anti-fosfolipidici	Diagnosticul sindromului antifosfolipidic secundar (sdr. antifosfolipidic este <i>primar</i> în absența unei patologii subiacente) caracterizat clinic prin episoade de <i>tromboze arteriale și/sau venoase recurente și avorturi spontane repetate sau nașteri premature</i> . Ac antifosfolipidici sunt:

	- Ac anticardiolipină = Ac (IgG, IgM) detectați prin legarea la nivelul unui fosfolipid numit cardiolipină - Ac anti-β2-glicoproteina 1 = Ac detectați prin legarea de β2-glicoproteina 1 care, la rândul ei, interacționează cu fosfolipidele - Anticoagulantul lupic: • în ciuda numelui, acesta nu reprezintă un test pentru diagnosticul LES, ci denumirea sa derivă de la faptul că anticoagulanții de tip lupic au fost inițial identificați în această maladie • termenul "anticoagulant" se referă la interacțiunea anticoagulanților de tip lupic cu complexe fosfolipide-proteine, ceea ce conduce la alungirea in vitro a timpului de tromboplastină parțială activat -aPTT (testul de coagulare dependent de fosfolipide), FĂRĂ a inhiba însă activitatea factorilor coagulării (este rezultatul interacțiunii Ac cu reactivii de laborator). In vivo, deoarece echilibrul factorilor protrombotici diferă, anticoagulanții de tip lupic manifestă un efect procoagulant. DE REȚINUT ! Pentru confirmarea diagnosticului de sdr. antifosfolipidic este necesară pozitivarea testelor sanguine de detectare a Ac anti-fosfolipidici de cel puțin 2 ori la interval $\geq$ de 12 săptămâni.
--	--

2. ARTRITA REUMATOIDĂ (AR)

- **Definiție:** afecțiune sistemică cronică cu etiologie necunoscută, plurifactorială și patogeneză autoimună, caracterizată printr-o **artropatie cu evoluție deformantă și distructivă** și prin **manifestări sistemice multiple** (afectare multiorgan).
- **Caracteristici:**
 - mai frecventă la **femei**, debut la vârste între 30-50 de ani
 - etiologie plurifactorială, fiind implicată interacțiunea dintre: *predispoziția genetică*, *factorii de mediu* (fumat, alterarea microbiomului, infecții virale - ex., v. Epstein-Barr) și *factorii hormonal*, asociere cu obezitatea
 - **afectarea articulațiilor mici este simetrică și progresivă** iar simptomatologia tipică cuprinde durere și redoare preponderent matinală la acest nivel, însoțite de atrofie musculară periarticulară
 - **afectarea predominant sinovială** conduce în timp la **artrită erozivă + fibroză + anchiloză**
 - în evoluție apar și **manifestări clinice extra-articulare**, ex. noduli subcutanați la nivelul punctelor de presiune – coate, tendonul lui Achille și **sistemic**, ex. fatigabilitate progresivă, tulburări de somn.

• Diagnosticul de LABORATOR:

- **Factor reumatoid (FR) CRESCUT este markerul bolii.** Termenul de FR este atribuit **auto-Ac din clasa IgM** direcționați împotriva IgG (fragmentului Fc) - markerii reacției de HS de tip III.
- **Ac anti-peptid ciclic citrulinat (anti-CCP) POZITIVI** – testul de **CONFIRMARE la pacienții cu FR negativ**, înainte de debutul clinic al bolii
- **Ac anti-vimentină citrulinată mutantă - POZITIVI la pacienții anti-CCP negativi**
- **Sindrom inflamator cronic:** PCR, fibrinogen și VSH crescute
- **Hemoleucograma** – poate evidenția manifestările hematologice ale unei inflamații cronice:
 - *anemie*
 - *leucocitoză* (mai rar, leucopenie în caz de sindrom Felty - definit prin triada: artrită reumatoidă, neutropenie și splenomegalie)
 - *trombocitoză reactivă*
- **Ecografia articulară și RMN articular** sunt utile pentru obiectivarea timpurie a sinovitei și eroziunilor articulare
- **Puncția-biosie cu examenul lichidului articular** – util pentru diagnosticul diferențial al artritei.

STUDIU DE CAZ I

O pacientă în vârstă de 42 de ani se prezintă la medic pentru leziuni cutanate rozacee, cu aspect solzos pe față, urechi, scalp și mâini, dureri toracice și dispnee. Diagnosticul prezumtiv este de lupus eritematos cutanat. Din istoricul personal al pacientei, se remarcă două avorturi spontane suferite în primele 10 săptămâni de sarcină. Medicul informează pacienta că există posibilitatea afectării mai multor organe și recomandă o serie de investigații necesare pentru evaluarea diagnosticului de lupus eritematos sistemic.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări:

Teste generale de INFLAMAȚIE:

Proteina C reactivă = 11 mg/L

VSH = 67 mm/h

Fibrinogen = 448 mg/dL

Teste serologice IMUNOLOGICE:

Anticorpi antinucleari (ANA): pozitivi

Anticorpi anti-peptid citric citrulinat (Ac anti-CCP): negativi

Anticorpi anti-cardiolipină: pozitivi

Anticorpi anti-β2-glicoproteina 1: pozitivi

Ecografie cardiacă: revărsat lichidian pericardic

Anticoagulantul lupic: pozitiv

Fracțiunea C3 a complementului seric: 45 mg/dL (normal 90-180)

Fracțiunea C4 a complementului seric: 6 mg/dL (normal 16-47)

***1. Care dintre următoarele este o caracteristică a LES?**

- A. Este prototipul de boală autoimună cu specificitate de organ
- B. Are la bază reacții de HS de tip III
- C. Este declanșată de „factori trigger”, cel mai comun fiind lipsa de expunere la soare
- D. Este o afecțiune frecventă la bărbați, cu vârsta între 20-40 de ani
- E. Este responsabil de creșterea factorului reumatoid în ser și lichidul articular

***2. Testul screening și condiția obligatorie pentru diagnosticul de LES este pozitivarea autoanticorpilor:**

- A. Anti-CCP
- B. Din clasa IgM pentru fragmentul Fc al IgG
- C. Antinucleari (ANA)
- D. Anti-cardiolipină
- E. Anti-β2-glicoproteina 1

***3. Referitor la diagnosticul de LES este adevărat că:**

- A. În absența pozitivării Ac anti-CCP, diagnosticul de LES este improbabil
- B. La pacienții anti-CCP negativi se determină anticoagulantul lupic
- C. Creșterea fibrinogenului și a VSH reprezintă teste de confirmare a diagnosticului
- D. Pozitivarea Ac anti-Sm reprezintă test de confirmare a diagnosticului
- E. Prezența anticoagulantului lupic este un test de confirmare a diagnosticului

4. Selectați afirmațiile corecte pentru cazul dat:

- A. Dacă LES este confirmat, hemoleucograma ar putea evidenția anemie
- B. Dacă LES este confirmat, hemoleucograma ar putea evidenția leucocitoză, consecință a prezenței auto-Ac
- C. Pentru diagnosticul de lupus cutanat este necesară biopsia cutanată care să evidențieze depozitele în bandă de IgG, IgM și fracțiuni ale complementului, la nivelul joncțiunii dermo-epidermice
- D. Modificările testelor generale de inflamație evidențiază un sindrom biologic inflamator cronic considerat test specific de confirmare a oricărei boli autoimune
- E. Testul Coombs pozitiv este obligatoriu pentru confirmarea diagnosticului de LES

***5. Este adevărat că pacienta prezintă un sindrom antifosfolipidic:**

- A. Al cărui diagnostic necesită pozitivarea suplimentară a Ac anti-AN dublu catenar și Ac anti-Sm
- B. Considerat primar, în condițiile în care diagnosticul de LES este confirmat
- C. Confirmat prin pozitivarea anticorpilor anti-cardiolipină, anti-β2-glicoproteina 1 și a anticoagulantului lupic, chiar de la prima determinare
- D. Responsabil, cel mai probabil, de cele avorturi spontane ale pacientei
- E. Responsabil de scăderea fracțiunilor C3 și C4 ale complementului seric

STUDIU DE CAZ II

O pacientă în vârstă de 19 ani, fără antecedente personale patologice, se prezintă acuzând congestie nazală asociată cu strănut repetat și rinoree apoasă, prurit ocular și senzație de gât uscat, cu precădere dimineața la trezire. Aceste manifestări au apărut în urmă cu 10 zile când pacienta și-a schimbat domiciliul și s-au agravat progresiv.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări:

Leucograma:

Nr. L = 10 800/mm³

Ne = 62%

Ly = 25%

Eo = 9%

Mo = 2,5%

Ba = 1,5%

PCR = 10 mg/L

Electroforeza proteinelor serice:

Albumine: 40%

α_1 -globuline: 10%

α_2 -globuline: 15%

β -globuline: 12%

γ -globuline: 23%

Testul multialergen +

Întrebarea 1

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

.....

.....

Întrebarea 2

Care este testul ce poate identifica alergenul responsabil de reacția alergică?

.....

.....

Întrebarea 3

Ce tip de hipersensibilitate prezintă pacienta?

.....

.....

Întrebarea 4

Ce altă investigație se poate efectua în continuare pentru confirmarea alergenului în cauză?

.....

.....

Întrebarea 5

Un rezultat negativ al testului multialergen impune luarea în considerare a altor metode de evaluare.

Care ar fi prima dintre acestea?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!***1. Care dintre următoarele este un test de evaluare a reacției anafilactice?**

- A. Dozarea complexelor imune circulante
- B. Dozarea IgE în ser
- C. Testul Coombs
- D. Testele de contact
- E. Dozarea auto-anticorpilor în ser

***2. Ce evaluează testul Coombs?**

- A. Reacția de HS de tip I
- B. Reacția de HS de tip III
- C. Prezența auto-Ac anti-eritrocitari
- D. Prezența Ac-antinucleari
- E. Reacția de HS de tip IV

3. În care situație IDR semnifică infecția tuberculoasă?

- A. Diametrul papulei ≥ 15 mm la o persoană cu risc scăzut pentru TBC
- B. Diametrul papulei este ≥ 5 mm, la un pacient imunocompromis
- C. Apare numai eritem la locul administrării PPD
- D. Diametrul papulei este ≤ 2 mm, la un pacient imunocompromis
- E. Apar numai peteșii la locul administrării PPD

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

- A. Testul multialergen permite identificarea alergenilor specifici
- B. Un test multialergen pozitiv sugerează determinarea IgE specifice
- C. Un test multialergen negativ sugerează determinarea IgE total
- D. Pentru confirmarea atopiei se efectuează prick-testarea
- E. Dacă IgE total are valori crescute, simptomele clinice cel mai probabil nu se datorează alergiei

***5. Testele de provocare specifice:**

- A. Sunt utile în explorarea reacției de HS de tip IV
- B. Evidențiază prezența IgE specifice în ser
- C. Evidențiază prezența IgE specifice la nivelul mucoaselor

- D. Sunt teste screening pentru identificare atopiei
- E. Sunt negative în prezența atopiei

6. Explorarea reacției de HS de tip III cuprinde:

- A. Identificarea antigenelor de contact cu ajutorul testelor de tip „patch”
- B. Detectarea complexelor imune în ser sau preparate tisulare
- C. Testul Mantoux
- D. Determinarea autoAc antinucleari în LES
- E. Testul Coombs direct și indirect

7. Selectați afirmațiile corecte referitoare la reacția de HS de tip IV:

- A. Este mediată umoral
- B. Stă la baza IDR la tuberculină
- C. Stă la baza testului Phadiatop
- D. Are ca manifestare clinică dermatita atopică
- E. Are ca manifestare clinică dermatita de contact

8. Care dintre următoarele reprezintă boli autoimune cu specificitate de organ?

- A. Diabetul zaharat
- B. Lupusul eritematos sistemic
- C. Anemia hemolitică autoimună
- D. Artrita reumatoidă
- E. Ciroza biliară primitivă

***9. Care din următoarele reprezintă elementul obligatoriu pentru diagnosticul de LES?**

- A. Prezența anticorpilor antinucleari
- B. Prezența anticoagulantului lupic
- C. Proteina C reactivă crescută
- D. Anemie hemolitică autoimună
- E. Leucopenie

10. Diagnosticul paraclinic al artritei reumatoide cuprinde:

- A. Prezența anticorpilor anti-nucleari
- B. VSH crescut
- C. Ac anti-peptid ciclic citrulinat
- D. Biopsia cutanată
- E. Ecografia articulară

3. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI RESPIRATOR

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Definească principiile testelor funcționale pulmonare și ale parametrilor ventilometrici;
2. Solicite și interpreteze parametrii ventilometrici determinați prin spirometrie și pletismografie corporală.
3. Solicite și interpreteze rezultatul testelor bronhomotorii;
4. Solicite și interpreteze variabilitatea PEFr;
5. Cunoască valoarea clinică a măsurării DL_{CO} și F_{ENO} .

I. SPIROMETRIA – Rapel fiziologic

• Principii GENERALE:

- spirometria reprezintă metoda de înregistrare grafică a variațiilor de **volum** și de **debit** ale aerului mobilizat în timpul efectuării unor **manevre ventilatorii**
- **volumele pulmonare** măsoară **dimensiunea** pompei pulmonare și sunt influențate de:
 - proprietățile *elastice* ale parenchimului pulmonar și ale peretelui toracic
 - forța de *contractie* a musculaturii respiratorii = efortul ventilator
- **debitele ventilatorii forțate** evaluează **performanța** pompei pulmonare și sunt influențate de:
 - proprietățile *mechanice* ale aparatului toraco-pulmonar = rezistența la flux și proprietățile elastice pulmonare
 - forța de *contractie* a musculaturii respiratorii = efortul ventilator
- **parametrii ventilometrici** sunt determinați **automat** pe baza **curbelor ventilatorii** obținute în timpul manevrelor ventilatorii, iar valorile acestora sunt exprimate procentual (%) prin raportarea la **valorile prezise (prez.)** în funcție de *vârstă, sex, talie și rasă*
- **curbei ventilatorii sunt:**
 - **curba volum-timp în spirometria lentă** (manevra CV lentă)
 - **curbele volum-timp și flux-volum în spirometria forțată** (manevra CV forțată)

• Material necesar:

- spirometru

• Tehnica de lucru:

- subiectul în ortostatism sau în poziția

șezândă cu spatele drept, având nasul pensat cu o clemă, efectuează **manevrele ventilatorii** ce permit înregistrarea:

- **curbei volum-timp în spirometria lentă** (manevra CVL) – înregistrarea a 2-3 cicluri ventilatorii de repaus, urmate de un ciclu ventilator maximal lent (expirație *maximă lentă, profundă și prelungită* urmată de o inspirație maximă)
- **curbelor volum-timp și a curbei flux-volum în spirometria forțată** (manevra CVF) – înregistrarea unui ciclu ventilator maximal forțat (inspirație maximă urmată de o expirație *maximă, forțată și prelungită* până la atingerea platoului curbei volum-timp)
- pentru fiecare dintre curbe se efectuează 3 **determinări acceptabile și repetabile** (diferența între cele mai bune 2 valori ale VEMS și CVF < 150 mL și respectiv, < 100 mL)

• Valoare CLINICĂ:

- spirometria este *cea mai simplă metodă de diagnostic și monitorizare a disfuncțiilor ventilatorii* din **bolile pulmonare cronice**.

A. DETERMINAREA VOLUMELOR PULMONARE STATICE

- **Principiu:** prin efectuarea unei manevre de *spirometrie lentă* (manevra CVL) se obține o *curbă volum-timp* (Fig.1) pe care se determină **volumele pulmonare statice**.

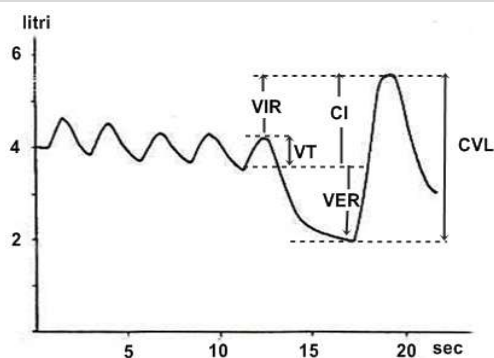


Figura 1. Curba VOLUM-TIMP în SPIROMETRIE LENTĂ. Volumele pulmonare STATICE.

• **Parametrii VENTILOMETRICI:**

- **Volumul curent** (*tidal volume, VT*) = volumul de aer introdus în plămâni cu fiecare inspirație de repaus sau eliminat din plămâni cu fiecare expirație de repaus (~ 500 mL)
- **Volumul inspirator de rezervă (VIR)** = volumul maxim de aer introdus în plămâni după o inspirație de repaus, în poziția inspiratorie maximă
- **Volumul expirator de rezervă (VER)** = volumul maxim de aer eliminat din plămâni după o expirație de repaus, în poziția expiratorie maximă
- **Capacitatea vitală lentă (CVL)** = volumul de aer vehiculat prin plămâni în timpul unui ciclu ventilator maxim lent

$$CVL = VT + VIR + VER$$

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

Se determină prin calcul:

$$CI = VT + VIR$$

$$CI = CVL - VER$$

B. DETERMINAREA VOLUMELOR PULMONARE DINAMICE

- **Principiu:** prin efectuarea unei manevre de spirometrie forțată (manevra CVF) se obține o curbă volum-timp numită *expirogramă* (Fig.2) pe care se determină **volumele pulmonare dinamice**.

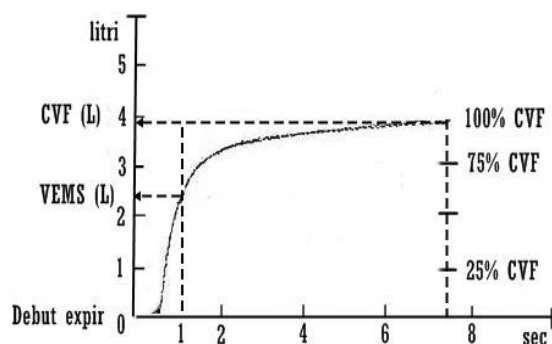


Figura 2. Curba VOLUM-TIMP în SPIROMETRIE FORȚATĂ (expirograma). Volumele pulmonare DINAMICE.

• **Parametrii VENTILOMETRICI:**

- **Capacitatea vitală forțată (CVF)** = volumul maxim de aer eliminat din plămâni printr-o expirație maximă și forțată ce urmează după o inspirație maximă
- **Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)** = volumul de aer expulzat în prima secundă a CVF
- **Indicele de permeabilitate bronșică (IPB)** = raportul procentual VEMS / CVF

$$IPB = VEMS \times 100 / CVF$$

• **Valori NORMALE:**

- CVF ≥ 80% prez.
- VEMS ≥ 80% prez.
- IPB ≥ 70% prez.

• **Valoare CLINICĂ:**

1. CVF

- evaluează masa de țesut pulmonar funcțional și efortul ventilator efectuat de subiect
- valorile scăzute < 80% prez., în prezența unui IPB normal, definesc **disfuncția ventilatorie restrictivă (DVR)**

2. VEMS

- evaluează masa de țesut pulmonar funcțional, gradul de permeabilitate (rezistența la flux) a căilor respiratorii proximale (diametru > 2 mm), reculul elastic pulmonar și efortul ventilator efectuat de subiect
- valorile scăzute < 80% prez. apar în **TOATE DISFUNCȚIILE VENTILATORII**, gradul scăderii stabilind **severitatea disfuncției ventilatorii** care poate fi:

- **Ușoară:** VEMS $\geq 70\%$ prez.
- **Moderată:** VEMS = 60-69% prez.
- **Moderat-severă:** VEMS = 50-59% prez.
- **Severă:** VEMS = 35-49% prez.
- **Foarte severă:** VEMS $< 35\%$ prez.

3. IPB

- evaluează **gradul de permeabilitate a căilor respiratorii proximale** (diametru > 2 mm), **reculul elastic pulmonar** și **efortul ventilator** efectuat de subiect
- valorile scăzute $< 70\%$ prez. definesc **disfuncția ventilatorie obstructivă (DVO)**

C. DETERMINAREA FLUXURILOR EXPIRATORII FORȚATE

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

1. Curba FLUX-VOLUM

- **Principiu:** prin efectuarea unui ciclu ventilator maximal forțat urmat de un inspir maxim și forțat (manevra flux-volum), se obține **curba flux-volum**.
- Curba flux-volum (Fig.3) are **2 faze:**
 - **inspiratorie** – cu aspect rotunjit
 - **expiratorie** care atinge rapid un vârf la volume pulmonare mari și apoi scade liniar sau are un aspect ușor concav la volume pulmonare mici

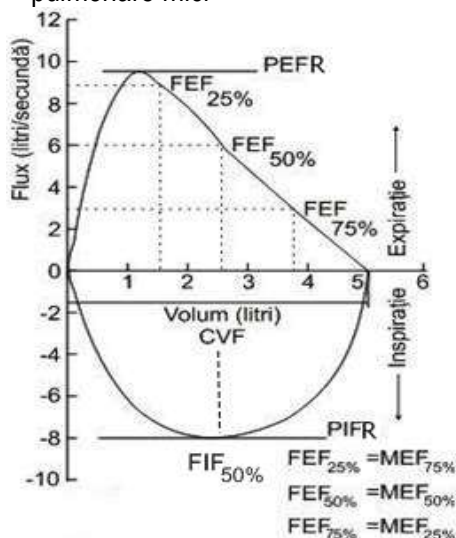


Figura 3. Curba FLUX-VOLUM. Fluxurile EXPIRATORII FORȚATE.

• Parametrii VENTILOMETRICI:

- **Fluxul expirator maxim instantaneu de vârf (peak expiratory flow, PEF)** = fluxul maxim de aer atins în cursul eliminării CVF
- **Fluxul expirator forțat mediu între 25% și 75% din CVF (FEF_{25-75%})** = valoarea medie a fluxului de aer atins după eliminarea a 25% din CVF până în momentul eliminării a 75% din CVF

• Valori NORMALE:

- PEF% $\geq 80\%$ prez.
- FEF_{25-75%} $\geq 65\%$ prez.

• Valoare CLINICĂ:

1. PEF%:

- plasarea PEF înaintea eliminării a 25% din CVF este un **indicator al unei bune manevre expiratorii forțate**
- este parametrul utilizat pentru **monitorizarea variabilității obstrucției bronșice din astm**

2. FEF_{25-75%}:

- evaluează **gradul de permeabilitate (rezistența la flux)** a **căilor respiratorii distale** (diametru ≤ 2 mm) și **reculul elastic pulmonar**
- NU depinde de **efortul ventilator** efectuat de subiect
- valorile scăzute $< 65\%$ prez. definesc **sindromul obstructiv bronșic distal (SOBD)** care se asociază cu VEMS și IPB la limita inferioară a valorilor normale

Observație !

Pe curba flux-volum se mai determină (Fig.3):

- **Fluxurile expiratorii forțate instantanee (FEF_{x%})** – fluxurile maxime de aer în momentul eliminării a 25%, 50% și respectiv 75% din CVF
- **Fluxurile expiratorii maxime instantanee (MEF_{x%})** = fluxurile maxime de aer în momentul în care au mai rămas de eliminat 75%, 50% și respectiv 25% din CVF

2. Curba VENTILAȚIEI MAXIME VOLUNTARE

- **Principiu:** se înregistrează grafic volumul maxim de aer mobilizat timp de 12 secunde, prin respirații cu amplitudine și frecvență maximă (Fig.4) și se calculează ventilația maximă directă (**V'max.**)

$$V'max. = \text{Volum aer ventilat} / 12 \text{ sec} \times 5$$

DE REȚINUT !

Datorită dificultății obținerii curbei $V'_{\max}$. la unii pacienți cu afecțiuni pulmonare cronice, se preferă calcularea **ventilației maxime indirecte** ($V'_{\max \cdot \text{indirectă}}$) pe baza principiului că ventilația maximă este atinsă dacă pacientul efectuează 40 de respirații de amplitudinea VEMS:

$$V'_{\max \cdot \text{indirectă}} = 40 \times \text{VEMS}$$

- **Valoare NORMALĂ:**

- $V'_{\max}$ actuală $\geq 80\%$ prez.

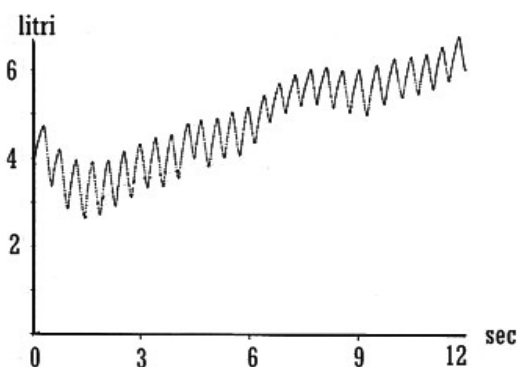


Figura 4. Curba VENTILAȚIEI MAXIME VOLUNTARE ($V'_{\max \cdot \text{directă}}$).

- **Valoare CLINICĂ:** aprecierea *gradului de limitare a efortului fizic, utilă în medicina sportivă și medicina muncii*

D. DIAGNOSTICUL DISFUNȚIILOR VENTILATORII

- Tipul de disfuncție ventilatorie (Tab. 1) este stabilit prin:
 - determinarea CVF și a VEMS
 - calcularea IPB și $V'_{\max \cdot \text{indirectă}}$
 - aprecierea aspectului curbei flux-volum

1. Disfuncția ventilatorie RESTRICTIVĂ

- **Cauze:**
 - *DVR parenchimotoasă:* fibroza pulmonară, TBC pulmonar, alveolită alergică extrinsecă, pneumoconioze, etc.
 - *DVR extraparenchimotoasă:* afecțiuni extrapulmonare care limitează expansiunea cutiei toracice în timpul respirației forțate, cum ar fi: obezitatea, miastenia gravis, distrofiile musculare, cifoscolioza etc.

- **Diagnostic paraclinic:**

1. CVF scăzută $< 80\%$ prez.
2. IPB normal
3. VEMS și $V'_{\max \cdot \text{indirectă}}$ scăzute $< 80\%$ prez.
4. Curba flux-volum (Fig. 5B) – este îngustată datorită diminuării volumelor pulmonare (dar respectă, în general, forma normală a curbei flux-volum – aspect de „minicurbă”).

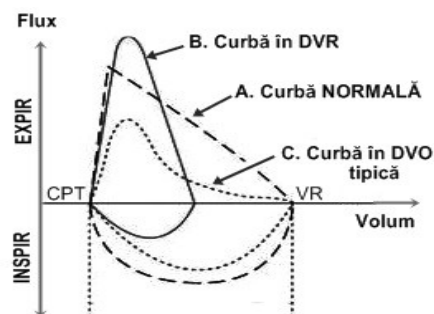


Figura 5. Curbe FLUX-VOLUM.

A – normală, B – disfuncție ventilatorie restrictivă (DVR), C – disfuncție ventilatorie obstructivă tipică (DVO); VR = volum rezidual, CPT = capacitate pulmonară totală.

2. Disfuncția ventilatorie OBSTRUCTIVĂ

- **Cauze:**

- *DVO tipică:* criza de astm, BPOC
- *DVO centrală:* stenoze fixe ale căilor aeriene superioare (laringe, trahee) prin tumori sau corpi străini intrabronșici

- **Diagnostic paraclinic:**

1. CVF normală sau scăzută $< 80\%$ prez. (prin creșterea volumului rezidual în obstrucția bronșică cu „aer captiv”)
2. IPB scăzut $< 70\%$ prez.
3. VEMS și $V'_{\max \cdot \text{indirectă}}$ scăzute $< 80\%$ prez.
4. Curba flux-volum:
 - în DVO tipică (Fig. 5C) – rata fluxurilor expiratorii este scăzută
 - în DVO centrală – atât rata tuturor fluxurilor expiratorii, cât și a celor inspiratorii este scăzută, vârful și baza curbei sunt mult aplatizate

3. Sindromul obstructiv BRONȘIC DISTAL (SOBD)

- **Cauze:** astm în afara crizei, BPOC la debut

- **Diagnostic:**

1. CVF normală
2. IPB la limita inferioară a normalului

3. VEMS și $V'_{max.indirectă}$ la limita inferioară a normalului
4. Curba flux-volum (Fig.6): **accentuarea concavității fazei expiratorii** a curbei flux-volum

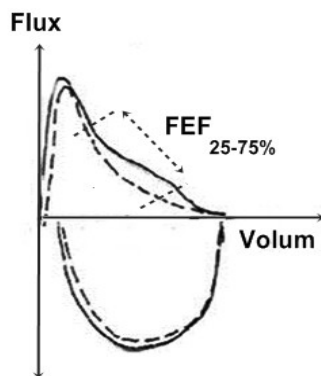


Figura 6. Curba flux-volum în SOBD.

4. DISFUNCȚIA VENTILATORIE MIXTĂ

- **Cauze:**
 - TBC pulmonar asociat cu bronșită cronică (BPOC) la fumători
 - Criza severă de astm
- **Diagnostic paraclinic:**
 1. CVF scăzută < 80% prez.
 2. IPB scăzut < 70% prez.
 3. VEMS și $V'_{max.indirectă}$ scăzute < 30% prez.
 4. Curba flux-volum: curbă îngustată și cu fluxuri expiratorii mult scăzute

DE REȚINUT !

Diagnosticul de **disfuncție ventilatorie mixtă** trebuie confirmat de **SCĂDEREA CAPACITĂȚII PULMONARE TOTALE (CPT)** – componenta restrictivă, la pletismografie corporală.

Tabelul 1. Diagnosticul DISFUNCȚIILOR VENTILATORII prin SPIROMETRIE FORȚATĂ.

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

N - normal, ↑ - crescut, ↓ - scăzut, ↓↓ - foarte scăzut

II. PLETISMOGRAFIA CORPORALĂ

- **Principiu:** se determină *capacitatea reziduală funcțională* (CRF) prin utilizarea unei aplicații a legii lui Boyle conform căreia la o temperatură constantă produsul dintre presiunea și volumul unui gaz rămâne constant ($P \times V = \text{constant}$), iar *volumul rezidual* (VR) și *capacitatea pulmonară totală* (CPT) - parametrii ventilometrici *statici* - se determină indirect prin calcul.

- **Parametrii VENTILOMETRICI:**

- **Capacitatea reziduală funcțională (CRF)** = volumul de aer care se găsește în plămâni la sfârșitul unei expirații de repaus

$$CRF = VER + VR$$

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

$$VR = CRF - VER$$

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

$$CPT = CV + VR$$

Parametrii ventilometrici determinați prin pletismografie (și spirometrie lentă) sunt reprezentați în Fig. 7.

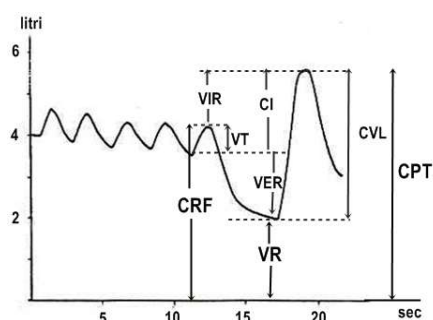


Figura 7. Curba VOLUM-TIMP (pletismografie și spirometrie lentă).

Descrierea tehnicii pletismografiei**Metoda de lucru:**

- subiectul este închis într-o cabină etanșă și respiră lent o perioadă de timp, prin intermediul unei piese bucale prevăzută cu un întrerupător de flux, apoi cu mâinile aplicate ferm pe obraji începe să respire superficial și cu frecvență crescută (precum un gâfâit („*panting manoeuvre*”) cu cel puțin 1 respirație/ sec.
- ulterior, la sfârșitul unei expirații este acționat întrerupătorul astfel încât în cursul mișcărilor respiratorii care urmează cu o frecvență de cel puțin 0,5 respirații/sec. aerul să nu intre/iasă din plămâni
- la sfârșitul manevrei pacientul efectuează o manevră de spirometrie lentă similară celei de măsurare a CVL
- volumul de aer din plămâni, care corespunde CRF, va fi decompresat în timpul inspirațiilor și va fi comprimat în timpul expirațiilor fără flux de aer datorită expansiunii cutiei toracice, iar modificările de presiune ce survin în plămâni (măsurate la nivelul cavității bucale) și în cabină sunt invers proporționale cu volumele de gaz din plămâni și cabină
- cunoscând volumul cabinei (de 600 litri) și variațiile de presiune (din plămâni și din cabină) se poate determina volumul de gaz din plămâni egal cu CRF
- cunoscând CRF și VER se poate calcula VR:

$$VR = CRF - VER$$

• **Valori NORMALE:**

- VR = **80-135% prez.**
- CPT = **80-120% prez.**
- raport VR /CPT x 100 ≤ **35%**

• **Valoare CLINICĂ:**

1. Diagnosticul formelor etiopatogenice de **DVO tipică** (Tab.2):
 - DVO cu *hiperinflație pulmonară* caracteristică obstrucției din **BPOC**
 - DVO cu „*aer captiv*” caracteristică obstrucției din *crizele ușoare/moderate de astm*
2. Diagnosticul formelor etiopatogenice de **DVR** (Tab.2):
 - DVR *parenchimotoasă* din **fibroza pulmonară**
 - DVR *extraparenchimotoasă* din **bolile pleurei și ale cutiei toracice, obezitate**
3. Confirmarea diagnosticului de **DVM** prin valoarea scăzută a CPT

Tabelul 2. Dg. disfuncțiilor ventilatorii prin SPIROMETRIE LENTĂ ȘI PLETISMOGRAFIE CORPORALĂ.

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

N - normal, ↑ - crescut, ↓ - scăzut, ↑↑ - foarte crescut

III. Testele BRONHOMOTORII

- **Principiu:** evaluarea *efectului bronhomotor indus de substanțe administrate sub formă de aerosoli* pe baza modificărilor **VEMS** (determinat prin spirometrie)

a) Testele BRONHOCONSTRICTOARE

- **Definiție:** teste de provocare a obstrucției bronșice la pacienții cu **VEMS normal** dar cu **suspiciune clinică de astm**
- **Clasificare:**
 - *Teste nespecifice* (la metacolină) – evidențiază *hiperreactivitatea bronșică* (HRB) ce poate exista izolat sau în contextul astmului

- *Teste specifice cu diferite alergene* – evidențiază răspunsul bronhoconstrictor specific în cadrul reacției anafilactice (reacția de HS tip I)

• **Interpretare:**

- testul este pozitiv dacă *VEMS* scade cu mai mult de 20%

• **Valoare CLINICĂ:**

- un test pozitiv are valoare diagnostică pozitivă pentru evidențierea *hiperreactivității bronșice* (HRB) din astm
- un test negativ are valoare diagnostică negativă de *excludere a astmului*

Testul la METACOLINĂ

- **Principiu:** se administrează inhalator doze progresiv crescând de metacolină și se determină VEMS după fiecare doză administrată. Se identifică concentrația de metacolină care induce **scăderea VEMS-ului cu 20%** (*Provocation Concentration 20%, PC_{20%}*).
- **Interpretare:** o valoare a PC_{20%} < 16 mg/mL este semnificativă pentru **prezența HRB**, care poate fi:
 - *de graniță:* PC_{20%} = 4-16 mg/mL
 - *ușoară:* PC_{20%} = 1-4 mg/mL
 - *moderat:* PC_{20%} = 0,25-1 mg/mL
 - *severă:* PC_{20%} < 0,25 mg/mL

b) Testele BRONHODILATATOARE

- **Definiție:** teste efectuate cu β-adrenergice cu acțiune rapidă (Salbutamol) la pacienții cu sindrom obstructiv deja constituit
- **Interpretare:** testul este pozitiv dacă VEMS-ul crește cu mai mult de 12% și 200 ml față de valoarea inițială

• Valoare CLINICĂ:

1. în scop diagnostic:

- un test **pozitiv** evidențiază caracterul *reversibil* al obstrucției bronșice, sugestiv pentru **astm** - doar creșterea marcată a VEMS, cu **mai mult de 15%** și 400 ml față de valoarea inițială, confirmă diagnosticul de astm
- un test **negativ** evidențiază caracterul *slab reversibil / ireversibil* al obstrucției, sugestiv pentru **BPOC**

2. În scop terapeutic – aprecierea eficacității medicației bronhodilatatorii

DE REȚINUT!

În **astmul sever** răspunsul bronhodilatator poate fi redus în condițiile asocierii unui grad crescut de *inflamație bronșică*. În aceste cazuri se indică corticoterapia orală de scurtă durată (7-10 zile), urmată de reevaluarea răspunsului bronhomotor. Obținerea unui test bronhodilatator **pozitiv** confirmă **HRB** din astm.

IV. Monitorizarea PEFR

- **Principiu:** monitorizarea astmului la domiciliu se realizează prin măsurători repetate ale PEFR (*peak expiratory flow rate*), în diferite momente ale zilei. Prin determinarea *variabilității zilnice* a PEFR (ΔPEFR): se apreciază *gradul de control al astmului* și se realizează *ajustarea tratamentului de fond*.

$$\Delta\text{PEFR}\% = \frac{\text{PEF maxim} - \text{PEF minim}}{\text{PEF maxim}} \times 100$$

Echipamentul utilizat se numește debitmetru de vârf („peakflowmeter”).

• Interpretare:

- la persoanele *sănătoase* → $\Delta\text{PEFR} < 20\%$
- în astm → $\Delta\text{PEFR} \geq 20\%$, proporțional cu severitatea astmului

Debitmetrele moderne electronice asigură interpretarea simplificată a variabilității PEFR cu ajutorul unor coduri de culoare: *verde* - astm controlat, *galben* - necesită ajustarea terapiei, *roșu* - necesită prezentarea la medic.

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

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

- *factori circulatori:* volumul de sânge capilar și concentrația de Hb din sânge

Descrierea tehnicii măsurării DL_{CO}

Deși gazul fiziologic al schimburilor gazoase este O₂, măsurarea presiunii sale parțiale în sângele capilar este dificilă. În clinică este determinat **factorul de transfer al CO (TL_{CO})** sau **capacitatea de difuziune a plămânilor pentru CO (DL_{CO})** deoarece Hb are o afinitate foarte mare pentru CO, iar presiunea parțială a CO în sângele capilar este foarte mică, putând fi neglijată în calculul DL_{CO}. La fumători, Hb este *parțial saturată* cu CO prezent în fumul de țigară, ceea ce scade

afinitatea acestora și denaturează rezultatul. De aceea, *pacientul nu are voie să fumeze câteva ore înainte de determinarea DL_{CO}!*

Metoda de lucru:

Cel mai frecvent, determinarea DL_{CO} se face prin **tehnica respirației unice**: subiectul execută o inspirație completă dintr-un amestec gazos care conține o concentrație mică cunoscută de CO, își ține respirația (apnee) timp de 10 sec și apoi expiră lent și complet.

Este măsurată concentrația CO din aerul expirat și se calculează volumul de gaz (ml/min/mmHg) absorbit din alveole în capilarele pulmonare pe durata apneei.

Interpretare:

Valoarea DL_{CO} obținută se corectează la concentrația de Hb din sângele pacientului (DL_{CO} cor.) și se împarte la *volumul de aer alveolar* (V_A) pentru a se obține *constanta de transfer* (K_{CO}) ca indicator al suprafeței de schimb raportată la unitatea de volum:

$$K_{CO} = DL_{CO}/V_A$$

- **Valori NORMALE:** DL_{CO} și parametrii derivați (V_A, K_{CO}) = **80 -120% prez.**

Valoare CLINICĂ:

1. Scăderea DL_{CO} cu **peste 20% față de valoarea prezisă** reflectă:
 - *reducerea mărimii suprafeței de schimb*:
 - prin distrugerea membranei alveolo-capilare, în *emfizem*
 - prin reducerea volumelor pulmonare, în *rezecțiile pulmonare (pneumectomii)*
 - prin reducerea volumului de sânge din patul vascular, în *hipertensiunea pulmonară*
 - *îngroșarea membranei alveolo-capilare*, în bolile asociate cu *fibroza interstițială*
2. Severitatea scăderii transferului gazos, respectiv a DL_{CO} poate fi:
 - *ușoară*: DL_{CO} > 60% prez.
 - *moderată*: DL_{CO} = 40-60% prez.
 - *severă*: DL_{CO} < 40% prez.
3. DL_{CO} scade PRECOCE în evoluția fibrozei interstițiale
4. DL_{CO} scade TARDIV în evoluția BPOC, proporțional cu gradul emfizemului
5. DL_{CO} este normal în astm, fiind un criteriu de diagnostic diferențial cu BPOC

VI. Măsurarea fracției expirate a oxidului nitric (F_ENO)

- **Definiție:** măsurarea F_ENO reprezintă o metodă simplă și non-invazivă de apreciere a gradului de
- **Principiu:** FeNO măsoară concentrația de oxid nitric (NO) din aerul expirat, iar NO este un marker indirect al inflamației eozinofilice a căilor aeriene. Inflamația de tip 2 în astm este mediată de limfocitele Th2 ce secretă IL-4 și IL-13 care
 - F_ENO < **25 ppb** (*pars per billion, părți pe miliard*)

Interpretarea gradului de inflamație:

	SCĂZUT	INTEREDIAR	RIDICAT
F _E NO	< 25 ppb	25 – 50 ppb	> 50 ppb
Inflamație de tip 2	Puțin probabilă	Posibilă	Foarte probabilă

Valoare CLINICĂ:

1. Răspunde mai rapid decât spirometria la modificările inflamatorii datorate *expunerii persistente la alergen*

inflamație cronică de tip 2 (eozinofilică) de la nivelul căilor respiratorii în astm.

induc expresia sintetazei inductibile a NO (iNOS) la nivelul celulelor epitelului bronșic (inflamația neutrofilică nu stimulează iNOS și FeNO este normal sau scăzut).

- **Valori NORMALE (la adult):**
 2. Este un marker non-invaziv de boală **mai sensibil, superior spirometriei**
 3. Este util în formele de **astm sever refractar** în vederea:
 - evaluării **severității inflamației** cronice bronșice
 - **monitorizării răspunsului la tratamentul antiinflamator** cu corticosteroizi inhalatori

STUDIU DE CAZ I

Pacient de 32 de ani, sex masculin, fumător ocazional, se prezintă acuzând de aproximativ 2 luni accese de tuse seacă, wheezing și dispnee paroxistică nocturnă. Din antecedentele personale patologice se reține că este cunoscut cu rinită alergică, însă este necompliant la tratament.

Analizați explorările funcționale și răspundeți la întrebări:

- Spirometrie:
 - C_{VF} = 82% prez.
 - V_{EMS} = 68% prez.
 - IPB = 66%
 - FEF_{25-75%} = 54% prez.
- Pletismografie:
 - VR = 140% prez.
 - CPT = 108% prez.
 - Raport VR/CPT = 38%
- Test bronhodilatator: ΔV_{EMS} = + 21% și +420 mL
- DLCO = 95% prez.
- FENO = 58 ppb

1*. Care este tipul de disfuncție ventilatorie prezent la pacient?

- A. Restrictivă parenchimotoasă
- B. Obstructivă
- C. Mixtă
- D. Parametrii ventilometrici sunt normali
- E. Restrictivă extraparenchimotoasă

2*. Care este parametrul ce confirmă caracterul reversibil al obstrucției bronșice?

- A. VR
- B. ΔV_{EMS}
- C. DL_{CO}
- D. F_ENO
- E. FEF_{25-75%}

3*. Care este parametrul ce confirmă inflamația bronșică eozinofilică prezentă la acest pacient?

- A. V_{EMS}
- B. F_ENO

C. CPT

D. VR

E. IPB

4. Care dintre modificările pletismografice sunt specifice patologiei pulmonare a pacientului?

- A. VR crescut
- B. CPT scăzut
- C. Raport VR/CPT crescut
- D. CPT > 150%
- E. VR scăzut

5*. Care dintre următoarele este adevărată despre DL_{CO} în patologia acestui pacient?

- A. Este scăzut
- B. Este normal
- C. Este crescut
- D. Nu are valoare diagnostică
- E. Se corectează prin bronhodilatator

STUDIU DE CAZ II

Pacientă de 58 de ani din mediul rural, de profesie agricultoare, nefumătoare, se prezintă acuzând dispnee de efort debutată în urmă cu cca. 6 luni cu agravare progresivă, tuse seacă persistentă, astenie. Din antecedentele personale patologice se reține hipertensiune arterială pentru care urmează tratament. Afirmativ, în ultimele 2 luni a prezentat două episoade febrile însoțite de tuse productivă după manipularea fânului din hambar.

Analizați explorările funcționale și răspundeți la întrebări:

- Spirometrie:
 - CVF = 62% prez.
 - VEMS = 68% prez.
 - IPB = 88%
- Pletismografie:
 - CVL = 60% prez.
 - VR = 65% prez.
 - CPT = 70% prez.
 - Raport VR/CPT = 30%
- DLco = 44% din prez
- FENO = 18 ppb

Întrebarea 1

Ce tip de disfuncție ventilatorie are pacienta și care este argumentul funcțional principal?

.....

.....

Întrebarea 2

Care sunt caracteristicile curbei flux–volum în disfuncția ventilatorie prezentată?

.....

.....

Întrebarea 3

Cauza de limitare ventilatorie a acestei paciente este de natură parenchimatosa? Dacă da, argumentați.

.....

.....

Întrebarea 4

Enumerați cauzele posibile responsabile de disfuncția ventilatorie prezentă. Care ar fi cea mai probabilă la această pacientă?

.....

.....

Întrebarea 5

Cum este transferul gazos la această pacientă și care este principalul mecanism fiziopatologic responsabil de alterarea acestuia?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următorii parametri ventilometrici scade în sindromul obstructiv bronșic distal (SOBD)?**

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

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

- A. PEF
- B. VR
- C. CVL
- D. V'_{max}
- E. IPB

***3. Care dintre următoarele reprezintă modificarea caracteristică curbei flux-volum în DVO centrală?**

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

***4. Care dintre următoarele valori definesc DVO din astm ?**

- A. CVL crescută, VR crescut, CPT normală, VR/CPT crescut
- B. CVL scăzută, VR crescut, CPT normală, raport VR/CPT crescut
- C. Creșterea VEMS > 20% la testul cu metacolină
- D. $\Delta PEFR < 20\%$
- E. Creșterea VEMS $\geq 12\%$ la testul cu metacolină

5. Care dintre următoarele valori definesc DVO din BPOC?

- A. VEMS < 80% prez.
- B. CVL < 80% prez.
- C. VR > 135% prez.
- D. CPT = 80 – 120%
- E. Raport VR/CPT > 35%

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

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

7. Care dintre următoarele valori definesc DVR din miastenia gravis?

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

8. Selectați afirmațiile corecte referitoare la monitorizarea PEFR:

- A. Se face cu ajutorul debitmetrului
- B. Este utilă în diagnosticul BPOC
- C. Este utilă în ajustarea tratamentului bronhodilatator din BPOC
- D. Evidențiază variabilitatea obstrucției bronșice în BPOC
- E. Este utilă în aprecierea gradului de control al astmului

9. Scăderea DL_{CO} cu peste 20% față de valoarea prezisă semnifică:

- A. Îngroșarea membranei alveolo-capilare
- B. Prezența unei obstrucții bronșice cronice ireversibile determinată de BPOC
- C. Prezența unei obstrucții bronșice cronice reversibile determinată de astm
- D. Prezența hiperreactivității bronșice
- E. Reducerea mării suprafeței de schimb gaze

***10. Măsurarea F_{ENO} :**

- A. Reprezintă o metodă de evaluare a inflamației cronice eozinofilice din BPOC
- B. Este un marker non-invaziv inferior spirometriei
- C. Este utilă în monitorizarea răspunsului la tratamentul cu corticosteroizi inhalatori în astm
- D. Este indicată pentru diagnosticul BPOC
- E. Semnifică o inflamație cronică eozinofilică foarte probabilă dacă valoarea este < 25 ppb

4. ELECTROCARDIOGRAMA PATOLOGICĂ: MODIFICĂRILE FRECVENȚEI ȘI ALE AXULUI ELECTRIC. MODIFICĂRILE ECG ÎN HIPERTROFII

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. *Determine rapid frecvența cardiacă și axul electric al inimii;*
2. *Enumere și identifice pe ECG criteriile care definesc hipertrofia atrială dreaptă și stângă;*
3. *Enumere și identifice pe ECG criteriile care definesc hipertrofia ventriculară dreaptă și stângă.*

I. ELECTROCARDIOGRAMA NORMALĂ – Rapel fiziologic

- **Definiție:** electrocardiograma (ECG) reprezintă înregistrarea grafică a activității electrice a inimii cu ajutorul unor electrozi de culegere plasați la periferia câmpului electric generat de depolarizarea și repolarizarea atrilor și a ventriculilor
- **Principiu:** pentru a obține un traseu ECG, sunt necesari electrozi de culegere plasați în *puncte standard* la nivelul pielii. Prin combinarea acestora se formează **12 derivații ECG** care explorează activitatea electrică a inimii în *două planuri*:
 - în **plan frontal** – derivațiile membrelor (bipolare și unipolare) obținute prin plasarea a **3 electrozi de culegere** notați convențional:
 - **R** (electrod plasat pe antebrațul drept)
 - **L** (electrod plasat pe antebrațul stâng)
 - **F** (electrod plasat pe gamba stângă)
 - în **plan orizontal** – derivațiile precordiale (unipolare) obținute prin plasarea a **6 electrozi de culegere** notați convențional **V1-V6**

A. DERIVAȚIILE ECG

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

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

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

- formează *bisectoarele* triunghiului echilateral Einthoven și culeg diferența de potențial dintre un **electrod explorator** (pozitiv) plasat succesiv în punctele **R**, **L** sau **F** și un **electrod indiferent** (cu potențial zero) care se obține legând împreună 2 electrozi exploratori:
 - **aVR** – se formează între electrodul **R** (pozitiv) și electrozii **L** și **F** legați împreună (electrodul zero)
 - **aVL** – se formează între electrodul **L** (pozitiv) și electrozii **R** și **F** legați împreună (electrodul zero)
 - **aVF** – se formează între electrodul **F** (pozitiv) și electrozii **R** și **L** legați împreună (electrodul zero)

Prin translația derivațiilor unipolare și bipolare ale membrelor prin centrul electric al inimii rezultă **sistemul hexaxial** (Fig.1) în cadrul căruia:

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

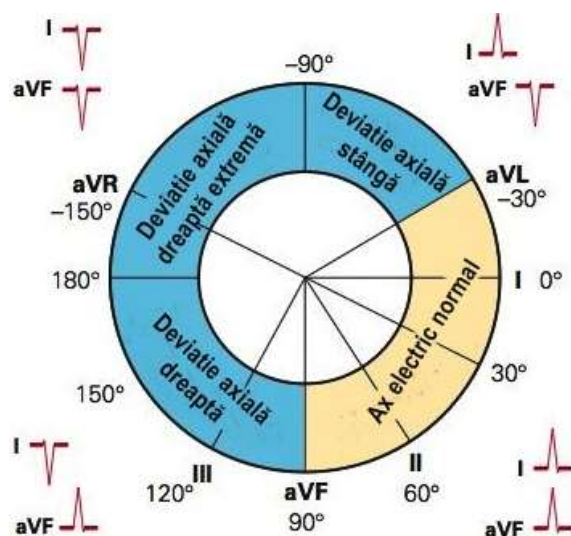


Figura 1. Sistemul HEXAXIAL utilizat pentru determinarea axului electric în plan frontal

Derivațiile precordiale (V1 – V6) – sunt derivații *unipolare* care culeg diferența de potențial între un *electrod explorator* (pozitiv) plasat în regiunea precordială și un *electrod indiferent* format prin unirea electrozilor membrelor (R, L și F) într-un electrod central (Wilson)

Punctele standard pentru aplicarea electrozilor în regiunea precordială sunt:

- **V1** – spațiul IV intercostal, parasternal drept
- **V2** – spațiul IV intercostal, parasternal stâng
- **V3** – la jumătatea distanței dintre V2 și V4
- **V4** – spațiul V intercostal stâng, pe linia medio-claviculară
- **V5** – spațiul V intercostal stâng, pe linia axilară anterioară
- **V6** – spațiul V intercostal stâng, pe linia axilară medie

DE REȚINUT!

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

B. Traseul ECG NORMAL

Un traseu ECG normal cuprinde **unde, segmente și intervale**. Pentru analiza morfologică și cronologică a acestora este necesară

standardizarea înregistrării ECG după cum urmează (Fig. 2):

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

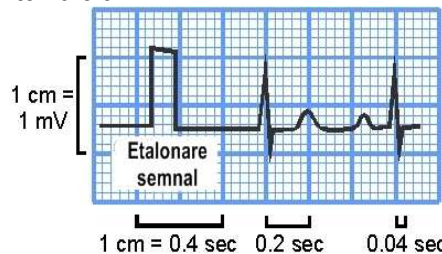


Figura 2. Standardizarea înregistrării ECG.

1. Unda P (Fig. 3)

- semnifică depolarizarea atrială
- reflectă suma depolarizării atriale drepte și stângi, depolarizarea atrului drept precedând depolarizarea celui stâng datorită localizării nodului sino-atrial la nivelul atrului drept
- prezența ei **definește ritmul sinusal**.

• Caracteristici:

- este rotunjită, simetrică, monofazică în DII, și bifazică în V1 (deflexiunea inițială pozitivă fiind expresia depolarizării atrului drept iar cea negativă, a depolarizării atrului stâng)
- pozitivă în DII, DIII, aVF și negativă în aVR
- durată = 0,08 - 0,10 sec
- amplitudinea = maximă (2,5 mm) în DII

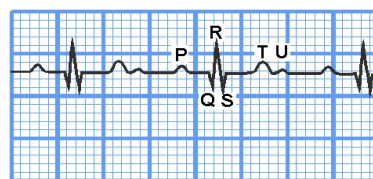


Figura 3. Undele ECG.

2. Intervalul PQ (PR) (Fig. 4) – cuprinde unda P (depolarizarea atrială) și segmentul PQ/PR (conducerea atrioventriculară a excitației)

• Caracteristică:

- durată = 0,12 - 0,20 sec (variază invers proporțional cu frecvența cardiacă), constant la determinări repetate

Observații!

Variația intervalului PQ (PR) poate apărea în aritmia respiratorie fiziologică

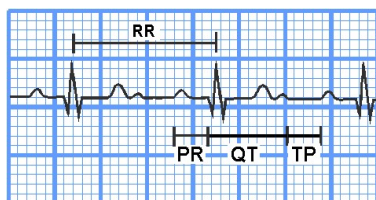


Figura 4. Intervalele ECG.

3. Complexul QRS (Fig.5) – semnifică depolarizarea ventriculară și cuprinde:

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

• Caracteristici:

- morfologia normală a complexului QRS poate fi: *trifazică* (QRS), *bifazică* (qR, RS) sau *monofazică* (R):
 - în cazul prezenței mai multor unde pozitive, prima dintre ele se notează R, iar următoarele R', R'' etc.
 - dacă complexul este format doar dintr-o singură deflexiune negativă, se numește **complex QS** și are **semnificația corespunzătoare undei Q patologice din infarctul miocardic**
 - pentru ca o deflexiune pozitivă sau negativă să fie considerată o nouă undă, trebuie ca negativitatea sau pozitivitatea înscrisă după prima undă, să întretaie linia izoelectrică (dacă nu întretaie linia izoelectrică, este vorba de o creștătură - QRS crestă)
- sensul complexului QRS este dat de suma algebrică a deflexiunilor pozitive și negative care îl compun și depinde de poziția electrodului explorator și poziția electrică a inimii
- durata = 0,08 - 0,10 sec
- amplitudinea undei R în derivațiile membrelor este de 5-14 mm, iar în derivațiile precordiale de 10-25 mm
 - sub aceste valori se consideră microvoltaj, iar peste aceste valori macrovoltaj
 - deflexiunile sub 3 mm sunt notate cu litere mici (q, r, s), iar cele peste 3 mm sunt notate cu litere mari (Q, R, S)
- unda Q normală:

- lipsește în derivațiile aVR, V1-V3
- poate apărea în DIII ca undă Q amplă, dar care dispare în inspir profund
- durata < 0,04 sec
- amplitudinea < 1/4 din amplitudinea undei R din același complex QRS

Observație!

- În derivațiile precordiale V1 - V6 – complexul QRS suferă o modificare progresivă din V1 unde este predominant negativ (S adânc) către V6 unde este predominant pozitiv (R înalt). **Zona de tranziție** în care undele R și S sunt cvasi-egale indică poziția septului interventricular (Fig.7).
 - În derivațiile precordiale drepte – prima deflexiune, dată de depolarizarea septului interventricular, este pozitivă (unda r). Urmează depolarizarea ventriculară, care în ventriculul drept este orientată în sens opus electrozilor V1 și V2 și determină o deflexiune negativă (unda S adâncă)
 - În derivațiile precordiale stângi – prima deflexiune, dată de depolarizarea septului interventricular, este negativă (unda q). Urmează depolarizarea ventriculară, care în ventriculul stâng este orientată spre electrozii V5 și V6 și determină o deflexiune pozitivă (unda R înaltă).

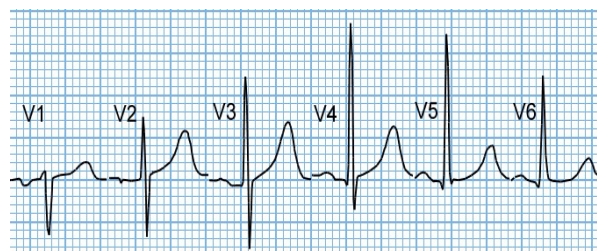


Figura 5. Aspectul complexului QRS în DERIVAȚIILE PRECORDIALE.

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

• Caracteristică:

- Începe în punctul J ("Junction"), situat la limita dintre unda S și segmentul ST, pe linia izoelectrică, sau la cel mult 1 mm deasupra sau dedesubtul acesteia.

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

• Caracteristici:

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

6. **Intervalul QT** (Fig. 4) – definește durata totală a depolarizării și repolarizării ventriculare

• **Caracteristici:**

- variază invers proporțional cu frecvența cardiacă (QT normal = $\frac{1}{2}$ din durata intervalului RR)
- valorile sale se corectează în funcție de FC (QTc), conform *formulei Bazett*:

$$QTc = QT / \sqrt{RR} \quad (\text{unde, } RR = 60/FC)$$
- limita superioară a intervalului QTc este de 0,45 sec
- alungirea intervalului QT se asociază cu o incidență crescută a morții subite prin aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor

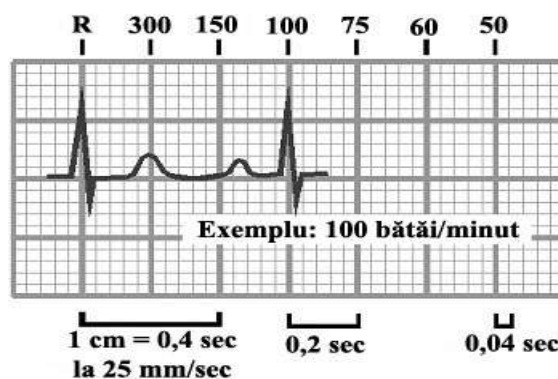


Figura 6. Regula Dale Dubin de determinare rapidă a FC.

7. **Unda U** (Fig. 3) – inconstantă (poate fi prezentă la tineri și ritmuri bradicardice), este generată de postdepolarizarea ventriculară, repolarizarea fibrelor Purkinje sau a mușchilor papilari

• **Caracteristici:**

- este asimetrică, cu panta ascendentă mai rapidă
- are aceeași polaritate cu unda T
- amplitudinea maximă este în V2, V3 și de regulă, sub $\frac{1}{3}$ din amplitudinea undei T

C. DETERMINAREA FRECVENȚEI CARDIACE (FC)

• **Metode:**

1. **Dacă ritmul este regulat** – se utilizează *regula Dale Dubin de determinare rapidă a FC* (Fig.6):

- hârtia ECG este marcată prin linii subțiri în pătrate mici cu latura de 1 mm și prin linii groase în pătrate mari cu latura de 5 mm
- se caută o undă R suprapusă pe o linie groasă și se numerotează următoarele linii groase cu: 300, 150, 100, 75, 60, 50, 43, 37
- se determină FC în funcție de linia groasă pe care este plasată următoarea undă R (Fig.8):
 - a doua undă R plasată pe prima linie groasă corespunde unei FC = 300/min
 - a doua undă R plasată pe a doua linie groasă corespunde unei FC = 150/min
 - a doua undă R plasată pe a treia linie groasă corespunde unei FC = 100/min

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

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

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

4. **Extrasistolele se includ în calcularea FC**

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

• **Interpretare:**

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

D. DETERMINAREA AXULUI ELECTRIC AL INIMII

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

• **Tipuri de modificări de ax:**

1. **Modificările de ax în plan frontal** se numesc **DEVIAȚII DE AX** (la stânga sau la dreapta).

2. **Modificările de ax în plan orizontal** se numesc **ROTAȚII** (orară și antiorară).

1. DEVIĂȚIILE DE AX

Determinarea rapidă a deviațiilor de ax în **plan frontal** se bazează pe principiul că morfologia complexului QRS depinde de proiecția vectorului său rezultat pe derivațiile ECG.

A_{QRS} poate fi determinat prin analiza morfologiei complexului QRS în derivațiile **DI și DIII** (sau DI și aVF):

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

DE REȚINUT!

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

- dacă QRS *predominant pozitiv* ($R > S$) A_{QRS} este **normal orizontalizat**
- dacă QRS *predominant negativ* ($R < S$) A_{QRS} este deviat **patologic la stânga**

• Interpretare (Fig.1):

- **normal**: între -30 și $+90$ grade
- **deviație patologică la stânga**: între -30 și -90 grade
- **deviație patologică la dreapta**: între $+90$ și $+180$ grade
- **deviație patologică dreaptă extremă**: între -180 și -90 grade

2. ROTAȚIILE

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

- **rotația orară** deplasează zona de tranziție V3-V4 către derivațiile precordiale stângi **V5, V6** și se asociază cu **hipertrofia ventriculară dreaptă**
- **rotația antiorară** deplasează zona de tranziție V3-V4 către derivațiile precordiale drepte **V1, V2** și se asociază cu **hipertrofia ventriculară stângă**.

II. MODIFICĂRILE ECG ÎN HIPERTROFII

A. HIPERTROFIA ATRIALĂ

1. Hipertrofia atrială dreaptă (HAD)

• Cauze:

- hipertensiunea pulmonară
- stenoza sau insuficiența tricuspidiană
- defectul septal atrial

• Criterii ECG (Fig. 7):

- unda P înaltă ($> 2,5$ mm) și ascuțită în DII, numită „**P pulmonar**”

sau

- unda P difazică în V1 cu **deflexiunea pozitivă mai amplă** decât cea negativă

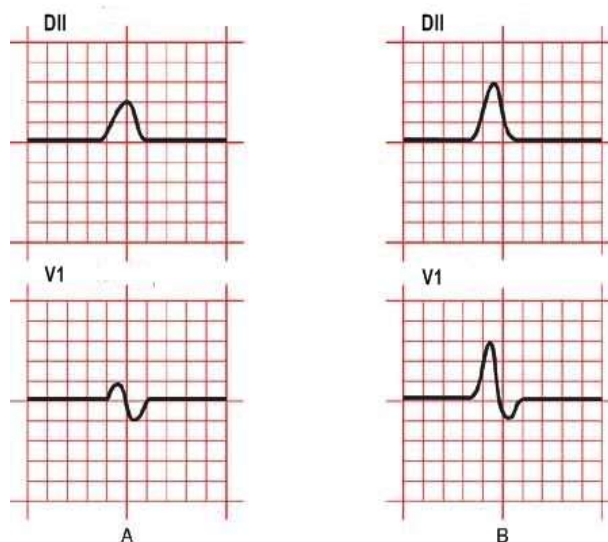


Figura 7. ECG în hipertrofia atrială dreaptă (A – aspect ECG normal, B - HAD).

2. Hipertrofia atrială stângă (HAS)

• Cauze:

- stenoză sau insuficiență mitrală
- stenoză sau insuficiență aortică
- insuficiența cardiacă stângă

• Criterii ECG (Fig.8):

- undă P largă, cu durată $> 0,12$ sec, bifidă în DII, numită „P mitral” (atriul stâng dilatat necesitând un timp de conducere prelungit al impulsului electric)

sau

- undă P difazică în V1 cu **deflexiunea negativă mai amplă și mai largă** decât cea pozitivă

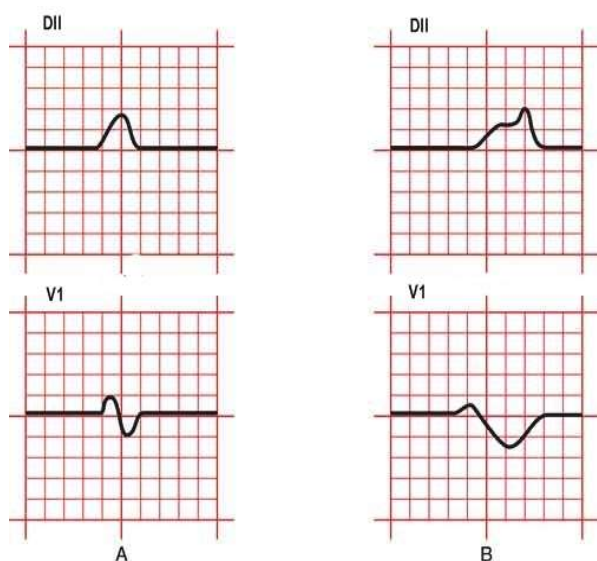


Figura 8. ECG în hipertrofia atrială stângă (A – aspect ECG normal, B - HAS).

B. HIPERTROFIA VENTRICULARĂ

- **Principiu:** hipertrofia miocardului alterează atât depolarizarea cât și repolarizarea cardiacă.

a. Alterarea depolarizării – determină:

- creșterea amplitudinii și duratei undelor R în derivațiile ventriculului hipertrofiat
- modificări ale axelor inimii (în hipertrofiile severe)

b. Alterarea repolarizării – apare sub forma **modificărilor secundare de fază terminală**, adică **segment ST și undă T în opoziție de fază cu deflexiunea majoră a complexului QRS**

- în **derivațiile directe**:
 - segment ST subdenivelat

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

1. Hipertrofia ventriculară dreaptă (HVD)

• Cauze:

- cordul pulmonar cronic
- embolia pulmonară
- stenoza mitrală

• Criterii ECG (Fig. 9):

- **De amplitudine:**
 - undă R ≥ 5 mm în V1, V2 sau R/S ≥ 1 în V1
 - undă S adâncă în V5, V6
- **De ax electric în plan frontal:**
 - deviație patologică de ax la dreapta
- **De durată:**
 - durata QRS = 0,10-0,12 sec
- **De fază terminală:**
 - subdenivelarea segmentului ST și inversarea undei T în V1, V2
- $\pm$ Hipertrofie atrială dreaptă

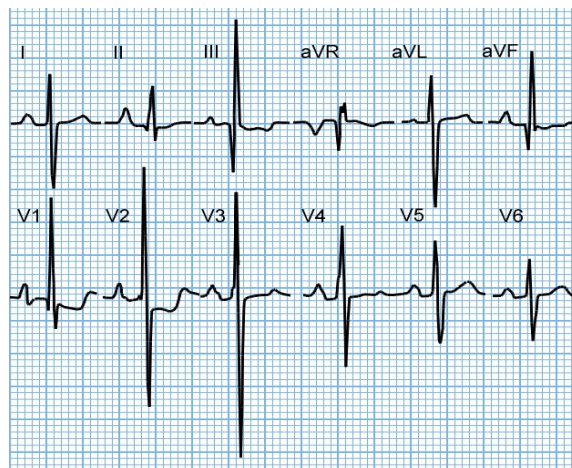


Figura 9. ECG cu HIPERTROFIE VENTRICULARĂ DREAPTĂ

2. Hipertrofia ventriculară stângă (HVS)

• Cauze:

- hipertensiunea arterială
- stenoza și insuficiența aortică
- insuficiența mitrală

● **Criterii ECG (Fig.10):**

- *De amplitudine:*
 - undă R ≥ 11 mm în **aVL**
 - S din **V1** + R din **V5** > 35 mm = **indicele Sokolov-Lyon**
 - undă S adâncă în V1, V2
- *De ax electric în plan frontal:*
 - deviație patologică de ax la stânga
- *De durată:*
 - durata QRS = 0,10-0,12 sec
- *De fază terminală:*
 - subdenivelarea segmentului ST și inversarea undei T în V5, V6
- $\pm$ *Hipertrofie atrială stângă*

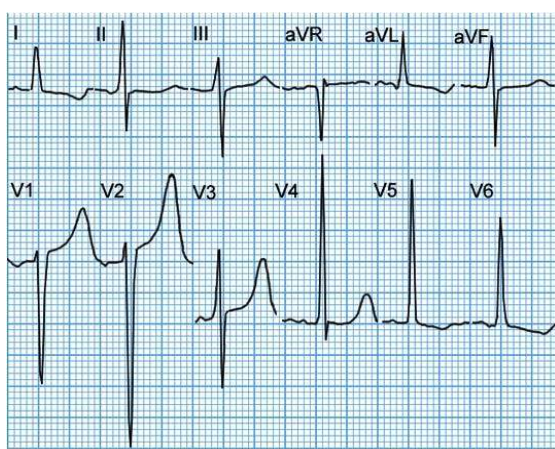


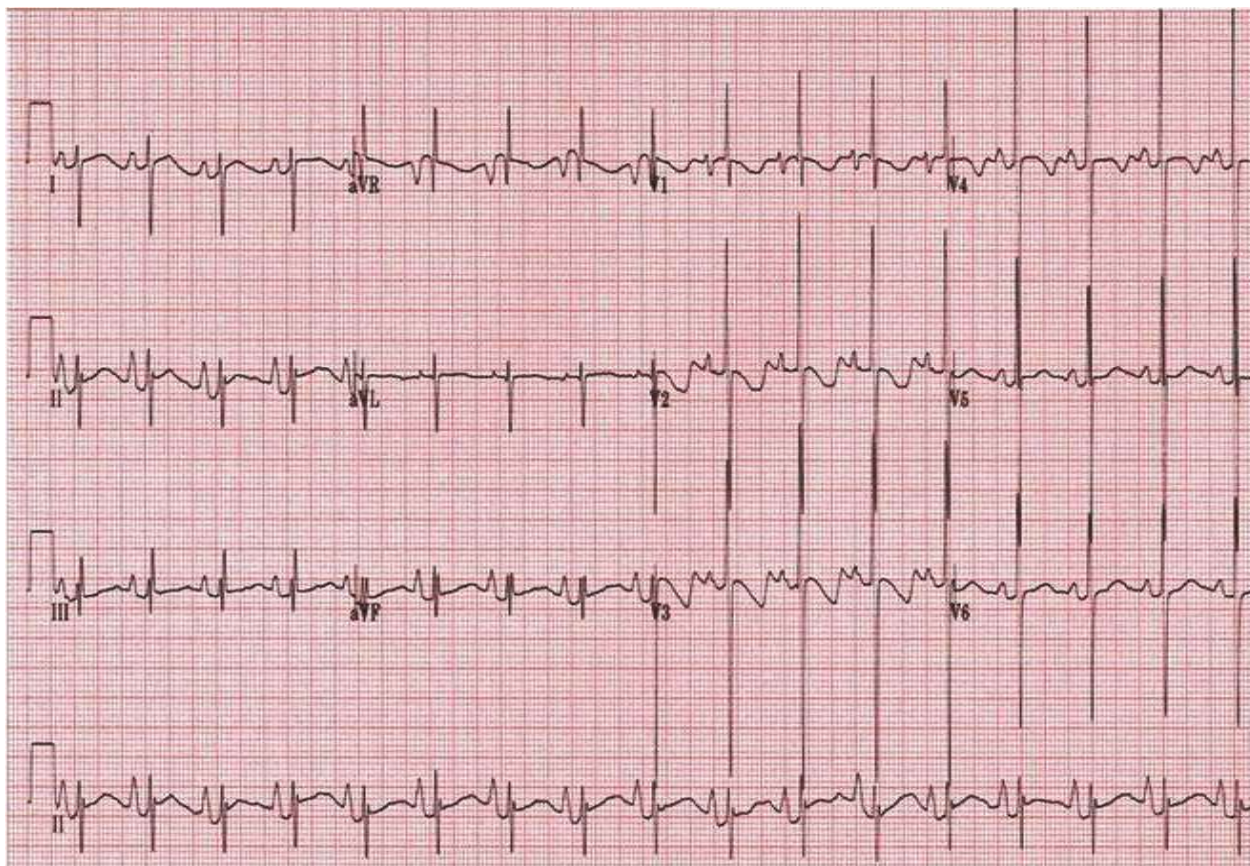
Figura 10. ECG cu HIPERTROFIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Observație!

Aprecierea hipertrofiei pe ECG este orientativă (ex, un indice Sokolov-Lyon > 35 mm poate fi prezent și la tineri ca expresie a unui traseu hipervoltat). Diagnosticul de certitudine se realizează ecocardiografic (cel mai frecvent) sau prin investigații imagistice de înaltă rezoluție (CT/RMN cardiac).

STUDIU DE CAZ I

Pacient de 65 de ani, cunoscut cu diagnosticul de cord pulmonar cronic, se prezintă la cabinet pentru un control medical de rutină, în scopul evaluării stării clinice și a evoluției afecțiunii. În cadrul consultului se efectuează o electrocardiogramă, prezentată mai jos.



***1. Care este axul electric al cordului cel mai probabil sugerat de această electrocardiogramă?**

- A. Ax electric normal
- B. Deviație axială stângă
- C. Deviație axială dreaptă
- D. Ax electric orizontalizat
- E. Axul nu poate fi determinat

***2. Aspectul complexelor QRS din derivațiile precordiale drepte (V1–V2) sugerează în principal:**

- A. Hipertrofie ventriculară stângă
- B. Ischemie miocardică acută
- C. Hipertrofie ventriculară dreaptă
- D. Bloc atrioventricular de grad I
- E. Hipertrofie atrială stângă

3. Care dintre următoarele modificări ECG sunt prezente pe acest traseu?

- A. Unde P înalte și ascuțite în derivațiile inferioare (P pulmonar)

- B. Unda R mai mare decât unda S în V1
- C. Unde T negative în derivațiile precordiale drepte
- D. Supradenivelare ST în derivațiile precordiale drepte
- E. Bloc de ramură dreaptă

4. Modificările ECG observate sunt explicate fiziopatologic prin:

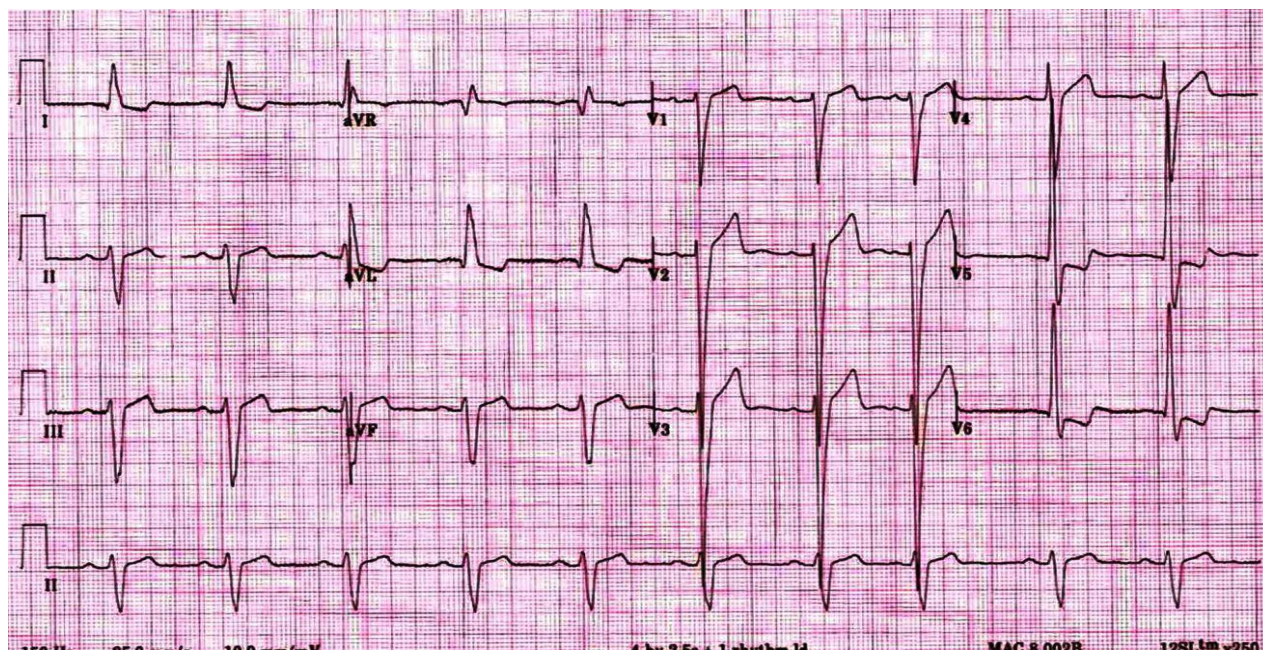
- A. Hipertensiune pulmonară cronică
- B. Supraîncărcare de presiune a ventriculului drept
- C. Infarct miocardic acut
- D. Hipertrofia atrului drept
- E. Hipertrofia ventriculului stâng

5. Care dintre următoarele afecțiuni pulmonare pot sta la baza modificărilor ECG observate la acest pacient?

- A. BPOC sever
- B. Astm bronșic ușor
- C. Tromboembolism pulmonar cronic
- D. Stenoză aortică
- E. Insuficiență aortică

STUDIU DE CAZ II

Pacientă în vârstă de 64 de ani, cunoscută cu antecedente de hipertensiune arterială, se prezintă la cabinet pentru un control medical de rutină, în scopul evaluării stării cardiovasculare și al monitorizării evoluției bolii. În cadrul consultului se efectuează o electrocardiogramă, prezentată mai jos.



Intrebarea 1

Care sunt frecvența, ritmului cardiac și orientarea axului electric pe traseul electrocardiografic prezentat?

.....

.....

Intrebarea 2

Enumerați elementele electrocardiografice patologice observate pe acest traseu.

.....

.....

Intrebarea 3

Care este diagnosticul electrocardiografic cel mai probabil și ce criterii susțin acest diagnostic?

.....

.....

Intrebarea 4

În ce contexte clinice sau patologice poate apărea acest tip de modificări electrocardiografice?

.....

.....

Intrebarea 5

Ce complicații pot fi asociate cu patologia sugerată de aspectul electrocardiografic?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care din următoarele este o caracteristică a undei P normale?**

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

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

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

***3. Care din următoarele reprezintă o caracteristică a undei Q normală?**

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

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

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

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

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

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

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

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

- A. Undă P bifidă cu durată $< 0,12$ sec în DII
- B. Undă P bifidă cu durată $> 0,12$ sec în DII
- C. Undă P $> 2,5$ mm în V1
- D. Undă P difazică în V1 cu deflexiunea negativă mai amplă și mai largă decât cea pozitivă
- E. Undă P modificată în prezența insuficienței tricuspidiene

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

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

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

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

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

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

5. ELECTROCARDIOGRAMA PATOLOGICĂ. BOALA CORONARIANĂ

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze investigațiile utilizate în diagnosticul sindroamelor coronariene cronice;
2. Solicite și interpreteze investigațiile utilizate în diagnosticul sindroamelor coronariene acute;
3. Recunoască, stabilească stadiul evolutiv și localizarea infarctului miocardic.

La ora actuală principala cauză de deces atât în țările industrializate cât și în țările în curs de dezvoltare este reprezentată de bolile cardiovasculare. Dintre acestea, pe primul loc se află boala coronariană (BC, „Coronary Artery Disease”, CAD) care este caracterizată prin prezența plăcilor de aterom la nivelul arterelor coronare, responsabile de apariția **ischemiei miocardice**. Severitatea acestei maladii cronice ține de caracterul *progresiv* al acesteia și de riscul acutizărilor determinate de complicațiile la nivelul plăcilor ateromatoase (tromboză, eroziune, ruptură). Prezentarea clinică a BC include: ischemia silențioasă, angina pectorală stabilă și instabilă, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă și moartea subită. Clasificarea actuală a bolii coronariene cuprinde 2 tipuri de **sindroame coronariene** (SC): **cronice** (SCC) - corespondent clinic angina pectorală și **acute** (SCA) - corespondent clinic, infarctul miocardic.

A. Explorarea în SINDROAMELE CORONARIENE CRONICE – ANGINA PECTORALĂ

1. Investigații de bază

a) Teste de laborator

- **Definiție:** testele utilizate pentru identificarea cauzelor ischemiei, a factorilor de risc cardiovasculari și a comorbidităților asociate și pentru stabilirea prognosticului bolii:
 1. **Hemoleucograma:** poate evidenția o *anemie* (scăderea aportului de oxigen la nivel miocardic) sau o *infecție* (creșterea necesarului de oxigen)
 2. **Lipidograma (profilul lipidic seric)** care cuprinde colesterolul total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride poate evidenția *hiper/dislipidemie* (factor de risc important pentru boala coronariană)
 3. **Glicemia à jeun și Hb glicată (HbA1c):** poate evidenția *diabetul zaharat* (factor de risc important pentru boala coronariană)
 4. **Creatinina serică și rata filtrării glomerulare estimate (RFG_e)** – în cazul suspiciunii *bolii renale cronice*
 5. **Hormonii tiroidieni** – în cazul suspiciunii clinice de *disfuncție tiroidiană* (hipertiroidism - creșterea necesarului de oxigen, hipotiroidism - dislipidemie)
 6. **Markerii de necroză miocardică** – troponina (de preferință înalt sensibilă), atunci când examenul clinic arată semne de *instabilitate*

b) Electrocardiograma de REPAUS

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

Observații!

Modificările ECG **nu** sunt obligatorii în angina pectorală, mulți pacienți pot avea traseu ECG „normal”, dacă nu prezintă durere anginoasă în momentul examinării.

I. Modificările segmentului ST

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

DE REȚINUT!

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



Figura 1. Aspect ECG de LEZIUNE SUBENDOCARDICĂ în ANGINA PECTORALĂ.
Subdenivelare de segment ST *descendentă* (în DII) și *orizontală* (în V5).

- **Leziunea ECG transmurală** (Fig.2)
 - este întâlnită în **ischemiile acute severe** din angina instabilă și formele particulare ale acesteia - ex. angina vasospastică Prinzmetal sau în cursul probei de efort
 - indică o stenoză coronariană strânsă sau spasm coronarian
 - determină **supradenivelarea segmentului ST** ≥ 1 mm care este **tranzitorie** – dispare în câteva minute/ore după încetarea durerii/efortului

DE REȚINUT!

Supradenivelarea segmentului ST este caracteristică și infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST sau de tip STEMI („ST Elevation Myocardial Infarction”) în stadiul **acut** în care supradenivelarea ST persistă pentru mai multe zile

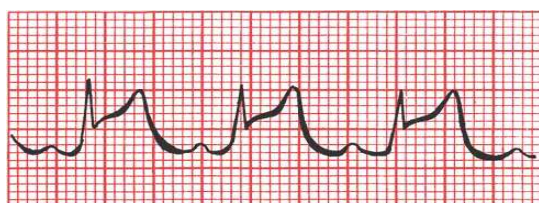


Figura 2. Aspect ECG de LEZIUNE TRANSMURALĂ.

II) Modificările undei T

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

DE REȚINUT!

Modificările izolate ale undei T neînsoțite de modificări ale segmentului ST sunt sugestive, dar **NU au valoare diagnostică certă** pentru ischemia acută/cronică. Pentru diagnosticul pozitiv este necesară obiectivarea obstrucției coronariene prin coronarografie sau a modificărilor de cinetică parietală prin investigații imagistice. În analiza

modificărilor de segment ST în derivațiile V2-V3 trebuie ținut cont de faptul că o supradenivelare până în 2 mm la bărbați și până la 1,5 mm la femei este considerată NORMALĂ. Uneori pot fi prezente pe ECG supradenivelări persistente ale segmentului ST de tip „image înghețată” în urma unui infarct miocardic (IM) vechi (posibil, cu înglobarea undei T) – aspect sugestiv pentru existența unui anevrism ventricular ca și complicație a IM

c) Ecocardiografia de REPAUS

- **Valoare CLINICĂ:** deși nu evidențiază direct ischemia miocardică, prin evaluarea structurii și funcției cardiace aduce informații importante pentru diagnosticul și prognosticul pacienților coronarieni prin:
 - evaluarea funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng
 - evidențierea anomaliilor segmentare de cinetică parietală, a hipertrofiei ventriculare stângi sugestive pentru o HTA necontrolată corespunzător (și totodată pentru un necesar crescut de oxigen)
 - evidențierea unor valvulopatii asociate

d) Radiografia TORACICĂ

- **Valoare CLINICĂ:** poate fi utilă în diagnosticul diferențial al durerii toracice, pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă sau care prezintă patologie pulmonară asociată.

2. Investigații de evidențiere a ischemiei miocardice

- **Valoare CLINICĂ:** Sunt investigații utile pentru confirmarea diagnosticului de sindrom coronarian cronic, dar în special pentru a *identifica pacienții care necesită explorare invazivă angio-coronarografică* și revascularizare miocardică

a) Testul de efort ECG

- **Valoare CLINICĂ:**

- Testul folosește un mod fiziologic de solicitare cardiacă și este o opțiune bună pentru pacienții cu ECG de repaus normal, care pot face efort
- ECG de efort este recomandat pentru a evalua: gradul de toleranță la efort, simptomatologia, apariția aritmiilor cardiace în timpul efortului, creșterea tensiunii arteriale și riscul de evenimentelor coronariene la pacienți selecționați
- Testul NU poate fi utilizat pentru evidențierea ischemiei la pacienții cu modificări ECG preexistente (tulburări de conducere, sindroame de preexcitație, ritm stimulat sau subdenivelări preexistente ale segmentului ST).

b) Teste IMAGISTICE de STRES

- **Valoare CLINICĂ:** Inducerea ischemiei se face prin efort fizic sau cu agenți farmacologici inotropi pozitivi (dobutamină) sau vasodilatatoare ale microcirculației coronariene (adenozină, dipiridamol):

1. **Ecocardiografia de stres** – obiectivează modificările de cinetică parietală nou apărute și deficitul de îngroșare miocardică (semnificând deficitul de contracție) induse de ischemie
2. **Scintigrafia de stres** – evidențiază scăderea fluxului sanguin în miocardul ischemic (prin scăderea captării radiotrasorului în acel teritoriu); poate evalua și viabilitatea miocardului, radiotrasorul fiind captat doar de celulele miocardice viabile, zonele cu fibroză miocardică fiind hipocaptant. Există 2 variante tehnice:
 - Tehnica cu emisie de fotoni **SPECT** (Single Photon Emission Computer Tomography)
 - Tehnica cu emisie de pozitroni **PET** (Positron Emission Tomography)
3. **Rezonanța magnetică de stres** – evidențiază perfuzia cardiacă cu ajutorul trasorului gadolinium; poate evalua și viabilitatea miocardului.

3. Investigații de evidențiere a anatomiei coronariene

a) Angiografia coronariană prin tomografie computerizată (angioCT)

- **Valoare CLINICĂ:** este o tehnică imagistică **neinvazivă** care folosește substanțe de contrast bazate pe iod și permite:
 - Vizualizarea **atât a lumenului cât și peretelui vascular**, evidențiind astfel ateroscleroza coronariană, atât cea semnificativă hemodinamic, cât și pe cea nesemnificativă
 - Evidențierea calcificărilor coronariene, respectiv a prezenței și extensiei bolii coronariene prin **calcularea scorului de calciu (scorul Agatston)**. Numeroase studii clinice au dovedit că gradul de calcifiere coronariană este proporțional cu ateroscleroza coronariană (deși nu contabilizează plăcile necalcificate) și are o importanță prognostică chiar în cazul leziunilor nesemnificative hemodinamic, indiferent de vârstă, sex sau rasă.

Angiografia CORONARIANĂ

- **Valoare CLINICĂ:**

- Este o tehnică **invazivă** care utilizează substanțe de contrast pe bază de iod, efectuată atât pentru confirmarea diagnosticului de boală coronariană, cât și pentru stabilirea deciziei de revascularizare, care se poate efectua pe loc, în continuarea procedurii diagnostice
- Tehnica NU dă informații despre peretele vascular, ci doar despre lumen (lumenografie) și nici indicații despre semnificația hemodinamică a stenozei – astfel s-au dezvoltat tehnici complementare care se pot efectua în timpul coronarografiei: **ecografia intravasculară** ("Intravascular Ultrasound", IVUS), **tomografia de coerență optică** ("Optical Coherence Tomography", OCT) și **măsurarea rezervei de flux coronarian** ("Fractional Flow Reserve", FFR). Acestea permit evaluarea peretelui vascular (IVUS și OCT) și evaluează semnificația hemodinamică a stenozelor (FFR).

B. Explorarea în SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE – INFARCTUL MIOCARDIC (IM)

1. ELECTROCARDIOGRAMA de repaus

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

DE REȚINUT!

În categoria sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST se încadrează și angina instabilă. Diferența dintre aceasta și infarctul miocardic non-STEMI constă în durata și intensitatea simptomatologiei dureroase (aspect subiectiv) și, cel mai important, în valorile serice ale markerilor enzimatici (în angina instabilă valorile sunt normale).

a) Stadializarea ECG în infarctul STEMI

Semnele DIRECTE:

I. IM în stadiul ACUT (IMA)

- **Supradenivelarea segmentului ST:**
 - este **PRIMUL** semn ECG în evoluția IMA (Fig.3 stânga)
 - are aspect de „**undă monofazică**” (Fig.3 stânga) în minimum **2 derivații adiacente**
 - de regulă, **peste 1 mm** în derivațiile membrelor și **peste 2 mm** în derivațiile precordiale

- supradenivelarea *convexă* a segmentului **ST** cu **înglobarea undei T** realizează așa-numita **undă „în dom”** (*unda Pardee*) sau de tip „**tombstone**” (*piatră funerară*) (Fig.3 dreapta)

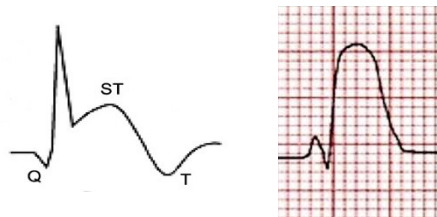


Figura 3. Semnele directe de IM acut STEMI. Aspectul de UNDĂ MONOFAZICĂ (stânga) și de UNDĂ ÎN DOM („Tombstone”) (dreapta).

DE REȚINUT!

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

• Unda Q patologică

- este al **DOILEA** semn ECG care apare în evoluția IMA
- începe să se constituie (Fig.3 stânga) la 8 - 10 ore de la debutul durerii și se definește prin **durata $\geq 0,04$ sec și amplitudine peste 25 % (1/4) din cea a undei R** în aceeași derivație

DE REȚINUT!

Unda Q patologică indică prezența zonei de NECROZĂ.

- **Complexul QS** (o singură deflexiune negativă, largă, adâncă) prezent în 2 derivații concordante are **semnificație echivalentă undei Q**, respectiv indică necroza miocardică.
- **Unda Q patologică** prezintă **izolat** numai în derivația DIII sau aVL sau **complexul QS** prezent doar în derivația V1 sau V2 **NU** au semnificație diagnostică de infarct.
- **Unda T patologică**
 - este al **TREILEA** semn ECG care apare în IMA (Fig.3 stânga)
 - este **negativă, adâncă, simetrică**

DE REȚINUT!

Unda T negativă indică prezența zonei de ISCHEMIE.

Modificările ECG în IMA acut STEMI sunt prezentate în Fig. 4 (A-D).

II. IM în stadiul SUBACUT sau RECENT

- Determină (Fig.4E):

- revenirea segmentului ST la linia izoelectrică – **dispare LEZIUNEA**
- undă T negativă, simetrică **sau** izoelectrică **sau** pozitivă – **persistă sau dispare ISCHEMIA**
- persistența undei Q patologice sau a complexului QS – **persistă NECROZA**

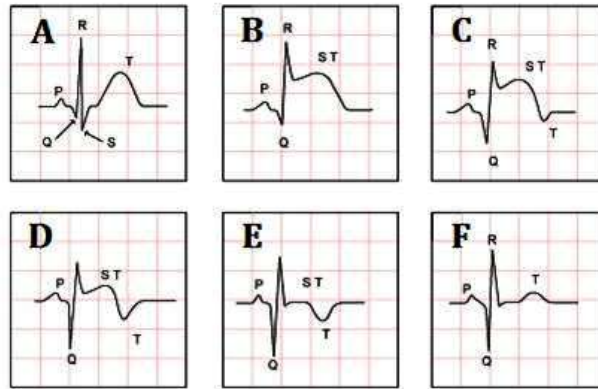


Figura 4. Stadializarea ECG a IM: **A.** T "hiperacut" (rar); **B.** IM acut cu supradenivelare ST; **C.** IM acut cu supradenivelare ST și Q patologic; **D.** IM acut cu supradenivelare ST, undă Q patologică și undă T negativă, ascuțită și simetrică; **E.** IM subacut (segment ST izoelectric, undă T negativă, undă Q patologică). **F.** IM cronic (undă Q patologică persistentă toată viața)

III. IM în stadiul CRONIC

- Determină (Fig.4 F):
 - segment ST izoelectric - *dispare* LEZIUNEA
 - undă T izoelectrică sau pozitivă - *dispare* ISCHEMIA
 - undă Q patologică sau complexul QS - *persistă* NECROZA *toată viața*

Observații!

Existența pe ECG a unui bloc de ramură stângă (BRS) complet face dificil diagnosticul infarctului miocardic acut sau recent. Pentru a putea afirma prezența infarctului miocardic la pacientul cu BRS complet se folosesc criteriile Sgarbossa ale supradenivelării segmentului ST (vezi Cardiologie). Apariția pe ECG a unui BRS nou instalat este întotdeauna patologică și poate fi un semn de IMA.

b) Localizarea ECG a IM

1. Localizarea IM acut STEMI

- **Principiu:** localizarea IM se bazează pe **identificarea derivațiilor ECG** în care apar **semne directe de infarct** (Tab.1):
 - supradenivelarea segmentului ST
 - unda Q patologică
 - unda T negativă, ascuțită, simetrică

Tabelul 1. Localizarea IM în funcție de derivațiile în care apar semnele ECG directe

Localizarea IM	Modificări ECG SEMNE DIRECTE
Anterior	V1-V4
Antero-septal	V1-V2
Antero-apical	V3-V4
Anterior întins	V1-V6
Lateral	V5-V6, DI, aVL
Inferior	DII, DIII, aVF

2. Localizarea IM acut POSTERIOR

- **Principiu:** *nu prezintă semne directe în derivațiile standard* (ci doar în derivațiile **V8, V9** și în derivațiile esofagiene). Identificarea se bazează pe apariția **semnelor indirecte** în derivațiile **V1 și V2** (posibil și V3) și constau în
 - **raport $R/S \geq 1$** = unde R înalte sunt reciproca undelor Q (care pot fi înregistrate direct cu ajutorul derivațiilor esofagiene)
 - **subdenivelarea segmentului ST în stadiul acut** (Fig. 5).

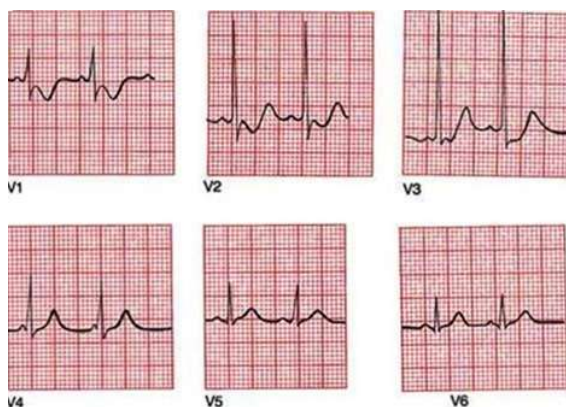


Figura 5. Semne ECG indirecte de IM acut posterior în derivațiile V1 și V2.

3. Localizarea IM acut non-STEMI

- **Principiu:** lipsesc semnele directe de infarct deoarece între derivațiile ECG standard și zona de infarct se interpune stratul subepicardic normal.
- **Semnele ECG indirecte** apar în **derivațiile precordiale** (Fig.6) și constau în:
 - **absența undelor Q patologice**
 - **subdenivelarea difuză a segmentului ST**
 - **undă T negativă, ascuțită, simetrică**

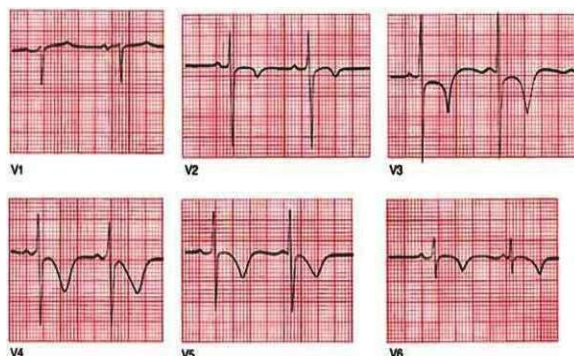


Figura 6. IM acut non-STEMI cu subdenivelarea segmentului ST și undă T negativă, ascuțită și simetrică în derivațiile precordiale.

2. BIOMARKERII SERICI

Necroza cardiomiocitelor în cadrul infarctului miocardic acut (IMA) este urmată de eliberarea în circulație a două tipuri de biomarkeri cu valoare clinică dovedită:

- **proteine:** troponinele T și I și mioglobina
- **enzime:** creatinkinaza – izoenzima CK-MB

Ghidurile internaționale actuale subliniază importanța, pentru diagnosticul pozitiv de IMA, a **determinării seriate, în dinamică**, până la 6 - 9 ore de la debutul durerii pentru confirmarea IMA. O

modificare cu $\geq 20\%$ a nivelului seric între 2 probe recoltate la interval de 3-6 ore este considerată semnificativă.

Diagnosticul pozitiv al IMA presupune prezența a **minimum 2 din cele 3 criterii clasice:** *clinic, paraclinic și de laborator* - markerii necrozei.

Detectarea **creșterii și/sau scăderii** în evoluție a biomarkerilor de necroză miocardică (în principal, troponinele cardiace) cu cel puțin o unitate deasupra percentilei 99 a limitei superioare de referință (obținută la o populație normală) trebuie să fie asociată cu **cel puțin unul** dintre următoarele criterii:

1. Simptome de ischemie: angină pectorală tipică sau durere atipică
2. Modificări ECG sugestive pentru ischemie nouă:
 - modificări de segment ST sau bloc de ramură stg. (BRS) nou instalat
 - apariția de unde Q patologice pe ECG
3. Dovada imagistică (ecocardiografie) a unei pierderi recente de miocard viabil sau a unei alterări noi de cinetică parietală
4. Identificarea de tromb intracoronarian la angiografie (sau la autopsie).

a) Troponinele cardiace I și T (cTnI, TnT)

- **Definiție:** troponinele cardiace (cTn) sunt proteine cu rol reglator al contracției cardiomiocitelor. Au valoare diagnostică troponinele cardiace T (cTnT) și I (cTnI).
- **Dinamică:**
 - în **IMA tip STEMI**, cTn încep să crească la **3-12 ore** de la debutul durerii, ating un **maxim la 24 de ore**, creșterea fiind **importantă** (până la peste 20 de ori față de limita de referință) și **persistentă** până la **7-14 zile de la debutul necrozei**
 - în **IMA tip non-STEMI**, cTn încep să crească la 3-12 ore de la debutul durerii, dar creșterea este **modestă** și **tranzitorie**

DE REȚINUT!

Diagnosticul diferențial între **IMA non-STEMI** și angina instabilă se bazează pe **absența creșterii valorilor cTn** (determinate în dinamică) în cazul anginei, dată fiind lipsa necrozei/distrugerii miocitare.

• Valoare CLINICĂ:

- sunt considerate actual drept **markerii serici SPECIFICI ai necrozei miocardice**

- sunt **cardiosensibile**, cu cât nivelul seric este mai mare, cu atât probabilitatea infarctului este mai crescută
- nivelul seric al cTnI și cTnT poate rămâne crescut *până la 14 zile în infarctele STEMI* întinse fiind utile în **diagnosticul STEMI în stadiul subacut**
- creșteri acute sau cronice, dar **FĂRĂ DINAMICĂ** ale troponinelor cardiace apar, de

asemenea, în cazul **leziunilor miocardice non-coronariene**.

Condițiile patologice care se prezintă clinic sau nu cu durere toracică și pot determina creșteri ale nivelului troponinelor sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Cauze non-coronariene de creștere a TROPONINELOR.

Cauze CARDIACE	Cauze EXTRACARDIACE
IC acută sau cronică decompensată, șocul cardiogen	Disfuncția renală acută sau cronică
Disecția de aortă	AVC ischemic sau hemoragic
Tahiaritmiile sau bradiaritmii	Șoc hipovolemic, septic, arsuri grave
Embolia pulmonară / HTP severă	Rabdomioliza/ Eforturi fizice extreme
Criza hipertensivă, HTA malignă	Insuficiența respiratorie severă
Miocardita	Hipotiroidismul
Cardiomiopatii: hipertrofică și Tako-Tsubo	
Medicamente cardiotoxice (doxorubicina, 5-fluorouracilul)	
Manevre cardiace (angioplastie percutană, by-pass aorto-coronarian, cardioversie, ablație, biopsie endomiocardică)	
Boli infiltrative (sarcoidoza, amiloidoza, sclerodermia, hemocromatoza)	

DE REȚINUT!

În cazul IMA tip STEMI, în prezența sindromului dureros și a supradenivelării de segment ST, ghidurile actuale recomandă **inițierea imediată a reperfuziei miocardice** - terapie trombolitică sau angioplastie primară, **FĂRĂ** a se mai aștepta rezultatul troponinelor serice.

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

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

c) Creatinkinaza – izoenzima MB (CK-MB)

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

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

- **Dinamică:** valorile CK-MB încep să crească la **3-6 ore** de la debut, ating un **maxim la 24 de ore** și revin la **normal după 2-4 zile**.

- **Valoare CLINICĂ:**

- este un **marker sensibil de necroză miocardică**, larg disponibil în majoritatea spitalelor, **FĂRĂ** a fi însă **superioară troponinelor**
- **determinările seriate sunt obligatorii** - dozarea se face la prima evaluare a pacientului și la 6-9 ore mai târziu pentru a demonstra creșterea și/sau scăderea dincolo de a 99-a percentilă a populației de referință (se poate repeta și între 12-24 ore, dacă valorile inițiale nu au fost crescute).
- valorile serice **se corelează cu mărimea masei necrozate** (extinderea ariei de infarct)
- revenirea la normal urmată de o nouă creștere indică **reinfarctizarea**
- valorile crescute prezente **în asociere** cu creșterile cTn au un **prognostic nefavorabil** - risc crescut de mortalitate postinfarct

- creșterile CK-MB de cauză **non-coronariană** se pot întâlni în alte afecțiuni **cardiace**: miocardite, embolie pulmonară, șoc cardiogen postchirurgie cardiacă
- creșterea CK total poate surveni în afecțiuni **extracardiac**: traumatismele mușchilor scheletici, injecții intramusculare, convulsii, efort fizic major.

d) Mioglobina

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

3. TEHNICILE IMAGISTICE

- **Valoare CLINICĂ:** au un rol important în demonstrarea pierderii de miocard viabil sau a unor tulburări regionale de cinetică parietală, criteriul imagistic fiind parte a criteriilor paraclinice care stabilesc diagnosticul de IMA (acolo unde aceste tehnici sunt disponibile).

a) Ecocardiografia

- Se efectuează în urgență tuturor pacienților cu stop cardiorespirator, șoc cardiogen, instabilitate hemodinamică pentru:
- diagnosticul diferențial al durerii toracice cu evidențierea altor cauze posibile: disecția de aortă, pericardita, miocardita, afecțiuni valvulare, tromboembolism pulmonar, cardiomiopatii
- evaluarea tulburărilor de cinetică parietală
- diagnosticarea complicațiilor mecanice la pacienții cu infarct miocardic acut.

b) Angiografia coronariană

- Este indicată în scop diagnostic și terapeutic **tuturor pacienților cu STEMI**, cât mai rapid în evoluția infarctului, iar pacienților cu NSTEMI în funcție de informațiile furnizate de datele clinice și paraclinice neinvazive care permit stratificarea riscului (instabilitate hemodinamică sau electrică, existența unui teritoriu la risc de mari dimensiuni).

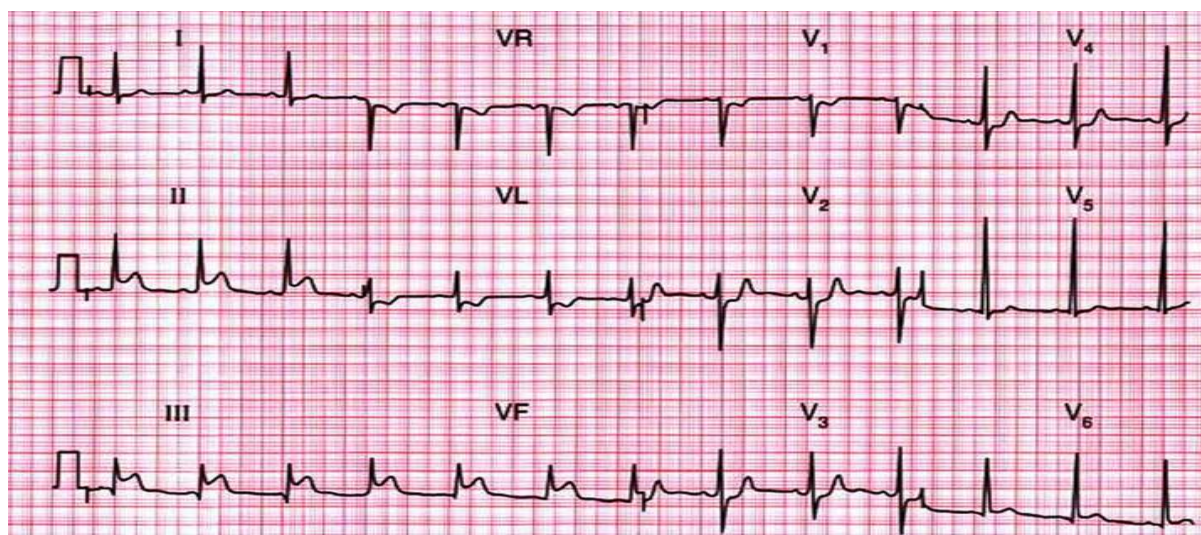
c) Rezonanța magnetică nucleară cardiacă (RMN cardiac)

RMN cardiac este standardul de aur pentru evaluarea neinvazivă a structurii, funcției și pentru caracterizarea țesutului miocardic în **infarctul miocardic subacut și cronic**. Investigația permite o cuantificare precisă a volumelor ventriculului stâng, a fracției de ejeție și a masei ventriculare care sunt esențiale pentru monitorizarea remodelării post-infarct, a fibrozei mioardice și pentru orientarea tratamentului.

STUDIU DE CAZ I

Un bărbat în vârstă de 55 de ani, cunoscut cu hipertensiune arterială și fumător, se prezintă în serviciul de urgență pentru durere precordială intensă, cu caracter constrictiv, apărută în urmă cu aproximativ 4 ore. Durerea iriază spre mandibulă și este însoțită de dispnee moderată, greață și transpirații profuze.

La prezentare, pacientul are TA = 160/100 mmHg și FC = 92 bătăi/minut. Se efectuează o electrocardiogramă, prezentată mai jos.



***1. Care este interpretarea electrocardiografică cea mai probabilă în contextul clinic prezentat?**

- A. Ischemie subendocardică difuză
- B. Infarct miocardic acut STEMI inferior
- C. Pericardită acută
- D. Hipertrofie ventriculară stângă cu modificări de repolarizare
- E. Infarct miocardic acut STEMI anterior

***2. Care este artera coronară cel mai probabil afectată în apariția modificărilor electrocardiografice observate?**

- A. Artera descendentă anterioară
- B. Artera circumflexă
- C. Artera coronară dreaptă
- D. Trunchiul comun al coronarei stângi
- E. Artera aortă

3. Care dintre următoarele modificări ECG susțin interpretarea traseului prezentat?

- A. Supradenivelare de segment ST în derivațiile II, III și aVF
- B. Subdenivelare de segment ST în derivațiile II, III și aVF

C. Supradenivelare ST în V1–V4

D. Apariția undelor Q patologice în derivațiile inferioare

E. Voltaj crescut al complexelor QRS în derivațiile laterale

4. Care manifestări clinice sunt frecvent asociate cu tabloul electrocardiografic și clinic prezentat?

- A. Greață și vărsături
- B. Transpirații reci
- C. Palpitații
- D. Febră înaltă
- E. Dispnee

5. Care complicații pot apărea în evoluția acestei patologii?

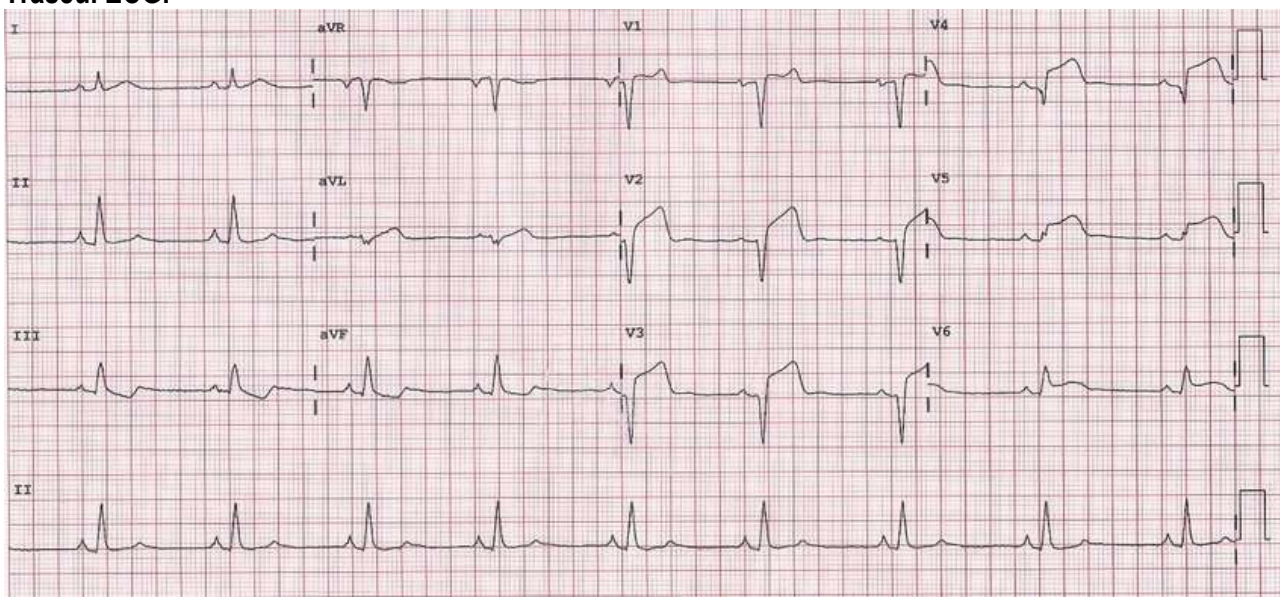
- A. Bloc atrioventricular
- B. Insuficiență cardiacă
- C. Aritmii ventriculare maligne
- D. Endocardită infecțioasă
- E. Șoc cardiogen

STUDIU DE CAZ II

Un pacient de 58 de ani, fumător, cunoscut cu HTA și dislipidemie, se prezintă la UPU cu durere toracică retrosternală intensă, cu debut de 2 ore, iradiată în brațul stâng, asociată cu transpirații reci și greață.

TA = 160/95 mmHg, **FC** = 105/min, **SaO₂** = 93%.

Traseul ECG:

**Întrebarea 1**

Care este diagnosticul suspiciat?

.....

.....

Întrebarea 2

Care este biomarkerul seric specific pentru necroza miocardică utilizat în diagnosticul IMA?

.....

.....

Întrebarea 3

La ce intervale de timp se recomandă determinarea troponinelor?

.....

.....

Întrebarea 4

De ce nu trebuie să așteptăm rezultatul troponinei pentru inițierea terapiei de reperfuzie în STEMI?

.....

.....

Întrebarea 5

Care sunt alte cauze non-coronariene de creștere a troponinelor?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următoarele aspecte ECG definește leziunea subendocardică din sindromul coronarian cronic, atunci când aceasta este prezentă în derivațiile directe?**

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

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

- A. Supradenivelarea segmentului ST > 1 mm în derivațiile membrelor
- B. Supradenivelarea segmentului ST > 1 mm
- C. Unda Q patologică
- D. Raport R/S > 1
- E. Supradenivelarea segmentului ST > 2 mm în precordiale

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

- A. Este întâlnită în ischemiile acute
- B. Este întâlnită în ischemiile cronice
- C. Este prezentă în angina vasospastică Prinzmetal
- D. Este persistentă în primul stadiu al infarctului miocardic
- E. Determină subdenivelare ST în derivațiile directe

4. IM acut non-STEMI se caracterizează prin:

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

5. Care din următoarele modificări prezente în derivațiile directe definesc infarctul STEMI în stadiul subacut?

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

6. Selectați afirmațiile corecte:

- A. Modificările izolate ale undei T neînsoțite de modificări ale segmentului ST nu au valoare diagnostică certă pentru ischemia miocardică
- B. Semnele directe ECG apar în infarctul inferior în derivațiile V2-V4
- C. Unda „în dom” este caracteristică infarctului subendocardic
- D. Unda „Q” patologică relevă necroza miocardică
- E. Complexul QS are semnificație echivalentă undei Q

7. Selectați afirmațiile corecte:

- A. AngioCT este o tehnică invazivă
- B. AngioCT coronarian vizualizează atât lumenul cât și peretele vascular
- C. Scintigrafia de stres permite evidențierea zonelor de fibroză miocardică (hipocaptante)
- D. Angiografia coronariană permite efectuarea terapiei de revascularizare
- E. Angiografia coronariană permite cuantificarea gradului de calcifiere coronariană

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

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

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

- A. Este o izoenzimă specifică mușchiului cardiac
- B. Creșterea ei după revenirea la normal indică reinfarctizarea
- C. Atinge un maxim la 24 ore
- D. Revine la normal după 6-8 zile
- E. Crește și în alte afecțiuni cardiace

10. Care dintre următoarele teste sunt utile în cazul infarctului STEMI acut?

- A. ECG de repaus
- B. Troponinele cardiace
- C. Ecocardiografia de stres
- D. Angiografia coronariană
- E. Tehnicile imagistice cu radionuclizi (SPECT, PET)

6. ELECTROCARDIOGRAMA PATOLOGICĂ. ARITMIILE CARDIACE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Recunoască elementele ritmului sinusal – rapel fiziologic;
2. Recunoască modificările ECG induse de aritmiile sinusale, supraventriculare și ventriculare.

I. RITMUL SINUSAL

- **Definiție:** ritmul normal al inimii determinat de automatismul nodului sino-atrial (SA).
- **Criteriile ECG:**
 1. Prezența undei P sinusale:
 - pozitivă (+) în DI, DII, aVF
 - negativă (-) în aVR
 2. Fiecare undă P este urmată de complex QRS
 3. Intervalul PR este constant și cuprins între 0,12 - 0,20 sec.
 4. Intervalele P-P și R-R sunt constante
 5. Frecvența cardiacă (FC) = 60-100 b/minut.

II. MODIFICĂRILE ECG ÎN ARITMII

- **Definiție:** stări patologice în care inima NU este în ritm sinusal normal datorită unor anomalii de generare/conducere a excitației miocardice.
 - **Clasificare:**
 - După sediul producerii:
 - sinusale
 - supraventriculare
 - ventriculare
 - După frecvența cardiacă:
 - tahicardii (> 100/min)
 - bradicardii (< 60/min)
 - După durată:
 - acute (câteva zile sau săptămâni)
 - cronice (luni sau ani)
 - d. După modul de instalare:
 - paroxistice (debut și sfârșit brusc)
 - neparoxistice (debut și sfârșit progresiv)
 - e. După simptome:
 - asimptomatice
 - simptomatice:
 - ușoare: palpitații
 - moderate: angină, dispnee, amețeli
 - severe: edem pulmonar acut, șoc cardiogen, lipotimie, sincopă
- fizic sau emoțional sau disproporționată în raport cu acesta.
- **Cauze:**
 - **Acute:** efortul fizic, emoțiile, durerea, febra, infecțiile, insuficiența cardiacă acută, embolia pulmonară acută, hipovolemia
 - **Cronice:** sarcina, anemia, hipertiroidismul
 - **Modificări ECG (Fig.1):**
 - toate criteriile ritmului sinusal, cu excepția **FC= 100-160 b/minut** (maximum 180 b/min)
 - **FC poate fi scăzută treptat prin manevre vagale:** compresiunea globilor oculari, masajul sinusului carotidian



Figura 1. Tahicardie sinusală.

2. Bradicardia SINUSALĂ

- **Definiție:** scăderea automatismului nodului SA care descarcă impulsuri cu o **frecvență sub 60 b/min** (sau sub 50 b/min, nocturn)
- **Cauze:**
 - **Extrinseci:** hipotermia, hipotiroidismul, tratamentul cu beta-blocante, digitală, medicamente antiaritmice
 - **Intrinseci:** ischemia acută și infarctul nodului sinusal (complicație a IMA), modificări degenerative cronice, ex. fibroza nodului sinusal (boala nodului sinusal)

A. ARITMIILE SINUSALE

1. Tahicardia SINUSALĂ

- **Definiție:** creșterea automatismului nodului SA care descarcă impulsuri cu o **frecvență peste 100 bătăi/minut** nelegată de nivelul de stres

- **Modificări ECG (Fig.2):**
 - toate criteriile ritmului sinusal, cu excepția **FC ≤ 60 b/minut.**



Figura 2. Bradicardie sinusală.

3. Aritmia SINUSALĂ RESPIRATORIE

- **Definiție:** variația FC în raport cu fazele respirației – este **singura aritmie fiziologică** și apare frecvent la **tineri**
- **Modificări ECG (Fig.3):**
 - toate criteriile ritmului sinusal, cu excepția **FC care crește în inspir** (scurtarea intervalelor R-R) și **scade în expir** (alungirea intervalelor R-R), prin mecanism vagal



Figura 3. Aritmie sinusală respiratorie.

4. Boala NODULUI SINUSAL

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

supraventriculară. Pacienții cu bradiaritmie sinusală simptomatică necesită implant permanent de pacemaker, în absența unei cauze reversibile/corectabile (Fig.4).



Figura 4. Sindrom bradicardie-tahicardie.

B. ARITMIILE SUPRAVENTRICULARE

1. Extrasistolele

a) Extrasistolele ATRIALE (ESA)

- **Definiție:** depolarizarea prematură a inimii produsă de un stimul generat de un **focar ectopic atrial** (pot fi prezente la 60% din adulții normali)
- **Cauze:**
 - **Pe cord indemn**, în diferite condiții: abuz de cafea, tutun, alcool, efort excesiv, stări febrile
 - **Pe cord patologic:** valvulopatii, cardiomiopatii, insuficiență cardiacă
- **Modificări ECG (Fig.5):**
 - **apariția precoce** a unei **unde P' (unda P ectopică)** cu **morfologie diferită** de unda P a ritmului sinusal:
 - unda P' ectopică **este urmată de un complex QRS** când impulsul ectopic găsește nodul A-V și fasciculul His în **perioada excitabilă = ESA condusă**
 - unda P' ectopică **nu este urmată de un complex QRS** când stimulul ectopic găsește nodul A-V sau fasciculul His în **perioada refractară = ESA blocată**
 - complexul QRS al ESA conduse este **subțire** când **conducerea este normală** (impulsul extrasistolic este condus la ventriculi simultan prin ramurile fasciculului His) sau **lărgit** când **conducerea este aberantă** (impulsul extrasistolic se propagă prin nodul A-V, dar găsește o ramură a fasciculului His în perioada refractară)
 - **pauza post-extrasistolică** este, de regulă **decalantă** – distanța dintre unda P pre-extrasistolică și unda P post-extrasistolică este **mai mică** decât două intervale P-P ale ritmului de bază ($P-P' + P'-P < 2 P-P$)



Figura 5. Extrasistole ATRIALE

b) Extrasistolele JONCȚIONALE (ESJ)

- **Definiție:** depolarizarea prematură a inimii produsă de un stimul generat de un **focar ectopic nodal (joncțional)**: *supranodal* (nodal superior), *centronodal* (nodal mediu) sau *infranodal* (nodal inferior).
- **Modificări ECG** (Fig.6): apariția *prematură* a unei unde **P'** (unda P ectopică) **negativă** în majoritatea derivațiilor (activarea atriilor se face retrograd) care:
 - *precede* complexul QRS (intervalul P'R al extrasistolei < 0,12 sec) în cazul focarului supranodal
 - *coincide* cu QRS (unda P' este mascată de complexul QRS) în cazul focarului centronodal
 - *succede* complexul QRS în cazul focarului infranodal



Figura 6. Extrasistole JONCȚIONALE.

2. Tahicardia SUPRAVENTRICULARĂ

- **Definiție** – succesiune *regulată* de cel puțin 6 **extrasistole atriale sau joncționale**, ce poate avea **debut și sfârșit**:
 - **brusc** – tahicardie *paroxistică* supraventriculară (TPSV)
 - **gradual** (TSV *neparoxistică*)
- **Modificări ECG** (Fig.7):
 - **FC = 150 - 250 b/min** (maximum 300 b/min)
 - **complexe QRS subțiri** (deoarece activarea ventriculară este sincronă)
 - termenul de **supraventricular** este utilizat deoarece sediul, *atrial* sau *joncțional*, al tahicardiei **NU** poate fi precizat
 - la FC mari undele P' sunt absente deoarece coincid cu undele T ale complexului precedent, cu apariția **undelor T+P**



Figura 7. Tahicardie SUPRAVENTRICULARĂ PAROXISTICĂ.

Observație!

- **TSV paroxistice** sunt:
 - *atriale* - ex., tahicardia prin reintrare atrială
 - *joncționale* - ex., tahicardia prin reintrare nodală și cea prin reintrare atrio-ventriculară din sindromul WPW
- **TSV neparoxistice** sunt:
 - *atriale* - ex., tahicardia atrială multifocală
 - *joncționale* - ex., tahicardia joncțională (ritm joncțional accelerat)

3. Flutterul ATRIAL

- **Definiție:** aritmie cu **frecvență atrială regulată** cuprinsă între **250 - 350 b/minut**.
- **Cauze:**
 - **Cardiace:** boală coronariană, cardiomiopatii, valvulopatii mitrale
 - **Extracardice:** BPOC, hipertiroidism
- **Modificări ECG** (Fig.8):
 - **undele P sunt absente**, fiind înlocuite cu undele "F" cu aspect de „*dinți de ferăstrău*”, vizibile cel mai bine în **DII, DIII și aVF**
 - există un **bloc atrio-ventricular funcțional**, de regulă, **sistematizat**, cu raportul conducerii atrio-ventriculare 2/1, 3/1 sau 4/1, responsabil de **FC** (ventriculară) **regulată** și **invers proporțională cu gradul blocului**:
 - **stimularea simpatică** (efortul fizic) are efect dromotrop pozitiv: *crește conducerea atrio-ventriculară și scade gradul blocului*
 - **stimularea parasimpatică** (manevrele vagale) are efect dromotrop negativ: *scade conducerea atrio-ventriculară și crește gradul blocului*.

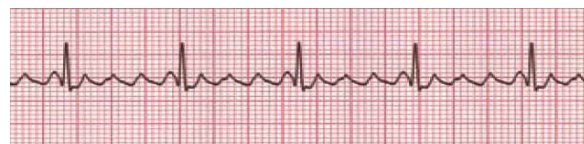


Figura 8. Flutter ATRIAL.

4. Fibrilația ATRIALĂ

- **Definiție** – aritmie cu frecvență **atrială neregulată** cuprinsă între **400 - 600 b/minut**.

- **Cauze:**
 - **Cardiace:** HTA, insuficiența cardiacă (congestivă), valvulopatii mitrale, cardiomiopatii, boală coronariană, post-chirurgie cardiacă
 - **Extracardice:** hipertiroidism (poate fi singura manifestare a bolii, testarea funcției tiroidiene fiind obligatorie), obezitate, diabet, BPOC
- **Modificări ECG (Fig.9):**
 - undele P sunt **absente**, fiind înlocuite cu undele "f" de fibrilație (oscilația neregulată a liniei izoelectrice), vizibile cel mai bine în V₁ și V₂
 - există un **bloc atrio-ventricular funcțional nesistematizat** ce determină:
 - **tahiaritmie neregulată** – FC (ventriculară) variabilă, între 120–180 b/min (fibrilație cu alură ventriculară rapidă) dar care se reduce în prezența tratamentului, când se poate constata FC normală sau bradiaritmie (fibrilație cu alură ventriculară lentă)
 - „deficit de puls” – neconcordanța dintre pulsul central și cel periferic (acesta din urmă fiind mai mic), aspect întâlnit tipic în fibrilația atrială cu alură ventriculară rapidă ca urmare a deficitului de umplere ventriculară ce determină intermitent contracții ineficiente hemodinamice (cu un volum sistolic prea redus pentru a putea fi detectat în periferie ca undă de puls).



Figura 9. Fibrilația ATRIALĂ.

C. ARITMIILE VENTRICULARE

1. Extrasistolele VENTRICULARE (ESV)

- **Definiție:** depolarizări premature ale ventriculilor produse de un stimul generat de un focar ectopic ventricular
- **Modificări ECG (Fig.10):** apariția prematură a unui complex QRS lărgit > 0,12 sec cu următoarele caracteristici:
 - nu este precedat de undă P
 - sunt prezente modificările secundare de fază terminală (opopziția de fază)

- axul electric al ESV este deviat de partea opusă sediului focarului ectopic
- pauza post-extrasistolică este de regulă compensatorie – distanța dintre unda R pre-extrasistolică și cea post-extrasistolică este egală cu două intervale R-R ale ritmului de bază ($R-R' + R'-R = 2 R-R$)



Figura 10. Extrasistolă VENTRICULARĂ.

- **Clasificare:**
 - **După incidență și relația cu bătăile precedente:**
 - izolate
 - sistematizate – bigeminism (alternanța repetitivă între un QRS normal și o ESV), trigeminism (alternanța repetitivă între 2 QRS normale și o ESV), cuplete (2 ESV consecutive), triplete (3 ESV consecutive)
 - **După morfologie** (nr. de focare ectopice):
 - ESV monomorfe
 - ESV polimorfe
 - **După origine:**
 - ESV stângi → axul electric al ESV este deviat la dreapta
 - ESV drepte → axul electric al ESV este deviat la stânga
 - **După semnificație:**
 - ESV benigne – izolate, pe cord indolent
 - ESV potențial maligne – frecvente (>10/oră), polimorfe, precoce cu fenomen R/T, cuplate, sistematizate
 - ESV maligne – declanșează un acces de tahicardie sau fibrilație ventriculară și risc de moarte subită (mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă)

2. Tahicardia VENTRICULARĂ (TV)

- **Definiție:** succesiune de minimum 3 ESV ventriculare cu FC = 120 - 220 b/min
- **Cauze:**
 - TV apare într-o zonă de miocard patologic (mai mult sau mai puțin întinsă) caracterizată de ischemie, fibroză, hipertrofie, displazie - ex, boala coronariană, cardiomiopatii, prolapsul de

valvă mitrală, displazia aritmogenă de ventricul drept

- tulburări *electrolitice*: hipoK, hipoMg, hipoCa.

- **Modificări ECG** (Fig.11):

- complexe **QRS largi** > 0,14 sec, cu aceeași polaritate în V₁-V₆
- disociație atrioventriculară (la cca. 1/2 din cazuri)
- prezența complexelor **QRS de captură și fuziune**:
 - complexul QRS *de captură* apare atunci când activitatea atrială se transmite în totalitate la ventriculi (morfologie QRS similară cu cea a ritmului sinusal)
 - complexul QRS *de fuziune* este rezultatul activării ventriculului din 2 focare, cel supraventricular ectopic și cel ventricular, (morfologie QRS intermediară între aspectul sinusal și cel din TV) (Fig.11b).

- **Clasificare:**

- *după apariție*: paroxistică (FC > 100 b/min) și neparoxistică (ritm idio-ventricular accelerat cu FC = 60-100 b/min)
- *după persistență*: susținută (minim 30 sec), nesusținută (< 30 sec)
- *după morfologie*: monomorfă, polimorfă



Figura 11a. Tahicardie VENTRICULARĂ.



Figura 11b. Tahicardie VENTRICULARĂ cu prezența complexelor QRS de captură și fuziune

3. Torsada vârfurilor ("torsade de pointes")

- **Definiție:** formă particulară de tahicardie ventriculară polimorfă, asociată frecvent cu interval QT alungit
- **Modificări ECG** (Fig.12): succesiune rapidă de complexe **QRS aberante** care își inversează secvențial polaritatea și dau un aspect de "panglică răsucită" în jurul liniei izoelectrice



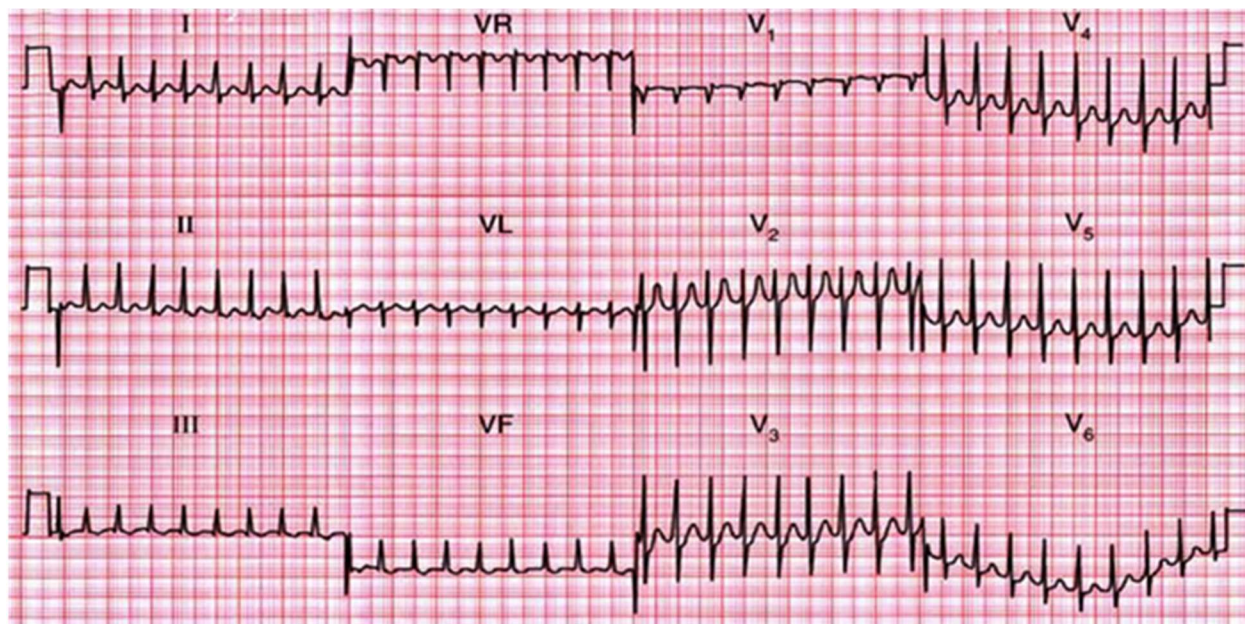
Figura 12. Torsada vârfurilor.

4. Flutterul și fibrilația VENTRICULARĂ

- **Definiție:** aritmii în care frecvența ventriculară este **130 - 300 b/min** și care reprezintă cauza cea mai frecventă a morții subite cardiace.
- **Modificări ECG**
 - dispariția complexelor QRS care sunt înlocuite cu **unde sinusoidale** cu *frecvență mare* dar *regulată* în flutter-ul ventricular sau cu **unde neregulate** cu *frecvență mare* și *variabilă* în fibrilația ventriculară
 - sunt considerate, împreună cu TV, **tahiaritmii maligne** deoarece induc stop cardiorespirator prin absența contracției ventriculare și/sau contracții ineficiente imposibilitatea ejeției unui volum sanguin sistolic compatibil cu menținerea funcțiilor vitale).

STUDIU DE CAZ I

O femeie în vârstă de 26 de ani se prezintă la spital acuzând palpitații cu debut brusc. Pacienta afirmă că a mai prezentat episoade similare în antecedente, apărute paroxistic, cu debut și oprire spontană. În contextul evaluării, se efectuează o monitorizare ECG Holter, pe care se surprinde episodul prezentat mai jos.



***1. Care este caracteristica principală a ritmului cardiac evidențiat pe înregistrarea Holter ECG?**

- A. Ritm neregulat, cu complexe QRS înguste
- B. Ritm neregulat, cu complexe QRS largi
- C. Ritm regulat, cu complexe QRS largi
- D. Ritm regulat, cu frecvență crescută și complexe QRS înguste
- E. Ritm sinusal cu pauze sinusale

***2. Care este diagnosticul electrocardiografic cel mai probabil corespunzător episodului surprins pe monitorizarea Holter?**

- A. Fibrilație atrială
- B. Flutter atrial
- C. Tahicardie supraventriculară paroxistică
- D. Tahicardie ventriculară susținută
- E. Tahicardie sinusală

3. Care dintre următoarele caracteristici ECG susțin interpretarea traseului prezentat?

- A. Frecvență cardiacă peste 150 bătăi/minut

- B. Ritm neregulat
- C. Complexe QRS înguste
- D. Unde P clar vizibile înaintea fiecărui QRS
- E. Debut și oprire bruscă a episodului de tahicardie

4. Care manifestări clinice pot fi asociate cu acest tip de episod tahicardic?

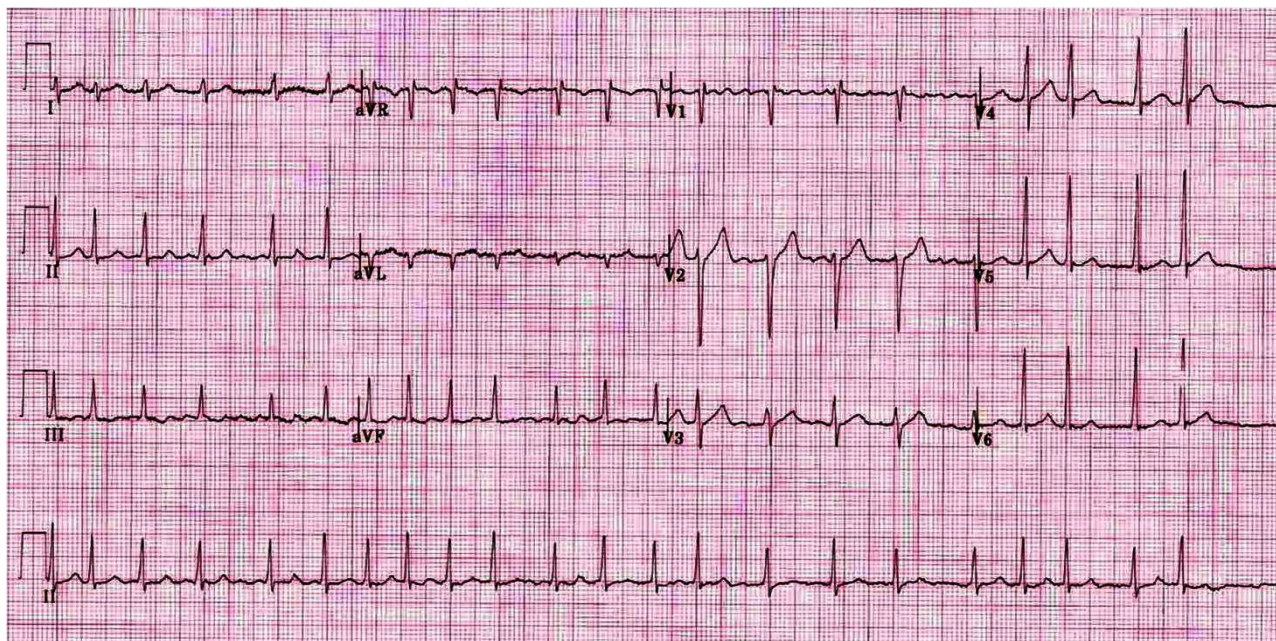
- A. Palpitații
- B. Amețeală
- C. Dispnee
- D. Febră
- E. Anxietate

5. Care dintre următoarele tahicardii supraventriculare sunt paroxistice?

- A. Tahicardia prin reintrare atrială
- B. Tahicardia prin reintrare nodală
- C. Tahicardia sinusală
- D. Tahicardia prin reintrare atrio-ventriculară din sindromul WPW
- E. Tahicardia joncțională (ritm joncțional accelerat)

STUDIU DE CAZ II

Un bărbat în vârstă de 68 de ani se prezintă la camera de gardă acuzând palpitații neregulate, prezente de mai mult timp, cu accentuare în ultimele zile, asociate cu dispnee ușoară și fatigabilitate. Pacientul este cunoscut cu hipertensiune arterială. La prezentare, frecvența cardiacă este neregulată. Se efectuează o electrocardiogramă.



Intrebarea 1

Descrieți ritmul cardiac și elementele electrocardiografice patologice observate pe traseu.

.....

.....

Intrebarea 2

Care este diagnosticul electrocardiografic cel mai probabil și ce argumente ECG îl susțin?

.....

.....

Intrebarea 3

Cum este caracterizat răspunsul ventricular în acest caz?

.....

.....

Intrebarea 4

Ce afecțiuni sau contexte clinice pot favoriza apariția acestui tip de aritmie?

.....

.....

Intrebarea 5

Ce complicații pot apărea în evoluție?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

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

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

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

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

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

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

4. Care dintre următoarele tulburări de ritm sunt responsabile de un ritm cardiac neregulat?

- A. Tahicardia sinusală
- B. Boala nodului sinusal
- C. Tahicardia supraventriculară
- D. Fibrilația ventriculară
- E. Fibrilația atrială

5. Care dintre următoarele sunt caracteristici ale extrasistolelor jonctionale supranodale?

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

6. Care dintre următoarele caracteristici definesc caracterul potențial malign al extrasistolelor ventriculare?

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

7. Care dintre următoarele tulburări de ritm se definesc prin modificări ale unde P?

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

***8. Care din următoarele sunt adevărate despre torsada vârfurilor?**

- A. Este o formă de tahicardie supraventriculară polimorfă
- B. Aspect ECG de undă sinusoidală cu frecvență constantă și mare
- C. Aspect ECG de unde neregulate cu frecvență variabilă și mare
- D. Succesiune de complexe QRS aberante care își inversează secvențial polaritatea
- E. Este o formă de tahicardie ventriculară monomorfă

9. Următoarele afirmații legate de sindromul bradicardie-tahicardie sunt adevărate:

- A. Este o aritmie fiziologică
- B. Este o bradicardie sinusală severă care succede și/sau precede un scurt acces de tahicardie supraventriculară
- C. Este o formă particulară de tahicardie ventriculară polimorfă
- D. Poate degenera în fibrilație ventriculară
- E. Apare la pacienții cu boală de nod sinusal

10. Care dintre următoarele sunt caracteristici ale tahicardiei ventriculare?

- A. Este o formă de tahiaritmie malignă
- B. Prezența complexelor QRS de captură
- C. Bloc atrio-ventricular sistematizat
- D. Frecvență ventriculară 400-600 b/min
- E. Disociație atrioventriculară

7. ELECTROCARDIOGRAMA PATOLOGICĂ.TULBURĂRILE DE CONDUCERE. DEZECHILIBRELE ELECTROLITICE. MODIFICĂRI INDUSE DE MEDICAMENTE

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Recunoască modificările ECG din blocurile atrioventriculare și intraventriculare;
2. Recunoască modificările ECG din sindroamele de preexcitație;
3. Recunoască modificările ECG induse de hiper- vs. hipokaliemie, respectiv hiper- vs. hipocalcemie;
4. Recunoască modificările ECG induse de digitală în doze terapeutice și toxice.

I. MODIFICĂRILE ECG ÎN TULBURĂRILE DE CONDUCERE

A. BLOCURILE ATRIO-VENTRICULARE (BAV)

- **Definiție:** întârzierea de conducere la nivelul nodului AV și/sau a fasciculului His (infranodal)
- **Cauze:**
 - **blocuri acute:** IMA inferior în BAV cu sediu nodal, IMA anterior în BAV cu sediu infranodal, postoperator (protezare valvulară), boli infecțioase (endocardite bacteriene sau virale), medicamente (beta blocante, digitală), stimulare vagală acută (manevre vagale)
 - **blocuri cronice:** idiopatice (prin leziuni degenerative - cea mai frecventă cauză), valvulopatii (calcificarea aortică) cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, stimulare vagală cronică (sportivi antrenati)

1. BAV de gradul I

- **Criterii de diagnostic ECG (Fig.1):**
 - alungirea **constantă** (aceeași lungime într-o derivație examinată) a intervalului PR **peste 0,20 sec**
 - toate undele P sunt urmate de complexe QRS (posibila excepție: prezența extrasistolelor)



Figura 1. BAV de gradul I.

2. BAV de gradul II

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

- **Criterii de diagnostic ECG (Fig. 2):**
 - alungirea **progresivă** a intervalului PR până când o undă P este blocată (nu mai este urmată de un complex QRS), cu repetarea ciclului
 - distanța dintre două unde P blocate se numește **perioadă Wenckebach**
 - intervalul PR care precede unda P blocată este mai lung comparativ cu intervalul PR care urmează unda P blocată



Figura 2. BAV de gradul II tip MOBITZ I.

b) BAV de gradul II tip MOBITZ II

- **Criterii de diagnostic ECG (Fig. 3)**
 - blocarea **bruscă** a conducerii unei unde P către ventriculi
 - intervalul PR al undelor P conduse este, de regulă, normal (dar poate fi și alungit)
 - complexe QRS pot fi subțiri sau lărgite (dacă conducerea ventriculară este aberantă)



Figura 3. BAV de gradul II tip MOBITZ II.

c) Blocul AV de gradul II cu conducere 2:1 sau 3:1

- **Criterii de diagnostic ECG (Fig.4)**
 - în mod constant, doar a doua undă P (bloc 2:1) sau a treia undă P (bloc 3:1) **este condusă** la ventriculi (undă P urmată de complex QRS)
 - intervalul PR al undelor P conduse este, de regulă, normal (dar poate fi și alungit)
 - complexe QRS pot fi subțiri sau lărgite



Figura 4. BAV de gradul II cu conducere 2:1.

DE REȚINUT!

- BAV de tip Mobitz I (Wenckebach) este cauzat de o tulburare de conducere localizată *la nivelul nodul AV*, în timp ce BAV de tip Mobitz II este localizat *la nivelul fasciculusului His*, imediat infranodal
- BAV de gradul II cu conducere 2:1 sau 3:1 reprezintă întreruperea **parțială** a transmiterii stimulilor de la atriile la ventriculi *atât prin nodul AV, cât și prin fasciculusul His* (infranodal)
- Pacienții cu BAV de gradul II Mobitz I necesită implant permanent de pacemaker (cardiostimulare) atunci când bradicardia devine simptomatică ($FC < 40$ b/min), în absența unei cauze reversibile/corectabile
- Pacienții cu BAV gradul II Mobitz II, cei cu BAV cu conducere 2:1 sau 3:1, ca și cei cu BAV gradul III (complet) necesită implant permanent de pacemaker, independent de prezența bradicardiei simptomatice, în absența unei cauze reversibile/corectabile

3. BAV de gradul III (BAV complet)

- **Criterii de diagnostic ECG (Fig.5):**
 - întreruperea **totală** a transmiterii stimulilor de la atriile la ventriculi *atât prin nodul AV, cât și prin fasciculusul His* (infranodal)

- ECG înregistrează două activități electrice independente, condiție denumită **disociație atrio-ventriculară**, în care:
 - *atriile* – se contractă în ritm sinusal sau un alt ritm atrial (ex., fibrilație atrială)
 - *ventriculii* – sunt controlați de un *pacemaker secundar* subiacent sediului blocului de la nivelul nodului AV (ritm de scăpare joncțional sau idioventricular)
- frecvența ventriculară este întotdeauna mai mică decât cea atrială (numărul complexelor QRS este mai mic decât cel al undelor P). Cu cât sediul ritmului de scăpare pasiv este situat mai inferior cu atât frecvența ventriculară este mai redusă, respectiv:
 - 40-60 b/min, în cazul *ritmului joncțional de scăpare pasiv, cu origine în nodul AV*
 - 20-40 b/min, în cazul *ritmului de scăpare idioventricular pasiv, cu origine în sistemul His-Purkinje*
- cu cât sediul ritmului de scăpare este situat mai inferior (ex. una din ramurile fasciculusului His) cu atât complexe QRS sunt mai largi având un aspect de bloc de ramură

DE REȚINUT!

- Din momentul instalării blocului până la apariția ritmului de scăpare pasiv (intrarea în funcție a unui pacemaker secundar) poate apărea **pierderea temporară a cunoștinței** numită **sincopa cardiacă sau sindromul Adams-Stokes**, secundară asistoliei..



Figura 5. BAV de gradul III (complet)

B. BLOCURILE INTRAVENTRICULARE

- **Definiție:** întârzierea de conducere la nivelul ramurilor fasciculusului His, responsabilă creșterea duratei complexului QRS:
 - dacă durata este 0,10-0,12 sec, blocul de ramură este *incomplet*
 - dacă durata este $> 0,12$ sec, blocul de ramură este *complet*

1. Blocul de RAMURĂ DREAPTĂ (BRD)

- **Cauze:** hipertrofia ventriculară dreaptă, cordul pulmonar cronic, embolia pulmonară, miocardita, cardiomiopatiile, anomalii congenitale (ex, defectul septal atrial)
- **Criterii de diagnostic ECG (Fig.6):**
 - complexe QRS largi > 0,12 sec.
 - în precordialele drepte (V1, V2):
 - imagine **rSR'** sau **RsR'** / **R crestat**
 - subdenivelarea segmentului ST și unda T negativă în V1-V2 – modificări secundare de fază terminală prin alterarea repolarizării determinată de alterarea primară a depolarizării (opозиția de fază a ST-T)
 - în precordialele stângi (V5, ±V6) și DI, aVL:
 - undă **S largă și adâncă**

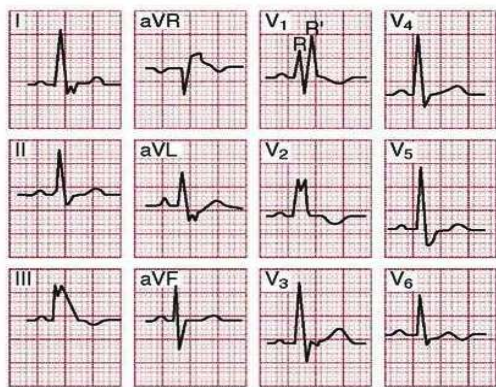


Figura 6. Blocul de ramură dreaptă (BRD).

2. Blocul de RAMURĂ STÂNGĂ (BRS)

- **Cauze:** infarct miocardic acut, cardiomiopatia dilatativă, HTA, hiperpotasemia.
- **Criterii de diagnostic ECG (Fig.7):**
 - complexe QRS largi > 0,12 sec
 - în precordialele stângi (V5, V6), DI și aVL:
 - undă **R crestată**, cu aspect de literă „M”
 - subdenivelarea segmentului ST și unda T negativă în V5-V6 – modificări secundare de fază terminală (opозиția de fază a ST-T)
 - în precordialele drepte (V1, V2):
 - undă **S largă și adâncă**: aspect **rS** sau **QS**

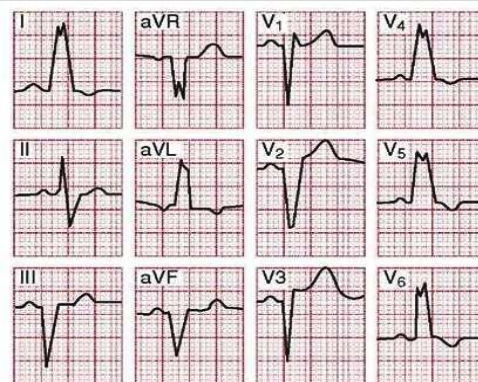


Figura 7. Blocul de ramură stângă (BRS).

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

- **Criterii de diagnostic ECG:**
 - complexe QRS ușor lărgite, cu durata de obicei < 0,12 sec
 - deviație axială stângă (aspect RI-SII-RII)
 - unde Q mici cu unde R înalte (complex qR) în DI și aVL
 - unde R mici cu unde S înalte (complex rS) în DII, DIII, aVF

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

- **Criterii de diagnostic ECG:**
 - complexe QRS ușor lărgite, cu durata de obicei < 0,12 sec
 - deviație axială dreaptă (aspect SI-RII)
 - unde Q mici cu unde R înalte (complex qR) în DII, DIII, aVF
 - unde R mici cu unde S înalte (complex rS) în DI, aVL

5. Blocul BIFASCICULAR

- **Criteriu de diagnostic ECG:**
 - coexistența BRD cu hemiblocul antero-superior SAU cu hemiblocul postero-inferior

C. MODIFICĂRILE ECG ÎN

SINDROAMELE DE PREEXCITATIE

- **Definiție:** conducere AV accelerată determinată de prezența unei căi accesorii aberante, cu viteză mare de conducere, responsabilă de activarea precoce a ventriculilor (preexcitație înaintea depolarizării pe calea fiziologică)

2. Sindromul Wolf-Parkinson-White (WPW)

• Principiu:

- diagnosticul de sindrom WPW presupune existența căii de preexcitație și a aritmiei (cel mai frecvent TPSV) în antecedente
- preexcitația are loc printr-o **cale aberantă atrio-ventriculară** numită **fascicul Kent** care conectează direct atriul cu ventriculul, șuntând nodul atrio-ventricular.

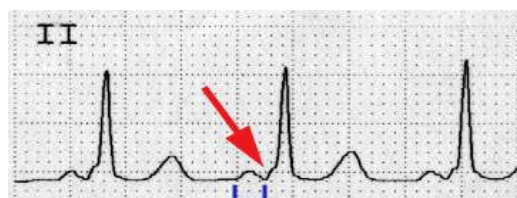


Figura 8. Sindromul WPW: scurtarea intervalului PR și prezența unei delta (săgeată)

Criterii de diagnostic ECG ale WPW în ritm sinusal (Fig. 8 și 9):

- scurtarea intervalului PR < 0,12 sec
- apariția unei Δ (delta)

II. MODIFICĂRILE ECG ÎN DEZECHILIBRELE ELECTROLITICE

1. Hipokaliemia

- **Definiție:** scăderea K^+ seric sub 3,5 mEq/L
- **Modificări ECG** (Fig. 10):
 - scăderea amplitudinii undei T
 - interval QTc alungit (risc de tahicardie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor prin fenomen R/T)
 - subdenivelare ST
 - creșterea amplitudinii undei U
 - tulburări de ritm atriale și ventriculare

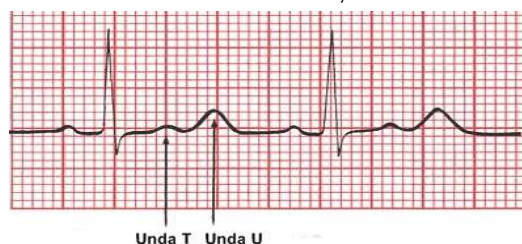


Figura 10. Modificări ECG în HIPOKALIEMIE.

2. Hiperkaliemia

- **Definiție:** creșterea K^+ seric peste 5 mEq/L
- **Modificări ECG** (Fig. 11):
 - creșterea amplitudinii undei T = așa-numite unde T „în cort” (“tent-shaped”)
 - lărgirea complexului QRS

- lărgirea complexului QRS > 0,10 sec
- $\pm$ modificări secundare de fază terminală

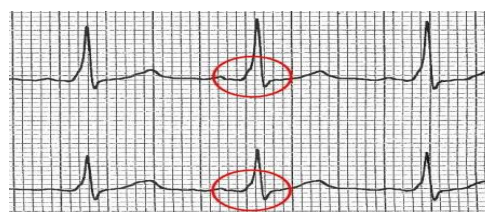


Figura 9. Sindromul WPW

3. Sindromul Lown-Ganong-Levine (LGL)

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

- interval PR alungit (diverse grade de bloc AV)
- aplatizarea undei P până la dispariție
- când nivelul K^+ seric ajunge la 8-9 mEq/l apare aspectul de undă sinusoidală, iar peste aceste valori poate apărea asistolie

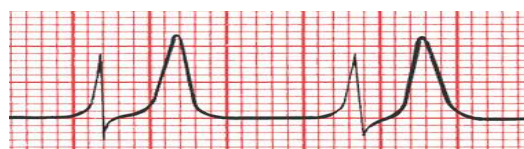


Figura 11. Modificări ECG în HIPERKALIEMIE.

3. Hipocalcemia

- **Definiție:** scăderea Ca^{2+} seric < 8,5 mEq/l
- **Modificare ECG** (Fig.12 dreapta): intervalul QT alungit

4. Hipercalcemia

- **Definiție:** creșterea Ca^{2+} seric > 10,5 mEq/l
- **Modificare ECG** (Fig.12 stânga): intervalul QT scurtat

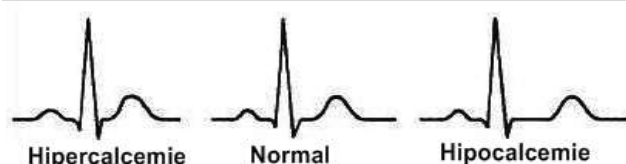


Figura 12. Modificarea duratei intervalului QT în modificările calcemiei: interval QT scurtat în hipercalcemie (stânga) și interval QT alungit în hipocalcemie (dreapta).

III. MODIFICĂRILE ECG INDUSE DE DIGITALĂ

- **Principiu:** în cazul administrării digitalei doza terapeutică, care produce supresia nodului SA (scăderea frecvenței cardiace) și nodului AV (bloc AV), este **foarte apropiată** de doza toxică care crește:
 - automatismul focarelor ectopice
 - efectul supresor asupra nodului SA și AV (efect de tip vagal)
- **Modificările ECG în doze terapeutice** (Fig. 13): confirmă tratamentul digitalic și constau în:
 - **reducerea frecvenței ventriculare în fibrilația atrială** - digitala este utilizată pentru controlul FC la pacienții cu fibrilație atrială
 - **subdenivelare de segment ST concordantă în toate derivațiile, descendentă sau cu aspect “în chiuvetă”**
 - unda T aplatizată, difazică sau ușor inversată
 - scurtarea intervalului QT

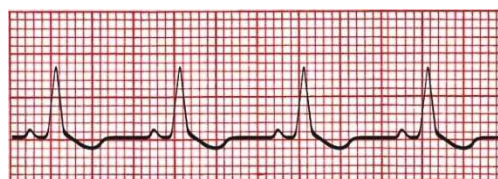
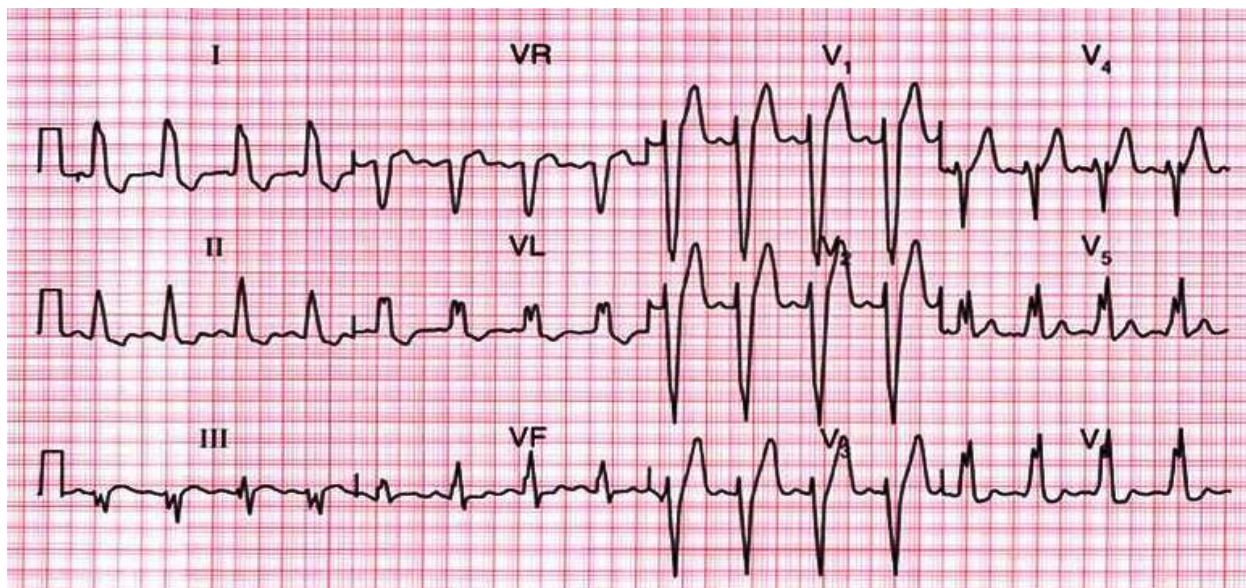


Figura 13. Modificări ECG induse de digitală în doză terapeutică.

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

STUDIU DE CAZ I

O femeie în vârstă de 75 de ani se prezintă pentru disconfort toracic și vertij apărut la efort, mai ales la urcarea scărilor până la etajul al doilea al blocului unde locuiește. Din antecedentele personale se rețin hipertensiune arterială și un episod sincopal apărut cu aproximativ o săptămână în urmă, după un efort fizic important. Istoricul este negativ pentru patologii pulmonare semnificative. În cadrul evaluării se efectuează o electrocardiogramă, prezentată mai jos.



1. Care dintre următoarele modificări sunt prezente pe acest traseu ECG?

- A. Complexe QRS cu durată mai mare de 0,12 secunde
- B. Complexe QRS cu durată mai mică de 0,12 secunde
- C. Undă R crestată, cu aspect de literă „M”, în derivațiile V5–V6, DI și aVL
- D. Undă S largă și adâncă în derivațiile V1–V2, cu aspect rS sau QS
- E. Imagine rSR' sau RsR' / R crestat în precordialele drepte (V1, V2)

***2. Care este diagnosticul electrocardiografic cel mai probabil corespunzător traseului prezentat?**

- A. Bloc de ramură dreaptă
- B. Bloc de ramură stângă
- C. Hemibloc anterior stâng
- D. Bloc atrioventricular de grad II
- E. Ritm ventricular accelerat

3. Care dintre următoarele manifestări clinice pot fi asociate cu acest tip de modificări electrocardiografice?

- A. Dispnee de efort

- B. Vertij
- C. Sincopă
- D. Febră
- E. Scăderea toleranței la efort

4. Care dintre următoarele afecțiuni sau contexte clinice pot fi asociate cu apariția acestui tip de modificări ECG?

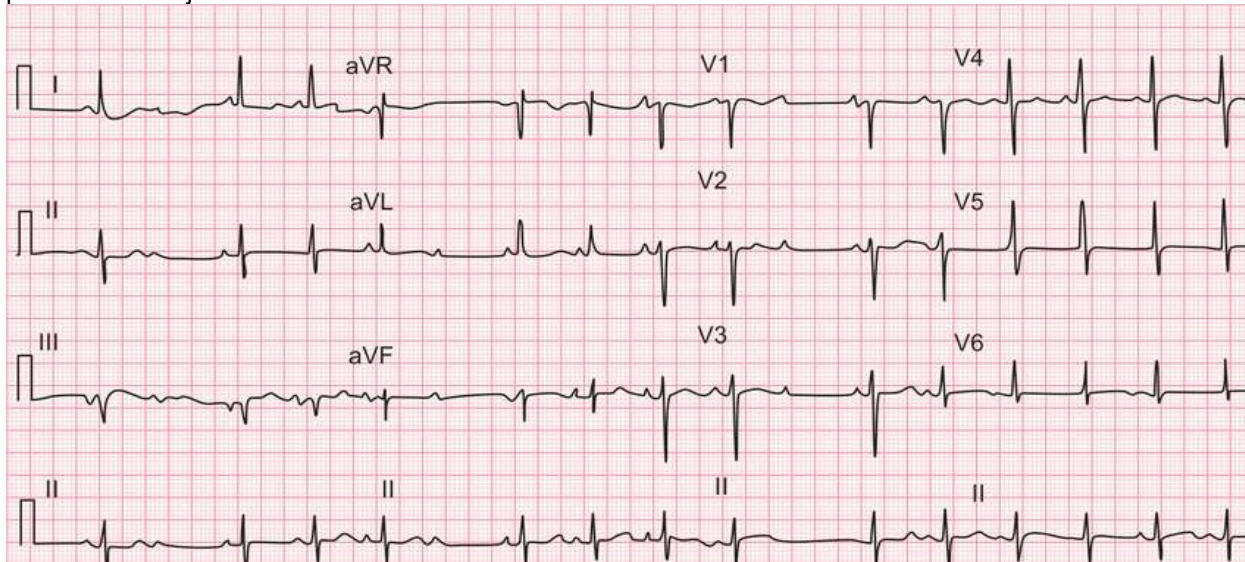
- A. Hipertensiune arterială cronică
- B. Cardiopatie ischemică
- C. Cardiomiopatii
- D. Tromboembolism pulmonar acut
- E. Cordul pulmonar cronic

***5. Care afirmație definește corect blocurile intraventriculare?**

- A. Reprezintă o întârziere de conducere la nivel atrial, fără modificarea duratei QRS
- B. Sunt caracterizate prin scurtarea duratei complexului QRS
- C. Reprezintă o întârziere de conducere la nivelul ramurilor fasciculului His, asociată cu creșterea duratei complexului QRS
- D. Sunt prezente doar atunci când durata QRS depășește 0,12 secunde
- E. Sunt întotdeauna incomplete, indiferent de durata QRS

STUDIU DE CAZ II

Un pacient în vârstă de 65 de ani este adus în serviciul de urgență în urma unui episod sincopal apărut brusc, fără semne premonitorii evidente. Din anamneză, pacientul relatează episoade recente de amețeală și fatigabilitate la efort. La prezentare este conștient, hemodinamic stabil. Se efectuează o electrocardiogramă, prezentată mai jos.



Întrebarea 1

Cum caracterizați ritmul cardiac pe această electrocardiogramă?

.....

.....

Întrebarea 2

Ce elemente electrocardiografice patologice pot fi identificate pe traseu?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este diagnosticul electrocardiografic cel mai probabil și ce criterii îl susțin?

.....

.....

Întrebarea 4

Ce riscuri sau complicații pot fi asociate cu această tulburare de conducere?

.....

.....

Întrebarea 5

În ce contexte clinice sau afecțiuni poate apărea acest tip de tulburare de conducere?

.....

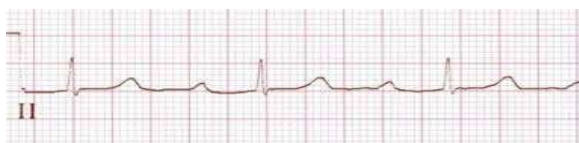
.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

1. Următoarele afirmații referitoare la blocurile atrio-ventriculare sunt corecte:

- A. BAV gradul I presupune existența unui interval PR constant cu durata $> 0,20$ sec
- B. BAV gradul II este numit disociație atrio-ventriculară
- C. BAV gradul III poate fi de tip Mobitz I și II
- D. BAV gradul II Mobitz I presupune alungirea progresivă a intervalului PR până când o undă P este blocată
- E. În BAV gradul I undele P nu sunt urmate de complexe QRS

*2. Ce patologii identificați pe traseul ECG?



- A. Bloc de ramură dreaptă
- B. Bloc de ramură stângă
- C. Bloc atrio-ventricular gradul I
- D. Bloc atrio-ventricular gradul II tip Mobitz I
- E. Flutter atrial

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

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

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

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

*5. Hemiblocurile:

- A. Pot fi de 3 grade: gr.I, gr.II și gr.III
- B. Apar prin blocarea conducerii impulsului la nivelul ramurii drepte a fasciculului His
- C. Apar prin blocarea conducerii la nivelul ramurii stângi a fasciculului His

- D. Se caracterizează prin unda R crestată
- E. Se caracterizează prin modificări secundare de fază terminală

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

- A. Complexe QRS largi $> 0,12$ sec
- B. Imagine rSR' în precordialele drepte
- C. Undă S largă în precordialele stângi
- D. Aspect QS sau rS în precordialele drepte
- E. Aspect QS sau rS în precordialele stângi

7. Care dintre următoarele aritmii/blocuri sunt prezente în derivația V1 a următorului ECG:



- A. Fibrilație atrială
- B. Bloc de ramură dreaptă
- C. BAV de gradul II tip Mobitz II
- D. Ischemie subendocardică laterală
- E. Bloc de ramură stângă

8. Care din următoarele modificări ECG sunt induse de hiperpotasemie?

- A. Scăderea amplitudinii undei T
- B. Creșterea amplitudinii undei T
- C. Interval PR scurt
- D. Lărgirea complexului QRS
- E. Aplatizarea undei P până la dispariție

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

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

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

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

8. EXPLORAREA ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Definească și clasifice hipertensiunea arterială;
2. Solicite și interpreteze investigațiile de rutină utilizate în evaluarea pacientului hipertensiv;
3. Solicite și interpreteze investigațiile opționale și cele utilizate în diagnosticul HTA secundare;
4. Solicite și interpreteze investigațiile utilizate în diagnosticul urgențelor hipertensive.

- **Definiție:** hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă **creșterea persistentă a valorilor tensiunii arteriale sistolice ≥ 140 mmHg și/sau a TA diastolice ≥ 90 mmHg**, asociată cu **risc crescut** pentru **afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune** definită prin dezvoltarea complicațiilor: *cardio-vasculare, cerebro-vasculare, oculare și renale*.

• Clasificare:

a. **După etiologie** – HTA poate fi:

- primară sau esențială (95% din cazuri)
- secundară (5% din cazuri)

b. **După valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS) și/sau diastolice (TAD)**. Conform celui mai recent *Ghid al Societății Europene de Cardiologie*

(*European Society of Cardiology, ESC, 2024*) se descriu 3 categorii de TA, respectiv HTA (Tab. 1). Tabelul 2 prezintă categoriile de TA și gradele de HTA conform *Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru managementul HTA* din 2018, deoarece terminologia, respectiv gradele de HTA continuă să fie utilizate încă în practică.

Observație !

O formă particulară de HTA este HTA de halat alb, definită drept condiția caracterizată prin valori crescute ale TA măsurate în cabinetul medical și valori normale ale TA măsurate la domiciliu sau ambulator. Această situație necesită urmărire periodică de lungă durată, în afara cabinetului, precum și modificarea stilului de viață pentru reducerea riscului cardiovascular.

Tabelul 1. Clasificarea TA (*Ghidul ESC pentru managementul HTA, 2024*)

Categoria*	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)
TA normală	< 120	și	< 70
TA crescută (elevată)	120 – 139	și	70 – 89
Hipertensiune arterială	≥ 140	și	≥ 90

Această nouă clasificare a fost introdusă în **scopul ghidării terapiei**: i) TA normală – fără terapie, ii) TA crescută (elevată) – terapie indicată în funcție de riscul cardiovascular și evoluția valorilor tensionale și iii) HTA – terapie obligatorie și înlocuiește actual vechea clasificare în grade de HTA din ghidurile anterioare.

Tabelul 2. Clasificarea TA și definirea gradelor de HTA (*Ghidul ESC pentru managementul HTA, 2018*).

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

*Categoria TA este definită conform TA măsurate cu pacientul așezat și luând în considerare valorile cele mai mari ale TAS sau TAD.

^HTA sistolică izolată este gradată 1, 2 sau 3 conform valorilor TAS din intervalele indicate. Aceeași clasificare este utilizată pentru toate vârstele peste 16 ani.

A. Măsurarea TENSIUNII ARTERIALE

- **Principiu: valorile PRAG ale TA pentru definirea HTA** depind de tipul de măsurare care poate fi efectuată prin monitorizare:
 - de către medic/asistentă în cabinetul din ambulator sau în spital
 - ambulatorie a TA pe o perioadă de 24 ore cu ajutorul monitorului Holter
 - auto-măsurare de către pacient la domiciliu
- **Diagnosticul HTA:**
 - se bazează pe obținerea unor valori crescute ale TA la cel puțin **3 măsurători separate**, corect efectuate în cabinetul medical, la interval de 1-2 minute, iar **TA se înregistrează ca media ultimelor 2 măsurători**. Măsurători suplimentare se vor efectua doar dacă valorile diferă cu > 10 mmHg (ex, în caz de aritmii sau efectul „halatului alb”)
 - manșeta de dimensiuni adevrate se poziționează pe brațul pacientului așezat, la nivelul inimii și la câțiva cm deasupra fosei antecubitale
 - măsurarea TA se realizează concomitent cu palparea pulsului (înregistrarea frecvenței cardiace) pentru a se exclude aritmiile (cel mai frecvent, fibrilația atrială)
 - la prima vizită se măsoară TA la ambele brațe pentru a detecta posibile diferențe între ele și se utilizează în continuare brațul cu valoarea cea mai mare ca referință. O diferență a TAS > 10 mmHg între brațe poate fi sugestivă pentru boală aterosclerotică (stenoză arterială) sau coarctare de aortă și necesită investigații suplimentare
 - se evită măsurarea TA la un braț la care a fost efectuată o fistulă arteriovenoasă sau la un braț la care s-a practicat disecția ganglionilor limfatici axilari
 - diagnosticul de HTA **NU** este stabilit după o un set de măsurători ale TA efectuate **la o singură vizită** pentru screening-ul tensional în cabinet, **decât dacă TA este marcat crescută** (ex. $> 160/100$ mmHg), este o **urgență hipertensivă** sau **există dovezi de afectare de organ țintă** (ex. hipertrofie ventriculară stângă, retinopatie hipertensivă, afectare vasculară sau renală), **situație în care inițierea terapiei este obligatorie**. Pentru toți ceilalți pacienți (majoritatea cazurilor), diagnosticul pozitiv de HTA necesită **repetarea evaluării TA** pentru a

confirma diagnosticului, respectiv o **altă măsurare în cabinet** sau o **măsurare în afara cabinetului**, respectiv **monitorizarea ambulatorie/24 ore** (de preferat)

- la momentul primei consultații, respectiv ulterior dacă există simptome sugestive, trebuie evaluată **eventuala prezență a hipotensiunii ortostatice**, diagnosticată drept scăderea **TAS cu ≥ 20 mmHg și/sau a TAD cu ≥ 10 mmHg la 1 și/sau 3 minute după ridicarea în ortostatism** ce urmează unui interval de 5 minute în care pacientul a fost în poziție șezândă sau culcată.

DE REȚINUT !

Screening-ul pentru HTA trebuie efectuat:

- cel puțin **o dată la 3 ani pentru adulții < 40 ani și cu risc cardiovascular scăzut**
 - cel puțin **anual în cazul adulților ≥ 40 ani și cei cu TA elevată care nu îndeplinesc criteriile pentru tratament**
 - **Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA)**
 - **Indicații:** HTA de halat alb, suspiciunea de HTA nocturnă în sindromul de apnee în somn obstructivă (SASO), diabetul zaharat (DZ), boala cronică de rinichi (BCR) etc.
 - **Avantaje:**
 - se corelează mai bine cu *afectarea de organ țintă și riscul de evenimente adverse cardiovasculare* decât valorile „de cabinet” (prin eliminarea efectului „de halat alb” și o mai bună reproductibilitate a măsurătorilor)
 - permite o apreciere superioară a răspunsului la tratamentul antiHTA
 - furnizează informații importante legate de variabilitatea zi-noapte a valorilor tensionale cu stabilirea profilului TA diurn și nocturn
- Valorile TA nocturne permit definirea statusului de „dipping”, după cum urmează:
- ✓ **Pattern „dipper”** – normal, în timpul somnului are loc scăderea valorilor TA cu $> 10\%$ față de valorile măsurate pe parcursul perioadei active
 - ✓ **Pattern „non-dipper”** – pacienții la care această scădere nu se observă pot asocia: sindrom de apnee în somn, obezitate, hipotensiune ortostatică, boală cronică de rinichi, neuropatie diabetică (disfuncție autonomă), sensibilitate crescută la ingestia de sare și care prezintă un *risc crescut de evenimente cardiovasculare*.

DE REȚINUT !

În cazul măsurării la domiciliu și a monitorizării ambulatorii a TA (MATA diurn), valorile pentru diagnosticul HTA sunt mai reduse, respectiv $\geq 135/85$ mmHg comparativ cu TA măsurată în cabinet, unde pragul este $\geq 140/90$ mmHg.

infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral (AVC) cu ajutorul diagramelor SCORE2 (SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation) - pentru pacienții între 40-69 ani și respectiv SCORE2-OP (OP – Older Persons) pentru pacienții peste 70 de ani.

Diagnosticul de HTA – presupune:

- evidențierea repetată a valorilor crescute ale TA măsurate în cabinetul medical sau prin monitorizare ambulatorie/24h sau prin măsurare la domiciliu
- efectuarea de investigații de laborator și paraclinice de rutină pentru evaluarea inițială
- efectuarea de investigații de laborator și paraclinice pentru:
 - evaluarea afectărilor de organ țintă mediate de hipertensiune (AOTMH)
 - identificarea unor posibile cauze de HTA secundară
- evaluarea riscului cardiovascular de prim eveniment aterosclerotic fatal sau non-fatal -

B. Investigații de LABORATOR și PARACLINICE

- **Valoare CLINICĂ:** furnizează elementele necesare caracterizării HTA sub aspectul:
 - etiologiei – HTA primară/secundară
 - prognosticului - depistarea factorilor de risc cardiovascular asociați și a afectării organelor țintă
 - tratamentului - răspunsul la tratamentul antihipertensiv și posibile efecte secundare ale acestuia

1. Investigațiile screening DE RUTINĂ

- **Definiție:** sunt testele de laborator și investigațiile paraclinice indicate pentru EVALUAREA INIȚIALĂ a pacientului cu TA crescută sau cu HTA. Acestea sunt prezentate în Tab. 3 în corelație cu valoarea lor clinică.

Tabelul 3. Investigațiile DE RUTINĂ (Adaptat după Ghidul ESC pentru managementul HTA, 2024)

Investigația	Valoarea clinică
▪ Glicemia à jeun ▪ Hemoglobina glicată (Hb A1c)	Identificarea factorilor de risc cardiovascular și a comorbidităților: diabet zaharat, hiperlipidemie, sindrom metabolic
▪ Profilul lipidic seric: colesterol total (CT), LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride (TG)	
▪ Creatinina serică ▪ Rata filtrării glomerulare estimate (RFG_e) prin calcul cu ajutorul formulelor, ex. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) ▪ Examenul sumar de urină (proteinuria calitativă, dipstick) ▪ Raportul albumină/creatinină (RAC) urinară	Evaluarea funcției renale pentru ghidarea tratamentului Screening pentru HTA secundară: - renoparenchimatoasă - renovasculară
▪ Sodiu seric ▪ Potasiu seric ▪ Hemoglobină/hematocrit ▪ Calciu seric ▪ TSH	Screening pentru HTA secundară din: - hiperaldosteronismul primar, sindrom Cushing - policitemie - hiperparatiroidism - hipertiroidism
▪ ECG cu 12 derivații	Identificarea aritmiilor ex., fibrilație atrială și a unor eventuale comorbidități - ex, boala coronariană (denivelări de segment ST, infarct miocardic în antecedente)

2. Investigațiile screening pentru AFECTAREA DE ORGAN ȚINTĂ MEDIATĂ DE HTA

- **Definiție:** teste de laborator și investigații paraclinice care sunt utilizate la **pacientul cu HTA pentru diagnosticul afectării de organ țintă mediată de hipertensiune (AOTMH)** - acestea sunt de 2 tipuri (Tab. 4):

A. Teste screening de bază^a:

- ECG cu 12 derivații
- Creatinina serică
- RFG
- Raportul albumină/creatinină (RAC) urinară
- Examenul fundului de ochi

B. Teste screening detaliat^b:

- Ecocardiografia
- Ecografia Doppler carotidiană și arterială periferică/abdominală
- Indicele gleznă-braț (IGB)
- Investigații imagistice cerebrale
- Măsurarea vitezei undei pulsului (PWV - Pulse Wave Velocity) pentru evaluarea rigidității arteriale

Tabelul 4. Evaluarea afectării de organ țintă mediată de hipertensiune (AOTMH).

Organ afectat	Explorare	Indicații / Modificări evidențiate
Cord	ECG	Screening pentru: - hipertrofia ventriculară stângă (HVS): $SV_1 + RV_5$ (indicele Sokolow-Lyon) > 35 mm sau - unda R în aVL ≥ 11 mm - aritmii - frecvent, fibrilație atrială - ischemie miocardică - denivelări ale segmentului ST
	Ecocardiografia	Evaluarea structurii și a funcției cardiace în scop dg./terapeutic: - hipertrofia ventriculară stângă: masa ventriculului stâng (> 115 g/m² la bărbați și > 95 g/m² la femei) - funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng
Artere	Ecografia Doppler a arterelor carotide	Detectarea plăcilor ATS asimptomatice/stenozelor carotidiene : - îngroșarea peretelui arterial: cIMT $> 0,9$ mm - evidențierea leziunilor aterosclerotice carotidiene: cIMT $> 1,5$ mm
	Ecografia abdominală	Evaluarea dimensiunilor și structurii renale pentru detectarea bolii cronice de rinichi (BCR)
	Ecografia Doppler abdominală	Detectarea bolii arteriale periferice (BAP) : determinarea indicelui gleznă-braț (IGB) $< 0,9$ semnifică stenoză arterială și ischemie la nivelul membrelor inferioare
	Doppler periferic	Detectarea rigidității arteriale crescute : creșterea PWV semnifică scăderea elasticității aortei
Rinichi	Măsurarea vitezei de propagare a undei pulsului (PWV - Pulse Wave Velocity)	
	Creatinina serică RFG Raportul albumină/creatinină (RAC) urinară	Indicate la toți hipertensivii pentru evidențierea afectării renale : - scăderea ratei filtrării glomerulare (RFG) - alterarea permeabilității barierei glomerulare cu albuminurie și creșterea RAC indică nefropatia hipertensivă
Ochi	Examenul fundului de ochi (oftalmoscopia)	Indicat în HTA și la toți pacienții hipertensivi cu diabet zaharat pentru diagnosticul retinopatiei hipertensive/diabetice
Creier	CT cranian RMN/angioRMN cerebral	Indicate la hipertensivii cu simptome neurologice și/sau declin cognitiv pentru detectarea: infarctelor cerebrale, microhemoragiilor și a leziunilor de substanță albă

cIMT (carotid intima-media thickness) = grosimea intimă-medie carotidiană

3. Investigațiile screening pentru HTA SECUNDARĂ

- **Definiție:** teste de laborator specifice și paraclinice de specialitate pentru **diagnosticul HTA secundare** (Tab. 5).

- **Indicații:**

- Pacienți tineri cu HTA (< 40 ani), sau debut în copilărie al HTA
- Agravarea acută a HTA la pacienții cu valori tensionale anterior controlate
- Pacienți cu HTA rezistentă la tratament definită ca valori TA persistent crescute peste limita superioară a normalului după asocierea a cel puțin 3 medicamente

- hipotensoare (incluzând un diuretic, în doze maxime sau maximal tolerate)
- Pacienți cu HTA severă sau o urgență hipertensivă cu risc vital
- Prezența extensivă a AOTMH
- Elemente clinice sau de laborator sugestive pentru o cauză endocrină a hipertensiunii sau pentru boala cronică de rinichi (BCR)
- Elemente clinice sugestive pentru sindromul de apnee obstructivă de somn (SASO)
- Simptome sugestive sau istoric familial de feocromocitom

Tabelul 5. Investigații screening pentru explorarea/diagnosticul HTA secundare.

Tipul de HTA secundară	Teste de LABORATOR și PARACLINICE
Hiperaldosteronismul primar – actual considerată cea mai frecventă cauză de HTA secundară	– aldosteron seric crescut – scăderea reninei plasmatice (hiporeninemie) – hipopotasemie
Hipertensiunea renovasculară	– aldosteron seric crescut (hiperaldosteronism secundar) – creșterea reninei plasmatice (HIPERreninemie) – hipopotasemie – creatinină serică crescută – proteinurie, de regulă moderată – ecografie renală Doppler / AngioCT sau RMN abdominal
Hipertensiunea renoparenchimatoasă	– RFG < 60 ml/min/1,73 m² – creatinină serică crescută – teste urinare rapide cu bandelele (dipstick) pentru proteinurie și hematurie – ecografie renală
Sindromul de apnee în somn obstructivă (SASO)	– polisomnografia în ambulator (pe timpul nopții), cu determinarea indicelui apnee/hipopnee – IAH > 5 / oră este sugestiv pentru dg. de SASO
Sindromul Cushing	– excreția urinară de cortizol pe 24 ore crescută – test screening – testul de supresie cu dexametazonă negativ – confirmarea dg.
Feocromocitom	– creșterea metanefrinelor și normetanefrinelor plasmatice – creșterea metanefrinelor urinare în urina de 24 de ore
Boala tiroidiană: Hipotiroidism Hipertiroidism	– hormoni tiroidieni (T3, T4) – TSH – teste funcționale tiroidiene – monitorizare Holter
Hiperparatiroidism	– parathormon crescut – hipercalcemie – hipofosfatemie
Coarctăția de aortă	– diagnostic în copilărie/adolescență – diferență de TA $\geq 20/10$ mmHg între extremitățile superioare și inferioare – ecocardiografie și angioCT aortă – indice gleznă-braț (IGB) – valori < 1 indică reducerea presiunii arteriale la nivelul membrelor inferioare (secundar obstacolului)

4. Investigații în URGENȚELE HIPERTENSIVE

- **Definiție:** condiții cu risc vital în care HTA severă, **TAS ≥ 180 mmHg sau TAD ≥ 110 mmHg** se asociază cu **afectare acută de organ** care necesită, de regulă, spitalizare și terapie i.v. pentru reducerea valorilor TA:
- **Forme clinice:**
 - HTA severă asociată cu afecțiuni acute: **disecție acută de aortă, insuficiență cardiacă acută**
 - HTA malignă definită tipic drept **TAD ≥ 120 mmHg** în care afectarea severă și rapid progresivă a microcirculației (necroza fibrinoidă a arteriolelor) și ischemia la nivelul mai multor organe sunt responsabile de: alterarea rapidă a funcției renale cu risc de leziune renală acută, retinopatie severă (edem papilar), encefalopatie hipertensivă și microangiopatie trombotică cu risc de coagulare intravasculară diseminată
 - **gravide cu HTA severă sau preeclampsie**

Tabelul 6. Investigații în explorarea urgențelor hipertensive.

Teste DE RUTINĂ pt. toate cauzele	Teste SPECIFICE pentru situații speciale
– Laborator: ✓ Hemoglobină ✓ Nr. trombocite ✓ Fibrinogen ✓ Haptoglobină ✓ Ionograma serică ✓ Creatinină ✓ RFG ✓ Raport albumină/creatinină (RAC) urinară ✓ Examenul sedimentului urinar pentru: eritrocite, leucocite, cilindri – ECG 12 derivații – Examenul fundului de ochi	Troponină, CK-MB, NT-proBNP
	– în cazul suspiciunii de <i>afectare cardiacă</i> – ex., durere toracică acută sau insuficiență cardiacă (IC) acută
	Radiografie toracică
	– în caz de <i>supraîncărcare volemică</i>
	Ecocardiografie
	– în cazul suspiciunii de: <i>disecție de aortă, ischemie acută, IC</i>
	Angiografie CT toracică și/sau abdominală
	– în suspiciunea de <i>disecție de aortă</i>
	CT sau RMN cerebral
	– în cazul <i>afectării sistemului nervos</i>
	Ecografie renală
	– în caz de <i>afectare renală sau suspiciune de stenoză de arteră renală</i>
	Screening urinar pentru droguri
	– în caz de suspiciune de <i>consum de droguri</i> (metamfetamină sau cocaină)

CK-MB = creatinkinaza - izoenzima MB, NT- proBNP = porțiunea N-terminală a pro-peptidului natriuretic de tip B, LDH = lactat dehidrogenaza

5. ȚINTELE TERAPEUTICE în tratamentul HTA

- **Obiectiv - scăderea valorilor TA:**
 - sub 140/90 mmHg la toți pacienții adulți
 - sub 130/80 mmHg la pacienții tineri cu risc cardiovascular crescut, la diabetici și la pacienții cu BCR în prezența proteinuriei **cu condiția ca tratamentul administrat să fie bine tolerat**

DE REȚINUT !

În cazul **pacienților tineri**, ținta optimă (dacă este bine tolerată) este **TAS = 120-129 și TAD = 70-79 mmHg**.
Nu se recomandă scăderea: TAS < 120 mmHg și a TAD < 70 mmHg.

În cazul **pacienților vârstnici ≥ 80 ani**, ținta recomandată pentru **TAS = 140-150 mmHg** cu adaptare la tolerabilitatea individuală. **Nu se recomandă** scăderea: TAS < 130 mmHg.

STUDIU DE CAZ I

Un pacient în vârstă de 67 de ani, cu istoric personal de HTA necontrolată și DZ tip 2, este internat pentru evaluarea afectărilor de organ „țintă” mediate de hipertensiune, cu respectarea algoritmului de evaluare ce conține teste screening de bază și teste screening detaliate.

1. Care dintre următoarele afirmații referitoare la cazul dat sunt corecte ?

- A. Ținta terapeutică este scăderea valorilor TA sub 130/80 mmHg dacă tratamentul este bine tolerat
- B. Examenul fundului de ochi este indicată dată fiind prezența diabetului zaharat
- C. AngioRMN cerebral este indicat chiar și în absența simptomelor neurologice și/sau a declinului cognitiv
- D. Determinarea sodiului și potasiului seric sunt considerate investigații complementare care nu se determină decât în cazul suspiciunii de HTA secundară
- E. Ținta terapeutică este scăderea valorilor TA sub 140/90 mmHg dacă tratamentul este bine tolerat

***2. Toate cele de mai jos sunt teste screening de bază în HTA, CU EXCEPȚIA:**

- A. Electrocardiograma cu 12 derivații
- B. RFGe
- C. Raportul albumină/creatinină urinară
- D. Ecografia Doppler arterială
- E. Examenul fundului de ochi

***3. Modificarea care indică afectarea cordului ca organ țintă la pacienții hipertensivi este:**

- A. Hipertrofia ventriculară dreaptă evidențiată pe ECG și confirmată de ecocardiografie
- B. Hipertrofia ventriculară stângă evidențiată pe ECG și confirmată de ecocardiografie

- C. Prezența aritmiilor, frecvent de tip extrasistole atriale
- D. Modificarea undei T, semnificativă pentru ischemia miocardică
- E. Modificarea undei P, semnificativă pentru hipertrofia ventriculară

***4. La pacienții hipertensivi ecografia Doppler poate detecta afectarea de organ țintă la nivel vascular prin identificarea:**

- A. Hipertensiunii parenchimatoase, pe baza modificărilor dimensiunii și structurii renale
- B. Scăderii rigidității arteriale
- C. Plăcilor de aterom asimptomatice și a stenozelor carotidiene
- D. Scăderii fluxului sanguin la nivelul venelor membrelor inferioare
- E. Microhemoragiilor și infarctelor tisulare

***5. Care dintre următoarele indică afectarea rinichiului ca organ țintă la pacienții hipertensivi?**

- A. Creșterea în dimensiune a rinichilor, evidențiată prin ecografia abdominală
- B. Creșterea creatininei serice, care semnifică creșterea ratei filtrării glomerulare
- C. Creșterea raportului albumină / creatinină (RAC) urinară
- D. Detectarea plăcilor de aterom la nivelul arterei renale, prin ecografie abdominală
- E. Creșterea sau scăderea potasiului seric

STUDIU DE CAZ II

Un bărbat în vârstă de 56 de ani, de meserie șofer profesionist de tir, se prezintă la medic pentru examenul medical periodic anual obligatoriu al șoferilor profesioniști. În momentul prezentării, bărbatul acuză cefalee matinală, dificultăți de concentrare, iritabilitate și somnolență diurnă excesivă. Afirmativ, fumează 20 de țigări pe zi și consumă o cantitate mică de alcool seara, în afara orelor de program. Recent a fost diagnosticat cu deviație de sept nazal și rinită cronică. Medicul constată un câștig ponderal de 10 kg de la ultima examinare și diagnostichează obezitate de grad. I, iar valorile tensionale sunt TAS = 135 mmHg și TAD = 75 mmHg. Pentru o evaluare completă medicul recomandă efectuarea investigațiilor inițiale de rutină.

Analizele de laborator arată:

Glicemia a jeun = 105 mg/dL (normal 70-110)

HbA1c = 5,6% (normal < 5,7%)

Colesterol total = 240 mg/dL (normal < 200)

LDL colesterol = 187 mg/dL (normal < 130)

Trigliceride = 190 mg/dL (normal < 150)

HDL colesterol = 38 mg/dL (normal > 40)

Întrebarea 1

Ce indică rezultatul investigațiilor de rutină în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 2

Poate medicul să pună diagnosticul de HTA în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 3

Pornind de la premisa că diagnosticul de HTA primară presupune și excluderea unor cauze de HTA secundară, poate fi suspicionată în cazul dat o astfel de cauză? Ce investigații complementare ar fi necesare ?

.....

.....

Întrebarea 4

Dacă suspiciunea de HTA secundară, formulată la întrebarea 3 se confirmă, care ar fi cea mai indicată metodă de obiectivare a valorilor tensionale crescute?

.....

.....

Întrebarea 5

Care sunt investigațiile necesare pentru evidențierea afectării renale la pacienții hipertensivi?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care este cea mai frecventă cauză de HTA secundară?**

- A. Hipertensiunea renovasculară
- B. Hiperaldosteronismul secundar
- C. Hipotiroidismul
- D. Hipertiroidismul
- E. Hiperaldosteronismul primar

2. Care dintre următoarele investigații sunt de rutină în cazul unui pacient hipertensiv?

- A. Profilul lipidic seric
- B. Creatinina serică
- C. Ecografia Doppler
- D. ECG 12 derivații
- E. Examenul fundului de ochi

3. Care dintre următoarele sunt caracteristice hipertensiunii renoparenchimatoase?

- A. RFG > 60 ml/min/1,73 m²
- B. Creatinină serică crescută
- C. Scăderea aldosteronului plasmatic
- D. Proteinurie și/sau hematurie (dipstick)
- E. Metanefrine serice crescute

***4. O pacientă în vârstă de 60 de ani, cu obezitate gradul II și prediabet este diagnosticată cu hipertensiune. Diagnosticul prezumtiv este de sindrom Cushing. Care dintre următoarele confirmă diagnosticul?**

- A. Excreția urinară de cortizol pe 24 ore crescută
- B. Testul de supresie cu dexametazonă negativ
- C. Testul de supresie cu dexametazonă pozitiv
- D. Excreția urinară de cortizol pe 24 ore scăzută
- E. Creșterea metanefrinelor în urina de 24 ore

5. Care dintre următoarele investigații evidențiază afectarea de organ țintă mediată de hipertensiune (AOTMH)?

- A. Ecocardiografia
- B. Hemoglobina și hematocritul
- C. Acidul uric seric
- D. RFG

E. Examenul fundului de ochi

6. HTA secundară este sugerată de:

- A. Valori foarte crescute ale TA la vârstnici
- B. Agravarea acută a HTA la pacienți cu valori tensionale anterior controlate
- C. Pacienți tineri (< 40 ani) cu HTA
- D. HTA rezistentă la tratament
- E. Agravarea lentă, progresivă a funcției renale la un pacient hipertensiv

7. Un pacient cu HTA renovasculară prezintă:

- A. Hiperaldosteronism
- B. Hiporeninemie
- C. Hiperreninemie
- D. Hiperkaliemie
- E. Hipercalcemie

8. HTA din hiperparatiroidism se asociază cu:

- A. Hipopotasemie
- B. Hipercalcemie
- C. Hiperpotasemie
- D. Hipofosfatemie
- E. Hiperfosfatemie

9. Următoarele reprezintă cauze de HTA secundară:

- A. Apneea în somn obstructivă
- B. Feocromocitomul
- C. Sindromul Cushing
- D. Hipoparatiroidismul
- E. Boala Addison

10. La un pacient tânăr cu risc cardiovascular crescut, ținta terapeutică în tratamentul HTA este reprezentată de:

- A. TAS < 110 mmHg
- B. TAS < 130 mmHg
- C. TAS = 130 – 139 mmHg
- D. TAD < 80 mmHg
- E. TAD = 80 – 89 mmHg

9. EXPLORAREA ÎN AFECȚIUNILE VASCULARE

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite și interpreteze investigațiile utilizate pentru diagnosticul bolii arteriale periferice;
2. Solicite și interpreteze investigațiile utilizate pentru diagnosticul bolilor venoase.

EXPLORAREA ÎN BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

• Indicații:

Explorarea paraclinică a arterelor periferice este necesară în următoarele situații:

- subiect cu **istoric familial de boală cardiovasculară**
- simptome **sugestive pentru boala coronariană**: angină, dispnee (deoarece boala coronariană se asociază foarte frecvent cu boala arterială periferică (BAP))
- **orice manifestare clinică legată de mers**, ex., oboseală, durere, crampe musculare localizată la nivelul feselor, coapselor, gambelor sau piciorului - simptome sugestive pentru ischemia membrelor inferioare - care dispar în repaus
- **orice durere în repaus**, în ortostatism sau clinostatism, localizată la nivelul feselor, coapselor, gambelor sau piciorului - simptome sugestive pentru ischemia membrelor inferioare
- **orice leziune cu tendință redusă de vindecare** de la nivelul piciorului
- **orice durere la nivelul membrelor superioare indusă de efortul fizic** - sugestivă pentru ischemia membrelor superioare, asociată cu **amețeli sau vertij** – sugestivă pentru insuficiența vertebro-bazilară (mecanism de furt arterial din a. vertebrală de către a. subclaviculară stenoasă, dacă leziunea se află proximal de emergența a. vertebrale)
- **orice simptom neurologic tranzitoriu sau permanent** în ultimele 6 luni – sugestiv pentru ischemia cerebrală - boala carotidiană
- **durere abdominală și diaree postprandială**, care poate fi reprodusă prin alimentație, asociată cu pierderea în

greutate – sugestivă pentru ischemia mezenterică

- **istoric personal de dislipidemie, HTA, diabet zaharat, fumat, boală cronică de rinichi (BCR)** - factorii de risc atât pentru boala coronariană cât și pentru BAP
- disfuncție erectilă
- **Valoare CLINICĂ**: *explorările paraclinice obiectivează BAP și oferă posibilitatea:*
 - **localizării anatomice a leziunilor**
 - stabilirii **gradului de severitate al bolii**
 - urmării **progresiunii în timp** și
 - evaluării **răspunsului la tratament**

A. Explorările NON-INVAZIVE

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

1. Indicele gleznă-brăț

- **Definiție**: indicele gleznă-brăț (IGB sau *Ankle-Brachial Index, AB, En.I*) reprezintă raportul dintre presiunea sistolică măsurată prin tehnica Doppler la nivelul gleznei și cea de la nivelul brațului.
- **Interpretare**:
 - ✓ **IGB = 0,91-1,4** – este considerat **normal**.
 - ✓ **IGB ≤ 0,9** – semnifică **stenoză arterială** la nivelul membrelor inferioare cu:
 - **ischemie ușoară**: IGB = 0,7-0,89
 - **ischemie moderată**: IGB = 0,41-0,69
 - **ischemie severă/critică**: IGB ≤ 0,4 cu risc de amputație

- ✓ **IGB > 1,4** – semnifică **rigidizare arterială** (artere non-compresibile) prin **calcificarea peretelui vascular** artere care este frecventă la pacienții vârstnici **cu DZ și cu BCR avansate**, situații când nu are valoare diagnostică pentru BAP, fiind necesare metode alternative de diagnostic (ex., indicele deget-brăț măsurat la nivelul halucelui unde calcificarea arterială este redusă).

DE REȚINUT!

IGB > 1,4 se corelează cu risc cardiovascular crescut (infarct miocardic, AVC și mortalitate).

• Valoare CLINICĂ:

- este **testul screening** inițial indicat a fi efectuat pentru a **cuantifica severitatea ischemiei** la pacienții cu **suspiciune clinică de BAP** și la **cei cu risc crescut de BAP**: factori de risc pentru ATS, boală aterosclerotică în alte teritorii, anevrism de aortă abdominală, BCR etc.
- în prezența unei *suspiciuni clinice de BAP* (claudicație intermitentă) și a unui *IGB normal* se efectuează **un test de efort** cu determinarea IGB înainte și imediat (1-5 min.) după efort. **Scăderea IGB cu $\geq 20\%$ față de valoarea inițială sau IGB < 0,9 post-efort susține diagnosticul de PAD chiar și atunci când IGB în repaus este normal.** Efortul fizic evidențiază leziuni arteriale care limitează fluxul sanguin și care nu sunt vizibile în repaus.

Tehnica de lucru:

- măsurătorile se efectuează cu pacientul în decubit dorsal, după un timp de 5-10 minute pentru acomodare
- se aplică manșeta tensiometrului la nivelul brațului și respectiv, deasupra maleolei și se localizează pulsul la nivelul *arterei brahiale* și respectiv, la nivelul *arterei tibiale anterioare* și *tibiale posterioare (sau pedioase dorsale)*, evitându-se zonele cu tulburări trofice
- se aplică gel în punctele de determinare a pulsului și se poziționează sonda ecografului sub un unghi de 45° pentru percepția acustică a semnalului Doppler
- se comprimă manșeta tensiometrului până la o presiune suprasistolice care determină dispariția semnalului Doppler acustic

- pentru determinarea presiunii sistolice se decompimă lent manșeta tensiometrului până la reparația semnalului acustic (primul semnal Doppler corespunde pe manometrul cu presiunea arterială sistolică)
- se determină presiunea sistolică bilateral (dreapta-stânga) și se iau în considerare cele mai mari valori obținute
- IGB al fiecărui picior se calculează prin împărțirea celei mai mari valori a presiunii sistolice de la nivelul gleznei la cea mai mare valoare a acesteia la nivelul brațului
- poate fi efectuat în combinație cu **testul de efort** (în prezența unei suspiciuni clinice de ischemie periferică), când se face o măsurătoare înainte de testare și imediat după oprirea testului din cauza apariției claudicației intermitente.

2. Ecografia (ultrasonografia) Doppler

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

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

• Valoare CLINICĂ:

- este considerată **metoda imagistică de primă linie** pentru **confirmarea leziunilor arteriale în BAP**
- reprezintă prima opțiune exploratorie deoarece permite **cartografierea preoperatorie a leziunilor vasculare, a circulației colaterale și a calității patului vascular distal** (informații absolut necesare chirurgului)

- este esențială și în **evaluarea pacienților după intervențiile de revascularizare: angioplastie sau by-pass**
 - **Limitele METODEI:**
 - consumatoare de timp - lungimea mare a segmentului de examinat
 - dificultatea de evaluare a arterelor cu pereți calcificați (nu permit trecerea ultrasunetelor, rezultând artefacte)
 - dificultatea de evaluare a arterelor la pacienții cu leziuni trofice în zonele de examinat
 - dependența de operator
 - **Tehnica de lucru:** analiza semnalului Doppler este corelată cu informațiile furnizate de ecografia bidimensională, în cadrul unor combinații de tehnici care se numesc:
 - **ultrasonografie duplex** – combinație între examinarea ecografică bidimensională și Doppler pulsat
 - **ultrasonografie triplex** – combinație între ultrasonografia duplex și Doppler-ul color sau power Doppler
- În cadrul acestor combinații:
- **ecografia bidimensională** – crește acuratețea diagnosticului prin aportul de informații privind *traiecul arterial, conturul și structura peretelui vascular și a structurilor perivasculare*
 - **tehnica Doppler pulsat** (același transducer emite și recepționează ultrasunetele în mod alternativ) – permite obținerea **curbei Doppler**

3. Angiografia prin tomografie computerizată (Angio-CT)

- **Definiție:** este o metodă imagistică care permite vizualizarea detaliată a vaselor sanguine cu ajutorul tomografiei computerizate cu scanare rapidă după administrarea intravenoasă de substanță de contrast iodată. Principiul constă în achiziția rapidă de imagini volumetrice cu rezoluție înaltă, sincronizată cu opacifierea maximă a vaselor de sânge, urmată de reconstrucții multiplanare și tridimensionale pentru evaluarea precisă a anatomiei vasculare.
- **Valoare CLINICĂ:** este utilă în diagnosticul și stabilirea atitudinii terapeutice în BAP prin cartografierea detaliată a vascularizației, (localizarea leziunilor și severitatea, starea în

amonte/aval de obstrucție) obligatorie anterior intervenției chirurgicale de revascularizare

- avantajele includ: metodă rapidă ce permite reconstrucția 3D a imaginilor și evaluarea precisă a lumenului vascular, a stenozelor, anevrismelor sau disecțiilor vasculare
- dezavantajele includ: lipsa furnizării datelor funcționale și hemodinamice, expunerea la radiații și utilizarea agenților de contrast iodați, contraindicați relativ în cazul pacienților cu BCR și care trebuie să fie utilizați cu precauții în caz de alergii (la fel ca și în cazul angiografiei standard)

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

- **Valoare CLINICĂ:**
 - avantajele includ: lipsa expunerii la radiații, substanța de contrast utilizată, gadolinium, are o nefrotoxicitate redusă - de aceea reprezintă o alternativă valoroasă la pacienții cu BCR ușoară sau moderată, utilă la pacienții cu calcificări vasculare extinse,
 - dezavantajele includ: cost mai ridicat, contraindicată la pacienții cu implanturi/pacemaker, durată lungă a investigației poate fi problematică la pacienții claustrofobi

Observație !

Ambele metode angiografice sunt considerate non-invazive (minim invazive) deoarece NU presupun introducerea unui cateter la nivelul sistemului arterial.

B. Explorările INVAZIVE

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

2. Angiografia standard

- **Definiție:** investigație radioimagică ce utilizează razele X pentru evidențierea lumenului arterial, ulterior injectării de

substanță de contrast iodată la nivelul unui abord arterial (puncționarea arterei femurale, a arterei brahiale sau radiale).

- **Valoare CLINICĂ:**

- a fost mult timp folosită pentru evaluarea localizării, severității leziunilor și a gradului de dezvoltare a circulației colaterale la pacienții cu BAP, dar în prezent sunt preferate tehnicile imagistice non-invazive prezentate anterior

- actual **NU se folosește pentru diagnosticul BAP** datorită caracterului invaziv și a riscului de complicații, **cu excepția afectării vasculare sub nivelul genunchiului**

- este „**standardul de aur**” pentru diagnosticul și terapia leziunilor vasculare infrapopliteale unde permite atitudinea terapeutică (angioplastia, stentarea, tromboliză/trombectomie) în aceeași etapă

2. Ultrasonografia intravasculară (Intravascular Ultrasonography, IVUS)

- **Definiție:** este metodă invazivă modernă ce permite investigarea spațiului intravascular prin introducerea pe cale arterială a unei sonde ecografice miniaturizate. Prin retragerea controlată a sondei se realizează **explorarea seriată concomitentă a lumenului și a peretelui vascular.**

- **Valoare CLINICĂ:**

- diagnosticul precoce al aterosclerozei prin **analiza structurală a peretelui vascular**, *aspect ce nu poate fi realizat prin angiografie*, cu analiza spectrală a compoziției plăcilor de aterom (pe baza unor coduri de culoare) - tehnică numită *histologie virtuală*

- actual, IVUS este o metodă imagistică adjuvantă în laboratoarele de cateterism cardiac în timpul intervențiilor de revascularizare coronariană și periferică, oferind imagini în timp real a **lumenului** (stenoze, ocluzii) și a **arhitecturii peretelui arterial, a morfologiei plăcilor de aterom** permițând totodată **ghidarea angioplastiei și a stentării**

DE REȚINUT !

- ✓ În explorarea BAP, **primul test screening** este determinarea **IGB** – simplu, rapid, informativ
- ✓ În continuare se efectuează **ecografia Doppler arterială pentru confirmarea diagnosticului de BAP și cartografierea leziunilor vasculare** – localizarea, severitatea, extensia în corelație cu simptomatologia clinică
- ✓ **Pentru planificare intervențională sau în cazul leziunilor neconcludente** se efectuează **angio-CT, angio-RMN**
- ✓ În cazul **ischemiei critice de membru inferior** în urgență este indicată **angiografia standard** ca investigație **diagnostică și terapeutică.**

EXPLORAREA ÎN BOALA VENOASĂ

- **Indicații:**

Explorarea paraclinică a sistemului venos al membrelor inferioare este indicată pentru diagnostic, planificarea tratamentului și monitorizarea evoluției post-terapeutice în:

1. Boala venoasă cronică (BVC) – definită ca ansamblul anomaliilor morfo-funcționale ale sistemului venos ce includ: *boala varicoasă, insuficiența venoasă și sindromul posttrombotic.*

2. Boală venoasă acută – reprezentată de **tromboza venoasă profundă (TVP).**

A. Explorările NON-INVAZIVE

Definiție: investigații ce oferă informații despre prezența, localizarea și severitatea modificărilor venoase, stadiul bolii și eficiența intervenției terapeutice.

1. Ultrasonografia/Ecografia Doppler

- **Indicații:** este **prima investigație, de elecție în BVC și TVP** deoarece evidențiază:
 - prezența/absența fluxului sanguin venos
 - diametrul și morfologia venelor

- **compresibilitatea completă la presiunea exercitată de transducer asupra venelor normale – criteriul principal pentru excluderea TVP**
- apariția refluxului venos patologic obiectivat cu o durată > 0,5 secunde după manevre standardizate
- **Valoare CLINICĂ:**
 - a) **În BVC**
 - Identifică refluxul în sistemul venos superficial
 - Identifică prezența venelor safene dilatate (>4–5 mm) asociate refluxului semnificativ
 - permite cartografierea preoperatorie pentru ablații endovenoase, stripping, ligaturi etc.
 - b) **În TVP**
 - Este „**standardul de aur**” pentru **diagnosticul TVP la nivelul venelor femuro-popliteale și iliace proximale**
- **Limitele METODEI:**
 - dependentă de operator
 - consumatoare de timp, special în cazul cartografierii preoperatorii
 - vene pelvine/ilice pot fi dificil de evaluat

Observație !

Pacientul este examinat în: decubit dorsal și ventral, cu membrele relaxate, în poziție șezândă cu picioarele atârinate și în poziție ortostatică.

2. Venografia prin tomografie computerizată și RMN (Angio-CT și Angio-RMN venos)

- **Valoare CLINICĂ:** sunt folosite mai ales pentru segmentele venoase pelvine și a cavei, dificil de explorat prin ecografie
- **Indicații:**

- suspiciune de **tromboză a venelor iliace** sau a **vene cave inferioare**, neclară ecografic
- **evaluarea extensiei trombozei în context oncologic**
- **planificarea stentărilor venoase la nivel ilio-cav**

- **Dezavantaje:**

- **venografia CT** implică radiații și administrarea de substanță de contrast iodată
- **venografia RMN** evită radiațiile, fiind utilă la pacienți tineri sau în situații cu expuneri repetate, dar are costuri mai mari și disponibilitate mai redusă

B. Testarea D-dimerilor

- **Definiție:** D-dimerii sunt produși de degradare ai fibrinei, a căror determinare este o componentă esențială a algoritmilor diagnostici (ex. scorul Wells) în **tromboza venoasă profundă**, unde aceștia sunt folosiți ca **test de excludere a TVP**.

- **Valori normale:** < 500 µg/L

- **Valoare clinică:** test screening pentru **tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare** unde are **valoare predictivă negativă** – respectiv, obținerea unui rezultat normal la pacienții cu suspiciune clinică **exclue diagnosticul de TVP** (într-un procent de > 95% din cazuri).

- **Indicații:** pacienți cu **probabilitate clinică mică sau moderată** de TVP pentru **excluderea diagnosticului**

- **Contraindicații:** pacienți cu **probabilitate clinică mare** de TVP, situație în care **se efectuează direct ecografia Doppler venoasă**

- **Limitări:**

- pot fi fals pozitivi în: sarcină, postoperator, după traumatisme recente, în cancere, infecții, inflamații severe

STUDIU DE CAZ I

Un bărbat de 65 de ani, fumător de 40 de ani și implant de pacemaker pentru bloc AV total în urmă cu 2 ani, se prezintă la medic acuzând dureri sub formă de crampă la nivelul ambelor gambe, declanșate în timpul mersului (după aprox. 200-300 de metri, cu o perioadă de revenire de 2-3 minute) și la activități fizice ușoare. La examenul fizic se constată: pulsuri femurale prezente bilateral, pulsuri poplitee discret diminuate, iar pulsurile la artera pedioasă dificil de palpat.

***1. Care dintre următoarele teste este recomandat inițial?**

- A. Angiografia standard
- B. IGB
- C. IVUS
- D. Angio-RMN
- E. Angio-CT

***2. Care dintre următoarele investigații reprezintă prima opțiune pentru cartografierea leziunilor în BAP ?**

- A. Angio-CT
- B. Angiografia standard
- C. Angio-RMN
- D. Ecografia Doppler arteriala
- E. IGB

***3. Dacă IGB măsoară 0,49 la membrul inferior drept și 0.69 la cel stâng, care dintre următoarele afirmații sunt corecte?**

- A. Ischemie severă la membrul inferior drept și ușoară la cel stâng
- B. Ischemie moderată la ambele membre

C. Ischemie severă la membrul inferior drept și moderată la cel stâng

D. Ischemie severă doar la membrul inferior drept

E. Pacientul are rezultate normale

***4. În vederea unei intervenții de revascularizare care dintre următoarele investigații imagistice non-invazive este indicată?**

- A. Ecografia Doppler
- B. Angio-RMN
- C. Angiografie standard
- D. Angio-CT
- E. Toate pot fi efectuate

***5. IGB se corelează cu risc cardiovascular crescut în cazul valorii de:**

- A. $> 1,4$
- B. $> 1,2$
- C. $> 1,1$
- D. < 1
- E. > 1

STUDIU DE CAZ II

O femeie de 72 de ani, diabetică de 30 de ani, se prezintă la urgență cu durere severă, neinfluențată de poziție sau de repaus, la nivelul piciorului stâng. Durerea este prezentă și noaptea, în repaus. La examen clinic al membrului inferior stâng, piciorul este palid și rece, iar la nivelul halucelui se decelează o plagă atonă cu aspect albastru-negricios.

Întrebarea 1

Care este prima investigație screening efectuată în urgență ?

.....

.....

Întrebarea 2

Dacă la examinarea pulsurilor nu se decelează puls distal la membrul afectat, ce valoare ar avea IGB?

.....

.....

Întrebarea 3

Care este următoare investigație imagistică și ce va arăta?

.....

.....

Întrebarea 4

Care este cel mai probabil diagnostic?

.....

.....

Întrebarea 5

Ce investigație paraclinică sunt necesare în continuare?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

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

- A. Ultrasonografia/ecografia Doppler
- B. Ultrasonografia intravasculară (IVUS)
- C. Angiografia standard
- D. Angio-CT
- E. Angio-RMN

***2. Ischemia critică a membrelor inferioare este definită prin valori ale IGB:**

- A. IGB = 0,6 - 0,8
- B. IGB = 0,4 - 0,6
- C. IGB > 1,4
- D. IGB < 0,4
- E. IGB = 0,8 - 0,9

***3. Care este prima investigație *imagistică* recomandată în suspiciunea clinică de tromboză venoasă profundă a membrului inferior?**

- A. Angio-CT venos
- B. Ecografie Doppler venoasă
- C. Venografia clasică
- D. Angio-RMN venos
- E. IVUS

4. Care dintre următoarele sunt adevărate în cazul unui IGB > 1,4?

- A. Indică lipsa compresibilității datorită calcificării arteriale
- B. Se întâlnește la pacienții tineri fără factori de risc cardiovascular
- C. Se întâlnește la pacienții cu DZ avansat
- D. Permite diagnosticul de BAP cu ischemie severă
- E. Permite diagnosticul de BAP cu ischemie critică

***5. La un pacient cu suspiciune de boală arterială periferică, care este investigația screening *inițială*?**

- A. Indicele gleznă-braț
- B. Angiografia invazivă
- C. IVUS
- D. Angio-RMN
- E. Angio-CT

***6. Care este rolul determinării D-dimerilor în TVP?**

- A. Confirmă TVP la pacienții asimptomatici dacă valorile sunt crescute
- B. Confirmă prezența TVP dacă valorile sunt scăzute
- C. Are valori proporționale cu gradul stenozei venoase
- D. Valoare predictivă negativă pt TVP dacă valorile sunt normale
- E. Confirmă TVP la pacienții simptomatici dacă valorile sunt crescute

7. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate despre angio-CT și RMN venos?

- A. Reprezintă „standardul de aur” pentru diagnosticul TVP la nivelul venelor femuro-popliteale
- B. Reprezintă „standardul de aur” pentru diagnosticul TVP la nivelul venelor iliace proximale
- C. Sunt indicate pentru evaluarea extensiei trombozei în context oncologic
- D. Compresibilitatea completă la presiunea exercitată de transducer asupra venelor normale este criteriul de excludere a TVP
- E. Sunt indicate în caz de suspiciune de tromboză a venelor iliace sau a venei cave inferioare

8. În care dintre următoarele situații este indicată angiografia invazivă în BAP?

- A. Pentru diagnosticul BAP când IGB este > 1,4
- B. Pentru diagnosticul BAP când IGB < 0,9
- C. Ca test screening
- D. Planificarea intervenției de revascularizare
- E. Diagnosticul leziunilor infrapopliteale

9. Selectați afirmațiile adevărate de mai jos:

- A. D-dimerii nu confirmă TVP, ci doar o pot exclude
- B. AngioCT și angio-RMN venos sunt standardul de aur pentru diagnosticul TVP la nivelul venelor femuro-popliteale
- C. Ecografia Doppler venoasă este indicată de elecție pentru planificarea stentărilor venoase la nivel ilio-cav
- D. Timpul de achiziție al RMN este mai scurt decât cel al CT
- E. IVUS permite explorarea concomitentă a lumenului și a peretelui vascular

10. TESTAREA CARDIO-PULMONARĂ LA EFORT

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

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

Capacitatea de adaptare a organismului la efort este expresia *cuplării eficiente* a schimburilor de O₂ și CO₂ de la nivel *celular* cu cele de la nivel *pulmonar*, ca urmare a funcționării interdependente a patru mari sisteme: *cardiovascular, pulmonar, muscular și sanguin*. Testarea cardio-pulmonară la efort sau ergospirometria (Cardiopulmonary Exercise Testing, CPET) este

cea mai utilizată metodă de explorare a rezervei funcționale cardio-pulmonare la efort și este considerată „standardul de aur” pentru determinarea *capacității aerobe maxime* și a *pragului anaerob*.

Principalele indicații diagnostice și prognostice ale testării cardio-pulmonare la efort sunt redată în Tab.1.

Tabelul 1. Indicațiile testării cardio-pulmonare la efort conform Ghidului de recomandări clinice pentru testarea cardiopulmonară la efort (Guazzi et al., 2016, 2018).

• Diagnosticul etiologic al dispneei de efort: – identificarea factorilor de natură cardiacă, pulmonară sau de altă natură responsabili pentru apariția dispneei de efort
• Evaluarea pacienților cu boli <u>cardiace</u>: – evaluarea funcțională și stabilirea prognosticului bolii la pacienții cu: ▪ insuficiență cardiacă (cu fracție de ejeție redusă sau păstrată) ▪ cardiomiopatie hipertrofică (suspiciunea de boală sau maladie confirmată) ▪ suspiciunea de ischemie miocardică ▪ valvulopatii/disfuncții valvulare – selectarea pacienților cu indicație de transplant cardiac
• Evaluarea pacienților cu boli <u>pulmonare</u>: – obstructive: BPOC, astm de efort – restrictive: afecțiunile pulmonare interstițiale – vasculare: HT pulmonară primară sau secundară
• Evaluarea <u>toleranței la efort</u> a pacienților cu boli cardio-pulmonare: – stabilirea gradului de efort care poate fi efectuat de pacienți în vederea conceperii programelor de reabilitare
• Evaluarea <u>riscului perioperator și a prognosticului pe termen lung</u> la pacienții supuși unei <u>intervenții chirurgicale majore</u>: rezecție/transplant hepatic și pulmonar, chirurgia colorectală, bariatrică și cea a anevrismului de aortă abdominală
• Evaluarea <u>capacității aerobe</u> la indivizii aparent sănătoși
• Evaluarea pacienților cu miopatie mitocondrială

A. TEHNICA TESTĂRII CARDIO-PULMONARE LA EFORT

- **Principiu:** testarea cardio-pulmonară la efort presupune efectuarea unui **efort incremental progresiv** pe *bicicleta ergometrică* sau pe *covorul rulant*.
- **Etape:**

1. Pregătirea pacientului:

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

- înaintea testului de efort:
 - se determină TA în *clinostatism* și pe *bicicletă*
 - se efectuează spirometria pentru determinarea VEMS și estimarea *ventilației maxime voluntare* ($V_{max} = 40 \times VEMS$)
 - se efectuează ECG de repaus (obligatoriu în 12 derivații)

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

3. Efectuarea efortului:

- pacientul pedalează la o rată de încărcare (*work rate, WR*) prestabilită (5-25 W/min, 60 de rotații/min), timp de 6-12 min, sub monitorizare ECG continuă și măsurarea automată a TA la interval de 1 minut
- testul de efort se consideră *finalizat* atunci când se atinge limita clinică de toleranță sau subiectul este în imposibilitatea menținerii unei rate de pedalare la valori > 60 rotații/minut
- **Frecvența maximă (FM) țintă** ("target maximal heart rate") are rol orientativ și poate fi calculată cu formula:

$$FM \text{ țintă} = 220 - \text{vârsta}$$

- testul de efort se *oprește* chiar dacă nu s-a atins FM țintă în următoarele condiții care reprezintă **indicații ABSOLUTE de terminare a testului de efort**:
 - *aparitia ischemiei miocardice*: dureri anginoase moderat/severe însoțite de modificări ECG – supradenivelarea ST ≥ 1 mm și/sau tahiaritmii ventriculare
 - *scăderea TAS* ≥ 10 mmHg în prezența

semnelor clinice și ECG de ischemie

- *răspuns hipertensiv*: creșterea TAS > 240 mmHg sau a TAD > 120 mmHg
- *semne/simptome de hipoperfuzie tisulară*: paloare/cianoză, astenie
- *semne/simptome nervoase*: vertij, confuzie mentală, ataxie, sincopă
- *atingerea nivelului de dificultate 17/18 pe scala Borg* (Tab.2).
- *dificultăți tehnice* de monitorizare ECG sau a TA
- *dorința pacientului*

4. Recuperarea după finalizarea testului:

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

5. Complicațiile probei de efort:

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

DE REȚINUT!

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

Tabelul 2. Scala Borg de percepție subiectivă a gradului de dificultate a efortului.

Scală BORG	Grade de dificultate
Foarte, foarte ușor	7
	8
Foarte ușor	9
	10
	11
	12
Oarecum greu	13
	14

Greu	15
	16
Foarte greu	17
	18
Foarte, foarte greu	19
	20

B. PARAMETRII NEINVAZIVI AI TESTĂRII CARDIO-PULMONARE DE EFORT

• Clasificare:

I. Parametrii rezervei funcționale CARDIACE:

- Tensiunea arterială (TA)
- FC și rezerva de FC (RC)
- ECG
- *Dublul produs (valoare istorică)*

II. Parametrii rezervei funcționale PULMONARE:

- Ventilația maximă efectivă în efort (V_E)
- Rezerva ventilatorie (RV)

III. Parametrii rezervei METABOLICE

(ai eficienței schimburilor gazoase respiratorii):

- Consumul maxim de oxigen (VO_2 max)
- Pragul anaerob (P_A)
- Raportul de schimb respirator (RER, Respiratory Exchange Ratio)

I. Parametrii neinvazivi CARDIACI:

1. Tensiunea arterială (TA)

• Variații FIZIOLOGICE:

① În timpul efortului:

- TAS crește progresiv cu 8-10 mmHg/treaptă de efort până la valori cuprinse între 165 și 220 mmHg
- TAD rămâne nemodificată, scade sau crește cu maximum 10 mmHg față de valorile de repaus

② În perioada de recuperare post-efort:

- TAS și TAD scad progresiv

• Variații PATOLOGICE:

- Creșterea TAS ≥ 220 mmHg și a TAD ≥ 100 mmHg denotă un răspuns hipertensiv și semnifică:
 - la subiecții hipertensivi (în repaus) = risc crescut pentru producerea unui IMA sau apariția unei aritmii maligne
 - la subiecți normotensivi (în repaus) = risc crescut pentru dezvoltarea HTA
- Scăderea Δ TAS indică insuficiență inotropă:
 - Lipsa creșterii TAS sau scăderea TAS ≥ 10 mmHg pe parcursul probei de efort (după o

creștere anterioară) sau creșterea paradoxală a TAS la 3 min. după încetarea efortului, la un bolnav coronarian semnifică:

- insuficiență ventriculară stângă latentă
- ischemie extinsă (plurivasculară)
- Lipsa creșterii TAS sau imposibilitatea menținerii unei TAS ≥ 110 mmHg, la un bolnav coronarian cu IM în antecedente indică:
 - insuficiență ventriculară stângă latentă
 - prognostic rezervat postinfarct.

2. Frecvența cardiacă (FC) și rezerva cardiacă (RC) de frecvență

a) Frecvența cardiacă – crește progresiv în efort cu 10–20 bătăi/minut per treaptă de efort.

b) Rezerva cardiacă de frecvență – este diferența dintre FM țintă și FC maximă în momentul atingerii VO_{2max} (momentul opririi testului) și reprezintă **factorul principal de LIMITARE CARDIACĂ** a efortului fizic.

• Valoare NORMALĂ: RC < 15 b/min

• Variații PATOLOGICE:

- Epuizarea rapidă a RC (atingerea FM țintă la eforturi mai mici decât cele prezise) indică **insuficiență INOTROPĂ** a inimii - creșterea DC se face pe seama creșterii FC în:
 - decon condiționarea fizică
 - insuficiență ventriculară stg. latentă
- Creșterea RC > 15 b/min (oprirea efortului înainte de fi atinsă FM țintă) – semnifică:
 - **insuficiență CRONOTROPĂ** a inimii
 - creșterea DC este limitată de creșterea inadecvată a FC din:
 - disfuncția nodului sinusal
 - tratamentul cu beta-blocante
 - boli pulmonare ce limitează efortul fizic

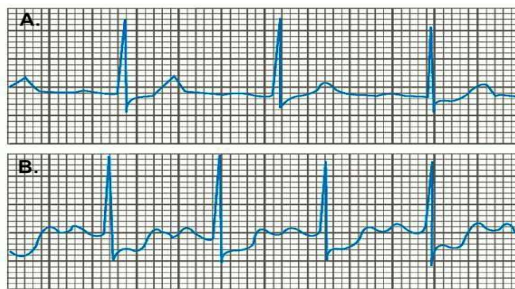


Figura 1. A ECG de efort normală. B Subdenivelare ST în timpul probei de efort. (ischemie subendocardică)

3. Electrocardiograma (ECG)

• Variații FIZIOLOGICE:

- creșterea amplitudinii undei P
- scurtarea intervalelor PR, QT
- scăderea duratei complexului QRS
- deviație spre dreapta a axului QRS
- **subdenivelarea segmentului ST < 1 mm rapid ascendentă** (durată 0,08 sec la FC < 120 b/min sau 0,06 sec la FC > 120 b/min)

• Variații PATOLOGICE: la pacienții cu boală coronariană (sau alte cardiopatii) efortul poate determina modificări ale segmentului ST, undei T și U, apariția tulburărilor de ritm și/sau de conducere.

a) Modificările segmentului ST

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

- **Subdenivelarea segmentului ST:**
 - **subdenivelarea ST oblic descendentă sau orizontală** ≥ 1 mm (0,1 mV) sau **lent ascendentă** ≥ 2 mm (0,2 mV), cu durată 0,06-0,08 sec după punctul J și persistentă minim 3 cicluri cardiace succesive are semnificația **ischemiei subendocardice** de efort (Fig.1B)
 - **subdenivelarea ST** care **apare precoce** (la eforturi mici) și/sau care **persistă mai mult de 5-10 minute după terminarea efortului** sugerează o **ischemie subendocardică severă** de efort
 - dacă există deja o subdenivelare ST de repaus, pentru un test pozitiv este necesară apariția unei **subdenivelări adiționale** cu caracteristicile menționate.
- **Supradenivelarea segmentului ST:**
 - apare mai rar decât subdenivelarea ST și este considerată patologică atunci când: are o amplitudine ≥ 1 mm (0,1 mV), o durată 0,06-0,08 sec după punctul J și persistă

minim 3 cicluri cardiace succesive

• se întâlnește la coronarienii cunoscuți:

- cu **ischemie transmurală severă** de efort în orice derivație (excepție aVR, V1) prin **spasm coronarian** cu sau fără leziuni ATS
- cu **IM în antecedente**, în derivațiile corespunzătoare topografiei IM, alături de unda Q patologică prin **diskinezie ventriculară** preexistentă sau indusă de efort.

b) Modificările undei T

- constau în apariția de unde T aplatizate, izoelectrice, negative sau înalte, pozitive, simetrice
- prezintă **valoare diagnostică DOAR în asociere cu modificările segmentului ST sau ale undei U.**

c) Modificările undei U

- constau în **negativarea undei U în efort** (atunci când este vizibilă pe ECG de repaus)
- are o **specificitate** mare pentru ischemia miocardică chiar și **în absența altor modificări ECG** (după unii autori, semnificație prognostică negativă - arată leziuni stenozante severe)

d) Tulburări de ritm și de conducere

Tulburările de ritm și conducere ce apar în timpul testului de efort sunt utilizate drept **criterii de diagnostic a bolii coronariene** și constau în:

- **Tulburări de ritm supraventriculare** (ex., ESA, tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație atrială):
 - NU sunt specifice bolnavilor coronarieni, putând apărea și la persoane normale
 - au semnificație netă pentru ischemie **DOAR în asociere cu modificările segmentului ST**

- prin creșterea FC pot determina oprirea efortului (ex, FiA cu ritm ventricular rapid)
- **Tulburări de ritm ventriculare** (ex., ESV, tahicardie ventriculară):
 - prezintă *semnificație prognostică negativă* prin creșterea riscului de moarte subită
 - semnificația este cu atât mai severă cu cât ele apar la nivele mici de efort și la FC reduse

Observație !

Dublul PRODUS (DP)

- **Definiție:** produsul dintre FC maximă și TAS maximă atinse în cursul efortului fizic
- **Valoare NORMALĂ:** DP = ~ 35.000 (mmHg x c/min)
- **Valoare CLINICĂ:**
 - a fost cel mai utilizat indicator al capacității de adaptare a inimii la efort (în cadrul testării cardiace la efort cu ajutorul primei generații de echipamente, care au precedat echipamentele testării cardio-pulmonare la efort), fiind actual rar utilizat
 - **evaluatează indirect performanța cardiacă**, fiind o măsură a necesarului miocardic de O₂ care se corelează bine cu consumul maxim de oxigen (VO_{2max})
 - **aproximează pragul anginos (ischemic)** = valoarea DP la care apar semnele ECG de leziune miocardică, cu sau fără durere anginoasă:
 - în angina pectorală pragul anginos corespunde cu un DP = 20.000 - 22.000
 - pacienții coronarieni cu un prag anginos < 14.000 – 15.000 prezintă indicație de revascularizare miocardică

II. Parametrii neinvazivi PULMONARI:

1. Ventilația

Rezerva ventilatorie (RV)

- **Definiție:** ventilația pulmonară suplimentară disponibilă teoretic la întreruperea efortului fizic. Este **factorul principal** de **LIMITARE VENTILATORIE** a efortului fizic.

Se calculează după formula:

$$RV = (V_{max} - V_{Emax}) / V_{max} \times 100$$

$$RV = 1 - (V_{Emax}/V_{max})$$

Unde:

- V_{max} = ventilația maximă voluntară estimată prin spirometrie (V_{max} = 40 x VEMS)
- V_{Emax} = ventilația maximă efectivă (L/min) sau ventilația maximă atinsă în cursul testului de efort (normal la VO_{2max})
- **Valori NORMALE:**
 - RV = 20-40% sau > 0,3
- **Variații PATOLOGICE:**
 - RV este **scăzută** (< 15% sau < 0,3) cazul în

care limitarea adaptării la efort se datorează *bolilor pulmonare*

- RV este **normală** (25-30% sau > 0,3) în cazul în care limitarea adaptării la efort se datorează *bolilor cardiace sau altor maladii, ca vasculopatii sau anemie* (Fig. 2).

III. Parametrii neinvazivi METABOLICI:

1. Consumul maxim de O₂ (VO_{2max}, VO_{2peak})

- **Definiție:** cea mai mare valoare a VO₂ atinsă în timpul probei de efort (depinde de intensitatea și durata efortului fizic).
- **Valoare NORMALĂ:**
 - VO_{2max} actual ≥ 85% din VO_{2max} prezis (în funcție de vârstă, sex, înălțimea și greutatea subiecților/pacienților)
- **Variații PATOLOGICE:**
 - VO_{2max} actual < 85% din VO_{2max} prezis semnifică limitarea toleranței la efort și apare în: *decon condiționarea fizică, boli cardiace, boli pulmonare etc.*
- **Valoare CLINICĂ:**
 - definește **capacitatea maximă aerobă** sau capacitatea maximă a organismului de adaptare la efort
 - valoarea VO_{2peak} reflectă fidel valoarea **DC maxim**, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu diferite grade de insuficiență cardiacă.

7. Pragul anaerob (P_A)

- **Definiție:** pragul anaerob (*Anaerobic threshold, AT*) reprezintă cea mai mare valoare a consumului de oxigen (VO₂) ce poate fi atinsă în cursul efortului *fără* a dezvolta acidoză lactică (nivelul VO₂ din cursul efortului fizic deasupra căruia producția de energie pe cale aerobă este suplimentată cu producția de energie pe cale anaerobă).
- **Valori NORMALE:**
 - P_A > 40% din VO_{2max} prezis
 - minim 40% din VO_{2peak} prez. la sedentari
 - maxim: 80% din VO_{2peak} prez. la antrenați
- **Variații PATOLOGICE:**
 - P_A < 40% din VO_{2peak} prez. apare în:
 - boli cardiace
 - vasculopatii periferice
 - anemie
- **Valoare CLINICĂ:** VO_{2max} împreună cu P_A definesc **capacitatea de efort** la pacienții cu insuficiență cardiacă (Tab. 3).

Tabelul 3. Clasificarea capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă (conform Ghidului ACC/AHA de testare la efort).

CLASA	Gradul disfuncției de efort	VO ₂ max (ml O ₂ /kg/min)	P _A (ml O ₂ /kg/min)
A	Absentă – Ușoară	> 20	> 14
B	Ușoară - Moderată	16-20	11-14
C	Moderată - Severă	10-16	8-11
D	Severă	< 10	< 8

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

- **Definiție:** raportul dintre *eliminarea de CO₂ (VCO₂) și consumul de O₂ (VO₂)*
- **Valoare NORMALĂ:**
 - RER > 1,1 este **indicatorul** efectuării unui **test de efort maximal**
- **Valoare CLINICĂ:**
 - RER este influențat de *coeficientul respirator (CR) al substratelor energetice* utilizate în timpul testului de efort (1 pentru glucoză și 0,7 pentru acizi grași):
 - RER < 1 semnifică utilizarea *glucozei și a acizilor grași* ca substrate energetice
 - RER > 1 semnifică utilizarea *exclusivă* a glucozei ca substrat energetic (la care se adaugă creșterea producției de CO₂)

DE REȚINUT!

Nivelul VO₂ în momentul trecerii de la un RER subunitar (<1) la unul supraunitar (>1) corespunde atingerii P_A.

Interpretarea globală a testării la efort:

Din analiza parametrilor măsurați direct sau derivați indirect în cursul testării se formulează concluzii asupra capacității de adaptare la efort a aparatului cardio-vascular și pulmonar, respectiv se determină deficitul funcțional cardiovascular și/sau pulmonar.

STUDIU DE CAZ I

Un pacient în vârstă de 52 de ani, muncitor pe șantier și mare fumător, diagnosticat recent cu sclerodermie și anemie, se prezintă la medic cu dispnee de efort și tuse seacă (neproductivă), oboseală și pierdere în greutate. La radiografia pulmonară se observă un desen interstițial accentuat. În urma rezultatelor testelor de explorare funcțională respiratorie se ia decizia efectuării unei testări cardio-pulmonare la efort.

Se cunosc:

Rezultate EXPLORARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE:

Spirometrie forțată

CVF = 55%

VEMS = 75%

IPB = 79%

FEF_{25-75%} = 74%

Pletismografia corporală

CVL = 56%

VR = 76%

CPT = 70%

VR/CPT% = 32%

Factorul de transfer pentru CO (DL_{CO}) = 55%

Rezultate TESTARE CARDIO-PULMONARĂ LA EFORT:

Frecvența maximă țintă = 168 b/min

Frecvența cardiacă maximă = 146 b/min

Rezerva ventilatorie (RV) = 0,15

Consumul maxim de oxigen (VO_{2max}) = 63% din VO_{2max} prezis

Prag anaerob (PA) = 34% din VO_{2max} prezis

***1. Ce tip de disfuncție ventilatorie prezintă pacientul?**

- A. Disfuncție ventilatorie obstructivă cu hiperinflație ușoară
- B. Disfuncție ventilatorie obstructivă cu aer captiv moderată
- C. Disfuncție ventilatorie restrictivă parenchimotoasă ușoară
- D. Disfuncție ventilatorie restrictivă extraparenchimotoasă moderată
- E. Disfuncție ventilatorie mixtă ușoară

***2. Care dintre următoarele este adevărată depre capacitatea de difuziune a plămânilor în cazul dat:**

- A. Este ușor scăzută, cel mai probabil datorită unui emfizem
- B. Este moderat scăzută, cel mai probabil datorită îngroșării membranei alveolo-capilare
- C. Este moderat scăzută, deoarece pacientul este anemic
- D. Este ușor scăzută, deoarece VEMS este scăzut
- E. Este ușor scăzută, deoarece pacientul este fumător

***3. Despre pragul anaerob determinat la testarea cardio-pulmonară se poate afirma că:**

- A. Reprezintă cea mai mică valoare a VO₂ care poate fi atinsă în cursul efortului fizic
- B. Reprezintă nivelul VO₂ din cursul efortului fizic sub care producția de energie pe cale anaerobă

este suplimentată cu producția de energie pe cale aerobă

- C. Corespunde cu nivelul VO₂ în momentul trecerii de la un raport de schimb respirator (RER) supraunitar (>1) la un RER subunitar (<1)
- D. Este normal în cazul dat
- E. Este scăzut în cazul dat

***4. Cum se interpretează valoarea de 0,15 a rezervei ventilatorii?**

- A. Normală, excluzând o cauză cardiacă
- B. Scăzută, sugerând limitare ventilatorie
- C. Semn de ischemie miocardică
- D. Nesemnificativă clinic
- E. Indică decondiționare fizică severă

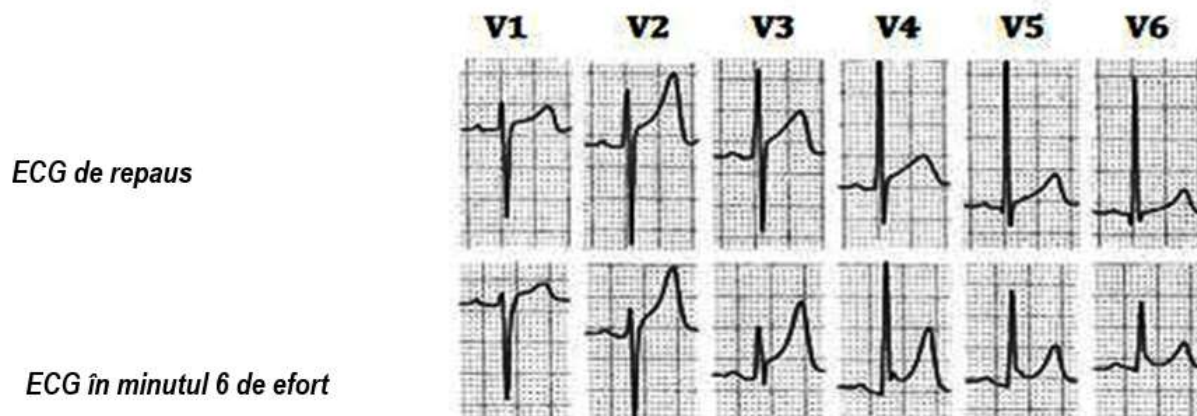
***5. Cel mai probabil diagnostic în cazul dat este:**

- A. Emfizem pulmonar, pacientul fiind mare fumător
- B. Fibroză pulmonară interstițială, pacientul având o boală autoimună responsabilă de producția excesivă de collagen
- C. Bronșită cronică obstructivă, pacientul fiind fumător
- D. Astm, pentru a cărui confirmare este necesar un test de bronhodilație
- E. Cancer bronho-pulmonar, pentru al cărui diagnostic este necesară o bronhoscopie cu biopsie pulmonară

STUDIU DE CAZ II

Un bărbat în vârstă de 37 de ani, fără antecedente cunoscute de boală cardiovasculară, se prezintă la medic acuzând dureri precordiale apărute la efort fizic intens, cu remiterea simptomelor în repaus. Electrocardiograma de repaus este în limite normale.

Se decide efectuarea unui test de efort. În minutul 6 al testului (FC = 143 bătăi/minut, TA = 160/90 mmHg), pe traseul ECG apar modificări sugestive, ilustrate mai jos.

**Întrebarea 1**

Ce modificări electrocardiografice se observă pe ECG în timpul testului de efort?

.....

.....

Întrebarea 2

Cum pot fi interpretate aceste modificări ECG în contextul clinic prezentat?

.....

.....

Întrebarea 3

Testul de efort trebuie continuat sau oprit? Motivați răspunsul.

.....

.....

Întrebarea 4

Care este semnificația prognostică a apariției supradenivelării de segment ST la testul de efort?

.....

.....

Întrebarea 5

Ce investigații suplimentare sunt indicate după acest test de efort?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

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

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

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

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

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

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

***4. Ce semnificație are o creștere a TAS ≥ 220 mmHg în timpul testului de efort efectuat de un subiect normotensiv considerat sănătos?**

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

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

- A. O rezervă cardiacă < 15 b/min
- B. O frecvență maximă țintă egală cu $220 + \text{vârsta}$
- C. Un VO_2 maxim actual $< 85\%$ din VO_2 maxim prezis
- D. O valoare a pragului anaerob $< 40\%$ din VO_2 maxim prezis
- E. Un raport de schimb respirator (RER) $> 1,1$

6. Care din următoarele sunt variații patologice ale TA în timpul testului de efort?

- A. Scăderea TAD cu 10 mmHg față de valorile de repaus
- B. Creșterea TAD cu 10 mmHg față de valorile de repaus
- C. Absența creșterii TAS
- D. Absența creșterii TAD
- E. Creșterea TAD ≥ 100 mmHg

7. Care din următoarele sunt adevărate despre rezerva ventilatorie (RV)?

- A. Se calculează ca produsul VEMS $\times 40$
- B. Scade în cazul limitării adaptării la efort datorată bolilor pulmonare
- C. Este o măsură directă a consumului maxim de O_2 al organismului
- D. Valoarea normală este de sub 15 b/min
- E. Este normală în cazul limitării adaptării la efort datorată bolilor cardiace

8. Ce poate semnifica creșterea rezervei de frecvență cardiacă (RC) > 15 b/min?

- A. Decon condiționarea fizică
- B. Insuficiența ventriculară stângă latentă
- C. Disfuncția nodului sino-atrial
- D. Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie
- E. Boli pulmonare care limitează efortul fizic

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

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

10. Despre pragul anaerob se poate afirma că:

- A. Depinde de DC și diferența arteriovenoasă a concentrației de O_2
- B. Scade în bolile cardiace
- C. Împreună cu V_{Emax} definește capacitatea de efort a pacienților cu insuficiență cardiacă
- D. Scade în decon condiționarea fizică
- E. Crește în bolile pulmonare

11. BIOMARKERII SERICI ÎN AFECȚIUNILE CARDIOVASCULARE. EXPLORAREA DIAGNOSTICĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Enumere principalele tipuri de biomarkeri serici în afecțiunile cardiovasculare;
2. Solicite și interpreteze investigațiile necesare diagnosticului de insuficiență cardiacă cronică;
3. Solicite investigațiile necesare diagnosticului de insuficiență cardiacă acută (la debut);
4. Solicite și interpreteze modificările proteinei C reactive înalt sensibile.

BIOMARKERII SERICI ÎN AFECȚIUNILE CARDIOVASCULARE

La ora actuală există un interes major pentru identificarea de biomarkeri cu rol **diagnostic și prognostic (de stratificare a riscului cardiovascular)** în managementul bolilor cardiovasculare, în principal în **boala coronariană (BC)** și **insuficiența cardiacă (IC)**.

Scorurile multimarker sunt utilizate actual pentru evaluarea *riscului de evenimente cardiovasculare adverse majore* (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE, En.) și a *riscului de deces* în ambele patologii. În cazul IC, combinarea a doi sau mai mulți biomarkeri serici care reflectă aspecte fiziopatologice diferite (ex., nivelul troponinelor cardiace ca biomarkeri de necroză miocardică, cel al peptidelor natriuretice ca biomarkeri de distensie parietală și al PCR înalt sensibil, ca marker de inflamație cronică de grad redus), crește puterea prognostică a scorului multimarker pentru acest sindrom. De asemenea, folosirea concomitentă a biomarkerilor serici cu indicatorii imagistici (ex., nivelul peptidelor natriuretice și parametri/scoreuri ecocardiografice) în evaluarea prognosticului, permite o mai bună stratificare a riscului de IC.

Opinia actuală cu privire la rolul biomarkerilor în afecțiunile cardiovasculare este că modificările acestora trebuie interpretate ținând cont de *rolul în fiziopatologia bolii și de valoarea clinică, diagnostică sau prognostică*. Cu toate acestea, pentru a putea fi incluși ca teste de rutină în practica clinică, valorile de referință ale biomarkerilor trebuie să fie reproductibile la nivel populațional, luând în considerare mai multe arii geografice, etnicități etc. Astfel, deși există un număr considerabil de biomarkeri destinați explorării mai multor mecanisme fiziopatologice, foarte puțini au fost **validați clinic pentru rolul diagnostic și prognostic** în BC și IC (ex., troponinele cardiace și respectiv, peptidele natriuretice, fiind incluși în toate ghidurile internaționale de management ale acestor

maladii). Unii biomarkeri au fost recent validați în unele țări (ex., de către agenția FDA - Food and Drug Administration, în SUA), pentru **rolul potențial diagnostic sau prognostic** (ex., sST2 și Gal-3 în IC) dar au fost incluși doar în unele ghiduri. Majoritatea biomarkerilor serici se află în diferite etape de cercetare clinică.

Clasificarea biomarkerilor, în funcție de *mecanismul fiziopatologic și respectiv, valoarea clinică*, este prezentată în continuare:

I. Biomarkerii leziunii/necrozei miocardice:

- Troponinele I și T cardiace (cTn I, cTn T) și cele înalt sensibile (hs-cTn I, hs-cTn T)
- Creatinkinaza izoforma MB (CK-MB)
- Mioglobina

Sunt markerii cu **valoare clinică dovedită** care au fost prezentați în cadrul *Explorării diagnostice a bolii coronariene*.

Biomarkerii cu **valoare clinică potențială** pentru **detectarea rapidă a leziunii miocardice acute**, investigați de-a lungul timpului, sunt:

- Albumina modificată de ischemie (Ischemia-Modified Albumin, IMA)
- Copeptina (provasopresina)
- Proteina de tip cardiac care leagă acizii grași (Heart-type Fatty Acids Binding Protein, H-FABP)

Aceste proteine sunt **eliberate rapid în circulație**, în primele ore de la debutul durerii în infarct (anterior pozitivării markerilor clasici de necroză miocardică) dovedind o *sensibilitate crescută* pentru diagnosticul pozitiv sau de excludere (în cazul valorilor normale) a lezării miocardice acute. Cu toate acestea, *specificitatea lor redusă* (valori crescute în alte patologii) a făcut ca să rămână biomarkeri cu rol *aditiv* de creștere a acurateții diagnosticului precoce doar în combinație cu

troponinele care rămân standardul de aur al obiectivării necrozei miocardice în practica clinică.

II. Biomarkerii insuficienței cardiace:

- **Peptidele natriuretice (PN):**
 - peptidul natriuretic de tip B (Brain Natriuretic peptide, BNP)
 - peptidul natriuretic pro-B N-terminal al BNP (NT-proBNP)
 - regiunea medie a propeptidului natriuretic atrial (Mid-Regional proA-type Natriuretic Peptide, MR-proANP)
- Galectina-3 (Gal-3)
- ST2 solubil (sST2, soluble Suppression of Tumorigenicity 2)

Peptidele natriuretice sunt markerii serici cu **valoare clinică dovedită** pentru diagnosticul IC și care sunt prezentați în continuare, separat pentru IC cronică și acută (la debut).

Ultimii doi biomarkeri au fost aprobați în SUA de către FDA drept **markeri ai fibrozei și remodelării ventriculare**, cu **rol prognostic în IC**.

Observații !

Galectina-3 este secretată de macrofagele activate care infiltrează miocardul și determină proliferarea

miofibroblastilor, sinteza de collagen cu fibroză interstițială, rigiditate ventriculară și disfuncție diastolică. Creșterile galectinei-3 în ser au fost asociate cu prognostic prost (risc crescut de spitalizări și mortalitate crescută) în IC.

ST2s este un indicator al stresului mecanic și al activării fibrozei cu remodelare cardiacă, iar creșterea nivelului în circulație este factor independent de risc pentru mortalitate, atât în IC acută, cât și în IC cronică.

III. Biomarkerii inflamației cronice:

- **Proteina C-reactivă înalt sensibilă (High-sensitive CRP, hs-CRP)**
- Interleukinele IL-1 și IL-6
- Factorul de necroză tumorală alfa (Tumor Necrosis Factor alfa, TNF-alfa)

hsPCR este **singurul biomarker cu valoare clinică dovedită** pentru **stratificarea riscului cardiovascular în BC stabilă** și cu **rol prognostic în IC**, descris în continuare.

Interleukinele și TNF alfa sunt citokine proinflamatorii ale căror valori serice crescute au fost corelate cu prognosticul rezervat în IC și au fost și sunt în continuare investigate (actual, mai ales IL-6) drept ținte terapeutice în vederea combaterii inflamației cronice de grad redus.

EXPLORAREA DIAGNOSTICĂ ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ (IC)

- **Definiție:** sindrom clinic caracterizat prin existența, la momentul actual sau în antecedente, a **semnelor și/sau simptomelor** cauzate de o anomalie cardiacă **structurală** sau **funcțională**, asociate cu cel puțin unul din următoarele **două criterii**:
 1. **Nivelul seric crescut al peptidelor natriuretice**
 2. **Dovezi imagistice sau hemodinamice de congestie pulmonară sau sistemică**, de cauză cardiacă, în repaus sau în condiții de efort fizic
- **Simptomele tipice de IC** sunt:
 - pentru **IC stângă** – dispnee de efort sau de repaus, dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee, tuse, astenie/fatigabilitate, toleranță redusă la efort
 - pentru **IC dreaptă** – durere în hipocondrul drept/hepatalgie, balonare, anorexie
- **Semnele tipice de IC** sunt:
 - pentru **IC stângă** – tahicardie, paloare, transpirații, raluri pulmonare subcrepitante simetrice, deplasarea laterală a șocului apexian
 - pentru **IC dreaptă** – turgescență jugulară, hepatomegalie de stază, reflux hepato-jugular, edeme periferice, revărsate lichidiene pleural/ascitic
- **Clasificare:** după modalitatea de debut
 1. **IC cronică (ICC)** – corespunde definiției de mai sus și este forma cea mai frecvent întâlnită în practică
 2. **IC acută (ICA)** – poate fi **de novo**, cu debut acut (în cazul unei boli cardiace acute severe) sau, cel mai frecvent, se poate instala prin **decompensarea unei IC cronice**, determinată de **factorii precipitanți**, și care se poate complica cu **edem pulmonar acut** sau **șoc cardiogen**

DE REȚINUT !

- IC nu trebuie să fie niciodată singurul diagnostic al unui pacient – fiind un diagnostic de sindrom, el trebuie să fie însoțit de diagnosticul bolii de bază care a condus la apariția IC
- Ghidurile actuale recomandă o serie de investigații, de laborator și imagistice, care sprijină demersul diagnostic în IC. Acestea cuprind: i) **investigații inițiale uzuale și esențiale** pentru diagnosticul IC și ii) **investigații suplimentare speciale**, în prezența comorbidităților sau pentru ghidarea terapiei.

A. Explorarea INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE

Pacienții cu suspiciune de ICC au de obicei antecedente de infarct miocardic, HTA, boală coronariană, diabet zaharat, abuz de alcool, boală cronică renală, chimioterapie cardiotoxică, antecedente familiale de cardiomiopatie indusă de alcool sau moarte subită.

Testele de diagnostic recomandate drept **investigații inițiale și esențiale** pentru evaluarea pacienților cu suspiciunea de ICC sunt: *peptidele natriuretice, electrocardiograma, ecocardiografia transtoracică, radiografia pulmonară și analize de laborator de rutină pentru comorbidități*.

La acestea se adaugă **investigații speciale de diagnostic** pentru confirmarea și detectarea cauzelor reversibile / tratabile ale ICC (Fig. 1).

1. Peptidele NATRIURETICE (PN)

- **Definiție:** reprezintă o familie de polipeptide care include peptidul natriuretic atrial (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), peptidul natriuretic derivat din creier (Brain Natriuretic Peptide, BNP) și peptidul natriuretic de tip C (C-type Natriuretic Peptide, CNP). Rolul principal al acestor peptide este de a contracara efectele activării sistemului RAA.

Ghidurile actuale recunosc drept **biomarkeri validați clinic pentru diagnosticul IC**, în principal, **peptidul BNP** și metabolitul acestuia, **NT-proBNP**, precum și mai recent, regiunea medie a propeptidului natriuretic atrial (**MR-proANP**).

- a) **Peptidul natriuretic derivat din creier (BNP)** – este eliberat în cantități crescute de către **cardiomiocitele ventriculare**, ca răspuns la *distensia parietală ventriculară*

acută și cronică. Provine dintr-un **precursor polipeptidic** (pro-BNP) care este clivat în **2 fragmente**:

- ① **BNP** – metabolitul **activ**, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 20 de minute, are un efect:
 - **antihipertensiv** (similar ANP), prin acțiune **directă** – efect *diuretic, natriuretic, vasodilatator*, și respectiv acțiune **indirectă** – *inhibiția sistemului RAA*
 - **protector împotriva fibrozei și remodelării cardiace** – specific pentru BNP, în cazul insuficienței cardiace progresive
- ② **Peptidul natriuretic pro-B N-terminal (NT-proBNP)** – metabolitul **inactiv**, mai **stabil**, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 60-120 minute (de 3-6 ori mai mare decât cel al BNP).

- b) **Regiunea medie a propeptidului natriuretic atrial (Mid-Regional proANP, MR-proANP)** – este eliberat, în concentrație echimolară cu ANP, de către **cardiomiocitele atriale**, ca răspuns, în principal, la *distensia parietală atrială acută*.

- **Valoare CLINICĂ:**

1. PN sunt **RECOMANDATE** ca **teste de diagnostic INIȚIAL** la toți pacienții cu simptome care sugerează ICC, pentru a **excluce acest diagnostic**. Cu alte cuvinte, nivelele normale ale PN au o valoare **predictivă negativă înaltă** pentru diagnosticul de ICC (Fig.1)

Limita superioară normală este:

- pentru **BNP** < 35 pg/mL
- pentru **NT-proBNP** < 125 pg/mL
- pentru **MR-proANP** < 40 pg/mL

2. **Nivelele crescute ale PN susțin diagnosticul de ICC**, atunci când ecocardiografia nu este imediat disponibilă.
 3. **Nivelele crescute ale PN sunt utile** pentru **stabilirea prognosticului** și pot **ghida** investigațiile cardiace ulterioare
- În cazul ICC tratate:**

- scăderea PN sugerează ameliorarea prognosticului

- lipsa scăderii valorilor semnifică un prognostic rezervat și necesită intensificarea tratamentului
4. PN reprezintă **predictori independenți ai mortalității în ICC**:
- creșterea BNP și NT-proBNP sau menținerea acestora la nivele crescute, în prezența tratamentului, semnifică **progresiunea bolii sau rezistența la tratament**
 - **MR-proANP are o sensibilitate superioară** BNP/NT-proBNP în predicția riscului de mortalitate în IC cu FE păstrată și a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat
5. Nivelele crescute ale PN sunt asociate și cu o varietate mare de **cauze cardiace și non-cardiace** (Tab. 1) care obligă la interpretarea lor **în contextul clinic**. Ca urmare, ghidurile recomandă efectuarea unor investigații suplimentare pentru diagnosticul comorbidităților responsabile de aceste creșteri la pacienții diagnosticați cu ICC.

Tabelul 1. Cauzele creșterii nivelului seric al PEPTIDELOR NATRIURETICE, **altele decât IC**.

Cauze CARDIACE	Cauze NON-CARDIACE
Sindromul coronarian acut	Vârsta înaintată
Embolia pulmonară	Boală renală cronică
Miocardita	Boală hepatică (în principal ciroza cu ascită)
Cardiomiopatia hipertrofică/restrictivă	Boală pulmonară, ex. pneumonie severă, BPOC
Hipertrofia ventriculară stângă	
Valvulopatii	AVC ischemic sau hemoragic
Cardiopatii congenitale	Infecții severe cu sepsis, furtună citokinică
Tahiaritmiile atriale și ventriculare	Anemia severă
Chirurgia cardio-vasculară	
HT pulmonară	Anomalii metabolice și hormonale severe (ex:

	cetoacidoza diabetică, tireotxicoza)
Contuzii cardiace	Arsuri severe
Defibrilator implantabil	

2. ECG cu 12 derivații

- **Valoare CLINICĂ:** este recomandată tuturor pacienților cu suspiciunea de ICC deoarece:
 - detectează anomalii care cresc probabilitatea unui diagnostic de ICC, cum ar fi: *fibrilația atrială, undele Q de necroză, HVS, complexe QRS lărgite*
 - informațiile obținute pot fi utile atât pentru identificarea etiologiei ICC (ex. postinfarct miocardic), cât și pentru stabilirea și monitorizarea tratamentului

DE REȚINUT!

Un ECG normal face ca diagnosticul ICC să fie puțin probabil, utilitatea sa majoră constând în excluderea acestei patologii.

3. Ecocardiografia TRANSTORACICĂ

- **Valoare CLINICĂ:** reprezintă **cea mai utilă investigație** pentru dg. de ICC deoarece:
 - permite stabilirea **fenotipului** ICC, bazat pe măsurarea fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng (FE):
 - IC cu **FE redusă** $\leq 40\%$ (IC-FER)
 - IC cu **FE ușor redusă**, între 41-49% (IC-FEUR)
 - IC cu **FE păstrată** $\geq 50\%$ (IC-FEP)
 - oferă informații *directe* despre: dimensiunea cavităților, prezența HVS sau a HTP, anomalii ale peretelui regional sugestive pt. ischemia miocardică, funcția ventriculului drept, funcția valvulară
 - oferă doar informații *indirecte* despre *structura* miocardului (fibroză miocardică, depozite patologice), pentru obiectivarea acestora fiind necesară *imagistica prin rezonanța magnetică cardiacă (RMNc)*

4. Radiografia TORACICĂ

- **Valoare CLINICĂ:**
 - este utilă pentru investigarea altor cauze potențiale de **dispnee** (ex., afecțiunile pulmonare)
 - poate oferi dovezi suplimentare ale prezenței ICC, ca de exemplu prezența **stazei/congestiei pulmonare** sau a **cardiomegaliei**

5. Analize de laborator de RUTINĂ pentru COMORBIDITĂȚI

- **Valoare CLINICĂ:** sunt teste recomandate în evaluarea inițială a oricărui pacient cu suspiciune de ICC și cuprind:

- **Hemoleucograma și parametrii metabolismului fierului** (ferritina, transferina) – pentru diagnosticul deficitului de fier/anemiei feriprive.

Deficitul de fier definit prin **scăderea ferritinei serice < 100 µg/L și a saturației transferinei < 20%** este frecvent întâlnit în ICC și conduce la anemie și/sau disfuncția musculaturii scheletale asociate cu reducerea capacității de efort și a calității vieții la pacienții cu ICC.

Prezența deficitului de fier indică un *prognostic prost/mortalitate crescută*, tratamentul cu preparate de fier intravenos fiind obligatoriu.

- **Ionograma serică** (sodiu, potasiu, clor) – pentru diagnosticul dezechilibrelor electrolitice
- **Creatinina serică** – pentru diagnosticul disfuncției renale
- **Acidul uric seric** – pentru diagnosticul hiperuricemiei și a gutei. Hiperuricemia și guta sunt frecvente la pacienții cu ICC, pot fi cauzate sau agravate de către tratamentul diuretic și se asociază cu un prognostic relativ prost, în special în cazul pacienților cu ICC cu FE scăzută.
- **Profilul lipidic seric** (CT, TG, LDLc, HDLc) – pentru diagnosticul hiperlipidemiilor
- **Parametrii echilibrului glicemic** (glicemia „a jeun”, HbA1c, cetonemie /cetonurie) – pentru diagnosticul diabetului zaharat și a complicațiilor (cetoacidoza)
- **Teste hepatice** (bilirubină, ASAT, ALAT, GGT) – pentru diagnosticul disfuncției hepatice
- **TSH și hormonii tiroidieni** – pentru diagnosticul tireotoxicozei

6. Investigații SPECIALE de diagnostic

- **Valoare CLINICĂ** – sunt investigații utilizate pentru:
 - confirmarea diagnosticului de ICC, atunci când testele de diagnostic recomandate

pentru explorarea inițială a ICC sunt neconcludente

- detectarea cauzelor reversibile/tratabile ale ICC (etiologia de bază)

a. Ecografia TRANSESOFAGIANĂ

- este recomandată în cazuri izolate, cum ar fi de exemplu, situația în care simptomele pacientului sunt discrepante față de severitatea valvulopatiei mitrale/aortice decelate prin ecocardiografia transtoracică

b. Ecocardiografia de EFORT sau de STRES FARMACOLOGIC

- permite detectarea *disfuncției ventriculare diastolice induse de efortul fizic*, în cazul pacienților cu boală valvulară sau cu dispnee de efort inexplicabilă, la care ecocardiografia transtoracică în repaus a decelat *parametrii diastolici neconcludenți* sau IC cu FE păstrată care este mai frecventă la femei și în prezența diabetului zaharat
- este utilă pentru evaluarea ischemiei inductibile la pacienții care sunt candidați pentru revascularizare coronariană

c. Imagistica prin REZONANȚA MAGNETICĂ CARDIACĂ (RMNc)

- reprezintă **“standardul de aur”** pentru **evaluarea structurii și funcției miocardice la pacienții cu rezultate neconcludente la ecocardiografia transtoracică**
- permite determinarea masei, volumelor și a fracției de ejeție a ambilor ventriculi
- limitele metodei sunt legate de: contraindicația în cazul pacienților cu implanturi metalice sau cu RFGc < 30ml/min/1,73m² (metoda folosește gadolinium ca substanță de contrast), de costurile ridicate comparativ cu ecocardiografia transtoracică, dar și de valorile, posibil eronate, în cazul prezenței tahiaritmiilor

d. Angiografia CORONARIANĂ

- este utilă pentru identificarea *bolii coronariene* ca etiologie a ICC și stabilirea severității acesteia
- se efectuează la pacienții considerați eligibili pentru o potențială revascularizare coronariană

e. Tomografia computerizată CORONARIANĂ (CTCA)

- este utilă pentru evaluarea anatomiei coronariene și decelarea unei posibile stenoze la acest nivel
- poate fi luată în considerare la pacienții cu teste de stres neinvazive neconcludente, pentru excluderea diagnosticului de boală coronariană

f. Tomografia computerizată cu EMISIE UNICĂ DE FOTON (SPECT)

- este utilă în evaluarea ischemiei și viabilității miocardului, inflamația sau infiltrația miocardului, însă expune pacientul la radiații ionizante și prezintă un cost ridicat

B. Explorarea INSUFICIENȚEI CARDIACE ACUTE la debut

Insuficiența cardiacă acută (ICA) se referă la apariția rapidă a simptomelor și/sau a semnelor de IC suficient de severe pentru ca pacientul să solicite asistență medicală de urgență.

ICA poate fi prima manifestare a unei IC (*de novo*) sau, mai frecvent, se datorează decompensării a unei ICC sub acțiunea unor factori precipitanți, care trebuie identificați la prezentarea acută în urgență.

În plus față de **istoric** și **semnele și/sau simptomele** sugestive pentru o ICA la debut, pentru **diagnosticul pozitiv sunt recomandate**: *ECG, ecografia transtoracică, analize de laborator, dozarea peptidelor natriuretice, radiografia toracică și ultrasonografia pulmonară, precum și alte investigații imagistice specifice* (Fig. 2). Valoarea clinică a acestor investigații este prezentată în continuare.

1. Electrocardiograma cu 12 derivații

- este utilă pentru excluderea sindromului coronarian acut sau a aritmiilor

2. Ecocardiografia TRANSTORACICĂ

- are o valoare diagnostică majoră de confirmare a ICA prin detectarea stazei și disfuncției cardiace și a eventualelor cauzelor mecanice ale apariției/decompensării IC

3. Analize de LABORATOR:**a. Test cu valoare DIAGNOSTICĂ:**

- **Troponinele cardiace I și T** – pentru excluderea sindromului coronarian acut. Creșterea troponinelor cardiace sunt prezente la marea majoritate a pacienților

cu ICA sugerând un proces continuu de leziune și necroză miocardică, asociat unor cauze de decompensare a IC, cum sunt sindroamele coronariene acute sau tromboembolismul pulmonar. Nivelul crescut al acestor biomarkeri, în contextul ICA, are semnificație prognostică și este util pentru stratificarea riscului și stabilirea tratamentului

- **D-dimerii** – pentru excluderea emboliei pulmonare
- **Procalcitonina serică** – atunci când se suspicionează o etiologie infecțioasă, ca de exemplu pneumonia. Antibioterapia este obligatorie când nivelul seric al procalcitoninei este $> 0,2 \mu\text{g/L}$.
- **Pulsoximetria și analiza gazelor arteriale** – pentru evaluarea funcției respiratorii, atunci când este suspectată insuficiența respiratorie
- **Lactatul** – pentru evaluarea statusului perfuziei tisulare și diagnosticul acidozei lactice
- **TSH** – atunci când este suspectată prezența disfuncției tiroidiene

b. Teste cu valoare PROGNOSTICĂ și de stabilire a TRATAMENTULUI

- **Creatinina serică** – pentru evaluarea disfuncției renale
- **Ionograma serică** (sodiu, potasiu, clor) – pentru evaluarea dezechilibrelor electrolitice
- **Parametrii metabolismului fierului** (ferritina, transferina) – pentru evaluarea deficitului de fier

4. Dozarea peptidelor NATRIURETICE

- nivelul seric al PN trebuie măsurat **dacă diagnosticul de ICA este incert**
- **concentrațiile normale de PN fac diagnosticul de ICA puțin probabil**
- limita superioară normală în cazul unei prezentări **acute la debut** este:
 - pentru **BNP** $< 100 \text{ pg/mL}$
 - pentru **NT-proBNP** $< 300 \text{ pg/mL}$
 - pentru **MR-proANP** $< 120 \text{ pg/mL}$

5. Radiografia TORACICĂ și ultrasonografia PULMONARĂ

- pot fi utilizate pentru confirmarea ICA, mai ales atunci când testarea PN nu este disponibilă, pentru evidențierea stazei/congestiei pulmonare

6. Alte investigații SPECIALE – includ:

- **Angiografia coronariană** – în cazul suspiciunii unui sindrom coronarian acut

- **Tomografia computerizată** – în cazul suspiciunii unei embolii pulmonare

III. BIOMARKERII INFLAMAȚIEI CRONICE**1. Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP)**

- **Definiție:** proteină de fază acută sintetizată de ficat, cu rol de **biomarker** al **inflamației cronice**, validat clinic în boala coronariană și insuficiența cardiacă cronică. hs-CRP se determină prin tehnici care permit identificarea unor concentrații de sub 3 mg/L relevante pentru „riscul rezidual inflamator”.
- **Valoare CLINICĂ:**
 - ① **Marker al riscului cardiovascular în următorii 10 ani**, cu stratificarea pacienților cu boală coronariană pe grupe de risc:
 - **risc scăzut:** hs-CRP < 1,0 mg/L
 - **risc moderat:** hs-CRP = 1,0-3,0 mg/L
 - **risc major:** hs-CRP > 3,0 mg/L

Pentru încadrarea într-o grupă de risc sunt necesare **două măsurători** ale hs-CRP la interval de **2-3 săptămâni**.

- ② **Marker al riscului crescut de evenimente cardiovasculare ACUTE** – hs-CRP crescută reflectă prezența *inflamației cronice* asociate cu:
 - riscul crescut de TROMBOZĂ și IMA în boala coronariană
 - formele severe și riscul de mortalitate în IC

DE REȚINUT !

O valoare a **hsCRP > 10 mg/L** indică *inflamație acută* și necesitatea repetării testului la o dată ulterioară.

STUDIU DE CAZ I

O pacientă de 72 de ani, cunoscută cu diabet zaharat tip 2 și hipertensiune se prezintă pentru dispnee de efort, palpitații și astenie/fatigabilitate debutate în urmă cu o lună și agravate progresiv.

La examenul clinic: FC = 110/min, TA = 145/85 mmHg, raluri crepitante bazale bilaterale, edeme gambiere.

1. Care dintre următoarele investigații sunt recomandate inițial în acest caz?

- A. Angiografia coronariană
- B. Peptidele cardiace natriuretice
- C. ECG cu 12 derivații
- D. Ecografia transesofagiană
- E. Ecografia transtoracică

***2. Care din următorii biomarkeri sunt validați pentru diagnosticul insuficienței cardiace?**

- A. Troponinele cardiace C și T
- B. BNP / NT-proBNP
- C. Proteina C reactivă înalt sensibilă
- D. Copeptina
- E. CK-MB

3. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate în acest caz?

- A. Ecografia transtoracică poate identifica IC cu FE păstrată
- B. Determinarea parametrilor metabolismului fierului nu este obligatorie
- C. ECG poate indica fibrilație atrială
- D. Efectuarea RMN cardiac este obligatorie pentru diagnostic

E. Ecografia transtoracică poate descrie prezența hipertrofiei ventriculare stângi

***4. Ce semnifică un nivel crescut de BNP la pacientul cu insuficiență cardiacă cronică?**

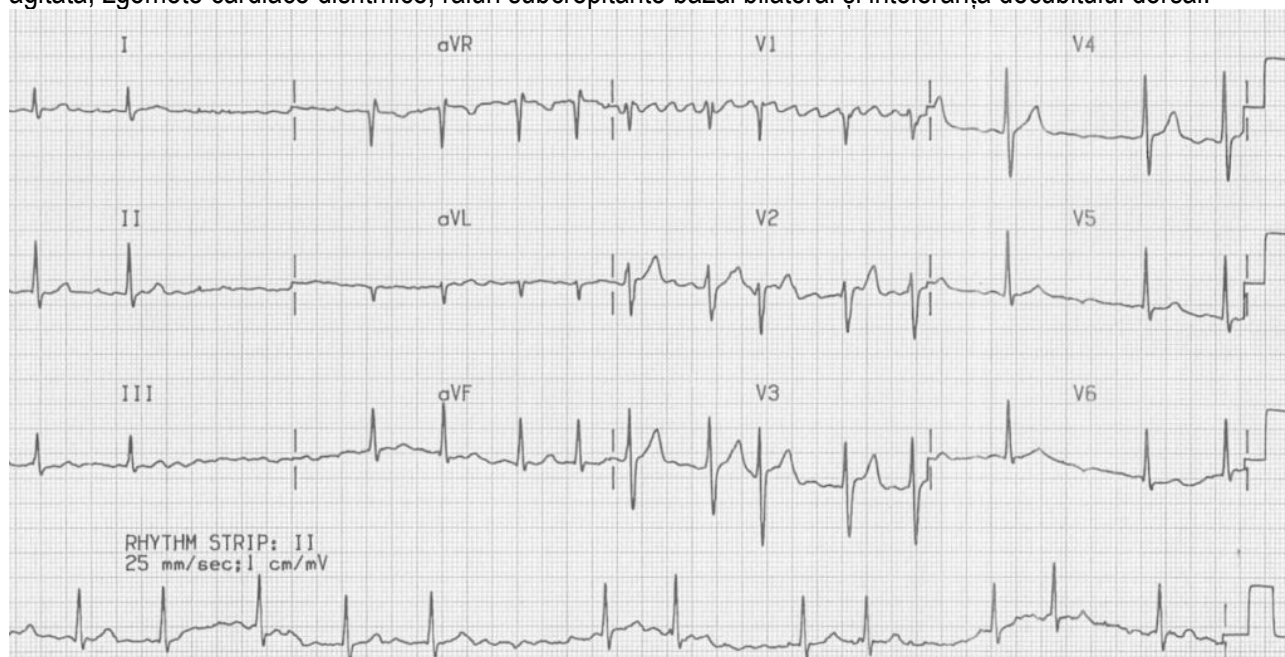
- A. Sugerează ameliorarea prognosticului
- B. Indică progresia bolii și prognostic rezervat
- C. Este lipsit de semnificație clinică
- D. Apare doar în cazul infarctului miocardic acut
- E. Este specific doar insuficienței cardiace acute

5. Care dintre următoarele condiții non-cardiace pot determina creșterea troponinelor?

- A. Boala renală cronică
- B. Astmul bronșic
- C. Sepsis
- D. Hipertrofia ventriculară stângă
- E. Vârsta înaintată

STUDIU DE CAZ II

Un pacient de 67 de ani, cunoscut hipertensiv, prezintă un episod de dispnee instalată brusc în cursul nopții pentru care solicită echipaj medical de urgență la domiciliu. La examenul fizic se evidențiază o stare generală agitată, zgomote cardiace disritmice, raluri subcrepitante bazal bilateral și intoleranță decubitului dorsal.



Întrebarea 1

Ce indică ECG în 12 derivații?

.....

.....

Întrebarea 2

Care sunt analizele de laborator pe care le solicitați în cazul acestui pacient?

.....

.....

Întrebarea 3

Considerați utile solicitarea unei ecocardiografii transtoracice și a unei radiografii pulmonare? Dacă da, argumentați de ce.

.....

.....

Întrebarea 4

Dacă în urma analizelor de laborator/investigațiilor efectuate diagnosticul rămâne incert, care este testul necesar stabilirii diagnosticului pozitiv?

.....

.....

Întrebarea 5

Care este rolul determinării proteinei C reactive înalt sensibile (hs-CRP) în contextul acestui caz clinic?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care din următorii este biomarkerul cu valoare predictivă negativă al insuficienței cardiace?**

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

***2. Care din următorii este biomarker al inflamației cronice în boala coronariană și ICC?**

- A. Copeptina
- B. Mioglobina
- C. Proteina C reactivă înalt sensibilă
- D. CK-MB
- E. Peptidul natriuretic B

***3. Copeptina și albumina modificată de ischemie sunt:**

- A. Biomarkeri cu valoare clinică dovedită în insuficiența cardiacă
- B. Biomarkeri cu valoare clinică potențială în boala coronariană
- C. Markerii specifici în infarctul miocardic STEMI
- D. Markerii inflamației cronice de grad redus
- E. Markerii fibrozei și remodelării miocardice

***4. Toate cele de mai jos sunt adevărate despre BNP, CU EXCEPȚIA:**

- A. Prezintă o sensibilitate superioară față de MR-proANP în evaluarea riscului de mortalitate în ICC cu FE păstrată și la pacienții diabetici
- B. Are un efect protector împotriva fibrozei și remodelării cardiace
- C. Are un efect diuretic și natriuretic
- D. Este eliberat de către miocitele ventriculare ca răspuns la distensia parietală cronică
- E. Este eliberat de către miocitele ventriculare ca răspuns la distensia parietală acută

***5. Care dintre următoarele investigații are o valoare diagnostică majoră pentru IC acute la debut?**

- A. Radiografia toracică
- B. Creatinina serică
- C. Angiografia coronariană
- D. Ecocardiografia transtoracică
- E. Ecografia transesofagiană

***6. Care este cea mai utilă investigație pentru diagnosticul IC cronice?**

- A. Angiografia coronariană
- B. Proteina C înalt sensibilă
- C. ECG cu 12 derivații
- D. Ecografia transesofagiană
- E. Ecografia transtoracică

7. Conform algoritmului de diagnostic al ICC, care din următoarele situații ridică suspiciunea diagnosticului de IC?

- A. BNP ≥ 125 pg/mL
- B. Edemele periferice
- C. Simptome ca dispneea și fatigabilitatea
- D. ECG anormal
- E. NT-proBNP ≥ 35 pg/ml

8. Analizele de laborator de rutină recomandate pentru identificarea comorbidităților în IC cronică cuprind:

- A. Peptidele natriuretice
- B. Hemoleucograma
- C. Probele hepatice
- D. CK-MB
- E. Parametrii echilibrului glicemic

9. Care din următoarele sunt investigații de laborator cu valoare diagnostică în IC acută la debut?

- A. Troponinele cardiace
- B. Procalcitonina
- C. Creatinina serică
- D. Statusul fierului (ferritina, transferina)
- E. D-dimerii

10. Care din următoarele afirmații sunt adevărate despre proteina C reactivă înalt sensibilă?

- A. Este un biomarker al riscului cardiovascular pe 10 ani în cazul bolii coronariene
- B. Este un biomarker specific pentru remodelarea cardiacă
- C. Valoarea sa normală poate ajuta la excluderea diagnosticului de infarct miocardic
- D. Este un biomarker cu rol prognostic în ICC
- E. Este un biomarker al inflamației cronice de grad redus

12. EXPLORAREA DEZECHILIBRELOR METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

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

I. REGLAREA ECHILIBRULUI FOSFOCALCIC – Scurt rapel fiziologic

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

! Observație: Reacția poate avea loc la nivelul țesuturilor infiltrate patologic în sarcoidoză și limfoame cu hipercalcemie.

Vitamina D are un efect **hipercalcemiant** și **hiperfosfatemiant** prin acțiune asupra intestinului și a osului:

 - **la nivel intestinal:** crește absorbția de calciu și fosfat
 - **la nivel osos:** efectele sunt dependente de nivelul calcemiei și al 1,25(OH)₂-D:
 - dacă nivelul calcemiei și al 1,25(OH)₂D sunt *normale* este stimulată *mineralizarea osului*
 - dacă nivelul de 1,25(OH)₂-D este *crescut* sau calcemia este *scăzută* este stimulată *demineralizarea osului*
 - **la nivel renal:** stimulează reabsorbția tubulară a calciului și fosfatului, reducând excreția urinară a acestora

Pe lângă cei trei, a fost descris un nou hormon de origine osoasă, cu rol în reglarea fosfatemiei și în metabolismul vitaminei D.

4. Factorul de creștere fibroblastică 23 (Fibroblast growth factor 23; FGF-23) - constituie un reglator important al concentrației serice de fosfat, alături de PTH. Este secretat de către osteocite ca răspuns la hiperfosfatemie și acționează la nivelul tubilor contorți proximali unde scade reabsorbția de fosfat (independent de PTH), cu fosfaturie.

De asemenea, reduce sinteza de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ prin inhibarea 1α -hidroxilazei.

La pacienții cu **boală cronică de rinichi (BCR)** retenția de fosfat duce la creșterea sintezei de FGF-23 cu scăderea consecutivă a concentrației $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ și alterarea absorbției calciului; hiperfosfatemia și hipocalcemia sunt responsabile de apariția hiperparatiroidismului secundar în BCR.

II. METODE DE EXPLORARE A DEZECHILIBRELOR FOSFO-CALCICE

II.1. EXPLORĂRI STATICE

A. Teste UZUALE

1. Calcemia și calciul seric IONIZAT

- **Definiție:** calcemia reprezintă concentrația totală de calciu din ser și cuprinde **3 forme**:
 - *calciul ionizat* (50%) – forma *biologic activă*, care participă la mecanismul de feed-back negativ de reglare a secreției de PTH
 - *calciul legat de proteinele plasmatice* (45%)
 - *calciul legat de anioni* - ex., citrat, fosfat, carbonat sau sulfat de calciu (5%)
- **Factori DETERMINANȚI:**
 - a. **Nivelul calcemiei totale este influențat de nivelul albuminemiei** (val. medie = 4 g/dL):
 - *hipoalbuminemia* – determină scăderea tranzitorie a calcemiei totale (pseudohipocalcemia) prin scăderea fracțiunii legate de proteine, fără afectarea fracțiunii ionizate
 - *hiperalbuminemia* – determină creșterea tranzitorie a calcemiei totale (pseudohipercalcemia) prin creșterea fracțiunii legate de proteine, fără afectarea fracțiunii ionizate

Observație!

În prezența modificărilor albuminemiei se calculează *calcemia corectată*:

$$\text{Calcemia corectată (mg/dL)} = \text{Calcemia măsurată (mg/dL)} + [0,8 (4 - \text{Albuminemia măsurată (g/dL)})]$$

b. Nivelul calciului ionizat depinde de pH-ul plasmatic:

- în *mediu alcalin* (pH crescut) – fracțiunea ionizată scade prin legarea calciului de proteine, fără modificarea calcemiei totale
- în *mediu acid* (pH scăzut) – fracțiunea ionizată crește prin eliberarea calciului fixat pe proteine, fără modificarea calcemiei totale

• Valori NORMALE:

- **Calcemia totală** = 8,5-10,5 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L din care calciul ionizat reprezintă 50% = 1,1-1,3 mmol/L)

• Variații PATOLOGICE:

- **HIPERcalcemia** - valori > 10,5 mg/dL
- **hipocalcemia** - valori < 8,5 mg/dL

① HIPERcalcemia

• Cauze:

a. Hipersecreția de PTH – apare în:

- **Hiperparatiroidismul PRIMAR:** hiperfuncție *autonomă* a glandelor paratiroide determinată de:
 - adenomul paratiroidian (> 80% din c.)
 - hiperplazia difuză și cc. glandelor paratiroide (15-20% din cazuri)
- **Hiperparatiroidismul paraneoplazic:** hipersecreție de *proteine de tip PTHrP* ('PTH related protein') de către o tumoră malignă (cancer pulmonar, de sân, renal, pancreatic, hepatic)

b. Hipercalcemia non-paratiroidiană – prin:

- *osteoliză*:
 - **hipercalcemia malignă** din metastaze osoase (cancer de sân, pulmonar, renal), mielom multiplu, limfoame
 - **hipertiroidism**
- *creșterea absorbției digestive:* **hipervitaminoza D**
- *creșterea reabsorbției renale:* **tratament prelungit cu diuretice tiazidice**

• Manifestări CLINICE:

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

- *neuro-psihice*: oboseală, depresie
- *osoase*: osteoporoză, leziuni osoase – chiste, tumori brune, fracturi pe os patologic

② Hipocalcemia

- **Cauze:**
 - Hipoparatiroidismul PRIMAR:** post-tiroidectomie, post-radioterapie sau de cauză autoimună
 - Pseudo-hipoparatiroidismul** (osteodistrofia ereditară Albright): deficit de recunoaștere a PTH-ului de către receptorii periferici însoțit de hipersecreția de PTH
 - Hipocalcemia non-paratiroidiană** – frecventă în *hipovitaminoza D*
- **Manifestări CLINICE:**
 - tetanie
 - osteomalacie în hipovitaminoza D
 - hiperparatiroidism secundar în pseudo-hipoparatiroidism și hipovitaminoză D

Tetania

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

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

DE REȚINUT!

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

2. Fosfatemia

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

① HIPERfosfatemia

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

② Hipofosfatemia

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

3. Calciuria

- **Definiție:** concentrația de calciu din urina recoltată pe 24 de ore.
- **Valorile NORMALE:** 100-300 mg/zi (2.5-7.5 mmol/zi)
- **Variații PATOLOGICE:**
 - ① **Hipercalcemia** - apare în:
 - hiperparatiroidismul primar
 - hiperparatiroidismul paraneoplazic
 - hipervitaminoza D
 - sarcoidoză
 - hipercalcemia malignă
 - mielomul multiplu

② **Hipocalciuria** - apare în:

- hipovitaminoza D
- tratament prelungit cu tiazidice

4. Fosfaturia

- **Definiție:** concentrația de fosfat din urina recoltată pe 24 de ore.
- **Valorile NORMALE:** 400-800 mg/zi (la adult)
- **Variații PATOLOGICE:**

① **Hiperfosfaturia** – apare în:

- hiperparatiroidismul primar
- hipovitaminoza D

② **Hipofosfaturia** – apare în:

- hipoparatiroidismul primar
- pseudohipoparatiroidism
- hipervitaminoza D

B. Teste COMPLEMENTARE

1. Parathormonul plasmatic

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

2. Metaboliții vitaminei D

a) Dozarea 25 (OH)-D

- **Valoare NORMALĂ:** 30-80 ng/mL
- **Variații PATOLOGICE:**
 - Nivel insuficient: 21-29 ng/mL
 - Deficit de vit D.: ≤ 20 ng/mL
- **Valoare CLINICĂ:** este testul de elecție în apreciere în practică a rezervei de vitamină D a organismului, fiind utilizată pentru:
 - diagnosticul hipovitaminozei D prin expunere insuficientă la soare, aport alimentar inadecvat/deficit de absorbție, deficit de activare renală. Semnificație:
 - deficitul ușor sau moderat se asociază cu osteoporoza și hiperparatiroidismul secundar
 - deficitul sever se asociază cu osteomalacia și hiperparatiroidismul primar

- diagnosticul diferențial al *cauzelor de rahitism și osteomalacie* (Tab.1)
- monitorizarea terapiei cu vitamina D
- diagnosticul hipervitaminozei D

b) DOZAREA 1,25 (OH)₂-D

- **Valoare NORMALĂ:** 20-75 ng/mL
- **Valoare CLINICĂ:**
 - test **complementar** de apreciere a **statusului vitaminei D** (Tab.1)
 - diagnosticul hipovitaminozei D la pacienții cu boli renale
 - diagnosticul diferențial al hipercalcemiei din hiperparatiroidism și hipervitaminoză D

Tabel 1. Semnificația modificării nivelului seric al metaboliților vitaminei D.

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

3. Dozarea adenozin monofosfatului ciclic (AMPC) urinar

- **Valoare CLINICĂ:** AMPC urinar este format din AMPC filtrat și nereabsorbit și din AMPC secretat de celulele tubulare renale sub influența PTH. Dozarea sa este utilă în diagnosticul **hipercalcemiei paraneoplazice** cu hipersecreția de proteine PTH-like (PTHrP, PTH-related protein) în care PTH este normal sau scăzut dar AMPC urinar este crescut.

II.2. EXPLORĂRI DINAMICE

1. Testul cu cortizon

- **Principiu:** se administrează 40 mg cortizon (scade sinteza hepatică de vitamină D) de 3 ori pe zi timp de 10 zile, apoi dozele se scad progresiv pe o perioadă de 5 zile. Se evaluează

scăderea calcemiei la 5, 8 și 10 zile după administrarea cortizonului.

- **Interpretare:** testul este considerat pozitiv dacă are loc o scădere a calcemiei cu > 1,0 mg/dL, semnificând hipervitaminoza D.

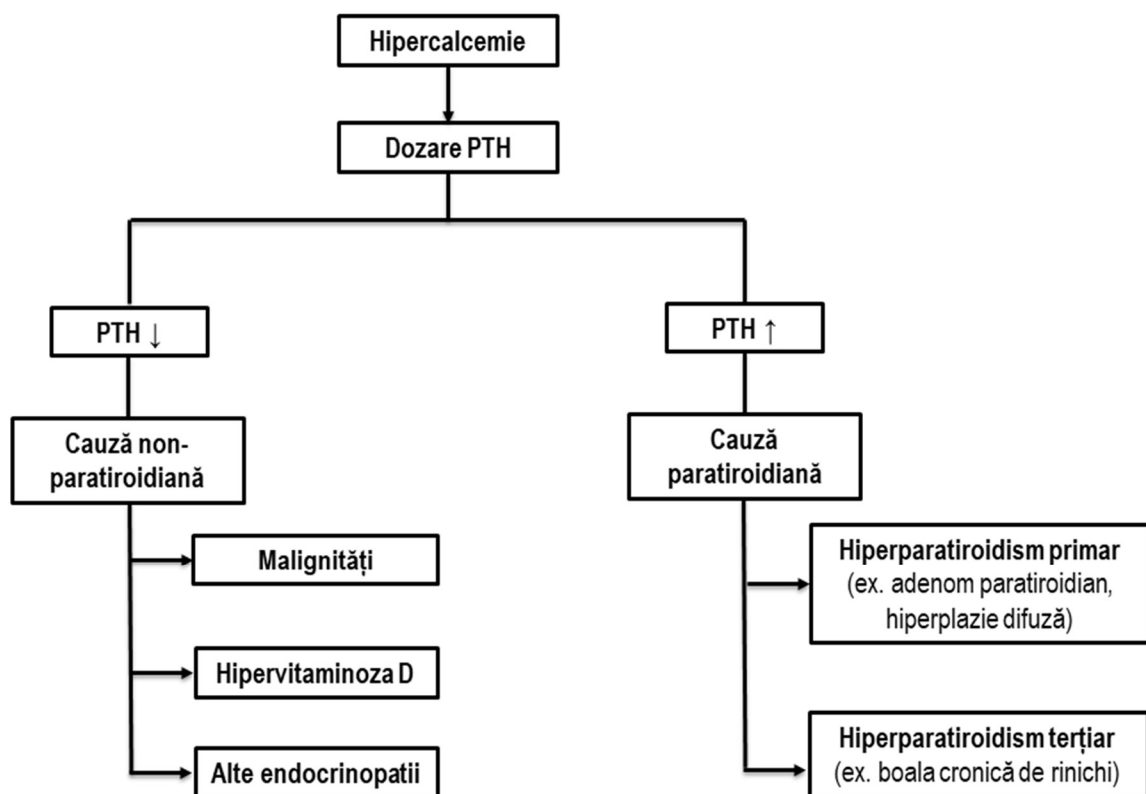


Figura 1. Algoritm de diagnostic al unei HIPERCALCEMII.

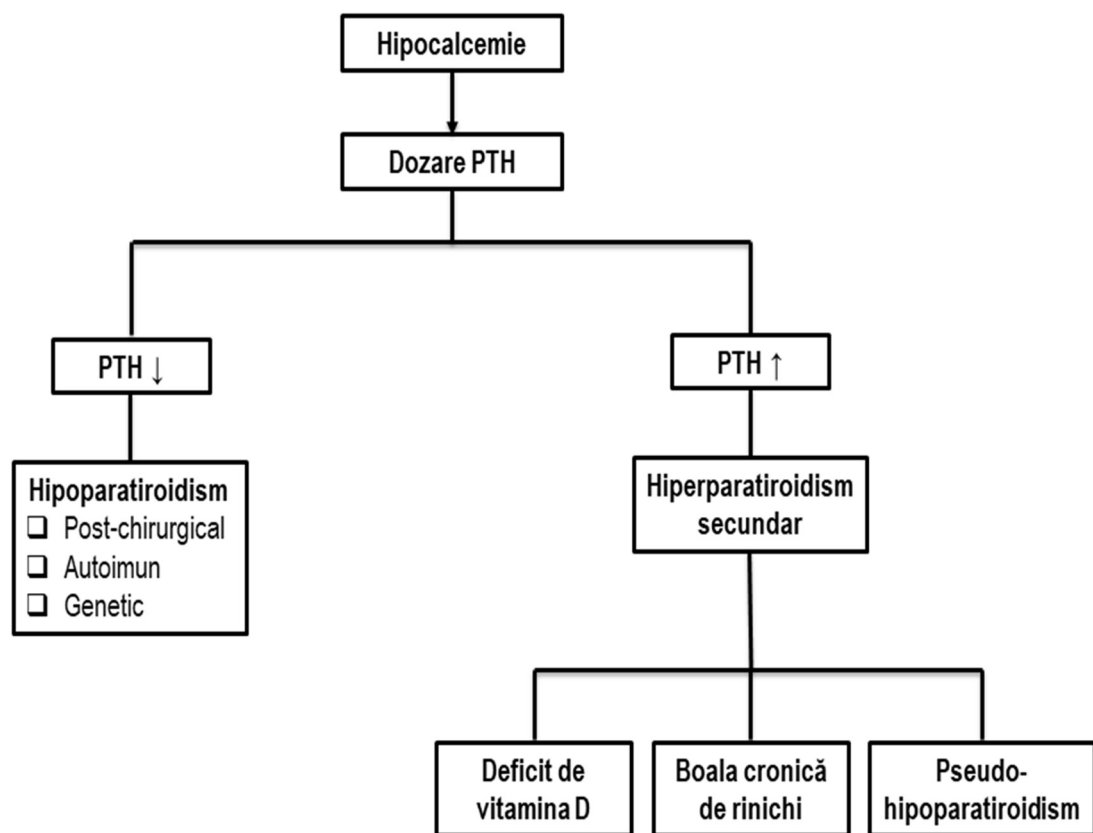


Figura 2. Algoritm de diagnostic al unei HIPOCALCEMII.

II.3. Markerii REMODELĂRII OSOASE

- **Remodelarea osoasă** – reprezintă procesul de înlocuire permanentă a osului vechi cu unul nou. Debutează în jurul vârstei de 20-30 de ani și se desfășoară în **2 faze**:

- faza de **RESORBȚIE osoasă**, caracterizată prin **activitate osteoclastică crescută**, este responsabilă de resorbția osului vechi
- faza de **FORMARE osoasă**, caracterizată prin **activitate osteoblastică crescută**, este responsabilă de formarea osului nou

Cele două faze sunt *cuplate*, astfel încât resorbția osului vechi este urmată întotdeauna de formarea osului nou. Viteza cu care se succed cele două faze se numește **rata remodelării osoase** sau **turnover-ul osos**. Eficiența cuplării, exprimată prin *conservarea masei osoase* și a microarhitecturii osului, definește **echilibrul remodelării osoase**.

Afecțiunile metabolice ale osului reprezintă alterări ale *ratei și echilibrului remodelării osoase* și cuprind:

- osteoporoza
- osteomalacia
- boala Paget

- **Osteoporoza** – este cea mai frecventă afecțiune metabolică a osului, caracterizată prin **pierdere de masă osoasă** și **deteriorarea microarhitecturii osoase**, cu scăderea rezistenței osului și **creșterea riscului de fractură**. Masa osoasă este maximă la vârsta de 20-30 de ani. După vârsta de 30-40 de ani, masa osoasă începe să scadă *lent* datorită apariției unui dezechilibru al remodelării osoase, în favoarea fazei de resorbție. Acest dezechilibru se accentuează cu vârsta și determină pierderea *rapidă* de masă osoasă prin creșterea turnover-ului osos (resorbția osoasă nu poate fi compensată prin creșterea adecvată a formării osului).

Osteoporoza – poate fi:

- **primară**:
 - *postmenopauză* – determinată de scăderea nivelului de estrogeni
 - *senilă* (la subiecții de *vârsta a treia*) – determinată de scăderea capacității proliferative și secretorii a osteoblastelor, asociată cu un deficit de calciu și vitamină D (responsabile de hiperparatiroidism secundar)

- **secundară** – asociată cu afecțiuni care cresc turnover-ul osos:

- *boli endocrine*: hiperparatiroidism, hipertiroidism, sindrom Cushing, hipogonadism
- *boala neoplazică*: tumori primare și metastatice
- *medicație* (> 3 luni): corticoterapie, exces de hormoni tiroidieni, chimioterapie, anticonvulsivante

- **Osteomalacia** – este o afecțiune metabolică a osului determinată de hipocalcemia și hipofosfatemia din **deficitul de vitamină D**. Se caracterizează prin **mineralizarea inadecvată a osului nou format** și **deformarea oaselor lungi**, în principal. Hiperparatiroidismul secundar este responsabil de creșterea turnover-ului osos, cu osteoporoză asociată.
- **Boala Paget** – este o afecțiune metabolică a osului de etiologie neprecizată (posibil, infecția osteoclastelor cu Paramyxovirus) caracterizată prin **remodelare osoasă excesivă**. Resorbția osoasă intensă este *cuplată* cu formarea de os nou, dar remodelarea osoasă se desfășoară într-o manieră dezorganizată, haotică (coexistența unor focare de remodelare în stadii diferite). Alterarea severă a microarhitecturii osoase determină **modificări de mărime, formă și densitate osoasă**.

1. Markerii activității OSTEOLASTICE (markerii de formare osoasă)

- **Definiție**: produși de secreție ai osteoblastelor care pot fi determinați în **SER**:
 - **Fosfataza alcalină de origine osoasă** – este o izoformă a fosfatazei alcaline (FAL), care intervine în *mineralizarea osteoidului* (prin clivarea pirofosfatului, inhibitor al mineralizării osoase)
 - **Osteocalcina** – este o proteină non-colagenică din structura osteoidului, produsă exclusiv de către *osteoblaste* și cu rol în *mineralizarea osteoidului* (deoarece reprezintă situsul de fixare al cristalelor de hidroxiapatită la nivelul matricei osoase)
- **Variații FIZIOLOGICE**:
 - nivelurile serice sunt influențate de *vârstă* (mai mari la copii în perioada de creștere rapidă) și de sex (mai mari la bărbat)

- *cresc fiziologic* în cursul procesului de vindecare a unei fracturi și la femei în perioada postmenopauză
- **Variațiile PATOLOGICE:**
 - **cresc** în afecțiunile asociate cu un **turnover osos crescut**: osteoporoza primară și secundară, osteomalacie, boala Paget
 - scad în afecțiunile asociate cu un **turnover osos scăzut**: hipoparatiroidism, hipotiroidism, deficit de hormon de creștere
- **Valoare CLINICĂ:**
 - teste **uzuale** în diagnosticul și evaluarea severității afecțiunilor metabolice ale osului cu un **turnover osos crescut**
 - monitorizarea terapiei în **osteoporoză** și **boala Paget** – tratamentul este eficient dacă după prima monitorizare efectuată la 3 luni, nivelul seric al **FAL osoase** scade cu cel puțin 25% față de valoarea bazală.

Observații !

Nivelul seric al **FAL osoase** are o **valoare clinică superioară** determinării **FAL totale**. Cu toate acestea **FAL osoasă NU se utilizează în screening-ul osteoporozei** primare deoarece la debutul bolii valorile sale sunt normale.

Cercetările experimentale pe modele murine (șoarece) din ultimele 2 decenii au arătat că **osteocalcina, eliberată în circulație, exercită efecte pleiotrope**, fiind implicată în controlul secreției de insulină, în secreția de testosteron, în adaptarea la efort și mai recent, în prevenirea unor forme de cancer.

2. Markerii activității OSTEOCLASTICE (markerii de resorbție osoasă)

- **Definiție:** sunt produși de degradare ai osteoidului (90% collagen tip I) care se pot determina în **URINA/24 ore**:
 - **Hidroxiprolina urinară** – rezultă din degradarea collagenului, hidroxiprolina fiind componenta majoră a moleculei de collagen tip I, cu rolul de a *menține structura de triplu helix a acesteia*
 - **N-telopeptidul urinar (NTx)** – rezultă tot din degradarea collagenului, fiind fragmentul N-

terminal al moleculei de collagen tip I, cu rolul de *situs de atașare de fragmentul C-terminal al unei molecule învecinate de collagen*

- **Variații FIZIOLOGICE:** *cresc* la copil în perioada de creștere și în cursul procesului de vindecare a unei fracturi. Creșterile sunt *ușoare* și *echilibrate* în raport cu markerii de formare osoasă și *nu au valoare diagnostică*.
- **Variații PATOLOGICE:** *cresc* în afecțiunile metabolice ale osului, având semnificația unui **turnover osos crescut** și scad în afecțiunile asociate cu un **turnover osos scăzut**.

Pentru a avea valoare clinică, creșterile trebuie evaluate în raport cu cele ale markerilor activității osteoblastice (Tab. 2):

- în osteoporoză: creșterile sunt *ușoare* (de 1-2 ori) și *dezechilibrate*, cu *predominanța resorbției osoase*
- în osteomalacie: creșterile sunt *moderate* (de 2-4 ori) și *dezechilibrate*, cu *predominanța resorbției osoase*
- în boala Paget – creșterile sunt *severe* (de 10-25 ori), dar *echilibrate* în raport cu markerii activității osteoblastice

• Valoare CLINICĂ:

a. Diagnostică:

- teste **complementare** de diagnostic a afecțiunilor asociate cu un **turnover osos crescut**
- utile în diagnosticul *diferențial* dintre osteoporoză și osteomalacie
- indică *prezența metastazelor osoase în cancerul mamar și de prostată*, chiar și în lipsa unei dovezi radiologice

b. Terapeutică:

- monitorizarea răspunsului la tratamentul antiresorbtiv în osteoporoză și boala Paget – nivelul seric al NTx scade cu cel puțin 50% față de nivelul bazal după 3 luni de tratament

Tabelul 2. Nivelul creșterii markerilor de remodelare osoasă în BOLILE METABOLICE ALE OSULUI.

Bolile metabolice ale osului	Markeri de formare osoasă	Markeri de resorbție osoasă
Osteoporoză	N / ↑	↑
Osteomalacie	↑	↑↑
Boala Paget	↑↑↑	↑↑↑

Notă: ↑ = creșteri de 1-2 x, ↑↑ = creșteri de 2-4 x, ↑↑↑ = creșteri de 10-25 x

II.4. INVESTIGAȚII PARACLINICE

1. Electromiograma (EMG)

- **Definiție:** investigația paraclinică **de elecție** pentru **diagnosticul tetaniei** ce constă în înregistrarea grafică a activității electrice globale a mușchiului celui de-al doilea spațiu interosos al mâinii.
- **Etape:**
 - a. *Repaus muscular*
 - b. *Activarea traseului prin ischemie provocată timp de 10 min* (aplicarea manșetei tensiometrului la nivelul brațului și umflarea acesteia la presiuni ușor mai mari decât presiunea sistolică) urmată de repaus postischemie timp de 5 min
 - c. *Activarea traseului prin hiperventilație voluntară timp de 5 min* (alcaloza respiratorie scade fracțiunea ionizată a calciului seric)
- **Interpretare:** modificarea electrică specifică tetaniei este **activitatea repetitivă spontană** sub formă de dublete, triplete, multiple de potențiale electrice bifazice (Fig. 3):

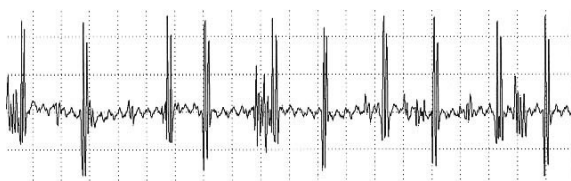


Figura 3. Dublete și multiple de potențiale bioelectrice musculare în TETANIE.

- dacă activitatea electrică spontană apare în repaus – **tetania este manifestă**
- dacă activitatea electrică apare în timpul sau după ischemia provocată, respectiv hiperventilația voluntară – **tetania este latentă**

De reținut!

Spasmofilia sau **tetania normocalcemică** – este un tip particular de **hiperexcitabilitate neuromusculară** cu simptomatologie clinică asemănătoare tetaniei, fiind declanșată de emoții, efort, oboseală. **Parametrii echilibrului fosfocalcic și ai funcției paratiroidiene sunt în limite normale, dar EMG evidențiază activitatea electrică spontană repetitivă.**

2. Electrocardiograma

- **Valoare CLINICĂ:** se pot evidenția modificările induse de hipocalcemie - intervalul QT alungit și respectiv, de hipercalcemie - interval QT scurtat.

3. Investigațiile imagistice

- sunt utilizate pentru localizarea adenomului paratiroidian și cuprind: ecografie de înaltă rezoluție a regiunii cervicale, scintigrafia cu Tc^{99m} Sestamibi, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară.

4. Densitometria osoasă

- **Principiu:** diferența de absorbție de către țesuturi a două fascicule fotonice generate de o sursă de raze X aproximează densitatea minerală osoasă pe unitatea de suprafață (g/cm^2)
- **Valoare CLINICĂ:** investigația paraclinică **de elecție** pentru **diagnosticul osteoporozei** și a riscului de fractură, pe baza determinării **densității minerale osoase (bone mineral density, BMD)**. „Standardul de aur” utilizat actualmente în practica medicală este reprezentat de **absorbtimetria duală cu raze X (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)** sau **testul DEXA**.

Testul DEXA permite determinarea a 3 parametri:

- a. **BMD (Bone Mineral Density, densitatea minerală osoasă, g/cm^2) la nivelul coloanei lombare sau a șoldului:**
 - identificarea unei BMD scăzute la o singură evaluare, indiferent de localizarea sa, are valoare diagnostică pentru osteoporoză, chiar dacă este asimptomatică în momentul diagnosticului
 - BMD scade și în alte afecțiuni cu turnover osos crescut: osteomalacie, mielom multiplu
- b. **Scorul T** – reprezintă deviația standard față de valoarea medie a BMD corespunzătoare adultului tânăr sănătos de același sex și aceeași rasă cu pacientul examinat. Scorul T este utilizat în prezent ca **parametru de screening pentru diagnosticul osteoporozei** (Tab.3) la subiecții cu risc crescut:
 - femei în perioada postmenopauză
 - subiecți de vârstă a treia

- subiecți cu antecedente personale de fracturi, cu precădere dacă acestea au avut loc la traumatisme minime
- subiecți cu antecedente heredo-colaterale de osteoporoză severă
- subiecți expuși riscului de osteoporoză secundară

Tabel 3. Interpretarea scorului T.

Valoare	Interpretare
între -1 și 1	fără risc de osteoporoză
între -1 și -2,5	osteopenie
mai mic de -2,5	osteoporoză

Observații!

Sub aspectul monitorizării tratamentului antiresorbtiv în osteoporoză, scorul T este inferior markerilor de remodelare

osoasă. Creșterea BMD este evidentă numai după 1-2 ani de tratament, în timp ce scăderea markerilor de remodelare este semnificativă după 3-6 luni de tratament.

- c. Scorul Z** – deviația standard de la media BMD corespunzătoare unui subiect de același sex, rasă și vârstă cu pacientul examinat. Scorul Z este utilizat pentru evaluarea **riscului de fractură** conform formulei: **riscul de fractură = $2^{\text{scor Z}}$** . Dacă un subiect are un scor Z = -2 va avea un risc de fractură de $2^2 = 4$ (de 4 x mai mare decât media subiecților de același sex, rasă și vârstă). Un scor mai mic de -2 indică, de obicei, o cauză secundară de osteoporoză.

STUDIU DE CAZ I

O pacientă în vârstă de 19 ani se prezintă la consult pentru senzația de nod în gât, palpitații și insomnie. Semnele Chvostek și Trousseau sunt pozitive. ECG evidențiază prezența extrasistolelor atriale și alungirea intervalului QT.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Calcemia: 6,9 mg/dL

Calciuria: 500 mg/zi

Fosfatemia: 2 mg/dL

Fosfaturia: 880 mg/zi

***1. Care este cel mai probabil diagnostic în contextul tabloului clinico-biologic din cazul dat?**

- A. Hiperparatiroidism primar
- B. Hipoparatiroidism primar
- C. Pseudohipoparatiroidism
- D. Hipovitaminoză D
- E. Hipervitaminoză D

***2. Ce investigații suplimentare sunt necesare pentru diagnostic în cazul dat?**

- A. Dozarea PTH seric pentru diagnosticul afecțiunilor paratiroidiene și non-paratiroidiene care alterează echilibrul fosfo-calcic
- B. Dozarea 25 (OH)-D seric, metabolit al vitaminei D format la nivelul ficatului
- C. Dozarea 1,25 (OH)₂-D seric, metabolit al vitaminei D format la nivelul rinichiului
- D. Electromiograma pentru evidențierea hiperexcitabilității neuromusculare
- E. Toate de mai sus

***3. Cum se modifică nivelul PTH-ul seric în cazul dat?**

- A. Crește dacă diagnosticul este de hiperparatiroidism secundar
- B. Crește dacă diagnosticul este hipovitaminoză D
- C. Scade dacă diagnosticul este de hipervitaminoză D
- D. Crește dacă diagnosticul este de pseudohipoparatiroidism

E. Scade dacă diagnosticul este de hipoparatiroidism primar

***4. Care este explicația valorilor calcemiei și calciuriei obținute la această pacientă?**

- A. Depășirea reabsorbției renale de calciu dacă diagnosticul este de pseudohipoparatiroidism
- B. Creșterea reabsorbției renale de calciu dacă diagnosticul este de hiperparatiroidism primar
- C. Scăderea reabsorbției renale de calciu dacă diagnosticul este de hipoparatiroidism primar
- D. Creșterea eliminării renale de calciu, dacă diagnosticul este de hipervitaminoză D
- E. Scăderea reabsorbției renale de calciu dacă diagnosticul este de hipovitaminoză D

***5. Care din următoarele afirmații referitoare la dozarea 25 (OH)-D argumentează utilizarea sa ca investigație necesară în cazul dat?**

- A. Este un test complementar de apreciere a statusului vitaminei D
- B. Este testul de elecție în aprecierea scăderii rezervei de vitamină D a organismului, prin aport/expunere la soare insuficientă
- C. Este utilă pentru diagnosticul hipovitaminozei D dacă pacienta are o boală renală cronică
- D. Deficitul ușor sau moderat se asociază cu osteomalacia și hiperparatiroidismul secundar
- E. Deficitul sever se asociază cu osteoporoza și hiperparatiroidismul secundar

STUDIU DE CAZ II

O femeie în vârstă de 48 de ani se prezintă la medic pentru dureri osoase și oboseală musculară, care au debutat în urmă cu 4 luni și s-au agravat progresiv.

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Calcemia: 13,96 mg/dL

Calciuria: 450 mg/zi

Fosfatemia: 1,63 mg/dL

Fosfaturia: 1000 mg/zi

PTH: 250 ng/L (VN: 10-65)

Întrebarea 1

Care este cel mai probabil diagnostic?

.....

.....

Întrebarea 2

Cum interpretați valoarea calcemiei în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 3

Cum interpretați valoarea fosfatemiei în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 4

Cum interpretați valoarea calciuriei în cazul dat?

.....

.....

Întrebarea 5

Care sunt manifestările clinice ce mai pot apărea la această pacientă?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE!

***1. Care dintre următoarele este cauză de hipocalcemie?**

- A. Hipoparatiroidismul primar
- B. Tratamentul prelungit cu diuretice tiazidice
- C. Hiperparatiroidismul paraneoplazic
- D. Hipervitaminoza D
- E. Metastazele osoase

***2. Toate cele de mai jos sunt cauze de HIPERfosfatemie, CU EXCEPȚIA:**

- A. Insuficiența renală
- B. Hipoparatiroidismul primar
- C. Rabdomioliza
- D. Hipovitaminoza D
- E. Sindromul de liză tumorală

***3. Care dintre următoarele sunt adevărate despre factorul de creștere fibroblastică 23 (FGF-23):**

- A. Este secretat ca răspuns la hipofosfatemie
- B. Crește sinteza formei active a vitaminei D
- C. Crește reabsorbția renală de fosfat
- D. Este responsabil de apariția hiperparatiroidismului secundar în BCR
- E. Activează 1 α -hidroxilaza

***4. Cum se interpretează un scor T = -3 la testul DEXA?**

- A. Fără risc de osteoporoză
- B. Cu risc de osteoporoză
- C. Osteoporoză
- D. Osteopenie
- E. Osteomalacie

5. Care sunt markerii de resorbție osoasă?

- A. Fosfataza alcalină de origine osoasă
- B. Hidroxiprolina
- C. Osteocalcina
- D. Calcitriolul
- E. N-telopeptidul urinar

6. Care dintre următoarele sunt adevărate despre testele uzuale de explorare a metabolismului fosfocalcic?

- A. Calcemia totală trebuie corectată în funcție de albuminemie în condițiile modificării acesteia

- B. Calcemia totală este crescută în hiperparatiroidismul secundar

- C. Calciul seric ionizat depinde de pH-ul sanguin

- D. Alcaloza crește calciul ionic seric ionizat

- E. Fosfatemia este crescută în hipoparatiroidismul primar

7. Care dintre următoarele sunt adevărate despre FAL osoasă?

- A. Este o izoformă a fosfatazei alcaline

- B. Este o proteină non-colagenică din structura osteoidului

- C. Este un marker al activității osteoblastice

- D. Este un marker al activității osteoclastice

- E. Crește în osteoporoza primară la debut

8. Care dintre următoarele sunt responsabile de scăderea 25 (OH)-D?

- A. Aport alimentar neadecvat de vitamină D

- B. Expunere insuficientă la soare

- C. Hiperparatiroidismul primar

- D. Boala cronică de rinichi

- E. Hipoparatiroidism primar

9. Care dintre următoarele fac parte din investigația paraclinică a unei hipocalcemii?

- A. Electromiograma

- B. Testul cu cortizon

- C. Electrocardiograma

- D. Testul de stimulare cu ACTH

- E. Dozarea AMPc urinar

10. Care dintre următoarele sunt adevărate despre osteodensitometria osoasă?

- A. Este testul de elecție pentru diagnosticul osteomalaciei

- B. BMD scăzută la o singură evaluare are valoare diagnostică pentru osteoporoză

- C. Scorul T este un parametru screening în diagnosticul osteoporozei

- D. Scorul T este superior markerilor de remodelare osoasă în monitorizarea tratamentului antiresorbtiv din osteoporoză

- E. Scorul Z este utilizat pentru aprecierea riscului de fractură la subiecții cu osteoporoză

13. EXPLORAREA PRINCIPALELOR AFECȚIUNI ENDOCRINE

OBIECTIVE EDUCATIONALE

După însușirea informației, studenții trebuie să:

1. Solicite investigațiile de laborator și paraclinice necesare pentru confirmarea excesului de hormoni corticosuprarenali și precizarea etiologiei acestuia;
2. Cunoască algoritmul de diagnostic al sindromului Cushing și al insuficienței CSR;
3. Solicite investigațiile de laborator și paraclinice pentru confirmarea hipertiroidismului și identificarea etiologiei acestuia;
4. Solicite investigațiile de laborator și paraclinice pentru confirmarea hipotiroidismului și identificarea etiologiei acestuia;
5. Cunoască algoritmul de diagnostic în hipo- și hipertiroidism.

I. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR CORTICOSUPRARENALI

Corticosuprarenala (CSR) reprezintă porțiunea periferică a glandelor suprarenale care cuprinde 3 zone distincte:

- zona **glomerulară** – sursă a hormonilor **mineralocorticoizi** (aldosteron)
- zona **fasciculată** – sursă a hormonilor **glucocorticoizi** (cortizol)
- zona **reticulară** – sursă a hormonilor **sexuali, în principal androgeni** (dehidroepiandrosteron)

Observații!

Zonele fasciculată și reticulară funcționează ca un tot unitar sub controlul ACTH, iar zona glomerulară (care secretă ALDO) este independentă de acțiunea ACTH-ului.

(**hipercortizolism**), la care se asociază uneori și **excesul de hormoni androgeni**

• Clasificare:

a. Sindroame Cushing independente de ACTH:

- **Tumori** benigne (adenom) sau maligne (carcinom) ale CSR - **sindrom Cushing TUMORAL**
- **Corticoterapie prelungită** - **sindrom Cushing IATROGEN**

b. Sindroame Cushing dependente de ACTH:

- **Boala Cushing** (adenom hipofizar, hipersecretant de ACTH)
- **Sindromul de ACTH ectopic** (tumori maligne bronșice, pancreatice, timice – secretante de substanțe „ACTH-like”)

A. HIPERFUNCȚIA CSR

• Definiții:

- Hipercorticismul** – excesul de hormoni glucocorticoizi (în special cortizol) secretați de zona **fasciculată** a CSR
- Sindromul suprarenogenital sau adrenogenital** – excesul de hormoni sexuali androgeni prin hiperplazie/tumora de zonă **reticulară**
- Sindromul Conn** (hiperaldosteronismul primar) – excesul de hormoni mineralocorticoizi prin hiperplazie/tumora de zonă **glomerulară**

Sindromul CUSHING

- **Definiție:** expresia clinică, indiferent de cauză, a **excesului cronic de cortizol**

• Consecințele HIPERSECREȚIEI HORMONALE

a. Excesul de CORTIZOL – determină:

- obezitate facio-tronculară (de tip android)
- HTA secundară
- efecte catabolice: metabolism proteic (proteoliză), lipidic (lipoliză) și glucidic (hiperglicemie și risc de diabet zaharat secundar)
- facies rotund, cu aspect de „lună plină”
- vergeturi purpurii la nivelul flancurilor abdominale, pe fese, coapse, sâni
- echimoze la traumatisme minime
- manifestări psihice: euforie, insomnie, psihoze
- inhibarea creșterii la copii

- osteoporoză la adulți
- susceptibilitate crescută la infecții și vindecare întârziată a plăgilor

b. Excesul de ANDROGENI – determină:

- efect virilizant (acnee, seboree, hirsutism) la femei, pubertate precoce la copii
- inhibare gonadotropă (cu amenoree la femei, tulburări de dinamică sexuală la bărbați)

• **Diagnostic PARACLINIC** (Fig. 1):

- Confirmarea hipercortizolismului
- Excluderea hipercortizolismului funcțional
- Stabilirea etiologiei sindromului Cushing
- Localizarea tumorii

a) Confirmarea HIPERCORTIZOLISMULUI

- **Principiu:** demonstrarea existenței unei secreții crescute de cortizol care NU este inhibată de glucocorticoizi exogeni (dexametazonă) – pentru identificarea sindromului Cushing sunt necesare efectuarea a cel puțin **două teste screening**: cortizolul liber urinar (CLU), cortizolul salivar nocturn și/sau testul de inhibiție nocturnă cu dexametazonă
- **Interpretare:**
 - teste screening **normale** semnifică un sindrom Cushing **improbabil**
 - un test screening **pozitiv** semnifică un sindrom Cushing **probabil**
 - două teste screening **pozitive** semnifică un sindrom Cushing **confirmat**

1. Cortizolul LIBER URINAR (CLU)

- **Valoare NORMALĂ** = 100-379 nmol/24 h
- **Valoare CLINICĂ:**
 - rata excreției urinare a cortizolului **NU este influențată** de variațiile diurne ale secreției sale (spre deosebire de cortizolul seric)
 - reprezintă un **test screening** util pentru diagnosticul sindromului Cushing, deși are o sensibilitate și specificitate mai scăzută

2. Determinarea ritmul CIRCADIAN al cortizolului

- **Principiu:** după 48 de ore de spitalizare, se recoltează probe de sânge la ora 8-9 dimineața și la ora 23-24 (fără a preveni pacientul), din care se determină nivelul cortizolemiei
- **Variații FIZIOLOGICE:**

- cortizolemia este maximă dimineața între orele **7-10**, reprezentând **cortizolul seric bazal** (V.N. = 172-497 nmol/L)
- cortizolemia scade treptat, atingând valoarea minimă noaptea la ora **23-24** (< 100 nmol/L)

- **Variații PATOLOGICE:** ritmul este perturbat în **sindromul Cushing**, cortizolemia având valori crescute > 100 nmol/L și pe parcursul nopții

3. Cortizolul salivar NOCTURN (ora 24)

- **Principiu:** pacientul mestecă timp de 2 minute un tampon, până la îmbibarea acestuia cu salivă, și apoi îl introduce în tubul Salivette Cortisol, care se păstrează la 4°C până a doua zi când se determină cortizolul salivar nocturn
- **Valoare NORMALĂ:** < 10 nmol/L
- **Valoare CLINICĂ:**
 - cortizolul liber în sânge, forma biologic activă, se află în **echilibru** cu cortizolul din salivă care **NU este afectat** de rata de producere a salivei
 - creșterea cortizolului în sânge este urmată **imediat** de creșterea concentrației cortizolului salivar
 - reprezintă un **test screening** pentru sindromul Cushing, cu sensibilitate și specificitate foarte înalte și care nu necesită spitalizare (se determină la domiciliul pacientului)
 - reprezintă un **instrument util** și pentru **monitorizarea** răspunsului la tratament

4. Testul de inhibiție NOCTURNĂ cu DEXAMETAZONĂ

- **Principiu:** dexametazona (Dexa) este un glucocorticoid de sinteză care inhibă puternic secreția de ACTH și respectiv, secreția endogenă de cortizol. În **sindromul Cushing**, această inhibiție **NU are loc**, iar valoarea cortizolemiei rămâne crescută
Se administrează **1 mg Dexa p.o.** la ora 23:00 și se determină cortizolemia în proba de sânge recoltată a doua zi la ora 8 - 9 dimineața.
- **Interpretare:**
 - testul este **normal** dacă cortizolemia scade < 50 nmol/L
 - testul este **pozitiv** dacă cortizolemia rămâne crescută > 50 nmol/L
- **Valoare CLINICĂ:**
 - reprezintă un test **screening** pentru **sindromul Cushing**, care evidențiază

supresia inadecvată a secreției de cortizol de către dexametazonă

b) Excluderea HIPERCORTIZOLISMULUI FUNCȚIONAL (pseudo-Cushing)

- **Principiu:** o serie de situații clinice pot fi asociate cu un *nivel crescut al cortizolului seric bazal*, reprezentând **hipercortizolismul funcțional (pseudo-Cushing)**. Dintre acestea, cel mai frecvent sunt:
 - depresia severă
 - alcoolismul cronic
 - obezitatea morbidă
- **Diagnosticul diferențial:** se bazează pe *testele screening* (CLU, cortizolul salivar nocturn și testul de inhibiție nocturnă cu dexametazonă) care sunt **normale în pseudo-Cushing și pozitive** în sindromul Cushing

c) Stabilirea ETIOLOGIEI SINDROMULUI Cushing

- **Principiu:** după confirmarea diagnosticului de hipercortizolism trebuie diferențiate formele *ACTH – independente* de cele *ACTH – dependente*. Principalul test cu valoare clinică este **determinarea nivelului plasmatic de ACTH bazal în DOUĂ sau MAI MULTE OCAZII, între orele 7-10 dimineața**:
- **Valori NORMALE:** 10 - 80 ng/L
- **Variații PATOLOGICE:**
 - în **sindroamele Cushing independente de ACTH**, respectiv **Cushing TUMORAL** și **Cushing IATROGEN** – nivelul de ACTH bazal este *foarte scăzut sau nedetectabil*
 - în **sindroamele Cushing dependente de ACTH** – nivelul de ACTH bazal este *moderat crescut* în **boala Cushing** și *foarte crescut* (> 200 ng/L) în **sindromul de ACTH ectopic**

d) Localizarea TUMORII HIPERSECRETANTE

1. În Boala Cushing

- **RMN hipofizară** – permite vizualizarea adenoamelor hipofizare secretante de ACTH cu **dimensiuni > 5 mm**. Frecvent, tumorile hipersecretante de ACTH sunt **microadenoame** (dimensiuni < 5 mm) și pot scăpa diagnosticului RMN. În acest caz se indică efectuarea, într-un centru specializat de imagistică invazivă, a cateterizării selective de **sinus pietros inferior**.
- **Cateterizarea selectivă de sinus pietros inferior (SPI)** – constă în determinarea concomitent a concentrației de ACTH în *sângele periferic* ($ACTH_{PERIFERIC}$) și, respectiv în *cele două SPI* ($ACTH_{SPI}$)

Observații!

- în **boala Cushing** – valoarea ACTH-ului de la nivelul SPI este mult **crescută** față de cea din sângele periferic (raportul $ACTH_{SPI} / ACTH_{PERIFERIC} > 2$)
- în **sindrom de ACTH ectopic** – valoarea ACTH-ului de la nivelul SPI este **comparabilă** cu cea din sângele periferic (raportul $ACTH_{SPI} / ACTH_{PERIFERIC} < 1,4$)

2. În sindromul de ACTH ectopic

- **Radiografia toracică, CT și/sau RMN complet pulmonar, mediastinal și abdominal** – permit detectarea tumorilor bronșice, pancreatice, timice, secretoare de ACTH ectopic

3. În Cushing TUMORAL

- **Ecografia abdominală, CT și/sau RMN abdominal** – permit detectarea tumorilor de CSR cu dimensiuni > 10 mm.

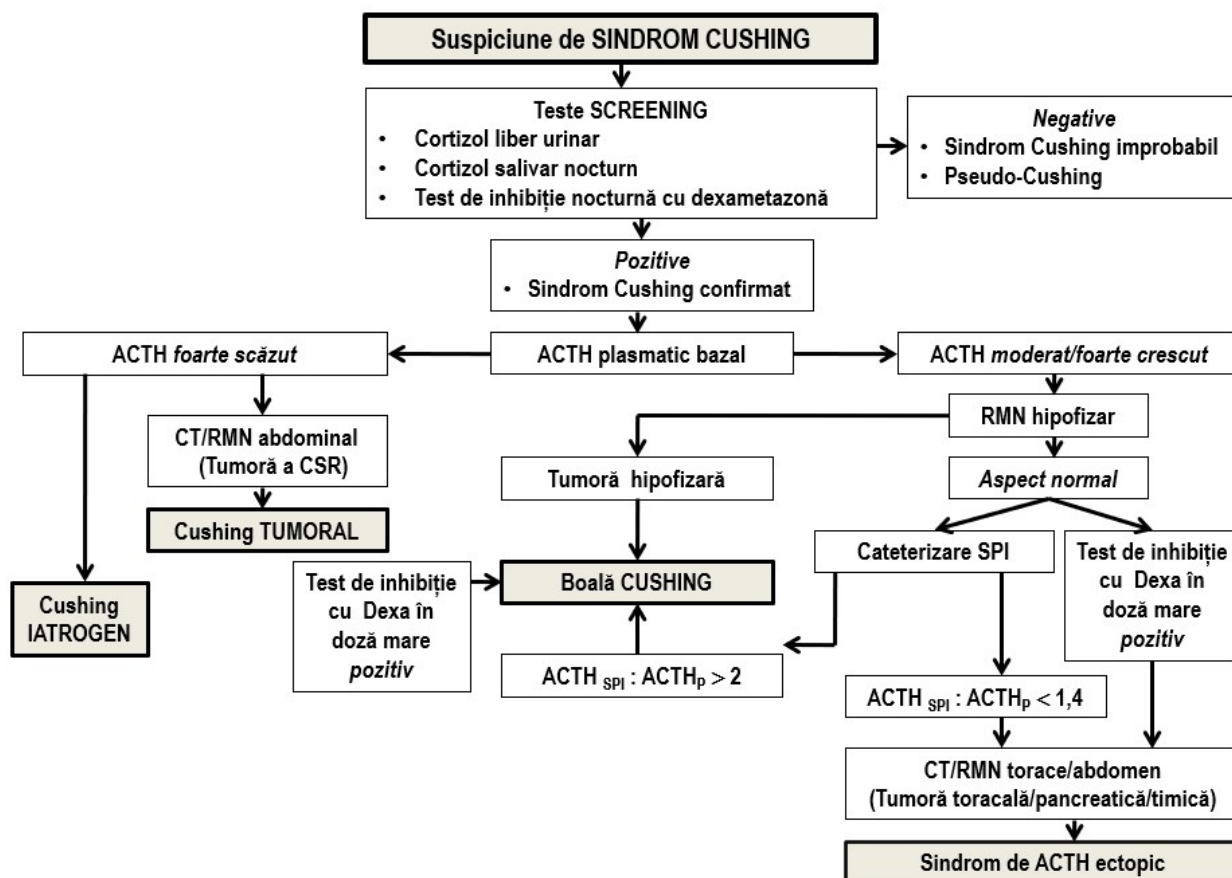


Figura 1. Algoritmul diagnostic în sindromul Cushing.

(SPI = sinus pietros inferior, $ACTH_{SPI}$ = ACTH în sinusul pietros inferior;
 $ACTH_P$ = ACTH în sânge venos periferic)

B. INSUFICIENȚA CSR

- **Definiție:** scăderea sintezei de hormoni ai CSR
- **Clasificare:** există 2 forme majore de insuficiență a CSR

a. Primară - Boala Addison

- leziunea se află la nivelul **CSR** și poate fi de natură:
 - autoimună
 - infecțioasă (suprarenalita TBC)
 - hemoragică (terapie anticoagulantă)
 - tumorală/metastaze
 - post-excizie chirurgicală
 - post-infarct CSR

b. Secundară:

- prin producție inadecvată de ACTH ca urmare a unei **leziuni hipofizare**
- **corticoterapii prelungite** care determină supresia producției hipofizare de ACTH și atrofia consecutivă a CSR

• Consecințele HIPOSECREȚIEI HORMONALE

- **astenie/adinamie** (diminuarea forței musculare datorită tulburărilor trofice și metabolice determinate de scăderea secreției de cortizol) – inițial vesperale, apoi permanente
- **melanodermie** (pigmentarea generalizată a tegumentelor cu hiperpigmentarea zonelor normal pigmentate: areole mamare, scrot, labii mari, linia albă abdominală, interliniile palmare și zonele de fricțiune - coate, genunchi) – apare în insuficiența CSR primară
- **hipotensiune arterială** – TAS scade sub 80 mmHg, TAD sub 50 mmHg
- **modificări ECG** (T aplatizat, intervale PQ și QT alungite) – consecința deficitului de mineralocorticoizi
- **manifestări digestive:** inapetență, grețuri, vărsături, tulburări de tranzit intestinal, scădere ponderală
- **manifestări urinare:** oligurie, cu eliminare tardivă a apei ingerate în cursul zilei

- **tulburări neuromotorii:** atrofie musculară
- **tulburări neuropsihice:** astenie, adinamie, latența reacțiilor, depresie, anxietate
- **tulburări sexuale:** astenie sexuală la bărbați), tulburări de ciclu menstrual, frigiditate, fertilitate diminuată la femei

• **Diagnostic PARACLINIC (Fig.2):**

- a) Determinări UZUALE
- b) Teste HORMONALE
- c) Teste pentru precizarea ETIOLOGIEI insuficienței CSR primare (boala Addison)

a) Determinări UZUALE

- **Hemoleucograma** – relevă, indiferent de tipul insuficienței CSR: anemie normocitară normocromă, neutropenie, eozinofilie, limfocitoză
- **Glicemia** – este *scăzută* indiferent de tipul insuficienței CSR (scăderea glicogenolizei hepatice)
- **Ionograma serică** – relevă:
 - **în insuficiența CSR primară:** hiponatremie și hiperpotasemie, acidoză metabolică (reflectă deficitul de aldosteron)
 - **în insuficiența CSR secundară:** natremia și potasemia sunt în limite normale (reflectă secreția normală de aldosteron care nu depinde de nivelul de ACTH)

b) Teste HORMONALE

1. Determinările UNICE ale cortizolului seric în ORICE MOMENT AL ZILEI

• **Valoare CLINICĂ:**

- valori ale cortizolemiei $< 80 \text{ nmol/L}$ sunt înalt sugestive pentru o **insuficiență CSR probabilă**, dar care trebuie confirmată printr-un *test rapid de stimulare cu ACTH*
- valori ale cortizolemiei $> 500 \text{ nmol/L}$ se interpretează ca **insuficiență CSR improbabilă**

2. Determinarea nivelului plasmatic de ACTH bazal în două sau mai multe ocazii

• **Valoare CLINICĂ:**

- o valoare **crescută** $> 80 \text{ ng/L}$, asociată cu un nivel scăzut de cortizol seric, se interpretează ca **insuficiență CSR primară** (boală Addison)

- o valoare **scăzută** $< 10 \text{ ng/L}$ sau **normală** ($10\text{-}80 \text{ ng/L}$), asociată cu un nivel scăzut de cortizol seric, se interpretează ca **insuficiență CSR secundară**

3. Teste DINAMICE pentru precizarea ETIOLOGIEI

a. Testul rapid de stimulare cu ACTH

- **Principiu:** se determină cortizolemia înainte și la 30 minute, respectiv, la 60 de minute de la administrarea unui preparat de ACTH de sinteză ($0,25 \mu\text{g i.m. tetracosactid}$)
- **Interpretare:**
 - testul este **normal** dacă cortizolemia stimulată **crește** $> 600 \text{ nmol/L}$ și se interpretează ca **insuficiență CSR exclusă**
 - testul este **negativ** dacă cortizolemia stimulată **rămâne** $< 400 \text{ nmol/L}$ și se interpretează ca **insuficiență CSR confirmată**
- **Valoare CLINICĂ:**
 - testul nu are utilitate clinică în diagnosticul diferențial dintre insuficiența CSR primară și secundară, dar poate evidenția **două tipuri de răspuns în cadrul insuficienței CSR secundare confirmate:**
 - **răspuns absent** (cortizolemie stimulată $< 100 \text{ nmol/L}$) – în cazul **insuficienței CSR secundare** cu un **deficit total, prelungit, de ACTH**, care determină **atrofierea bilaterală a CSR** – acestea **nu** pot răspunde, prin creșterea cortizolemiei, la administrarea unei singure doze de ACTH
 - **răspuns prezent, dar inadecvat** (cortizolemie stimulată „de graniță” = $400\text{-}600 \text{ nmol/L}$) în cazul **insuficienței CSR secundare**, cu un **deficit parțial de ACTH**, care **nu** determină **atrofierea CSR** – acestea **pot** răspunde, prin creșterea cortizolemiei, la administrarea unei singure doze de ACTH, dar **nu** vor putea asigura o creștere adecvată a cortizolemiei care să asigure *adaptarea organismului în condiții de stres*

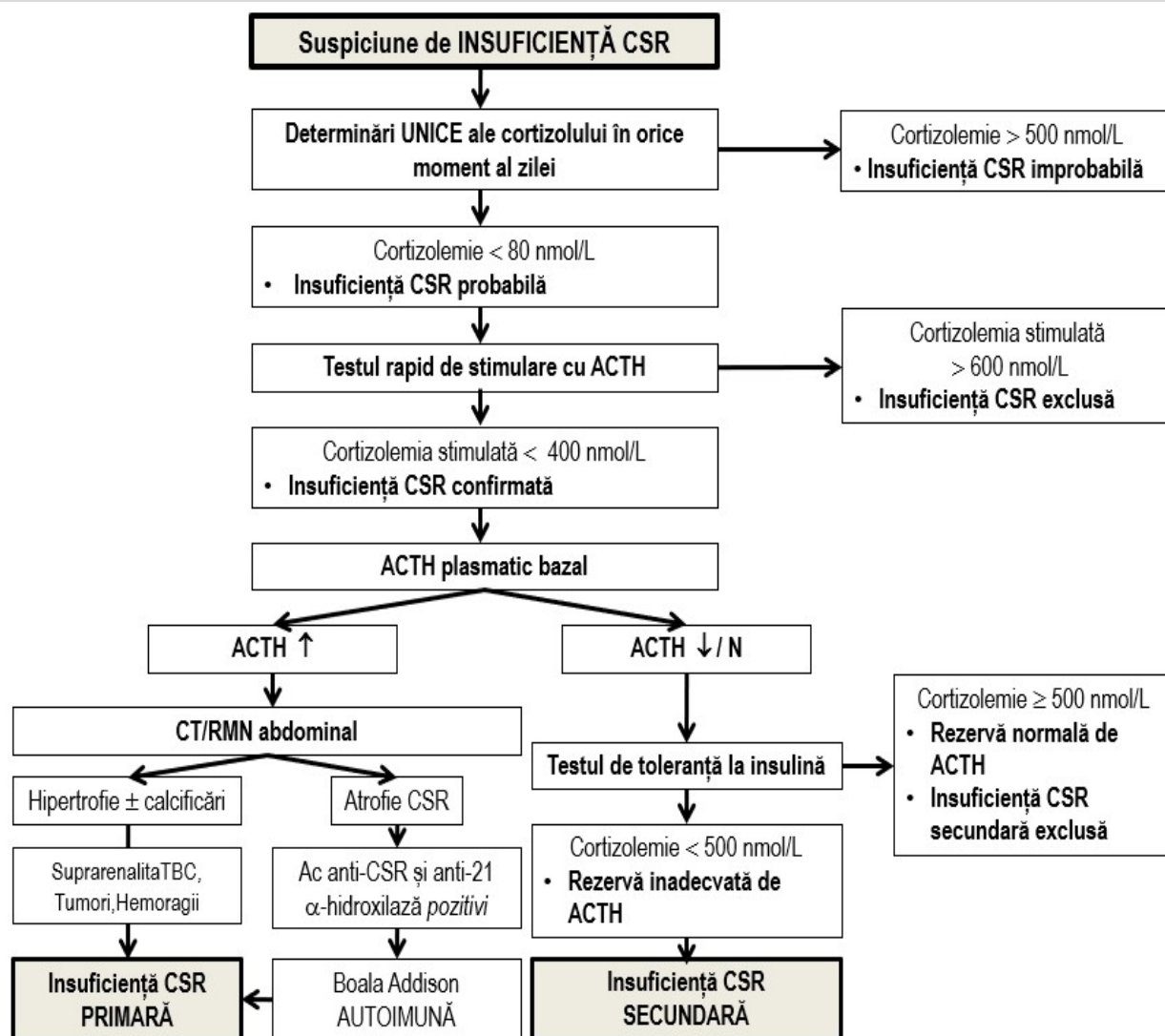


Figura 2. Algoritm diagnostic în insuficiența CSR cronică.

b. Testul de toleranță la insulină

- **Principiu:** se evaluează răspunsul axei hipotalamo-hipofizo-CSR și a secreției de ACTH, la **hipoglicemia** (< 40 mg/dL) indusă prin administrarea de insulină rapidă (0,15 U/kg corp), urmată de măsurarea cortizolemiei la intervale de 30, 45, 60, 90 și 120 minute
- **Interpretare:**
 - testul este **normal** dacă cortizolemia stimulată **crește** ≥ 500 nmol/L și se interpretează ca **rezervă adecvată de ACTH la nivelul adenohipofizei**, ceea ce **exclue o insuficiență CSR secundară**
 - testul este **negativ** dacă cortizolemia stimulată **rămâne** < 500 nmol/L și se interpretează ca **rezervă inadecvată de ACTH la nivelul adenohipofizei**, ceea ce corespunde cu o **insuficiență CSR secundară**

- **Valoare CLINICĂ:** test util de diagnostic al insuficienței CSR secundare, atunci când lipsesc semnele clinice evidente (Fig.4).

c) Teste pentru precizarea ETIOLOGIEI insuficienței CSR primare (boala Addison)

- **CT și/sau RMN abdominal** – evidențiază:
 - hipertrofia glandei suprarenale cu sau fără calcificări
 - tumori
 - hemoragii
 - infecții (ex. TBC)
 - atrofia glandulară în insuficiența CSR autoimună
- **Teste IMUNOLOGICE:** dozarea anticorpilor anti-CSR și anti-21 α -hidroxilază – **crescuți** în insuficiența CSR autoimună

II. EXPLORAREA AFECȚIUNILOR GLANDEI TIROIDE

Fiziologia normală a glandei tiroide presupune o funcție normală a axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiene și o secreție normală de hormoni tiroidieni, cu efecte multiple asupra metabolismului celular și al țesuturilor periferice. La nivelul tireocitelor se sintetizează hormonii tiroidieni:

- **T4 - tiroxina** (95%)
- **T3 - triiodotironina** (5%)

A. HIPERTIROIDISMUL

• Definiție:

- **hipertiroidismul** – reprezintă hiperfuncția parenchimului tiroidian definită prin producția excesivă de hormoni tiroidieni
- **tirotoxicoza** – reprezintă sindromul clinic determinat de excesul de hormoni tiroidieni la nivelul țesuturilor periferice

• Clasificare:

a. Hipertiroidism PRIMAR

- Prin **MECANISM AUTOIMUN** în Boala Graves-Basedow
- Prin **SECREȚIE AUTONOMĂ TIROIDIANĂ** în:
 - Adenomul *unic* toxic (Tirotoxicoza solitară / uninodulară)
 - Gușa *multinodulară* toxică (Tirotoxicoza multinodulară)
- Prin **PROCES INFLAMATOR ACUT** (Tirotoxicoza tranzitorie) – prototip tiroidita *subacută virală* (De Quervain)

b. Hipertiroidism SECUNDAR – hipofizar

- Adenom hipofizar hipersecretant de TSH

• Consecințele HIPERSECREȚIEI hormonale:

a. Simptome de TIROTOXICOZĂ

- **nervoase:** iritabilitate, neliniște, insomnii, tremurături fine ale extremităților
- **intoleranța la căldură:** transpirații, piele umedă și caldă
- **scădere ponderală cu apetit păstrat**
- **tranzit intestinal accelerat** (hiperdefecație)
- **palpitații**

b. Semne de TIROTOXICOZĂ

① Semne MAJORE:

- **gușa:**

- *difuză* – omogenă, în boala Graves-Basedow și de consistență moale (la palpare) în tiroidita subacută virală
- *nodulară* – în adenomul unic toxic
- *multinodulară* – în gușa multinodulară toxică
- **exoftalmia uni-/bilaterală** – caracteristică bolii Graves-Basedow
- **tahicardia sinusală constantă** (100-130 b/min)

② Semne MINORE:

- tegumente umede și transpirate
- tremor fin la nivelul extremităților
- hiperkinezie
- agitație psihomotorie

• Diagnostic PARACLINIC (Fig.3):

- a) Determinări UZUALE
- b) Teste HORMONALE
- c) Alte INVESTIGAȚII

a) Determinări UZUALE

- **Hemoleucograma** – anemie microcitară, leucopenie moderată
- **Glicemie** – hiperglicemie (creșterea glicogenolizei hepatice)
- **Profilul lipidic seric** – hipolipidemie cu hipocolesterolemie (creșterea captării hepatice de LDLc)
- **Fosfatază alcalină osoasă** – crescută (creșterea ratei de remodelare osoasă)
- **Calcemie** – hipercalcemie (prin demineralizare osoasă)
- **Proteine serice totale (proteinemie)** – scăzute (creșterea catabolismului proteic)
- **Teste generale de inflamație (PCR, VSH)** – pozitive în tiroidita subacută virală

b) Teste HORMONALE

1. Dozarea hormonului tireotrop (TSH):

- **Valori NORMALE:** 0,3 - 3,5 mU/L
- **Valoare CLINICĂ:**
 - este cel mai sensibil **test de disfuncție tiroidiană**, reprezentând **testul inițial** în diagnosticul afecțiunilor tiroidiene – chiar și mici modificări ale concentrației hormonilor tiroidieni vor determina modificări în sens invers (mult mai pronunțate) ale concentrației de TSH

- reprezintă un parametru **specific și sensibil** pentru **detectarea / excluderea unor afecțiuni ale axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiene**
 - TSH-ul este **supresat** ($< 0,05$ mU/L) în toate cauzele de **hipertiroidism primar**, dar pentru **confirmarea** acestuia este necesară determinarea simultană a fracțiunilor FT4 și FT3 (Tab.1)
 - valori **scăzute** ale TSH, dar cu FT4 și FT3 în limite normale, definesc **hipertiroidismul subclinic**
 - valori **crescute** ale TSH, asociate cu valori crescute de FT4 și FT3, definesc **hipertiroidismul secundar (de cauză hipofizară)**
- reprezintă un parametru **specific și sensibil** pentru **controlul funcției tiroidiene**, cu **utilitate clinică în monitorizarea tratamentului**

Tabel 1. Diagnosticul diferențial în hipertiroidism.

Cauze	TSH	FT4	FT3
• Hipertiroidism primar	supresat	↑*	↑
• Hipertiroidism subclinic	↓	N	N
• Hipertiroidism secundar	↑	↑	↑

* FT4 este normală în T3-tirotoxicoză

2. Dozarea HORMONILOR TIROIDIENI

□ Dozarea FT4 (freeT4, tiroxina liberă)

- Valori NORMALE: 10 - 25 pmol/L
- Valoare CLINICĂ:
 - **diagnostică** - FT4 are valori crescute în toate formele de hipertiroidism, cu excepția T3 tirotoxicozei
 - determinarea FT4 este utilă în **monitorizarea terapiei de substituție tiroidiană**, deoarece are avantajul de a fi independentă de concentrația și proprietățile de legare ale proteinelor care transportă tiroxina, **corelându-se astfel fidel cu statusul clinic al pacientului**

□ Dozarea FT3 (freeT3, triiodotironina liberă)

- Valori NORMALE: 3,5 – 7,5 nmol/L
- Valoare CLINICĂ:
 - depistarea unei **secreții izolate de T3 – T3-tirotoxicoza**, în aproximativ 10% din cazurile de hipertiroidism
 - **stabilirea prognosticului** la pacienții cu boala Graves-Basedow (o concentrație crescută de FT3 înainte de inițierea terapiei indică o rată crescută de recăderi)
 - pentru **depistarea recăderilor** la pacienții cu hipertiroidism (creșterea FT3 poate fi un semn precoce)

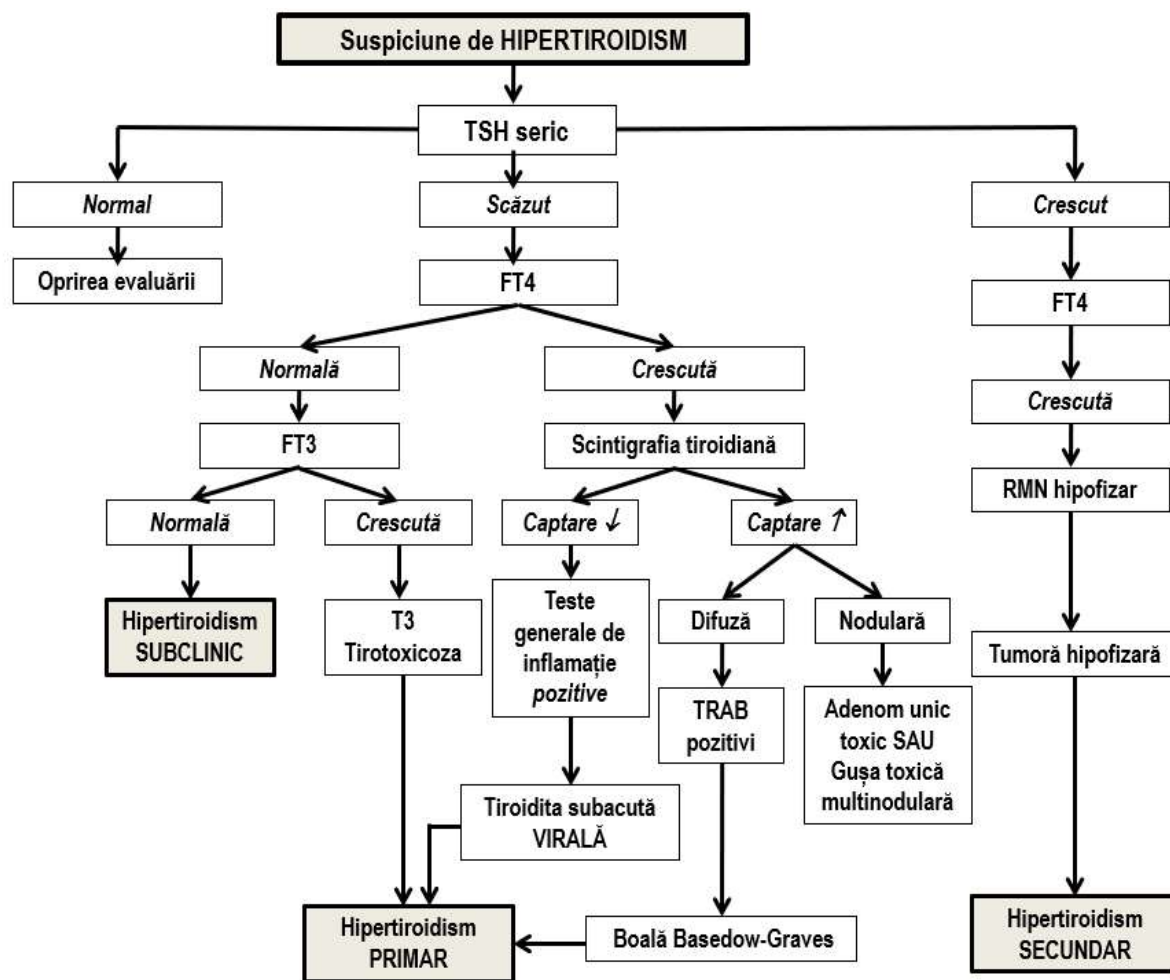


Figura 3. Algoritmul de diagnostic în HIPERTIROIDISM.
(TRAB = TSH-R-Antibodies, autoAc anti-receptor pentru TSH)

c) Alte INVESTIGAȚII

• Ultrasonografia / Doppler tiroidiană:

- cuantifică hiperplazia difuză și hipervascularizarea în boala Graves-Basedow
- evidențiază nodulii tiroidieni unici sau multipli în cazul gușilor nodulare

• Scintigrafia tiroidiană (cu I^{131} sau Tc^{99}) – permite diagnosticul diferențial al formelor nodulare de cele difuze ale gușei în hipertiroidism.

Zonele tisulare hipersecretante vor prezenta întotdeauna o **captare crescută** a I^{131}/Tc^{99} (zone „calde / fierbinți”).

- în **boala Graves-Basedow** – *hipercaptarea este difuză* (întreaga tiroidă prezintă aspect „cald”)
- în **adenomul toxic** – există un *nodul unic hipercaptant*, „cald/fierbinte”, înconjurat de un *țesut perinodular tiroidian hipocaptant*, „rece” (secreția hormonală la acest nivel fiind mai redusă)

- în **gușa toxică multinodulară** (cuprinde zone multiple nodulare hipersecretante) – există *noduli multipli hipercaptanți*, „calzi”, intercalați de zone de țesut *hipocaptant* „rece”
- în **tiroidita subacută virală** – captarea traserului este *redușă* – *scintigrama albă*

- **ECG** – tahicardie sinusală, uneori tahiaritmii supraventriculare (fibrilație atrială, flutter atrial sau ESA)
- **Osteodensitometria (DEXA)** – osteopenie, osteoporoză
- **Examenul oftalmologic** – exoftalmometria evaluează oftalmopatia tiroidiană din boala Graves-Basedow
- **Teste imunologice** – determinarea **auto-anticorpilor (autoAc) anti-receptori pentru TSH (TRAB – TSH-R-Antibodies)** care sunt **crescuți** la majoritatea pacienților cu boală Graves-Basedow

B. HIPOTIROIDISMUL

- **Definiție:**
 - **hipotiroidismul** – reprezintă hipofuncția parenchimului tiroidian definită prin secreție inadecvată de hormoni tiroidieni
 - **mixedemul** – reprezintă sindromul clinic determinat de deficitul sever de hormoni tiroidieni la nivelul țesuturilor periferice
- **Clasificare:**
 - a. **Hipotiroidism PRIMAR**
 - Prin **MECANISM AUTOIMUN** - tiroidita cronică autoimună (Hashimoto)
 - Prin **ABLAȚIE TIROIDIANĂ** - post-tiroidectomie, post-iradiere cu iod radioactiv
 - Prin **DEFECTE DE SINTEZĂ HORMONALĂ** – carență de iod, medicamente (ex, litiu, amiodaronă)
 - b. **Hipotiroidism SECUNDAR - hipofizar**
 - Afecțiuni hipofizare cu deficit izolat de TSH
- **Consecințele HIPOSECREȚIEI HORMONALE**
 - sunt de intensitate variabilă, în funcție de severitatea deficitului de hormoni tiroidieni
 - tabloul clinic de **mixedem** este caracterizat prin:
 - infiltrat cutanat generalizat (mixedem): edem alb, dur, dureros, ce nu lasă godeu
 - creștere în greutate
 - gușă (în funcție de etiologie, de ex. în carența de iod)
 - intoleranță la frig (frilozitate)
 - piele uscată, rece, cu tulburări trofice
 - facies infiltrat edematos, inexpresiv
 - păr aspru, rar, uscat, friabil
 - bradilalie, bradipsihie
 - bradicardie
 - HTA secundară
 - constipație
 - slăbiciune musculară (miopatie)
- **Diagnostic PARACLINIC** (Fig.4):
 - a) Determinări UZUALE
 - b) Teste HORMONALE
 - c) Alte INVESTIGAȚII

a) Determinări UZUALE

- **Hemograma** – poate evidenția:
 - anemie normocitară
 - anemie macrocitară (anemie pernicioasă Addison-Biermer asociată)
 - anemie microcitară (deficit de feritină, boală celiacă asociată)
- **Glicemie** – scăzută (scăderea glicogenolizei hepatice)
- **Profil lipidic seric** – hiperlipidemie cu hipercolesterolemie (scăderea captării hepatice de LDLc)
- **Proteine serice totale** – scăzute (scăderea proteinelor serice sensibile la hormoni tiroidieni, ca de exemplu, osteocalcina, feritină, enzima de conversie a angiotensinei etc.)
- **Determinări enzimatică** – ASAT, CPK, LDH crescute (cu origine musculară – miopatie)

b) Teste HORMONALE (Tab.2)

1. Dozarea hormonului tireotrop (TSH)

- **Valoare CLINICĂ:** reprezintă **testul inițial și cel mai sensibil** în diagnosticul hipotiroidismului (Fig.6):
 - TSH este **crescut** (> 10 mU/L) în **hipotiroidismul primar** (tiroidian)
 - TSH este **scăzut sau la limita inferioară a normalului** ($\leq 0,3$ mU/L) – în **hipotiroidismul secundar** (hipofizar)
 - TSH este **ușor crescut** (3-10 mU/L), cu FT4 și FT3 în limite normale – în **hipotiroidismul subclinic**

Tabel 2. Diagnosticul diferențial în hipotiroidism.

Cauze	TSH	FT4	FT3
• Hipotiroidism primar	↑ (> 10 mU/L)	↓	↓
• Hipotiroidism subclinic	Ușor ↑ (3-10 mU/L)	N	N
• Hipotiroidism secundar	↓/N (≤ 3 mU/L)	↓/N	↓/N

2. Dozarea HORMONILOR TIROIDIENI

- **Valoare CLINICĂ:**
 - **diagnostică** – FT4 și FT3 scad în toate formele de hipotiroidism
 - evaluarea **severității hipotiroidismului primar**
 - monitorizarea **tratamentului** cu **levotiroxină** pentru prevenția supradozării

3. Alte INVESTIGAȚII

- **Ultrasonografia / Doppler tiroidiană** – evidențiază o imagine intens hipoecogenă a tiroidei (determinată de modificările autoimune) în **tiroidita cronică autoimună Hashimoto**
- **CT și/sau RMN tiroidian** – în caz de guși voluminoase, retrosternale
- **Teste IMUNOLOGICE:** Anticorpi anti-tiroidieni: anti-tireoglobulina (anti-TG), anti-tiroperoxidază (anti-TPO) – **crescuți** în **tiroidita cronică autoimună Hashimoto**

- **RMN-ul cerebral (hipotalamo-hipofizar)** – util în explorarea axei hipotalamo-hipofizar în cazul hipotiroidismului secundar sau terțiar

ECG (în mixedemul sever):

- bradicardie sinusală
- traseu hipovoltat
- T aplatizat sau negativ
- alungirea intervalului PR (bloc AV gradul I), complexului QRS și intervalului QT

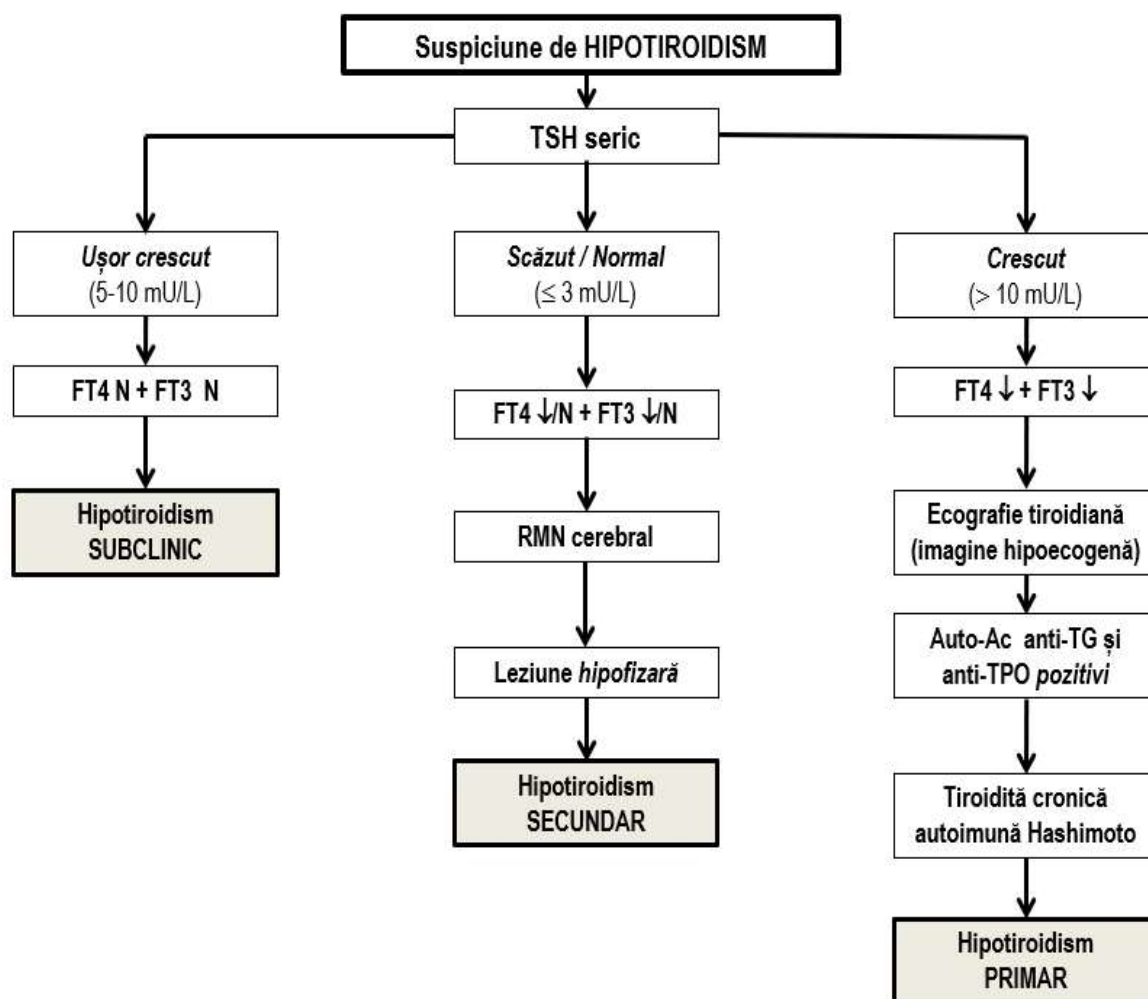


Figura 4. Algoritmul de diagnostic în hipotiroidism.

STUDIU DE CAZ I

Un pacient în vârstă de 40 de ani se prezintă la medic acuzând astenie progresivă, scăderea marcată a forței musculare, scădere ponderală (~6 kg în ultimele 3 luni), greață și vertij pozițional. Examenul clinic evidențiază tegumente cu hiperpigmentare difuză (accentuată la nivelul pliurilor palmare), TA = 90/55 mmHg, FC = 95 b/min

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemoleucogramă: anemie normocitară, limfocitoză

Ionogramă serică: $\text{Na}^+ = 128 \text{ mmol/L}$, $\text{K}^+ = 5.8 \text{ mmol/L}$

Cortizol seric bazal (ora 8:00): 12 nmol/L (VN: 172-497)

ACTH plasmatic bazal: 120 pg/mL (VN 7.2-63.3)

Anticorpi anti-21-hidroxilază: pozitivi

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

- A. Cushing tumoral
- B. Insuficiență corticosuprarenaliană secundară
- C. Boală Cushing
- D. Sindrom Cushing
- E. Insuficiență corticosuprarenaliană primară

***2. Care din investigațiile de laborator determinate prezintă modificări care nu depind de tipul primar sau secundar al unei insuficienței corticosuprenale?**

- A. Cortizolul seric bazal
- B. ACTH plasmatic bazal
- C. Hemoleucograma
- D. Ionograma serică
- E. Anticorpii anti-21-hidroxilază

***3. Care este explicația valorilor ionogramei serice la acest pacient?**

- A. Deficitul de aldosteron
- B. Secreția normală de aldosteron
- C. Hipersecreția de mineralocorticoizi

D. Hipersecreția de ACTH

E. Deficitul de cortizol

***4. Care investigație are valoare diagnostică în diferențierea insuficienței corticosuprenale primare de cea secundară?**

- A. Testul de toleranță la glucoză
- B. Determinarea ritmului circadian al cortizolului
- C. Testul de inhibiție nocturnă cu dexametazonă
- D. Testul rapid de stimulare cu ACTH
- E. Determinarea cortizolului salivar nocturn

***5. Care este cea mai probabilă cauză a modificărilor cortizolului seric bazal și ACTH-ului plasmatic bazal în cazul prezentat?**

- A. Adenom de suprarenală
- B. Infecție tuberculoasă suprarenaliană
- C. Cază autoimună
- D. Secreție ectopică de ACTH
- E. Leziune hipofizară

STUDIU DE CAZ II

Pacienta în vârstă de 51 de ani cu antecedente de boală tiroidiană (tiroidectomie subtotală în urmă cu 1 lună pentru o gușă polinodulară masivă care plonja în mediastin cu manifestări de tireotxicoză) se prezintă la consult acuzând: piele aspră uscată, rece, fatigabilitate, edem la nivelul fetei, constipație. La examenul clinic se constată un facies infiltrat, inexpressiv, edeme palpebrale discrete, piele uscată, rece, cu tulburări trofice, bradilalie și lentoare psihomotorie,

Analizați rezultatele investigațiilor de laborator și răspundeți la întrebări.

Hemoleucogramă: anemie normocromă, normocitară

Profil lipidic seric: hipercolesterolemie

TSH: 18 mUI/L (VN 0,3-3,5)

FT4: 0,5 pmol/L (VN 10-25)

Anticorpi anti-TPO: negativi

Întrebarea 1

Care este cauza simptomelor de piele uscată, rece, constipație și edem facial la această pacientă?

.....

.....

Întrebarea 2

Cum se interpretează valorile TSH și FT4 în acest caz?

.....

.....

Întrebarea 3

Care sunt modificările hematologice și metabolice tipice în hipotiroidism care s-au regăsit la această pacientă?

.....

.....

Întrebarea 4

Ce modificări pot apărea pe ECG pacientei cu hipotiroidism și ce semnificație ar avea acestea?

.....

.....

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE

1. Care din următoarele sunt teste de confirmare a hipercortizolismului?

- A. Cortizolul salivar nocturn
- B. ACTH-ul plasmatic bazal
- C. Testul de stimulare cu ACTH
- D. Testul de inhibiție nocturnă cu dexametazonă
- E. Testul de inhibiție cu dexametazonă în doză mare timp de 48 de ore

*2. Care dintre următoarele afirmații despre cortizolul salivar nocturn este adevărată?

- A. Este afectat de rata de secreție a salivei
- B. Reprezintă un instrument util numai pentru determinarea diagnosticului sindromului Cushing
- C. Reprezintă un instrument util numai pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- D. Se află în echilibru cu cortizolul liber din sânge
- E. Este crescut în pseudo-Cushing

*3. În care afecțiune endocrină sunt depistați autoanticorpi?

- A. Gușa multinodulară toxică
- B. Adenomul unic toxic
- C. Boala Graves-Basedow
- D. Boala Cushing
- E. Sindromul Cushing

4. Care dintre următoarele modificări sunt prezente în hipertiroidism?

- A. Leucocitoza moderată
- B. Hiperlipidemia
- C. Hipercolesterolemia
- D. Fosfataza alcalină osoasă crescută
- E. Anemia

*5. Care este cel mai probabil diagnostic dacă TSH seric este scăzut, FT3 și FT4 sunt crescute, iar la scintigrafia tiroidiană captarea este crescută difuz?

- A. Hipertiroidism subclinic
- B. Tireotxicoza factitia
- C. Adenom unic toxic
- D. Gușă toxică multinodulară
- E. Boală Graves-Basedow

6. Care din următoarele pot apărea în insuficiența CSR primară?

- A. Hiperglicemie
- B. Hipotensiune arterială
- C. Scăderea ACTH-ului plasmatic bazal
- D. Pozitivarea anticorpilor anti-CSR și anti-21 α -hidroxilază
- E. Un răspuns scăzut (negativ) la testul rapid de stimulare cu ACTH

*7. Principalul test cu valoare clinică pentru stabilirea etiologiei sindromului Cushing este:

- A. Testul rapid de stimulare cu ACTH
- B. Ecografia abdominală, CT și/sau RMN abdominal pentru diagnosticul de boală Cushing
- C. Determinarea nivelului plasmatic de ACTH bazal (între orele 7-10 dimineața) în două sau mai multe ocazii
- D. Testul de inhibiție cu dexametazonă în doză mare timp de 48 de ore
- E. Cateterizarea selectivă de sinus pietros inferior (SPI) pentru diagnosticul de Cushing tumoral

*8. Care este cel mai probabil diagnostic dacă TSH seric este ușor crescut (5-10 mU/L), iar FT3 și FT4 sunt normale?

- A. Hipotiroidism primar
- B. Hipotiroidism subclinic
- C. Hipotiroidism secundar
- D. Hipertiroidism subclinic
- E. Hipertiroidismul secundar

9. Care dintre următoarele afirmații despre dozarea TSH sunt corecte?

- A. Reprezintă testul inițial în diagnosticul afecțiunilor tiroidiene
- B. Este crescut în hipertiroidismul primar
- C. Este scăzut în hipertiroidismul secundar
- D. Este crescut în hipotiroidismul primar
- E. Este scăzut în hipotiroidismul secundar

10. Care dintre următoarele afirmații despre pseudo-Cushing sunt corecte?

- A. Cortizolul seric bazal este crescut
- B. Cortizolul liber urinar este crescut
- C. Cortizolul salivar nocturn este crescut
- D. Apare în obezitatea morbidă
- E. Este un hipercortizolism funcțional

RĂSPUNSURI STUDII DE CAZ ȘI ÎNTREBĂRI GRILĂ

CAPITOLUL 1. STUDIU DE CAZ I: 1.C, 2.E, 3.C, 4.C, 5.E.

STUDIU DE CAZ II:

1. Valoarea crescută a PCR confirmă existența unui proces inflamator. Suplimentar, având în vedere hipoalbuminemia și valoarea crescută a α_1 -, α_2 - și γ -globulinelor, electroforeza proteinelor serice relevă disproteinemia caracteristică inflamației cronice.
2. Având în vedere vârsta și simptomatologia pacientului, existența procesului inflamator cronic și valoarea crescută a PSA este vorba despre o afecțiune benignă sau malignă a prostatei.
3. Deoarece PSA total a înregistrat la 2 determinări valori cuprinse între 4-10 ng/mL (zona gri de diagnostic), determinarea fracțiunii PSA liber cu calcularea raportului PSA liber/PSA total poate orienta de primă intenție diagnosticul. O valoare a raportului PSA liber/PSA total de $< 10\%$ ridică suspiciunea carcinomului de prostată.
4. Confirmarea sau infirmarea diagnosticului de cancer necesită biopsia prostatică.
5. Având în vedere istoricul familial de carcinom prostatic metastazat, testarea genetică a pacientului este obligatorie.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.C, 2.D, 3.AD, 4.BC, 5.BC, 6.B, 7.CE, 8.BCD, 9.B, 10.CE.

CAPITOLUL 2. STUDIU DE CAZ I: 1.B, 2.C, 3.D, 4.A,C, 5.D.

STUDIU DE CAZ II:

1. Având în vedere simptomatologia pacientei și eozinofilia și bazofilia relevate de către leucogramă, cea mai probabilă cauză a leucocitozei este alergia.
2. Pentru identificarea alergenului este necesară efectuarea testelor cutanate de tip înțepătură.
3. Având în vedere diagnosticul de alergie, pacienta prezintă hipersensibilitate de tip I.
4. După identificarea alergenului prin intermediul prick-testării, acesta trebuie confirmat prin evaluarea titrului seric al IgE specifice.
5. Un rezultat negativ al testului Phadiatop impune efectuarea diagnosticului diferențial între o alergie atipică și o patologie non-alergică, motiv pentru care este necesară evaluarea titrului IgE totale.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.B, 2.C, 3.AB, 4.BCD, 5.C, 6.BD, 7.BE, 8.ACE, 9.A, 10.BCE.

CAPITOLUL 3. STUDIU DE CAZ I: 1.BD, 2.B, 3.B, 4.AC, 5.B.

STUDIU DE CAZ II:

1. Disfuncție ventilatorie restrictivă. CVF scăzută (62% din prezis), VEMS scăzut proporțional cu CVF, raportul VEMS/CVF normal sau crescut ușor indică lipsa unei disfuncții obstructive. Pletismografia confirmă scăderea CVL (60%) și CPT (70%), ceea ce susține disfuncția restrictivă.
2. Curba flux-volum are formă păstrată însă volumul inspirator și expirator sunt scăzute (aspect de „minicurbă”).
3. DA. Pletismografia relevă valori $\downarrow$ atât ale CPT, cât și ale VR, cu valori normale ale raportului VR/CPT.

4. DVR parenchimatoasă: fibroza pulmonară, TBC pulmonar, pneumoconioze etc. Cea mai probabilă etiologie la această pacientă: alveolită alergică extrinsecă cu evoluție cronică, fibrozantă.
 5. Moderat scăzut (DLco: 44%). Îngroșarea membranei alveolo-capilare.
- VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE:** 1.E, 2.A, 3.C, 4.B, 5.ACE, 6.BCE, 7.AB, 8.AE, 9.AE, 10.C

CAPITOLUL 4. STUDIU DE CAZ I: 1.C, 2.C, 3.ABC, 4.ABD, 5.AC

STUDIU DE CAZ II:

1. Electrocardiograma arată un ritm sinusal regulat, cu frecvență cardiacă în limite normale, asociat cu deviație a axului electric spre stânga.
2. Pe traseu se observă complexe QRS cu voltaj crescut, unde R înalte în derivațiile laterale, unde S adânci în derivațiile precordiale drepte, precum și modificări de repolarizare, manifestate prin subdenivelare de segment ST și unde T negative.
3. Diagnosticul electrocardiografic cel mai probabil este de hipertrofie ventriculară stângă, susținut de indicele Sokolov Lyon > 35 mm: $S(V1) + R(V5/V6)$, de prezența undelor R înalte în aVL, de deviația axului electric la stânga și de modificările de fază terminală în derivațiile precordiale stângi, D1 și aVL.
4. Acest tip de modificări electrocardiografice apare cel mai frecvent în hipertensiunea arterială cronică, în valvulopatiile aortice, în insuficiența mitrală și în cardiomiopatiile caracterizate prin suprasarcină de presiune sau volum.
5. Patologia sugerată de acest aspect electrocardiografic se poate asocia cu apariția insuficienței cardiace, a tulburărilor de ritm atriale sau ventriculare.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.C, 2.D, 3.E, 4.B, 5.C, 6.BD, 7.BD, 8.CE, 9.BCE, 10.E

CAPITOLUL 5. STUDIU DE CAZ I: 1.B, 2.C, 3.AD, 4.ABCE, 5.ABCE

STUDIU DE CAZ II:

1. Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) anterolateral.
2. Troponinele cardiace (cTnI și cTnT, preferabil hs-cTn).
3. La prezentare, apoi la 4–6 ore și la 12 ore de la internare.
4. Pentru că diagnosticul STEMI se stabilește pe baza clinicii + ECG, iar întârzierea perfuziei crește mortalitatea.
5. Insuficiență cardiacă acută decompensată, embolie pulmonară, miocardită, insuficiență renală, sepsis, AVC, rabdomioliză, cardiomiopatia Tako-Tsubo, aritmii severe etc.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.B, 2.D, 3.ACD, 4.AD, 5.BD, 6.ADE, 7.BCD, 8.D, 9.D, 10.ABD.

CAPITOLUL 6. STUDIU DE CAZ I: 1.D, 2.C, 3.ACE, 4.ABCE, 5.ABD

STUDIU DE CAZ II:

1. Electrocardiograma evidențiază un ritm complet neregulat, cu intervale RR variabile, absența undelor P și prezența unei activități atriale dezorganizate sub forma undelor f.
2. Diagnosticul electrocardiografic este de fibrilație atrială, susținut de lipsa undelor P, activitatea atrială haotică și neregularitatea ritmului ventricular.
3. Răspunsul ventricular este rapid, cu frecvență crescută > 100 b/min
4. Fibrilația atrială poate fi favorizată de hipertensiune arterială, boală cardiacă ischemică, valvulopatii, insuficiență cardiacă sau hipertiroidism.

5. Fibrilația atrială se poate complica cu tromboembolii sistemice, în special accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, deteriorarea funcției ventriculare și episoade de ischemie miocardică.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.B, 2.C, 3.D, 4.BDE, 5.ACD, 6.DE, 7.DE, 8.D, 9.BE, 10.ABE.

CAPITOLUL 7. STUDIU DE CAZ I: 1.ACD, 2.B, 3.ABCE, 4.ABC, 5.C.

STUDIU DE CAZ II:

1. Ritmul cardiac este regulat la nivel atrial, cu unde P regulate, însă conducerea atrioventriculară este intermitent blocată, determinând un ritm ventricular neregulat.
2. Pe traseu se observă unde P regulate, interval PR constant pentru bătăile conduse și apariția unor unde P neconduse, fără complex QRS consecutiv.
3. Diagnosticul electrocardiografic este de bloc atrioventricular de grad II tip Mobitz II, susținut de interval PR constant și de blocarea bruscă a conducerii unor unde P, fără alungirea progresivă a PR.
4. Această tulburare de conducere se asociază cu risc crescut de sincopă recurente, progresie către bloc atrioventricular complet, bradicardie severă și moarte subită cardiacă.
5. Blocul atrioventricular de tip Mobitz II poate apărea în contextul cardiopatiei ischemice, degenerescentei sistemului de conducere, infarctului miocardic anterior sau cardiomiopatiilor

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.AD, 2.C, 3.E, 4.D, 5.C, 6.AD, 7.AB, 8.BDE, 9.C, 10.E

CAPITOLUL 8. STUDIU DE CAZ I: 1.AB, 2.D, 3.B, 4.C, 5.C.

STUDIU DE CAZ II:

1. Investigațiile de rutină prezentate au identificat factorii de risc cardiovascular asociați HTA. Aceste investigații au evidențiat hiperlipidemia (valori crescute ale colesterolului și trigliceridelor) asociată cel mai probabil cu excesul ponderal recent și consumul cronic de alcool (deși moderat) și au exclus diabetul zaharat (valori normale ale glicemiei și ale Hb glicate).
2. Valorile de TA obținute de medic la prima determinare pot fi interpretate doar ca TA crescută (elevată). Pentru subiecții cu valori TA crescute la prima determinare și cu dovezi de risc cardiovascular crescut, ca în cazul dat (obezitate, hiperlipidemie, fumător), este necesară repetarea măsurătorilor TA la o doua vizită în cabinet sau prin monitorizare ambulatorie/24 de ore (de preferat).
3. Cefaleea matinală, dificultățile de concentrare, iritabilitatea și somnolența diurnă excesivă sunt manifestări sugestive pentru HTA secundară din apneea în somn obstructivă (SASO). În plus, pacientul prezintă o serie de factori de risc pentru SASO, cum sunt obezitatea, fumatul, consumul cronic de alcool și obstrucția nazală cronică (deviație de sept și rinită cronică). Pentru diagnosticul de SASO este necesară polisomnografia în ambulator (un indice apnee/hipopnee - IAH > 5 / oră fiind sugestiv pentru SASO).
4. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale/24 ore (MATA). SASO este responsabilă de HTA nocturnă, iar MATA furnizează informații importante legate de variabilitatea zi-noapte a valorilor TA și permite identificarea pattern-ului „non-dipper” (lipsa de scădere a TA cu > 10% față de valorile măsurate pe parcursul perioadei active) caracteristic pentru HTA secundară din SASO.
5. La toți pacienții hipertensivi este obligatorie explorarea afectării renale (ca organ țintă) prin determinarea următoarelor teste screening de bază:

creatinina serică, RFGe, raportul albumină/creatinină (RAC) urinară. Creșterea creatininei, scăderea RFGe și creșterea RAC prin alterarea permeabilității barierei glomerulare cu albuminurie indică nefropatia hipertensivă.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.E, 2.ABD, 3.BD, 4.B, 5.ADE, 6.BCD, 7.AC, 8.BD, 9.ABC, 10.BD

CAPITOLUL 9. STUDIU DE CAZ I: 1.B, 2.D, 3.B, 4.D, 5.A

STUDIU DE CAZ II:

1. Indicele gleznă-braț.
2. Mai mic de 0.4.
3. Ecografică Doppler poate arata stenoză critică/subocluzie și semnale Doppler foarte slabe distal de gleznă bilateral, mai accentuat de partea stângă.
4. Ischemie critică picior stâng cu gangrenă diabetică (urgență vasculară).
5. Angiografie standard de urgență pentru revascularizare. Fără revascularizare sau în cazul în care leziunea vasculară este depășită din punct de vedere al intervenției reparatorii, pacienta va avea nevoie de amputație (plus antibioterapie injectabilă și tratamentul de bază al angiopatiei diabetice).

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.A, 2.D, 3.B, 4.AC, 5.A, 6.D, 7.CE, 8.DE, 9.AE.

CAPITOLUL 10. STUDIU DE CAZ I: 1.C, 2.B, 3.E, 4.B, 5.B.

STUDIU DE CAZ II:

1. În timpul testului de efort apare supradenivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale anterioare, în special V3 și V4, modificări absente pe ECG de repaus.
2. Modificările ECG apărute la efort sugerează o ischemie miocardică de efort, posibil transmurală, localizată în teritoriul anterior.
3. Testul de efort trebuie oprit imediat, deoarece supradenivelarea segmentului ST reprezintă un criteriu major de oprire a testului, indicând ischemie miocardică semnificativă.
4. Apariția supradenivelării ST la efort este un semn de risc înalt, sugerând o stenoză coronariană severă sau un spasm coronarian, cu potențial de evenimente coronariene acute.
5. Sunt indicate investigații suplimentare precum coronarografia, CT coronarian sau teste imagistice de ischemie (ecocardiografie de stres, scintigrafie miocardică), pentru evaluarea anatomiei și severității bolii coronariene.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.D, 2.C, 3.D, 4.C, 5.E, 6.CE, 7.BE, 8.CE, 9.CE, 10.BD

CAPITOLUL 11. STUDIU DE CAZ I: 1.BCE, 2.B, 3.ACE, 4.B, 5.ACE.

STUDIU DE CAZ II:

1. Electrocardiograma arată un ritm neregulat, fără unde P vizibile, cu intervale RR variabile, sugestiv pentru fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid, care poate explica decompensarea acută a insuficienței cardiace.
2. Se solicită peptide natriuretice (BNP/NT-proBNP), troponine cardiace, hemoleucogramă, ionogramă, creatinină, teste hepatice, glicemie și TSH; la nevoie, gazometrie arterială și D-dimeri.
3. Da. Ecocardiografia transtoracică este utilă pentru confirmarea insuficienței cardiace acute și evaluarea funcției ventriculare, iar radiografia pulmonară pentru evidențierea congestiei pulmonare și excluderea patologiei pulmonare.

4. În caz de diagnostic incert, se indică dozarea peptidelor natriuretice (BNP, NT-proBNP sau MR-proANP), deoarece valorile normale exclud cu mare probabilitate insuficiența cardiacă acută.
5. hs-CRP evaluează inflamația cronică și riscul cardiovascular; valori crescute se asociază cu prognostic nefavorabil. Valori >10 mg/L sugerează inflamație acută și necesită repetarea testului.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.C, 2.C, 3.B, 4.A, 5.D, 6.E, 7.BCD, 8.BCE, 9.ABE, 10.ADE.

CAPITOLUL 12. STUDIU DE CAZ I: 1.D, 2.E, 3.B, 4.E, 5.B.

STUDIU DE CAZ II:

1. Cel mai probabil diagnostic este hiperparatiroidismul primar, o hiperfuncție autonomă a glandelor paratiroide determinată cel mai frecvent de adenomul paratiroidian (≈85% dintre cazuri) sau de hiperplazia difuză și cancerul glandelor paratiroide (15-20% dintre cazuri).
2. Hipersecreția de PTH determină hipercalcemie prin stimularea excesivă a osteoclastele (creșterea resorbției osoase și eliberarea calciului în lichidul extracelular), creșterea reabsorbției renale a calciului și activarea renală a vitaminei D (creșterea absorbției intestinale și a reabsorbției renale a calciului).
3. Hipersecreția de PTH determină hipofosfatemie prin scăderea reabsorbției renale a fosfatului și creșterea fosfaturiei.
4. În hipercalcemia severă (14 mg/dL în cazul dat), capacitatea tubulară maximă de reabsorbție a calciului este depășită și ca urmare apare hipercalcemia (450 mg/zi, peste normalul de 100–300 mg/zi).
5. Hipercalcemia cronică severă este responsabilă de manifestări renale (litiază renală, nefrocalcinoză), cardiace (scurtarea intervalului QT, tahicardie), digestive (ulcer gastric, pancreatită acută), neuro-psihiice (oboseală, depresie), iar hipersecreția de PTH este responsabilă de manifestări osoase (osteoporoză, fracturi pe os patologic).

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.A, 2.D, 3.D, 4.C, 5.BE, 6.ACE, 7.AC, 8.ABC, 9.AC, 10.BCE.

CAPITOLUL 13. STUDIU DE CAZ I: 1.E, 2.C, 3.A, 4.D, 5.C.

STUDIU DE CAZ II:

1. Cauza acestor manifestări este deficitul de hormoni tiroidieni (hipotiroidism), care determină scăderea metabolismului bazal (scăderea producției de căldură), infiltrat mixedematos al tegumentelor și al mucoaselor, tulburări trofice și încetinirea tranzitului intestinal.
2. TSH este crescut, iar FT4 este scăzut, ceea ce confirmă un hipotiroidism primar (tiroidian), apărut posttiroidectomie.
3. În hipotiroidism apar frecvent anemie normocromă/normocitară și hiperlipidemie cu hipercolesterolemie. La această pacientă, au fost evidențiate ambele modificări.
4. Apariția modificărilor ECG este sugestivă pentru un hipotiroidism (mixedem) sever (cord mixedematos) și cuprind bradicardie sinusală, traseu hipovoltat, alungirea intervalului PR (BAV gradul I), a complexului QRS și a intervalului QT, applatizarea / negativarea undei T.

VERIFICATI-VA CUNOSTINTELE: 1.AD, 2.D, 3.C, 4.DE, 5.E, 6.BDE, 7.C, 8.B, 9.ADE, 10.ADE

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826.
- 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.
- Deska Pagana K, Pagana TJ, Pagana Bullen TN. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests*. Elsevier, 7th Ed., 2021
- Dobreanu M. *Biochimie clinică. Implicații practice*. Ed. Medicală, Ed. a II-a, 2010.
- Dubin D. *Rapid Interpretation of EKG's*. Cover Pub Co, 6th Ed., 2000.
- Ferry D.R. *ECG in 10 Days*. McGrawHill Medical, 2nd Ed., 2013.
- Ginghină C. *Mic tratat de cardiologie*. Ed. Academiei, București, Ed. a II-a, 2017.
- 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.
- Huether SE, McCance KL, Brashers VL. *Understanding Pathophysiology*, Elsevier, 8th Ed., 2025.
- Laposata M. *Laposata's Laboratory Medicine. The Diagnostic of Disease in the Clinical Laboratory*. McGraw & Hill, 4th Ed., 2025
- Lee M. *Basic Skills in Interpretating Laboratory Data*. ASHP Publications, 7th Ed., 2022.
- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3538-3700.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018.
- Muntean MD, Borza C, Noveanu L, Aburel OM, Sturza A, Dănilă MD. *Fiziopatologie - Note de curs pentru studenții la Medicină vol.1*, Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2022.
- Muntean D, Noveanu L., Duicu, O., Sturza, A., Dănilă M. *Îndreptar practic de fiziopatologie clinică*. Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2016.
- Muntean D, Cristescu A. *Pathophysiology. A Practical Approach*. Ed. Orizonturi Universitare, Timișoara, 2006.
- Noveanu, L., Muntean, D., Duicu, O.M., Sturza, A. *Fiziopatologie aplicată. Îndreptar 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.
- Randall D, Booth J, Wile K. *Kumar and Clark's Clinical Medicine*, Elsevier, 11th Ed., 2025.
- Sturza A, Borza C, Muntean D, Duicu O, Noveanu L. *Fiziopatologie aplicată pentru asistentele medicale*, Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2016.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-3537.
- <https://www.synevo.ro>