



NOUTATEA MEDICALĂ

Anul XIX, Vol. 19, Nr. 2
ISSN 1223-6929

Revistă editată de Spitalul M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota“ București
Publicație acreditată C.M.R. și C.N.C.S.I.S.

EDITORIAL

- 5 Renașterea unui Spirit

ACTUALITĂȚI

- 7 Afectarea personalului medical în pandemia cu SARS-CoV-2
- 13 Diabetul zaharat și tulburarea cognitivă
- 24 Afecțiuni cutanate induse sau agravate de frig
- 33 Managementul actual al tumorilor laringiene
- 40 Comparison between flexible ureterorenoscopes - a literature review

PENTRU MEDICUL PRACTICIAN

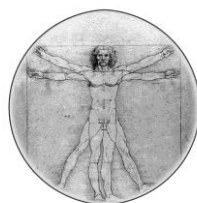
- 46 Implicațiile neurologice ale infecției cu virusul SARS-CoV-2
- 53 Impactul pandemiei Covid-19 asupra sănătății mentale
- 59 Chirurgia laparoscopică în timpul pandemiei Covid-19

PREZENTARE DE CAZ

- 65 Abordarea multidisciplinară a sindromului inflamator la pacientul cu comorbidități multiple

SERIE NOUĂ

DECEMBRIE 2020



REVISTA
Noutatea Medicală

Anul XIX Vol. 19 Nr. 2

Senior editor:

Dorel Săndesc

Redactor-șef:

Dana-Mirela Coș

Redactor-șef adjunct:

Alexandru Rogobete

Colegiul de redacție:

Alexandru Aungurenci

Cătălin Guran

Claudia Mahu

Alexandru Nicolaescu

Ion Rovinaru

Secretar tehnic:

Petruța Vinarschi-Ruști

Comitetul editorial:

Teodor Bădescu

Cătălin Belinski

Dana Opreș-Belinski

Laurențiu Belușică

Șerban Berteșteanu

Șerban-Ion Bubenek

Nicolae Calomfirescu

Dan Corneci

Mihai Marius Dan

Dinu Dragomir

Ilie Dumitru

Ruxandra-Maria Ionescu

Florentina Ioniță-Radu

Cristian-Radu Jecan

Dan Longrois (Franța)

Alida Moise

Minerva Muraru

Luminița Rotaru

Dana Rodica Tomescu

Revistă editată de **Spitalul de Urgență M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota”**

în colaborare cu:

Fundația „Prof. Dr. Dimitrie Gerota”
Societatea Română de Anestezie și Terapie Intensivă

DECEMBRIE 2020

Nota redacției

Redacția își rezervă dreptul de a accepta sau refuza publicarea unui material, fără obligația de a motiva decizia adoptată în acest sens. Vor fi acceptate spre publicare numai materialele care întrunesc condițiile de editare (vezi ultima pagină). Materialele trimise redacției nu se vor restitui, indiferent dacă au fost sau nu publicate.

Reproducerea ulterioară (parțială sau în totalitate) a unor materiale apărute în revistă nu este posibilă decât cu acordul scris al redactorului-șef.

Adresa redacției

Spitalul de Urgență M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” – Str. Vasile V. Stroescu nr. 29-31, etajul 5, sector 2, București

Tel.: 0213037080 – int.: 28026

Fax: 021/2522829

Email: danalengyel@yahoo.com

Apariție trimestrială

ISSN 1223-6929

SUMAR

EDITORIAL

5 **Renașterea unui Spirit**

Teodor Bădescu

ACTUALITĂȚI

7 **Afectarea personalului medical în pandemia cu SARS-CoV-2**

Alida Moise

13 **Diabetul zaharat și tulburarea cognitivă**

Roxana Mitulescu

24 **Afecțiuni cutanate induse sau agravate de frig**

Rodica Badea

33 **Managementul actual al tumorilor laringiene**

Luminița Agachi, A. Nicolaescu

40 **Comparison between flexible ureterorenoscopes – a literature review**

M. I. Păvălean, A. Aungurenci, A. Rădulescu, C. Neicuțescu, C. Belinski, V. Mădan

PENTRU MEDICUL PRACTICIAN

46 **Implicațiile neurologice ale infecției cu virusul SARS-CoV-2**

Roxana-Elena Popovici, Ioana Gabriela Ciucu

53 **Impactul pandemiei Covid-19 asupra sănătății mentale**

Anamaria Vasilache, Ramona Constantin, Mihaela Marin

59 **Chirurgia laparoscopică în timpul pandemiei Covid-19**

Roni Gherghinoiu, R. Munteanu, P. Cârstea, Manuela Iancu, A. Sfetcu, Elena Enciu

PREZENTARE DE CAZ

65 **Abordarea multidisciplinară a sindromului inflamator la pacientul cu comorbidități multiple**

Marilena Stanciu, Camelia Spirea

CONTENTS

EDITORIAL

- 5 **The rebirth of a Spirit**

Teodor Bădescu

ACTUALITIES

- 7 **Affecting the medical staff in the SARS-CoV-2 pandemic**

Alida Moise

- 13 **Diabetes mellitus and cognitive disorders**

Roxana Mitulescu

- 24 **Skin conditions induced or aggravated by eggs**

Rodica Badea

- 33 **Modern management of laryngeal tumours**

Luminița Agachi, A. Nicolaescu

- 40 **Comparison between flexible ureterorenoscopes – a literature review**

M. I. Păvălean, A. Aungurenci, A. Rădulescu, C. Neicuțescu, C. Belinski, V. Mădan

FOR PHYSICIAN

- 46 **Neurological involvement of the SARS-CoV-2 virus infection**

Roxana-Elena Popovici, Ioana Gabriela Ciucu

- 53 **The impact of the Covid-19 pandemic on mental health**

Anamaria Vasilache, Ramona Constantin, Mihaela Marin

- 59 **Laparoscopic surgery during the Covid-19 pandemic**

Roni Gherghinoiu, R. Munteanu, P. Cârstea, Manuela Iancu, A. Sfetcu, Elena Enciu

CASE REPORT

- 65 **Multidisciplinary approach to the inflammatory syndrome in a patient with multiple comorbidities**

Marilena Stanciu, Camelia Spirea

Renașterea unui Spirit

Se spune că „ceea ce nu te doboară, te întărește!” Așa s-a întâmplat și cu minunații mei colegi, cadre medicale și nu numai, din Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” din capitală. Au fost nevoiți să înfrunte o mare încercare la debutul pandemiei de Covid-19, pentru ca să-și reafirme adevărata lor valoare, atât profesională, cât mai ales umană, valoare ce definește „Spiritul Gerota”, prezent încă de la înființarea sanatoriului de către ilustrul profesor și promovat, din generație în generație, până în zilele noastre.

Marele profesor Dimitrie Gerota, anatomist și chirurg desăvârșit, a fost în același timp și un mare filantrop al începutului de secol XX, un OM generos care s-a gândit în permanență la semenii săi, în Sanatoriul Gerota fiind operați și oameni sărmani, fără posibilități materiale; totodată el a susținut financiar și reale talente, cum ar fi marele sculptor Constantin Brâncuși, la începutul carierei sale.

Generozitatea, empatia față de semeni și dedicația profesională sunt principalele atribute ale profesiei de medic, în opinia mea, cea mai frumoasă și nobile profesie, calități dovedite din plin de generații de medici renumiți, care și în vremurile tulburi ale dictaturii comuniste, dar și în perioada post-decembristă au susținut atât un nivel performant al actului medical, cât și renumele spitalului. Dintre aceștia, merită remarcați marele chirurg Oreste Alexiu, promotor al „vagotomiei tronculare selective” în tratamentul chirurgical al ulcerului gastro-duodenal, medicii Ovidiu Oprian și Gheorghe

Stoicescu, adevărați titani ai medicinei interne și enciclopedii vii ale culturii universale (istorie, artă, pictură, muzică), oameni pe care efectiv nu te săturai să-i asculți, mai ales când se apucau să dezbătă, împreună, anumite cazuri clinice sau orice alte teme, chirurgul urolog Nicolae Mărășescu, care în anii '80 efectua intervenții urologice de mare finețe – pieloplastii sau reconstrucții de uretră, chirurgii Alexandru Popescu (fost Comandant al spitalului înainte de 1989) și Ștefan David, care nu se temeau să opereze cazuri grave, cancere avansate, pancreatite necrozante ș.a., salvând efectiv numeroase vieți.

A urmat perioada postdecembristă, în care portdrapelul acestui spirit a fost, indubitabil, emblematicul medic Constantin Chira, fondatorul și Președintele Fundației „Prof. Dr. Dimitrie Gerota”, reputat gastroenterolog și „părintele” endoscopiei digestive în cadrul spitalului, personalitate evocată pe deplin în primul număr al revistei de către fostul șef al Direcției Medicale a M.A.I., g-ral (r) dr. Mihai Marius Dan.

Contemporani cu acesta au fost însă și alți medici care, prin activitatea lor, atât medicală, cât și publicistică, au făcut ca (re)numele Spitalului Gerota să fie mereu prezent la mai toate manifestările medicale, atât în țară, cât și peste hotare, prin participări active la principalele congrese și conferințe, în toate specialitățile, comunicări de lucrări și articole medicale în reviste prestigioase sau publicarea unor monografii de referință în edituri de renume, cum ar fi Editura Medicală.

„Flacăra vie” a tuturor acestor activități a fost Revista „Noutatea Medicală”, cu apariție trimestrială, timp de aproape 13 ani, în care au publicat articole și comunicări medicale atât medicii Spitalului, cât și renumiți profesori și lideri de opinie din toate specialitățile. Nu pot să nu amintesc, din această perioadă, nume marcante ale școlii medicale românești, cum ar fi dr. Nicolae Calomfirescu, reputat chirurg urolog și lider de opinie în această specialitate, chirurgii Constantin Popa și Dumitru Lăcătușu, promotori ai unei chirurgii performante și de înaltă dificultate, inclusiv laparoscopice,

precum și mulți alți colegi mai tineri (îmi cer iertare pentru că spațiul nu-mi permite să-i menționez pe toți), printre care se află și cei care au făcut posibilă renașterea acestui Spirit, de neobosit luptător pentru salvarea de vieți, dar și de promotor al adevăratelor valori și subtilități ale profesiei de medic.

Închei prin a mulțumi actualei echipe manageriale și redacției revistei pentru oportunitatea de a scrie aceste rânduri și le doresc succes în continuare, pe toate planurile!

Dr. Teodor BĂDESCU

Afectarea personalului medical în pandemia cu SARS-CoV-2

Alida MOISE*

Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București

Affecting the medical staff in the SARS-CoV-2 pandemic

Health care workers are a professional category that is very exposed to the risk of illness, they are permanently affected by varying factors that can change their health or safety, among them, biological factors are not to be neglected. In the case of respiratory tract infections, the vulnerability of medical staff is particularly high. There is data that revealed an increased prevalence and incidence of SARS-CoV2 infections among employees in the medical system, especially during the initial period of the pandemic.

In the “Prof. Dr. Dimitrie Gerota” Emergency Hospital, until December 31, 2020, 93 employees became ill (56 in the initial period March-April 2020), ie 26.95% of the staff, predominantly in the medical sector. The average age of the positive people was 46.52 years, with 69.89% women; the percentage of hospitalization was 58% with 5.37% moderate-severe cases, without deaths.

Medical staff during this period faced in addition to the risk of exposure to a biological factor, with unknown stressors: fear for life and family, family separation, reduced contact with colleagues or friends, physical exhaustion, sometimes stigma or direct contact with suffering, for those particularly affected by the epidemic

Keywords: medical staff, pandemic, risk of illness, SARS-CoV-2, vulnerability

REZUMAT. Angajații din domeniul medical sunt o categorie profesională foarte expusă riscului de îmbolnăvire, permanent fiind afectați de un complex variabil de factori ce le poate modifica starea de sănătate sau siguranța, factorii biologici fiind importanți.

În cazul infecțiilor de tract respirator, vulnerabilitatea cadrelor medicale este în mod deosebit crescută. Există date despre prevalența și incidența crescută a infecției cu SARS-CoV-2 în rândurile angajaților din sistemul medical.

În Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota”, până la data de 31 decembrie 2020, s-au îmbolnăvit 93 de angajați (56 în perioada martie-aprilie 2020), adică 26,95% din cadrele medicale

și nemedicale, predominant însă din sectorul medical. Vârsta medie a persoanelor confirmate pozitiv a fost de 46,52 ani, cu 69,89% femei; procentul de internare a fost unul mare, 58% cu 5,37% cazuri moderat-severe, fără decese.

Personalul medical în această perioadă s-a confruntat, pe lângă riscul expunerii la un factor biologic, cu factori stresanți necunoscuți: temerea pentru viața proprie și a familiei, separarea de familie, reducerea contactelor cu colegii sau prietenii, epuizarea fizică, uneori stigmatizarea sau contactul direct cu suferința celor afectați într-un mod particular de epidemie.

Cuvinte-cheie: pandemie, personal medical, risc de îmbolnăvire, SARS-CoV-2, vulnerabilitate

* **Autor corespondent:** Alida Moise – medic primar A.T.I.
Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București
Str. Vasile Vasilevici Stroescu, nr. 29-31, Sector 2
E-mail: alidamoise@gmail.com, Tel.: 021/3037080 int.: 28000

Angajații din domeniul medical sunt o categorie profesională foarte expusă riscului de îmbolnăvire, poate cea mai expusă, mai expusă chiar decât minerii sau muncitorii din construcții, conform *The World Health Report – Working Together for Health*. Permanent, pot fi afectați de un complex variabil de factori ce le pot modifica starea de sănătate sau siguranța, dintre aceștia, factorii biologici nefiind de neglijat. Astfel, 40% dintre cazurile de hepatită B, 40% de hepatită C și 4.4% dintre cele de HIV la angajații din domeniul medical sunt cazuri determinate de accidente prin expunere (cel mai frecvent înțepături), teoretic cazuri ce puteau fi prevenite. Mai mult, încă foarte mulți angajați din domeniul medical sunt neimunizați pentru hepatita B. În acest context, hotărârile guvernelor din întreaga lume, de a imuniza împotriva SARS-CoV-2 personalul medical cu prioritate, sunt lăudabile și se înscriu în deviza *The way forward is no longer “Physician heal thyself”* but “Physician protect thyself.” [1,2]

În acest an, Ziua Siguranței Pacientului a devenit, la inițiativa OMS, *World Day for Safety and Health at Work 2020*, temele abordate fiind expunerea la agenții patogeni infecțioși (în special SARS-CoV-2), program prelungit de muncă, în condiții improprie (echipamentele de protecție), stresul, oboseala, *burnout*-ul profesional, agresiunea psihică sau fizică, în ideea că un cadru medical sănătos, cu o stare fizică și psihică bună, poate asigura sănătatea și siguranța pacientului pe care îl îngrijește. [3]

Premise

În cazul infecțiilor de tract respirator, vulnerabilitatea cadrelor medicale este în mod deosebit crescută. Astfel, analizând infecțiile cu SARS, H5/N1 sau H1/H1, s-a constatat că numărul de angajați din domeniul medical afectați este mare: în 2007, pentru SARS, din cei 8.096 pacienți diagnosticați, 21% au fost cadre medicale

și, ca o ironie a sortii, dr. Urbani, cel care a atras atenția asupra noii afecțiuni numită SARS, la rândul său a murit tot de SARS, contaminându-se de la un pacient pe care-l îngrijea. Pentru anumite zone de pe glob, afectarea personalului medical depășește 50%, astfel, tot pentru SARS, 62% dintre cadrele medicale din Hong Kong și 51% din Toronto au fost afectate. [4]

La nivelul Uniunii Europene, pentru managementul sănătății și siguranței ocupaționale, s-a propus adoptarea Directivei UE 2020/739 a Comisiei Europene, care modifică Directiva 2000/54 ce face referire la agenții biologici pentru care riscul de infectare a fost evaluat și care pot fi considerați noxe ale locului de muncă, generatoare de boli infecțioase profesionale cu declarare obligatorie și include SARS-CoV-2 în grupa 3 de risc pentru agenții biologici. Această modificare a legislației europene a impus actualizarea legislațiilor naționale, inclusiv a celei din România, cu privire la infecția cu virusul SARS-CoV-2 ca agent biologic determinant al unei boli profesionale. De asemenea, *International Labour Organization (ILO)* a revizuit Lista bolilor ocupaționale pentru Siguranța Socială. [5]

Adoptarea acestei decizii a fost susținută de o serie de date care au relevat o prevalență și o incidență crescută a infecției cu SARS-CoV-2 în rândurile angajaților din sistemul medical, mai ales în perioada inițială a pandemiei. În lume, sunt raportate procente diferite de cadre medicale afectate de SARS-CoV-2, în diverse momente ale pandemiei, care oscilează între 5% și 22% în SUA pe parcursul anului 2020, dar și între diferite țări și momente: 6% Brazilia, 20% Spania, 33% Olanda sau Scoția. În Olanda, de exemplu, infecția cu SARS-CoV-2 a fost a doua cea mai frecventă cauză de îmbolnăvire ocupațională raportată, după bolile mintale (42%), în perioada martie-septembrie 2020. [6-10]

Have You Been Diagnosed With COVID-19?



Figura nr. 1. WHO, may, 2020

În UK și SUA s-a desfășurat un studiu prospectiv, observațional în comunitate, care a utilizat raportarea prin intermediul smartphonului a simptomelor de Covid-19. Au răspuns 2.035.395 de persoane, dintre care 99.795 (4,8%) lucrători din domeniul medical, care au avut un risc crescut de raportare a simptomelor de Covid-19. [6]

Tot în SUA, s-a atins un maxim în iulie 2020, când 22% din cazurile raportate la CDC în perioada februarie-iulie 2020 erau lucrători în domeniul medical. Interesant este că 79% dintre aceste cazuri au afectat femeile, mai mult de jumătate (57%), cu vârsta cuprinsă între 16-44 de ani, în condițiile în care în specialitățile medicale cele mai afectate, adică specialitățile în care se produc aerosoli – terapia intensivă, medicina de urgență, bolile infecțioase, femeile sunt prezente într-un procent mai mic de 40%. De asemenea, trebuie remarcată vârsta pacientelor, majoritatea hormonal active, adică, teoretic, mai protejate împotriva agresiunii septice, dar care, totuși au fost mai frecvent afectate. [7,11]

Percentage of Female Physicians by Specialty

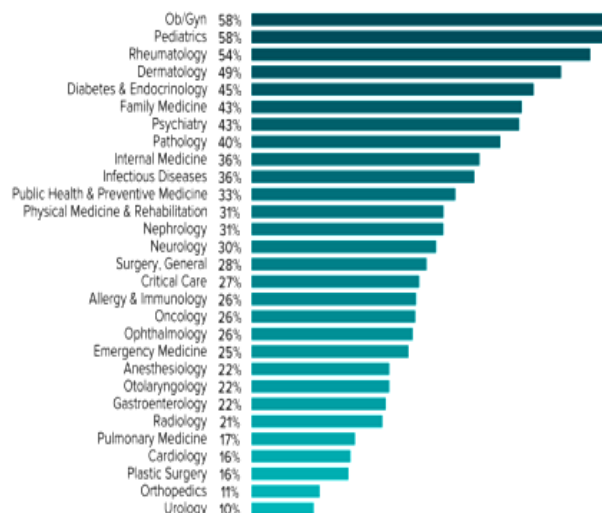


Figura nr. 2. Procentul de femei medic în diverse specialități medicale

Conform protocolului de tratament din SUA, 92% din cazurile diagnosticate în studiul amintit au fost nespitalizate și doar 8% spitalizate, dintre cele spitalizate, 5% au fost tratate la terapie intensivă. Cel mai frecvent au fost diagnosticate asistentele medicale – 67%. Decesele înregistrate au fost aproximativ 1% din totalul cadrelor medicale bolnave. Cazurile cu evoluție fatală sunt mai frecvente la bărbați – 38% vs 22%, la persoane mai în vârstă (vârsta medie 62 de ani față de 40 de ani), asiatici (20% vs 9%), negri (32% vs 25%). De asemenea, cazurile cu evoluție fatală au una sau mai multe comorbidități (92% aveau comorbidități, față de 41% cazuri cu comorbidități cu evoluție ușoară); cele mai frecvente afecțiuni fiind cele cardiovasculare (61%) și diabetul zaharat (52%). [7]

Situația este asemănătoare și în Europa. Astfel, în Scoția, după ce s-au analizat 158.445 de angajați în domeniul sănătății și 229.905 membri de familie, s-a constatat că 17,2% din admisile de Covid-19 pozitivi erau angajați din sistemul de sănătate sau membri ai familiilor lor. 78,7% dintre pozitivii angajați în sistemul de sănătate identificați au fost femei, față de 38,4% femei confirmate pozitiv dintre membrii familiilor primilor. [10]

Într-un studiu de seroprevalență desfășurat în Danemarca, în aprilie 2020, 98,28% din angajații din domeniul medical au fost testați și comparați cu donatorii de sânge, de asemenea testați. Astfel, 4,04% din personalul medical au fost confirmați pozitiv, față de 3,04% în rândul donatorilor de sânge. Este unul din puținele studii care a identificat un număr mai mare de bărbați pozitivi – 5,45% față de 3,66% femei. După testare, s-a constatat că 53,5% dintre cei pozitivi aveau și simptome atribuibile infecției cu SARS-CoV-2, pierderea gustului și mirosului fiind frecvent întâlnită.^[12]

Prezentarea situației din spitalul nostru

În România, în iulie 2020, din 3.197 angajați în sistemul medical, internați pentru forme diverse de Covid-19, 1.862 erau din rândul cadrelor medicale și 1.335 din rândul personalului auxiliar, totalizând, prin raportare la populația generală, 12,8%. În următoarele luni, deși numărul a crescut, procentul nu a mai fost depășit.

În Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota”, până la data de 31 decembrie 2020 s-au îmbolnăvit 93 de angajați, dintre aceștia, 56 fiind pozitivi în perioada inițială, martie-aprilie 2020. Procentul celor afectați în spitalul nostru este relativ mare, justificat de situația atipică determinată de carantina prin care a trecut unitatea în luna martie. Astfel, în Spitalul Gerota, în perioada martie-decembrie 2020, au fost identificate pozitive pentru SARS-CoV-2 93 de persoane din 345 angajați, adică 26,95% din cadrele medicale și nemedicale fiind bolnave.

Împărțirea pe sectorul medical și nemedical se face respectând structura de personal a spitalului, conform tabelului, predominând personalului medical. Dacă raportarea se face la categoria de încadrare, se observă că în rândul personalului de suport procentul este mai mare față de cel medical (30,30% vs 26,16%), probabil din cauza faptului că în perioada de carantinare angajații din

Angajați	345 (100%)		93 (26,95%) confirmați pozitivi	
Sector Medical	Total	279 80,86%	Total	73
				78,5% angajați
				26,16% cadre medicale
	asistente	151 54,12%	asistente	34 47%
	infirmiere	75 26,88	infirmiere	9 12,1%
	medici	53 18,99%	medici	30 40,9%
Sector Suport	66 19,13%		20	
			21,5% angajați	
			30,3% personal suport	

Tabelul nr. I. Cazurile de SARS-CoV-2 pozitive în rândul angajaților din Spitalul Gerota

sistemul de suport au fost cazați în aceleași zone din spital cu personalul medical, precum și înrudirea multora cu cadrele medicale.

Vârsta medie a persoanelor confirmate pozitiv a fost de 46,52 ani, colectivul medical, dar și nemedical fiind relativ tânăr, totuși cu o vârstă mai mare decât media din lume. Interesant este și că procentul celor până în 45 de ani este mai mic. Situația este una artificială, determinată de rămânerea în carantina inițială a șefilor de secție și compartimente, persoane mature profesional, în general cu vârsta peste 45 de ani.

În spitalul nostru, angajatele de sex feminin sunt bine reprezentate – 81,16%, ceea ce justifică într-un fel procentul important de cadre medicale de sex feminin afectate – 65 de persoane, adică 69,89% din personalul medical și nemedical, confirmat pozitiv. Toate cazurile inițiale au fost internate, conform protocolului de supraveghere a bolii existent la acel moment în România, astfel procentul de internare în spital pentru întreg grupul de angajați confirmați este de 58%.

De asemenea, au fost 4 forme moderat-severe și un caz critic, deci comparativ cu alte studii, evoluția cazurilor noastre fiind mai bună și neînregistrându-se niciun deces, adică 5,37% cazuri moderat-severe, un procent mai mic decât cel mondial. În rândul celor confirmați pozitivi din angajații în spital, comorbiditățile au fost foarte puține.

În această perioadă de pandemie, afectarea statusului emoțional al personalului medical, precum și al populației, în general, a fost importantă, dar din păcate puțin studiată. Astfel, în SUA s-a desfășurat o cercetare care

a demonstrat creșterea afectării statusului emoțional și scăderea stării de bine atât la personalul medical, cât și nemedical, creșterea prevalenței depresiei, anxietății, insomniilor sau a *burnout*-ului la toți angajații unui centru medical academic, indiferent dacă au avut sau nu contact cu pacienții Covid-19. În general, tulburările emoționale au fost observate atât la persoanele bolnave, cât și la cele sănătoase.^[13,14] Personalul medical, în această perioadă, s-a confruntat, pe lângă riscul expunerii la un factor biologic, cu factori stresanți necunoscuți: temerea pentru viața proprie și a familiei, separarea de familie, reducerea contactelor cu colegii sau prietenii, epuizarea fizică, uneori stigmatizarea sau contactul direct cu suferința celor afectați într-un mod particular de epidemie. Pe lângă efectele imediate, mai mult sau mai puțin vizibile, se vor dezvolta și tulburări de stres posttraumatic cu valențe atipice care vor influența acordarea asistenței medicale în anii următori. Este de așteptat ca și comportamentul populației generale să se modifice în legătură cu asistența medicală, cu repercusiuni pe starea de sănătate generală.

Concluzie

Viața noastră este extrem de firavă și poate fi influențată într-un timp foarte scurt de persoane sau factori exteriori pe care nu-i putem controla. Pandemia a demonstrat că oricine poate fi afectat de o formă variată de boală, că șansele de supraviețuire nu depind întotdeauna de noi. Toți ar trebui să contribuim la dezvoltarea unor programe care să reducă efectele pandemiei asupra personalului medical și a populației în general.

„Ce-i viața, dacă nu umbra unui vis care fuge?”

Umberto Eco

BIBLIOGRAFIE

1. Joseph B., Joseph M. The health of the healthcare workers. *Indian J Occup Environ Med.* 2016;20(2):71-72. doi:10.4103/0019-5278.197518.
2. The World Health Report – Working Together for Health.
3. www.who.int
4. Nienhaus A., Kesavachandran C., Dana Wendeler, Haamann F. and Madeleine Dulon. Infectious diseases in healthcare workers – an analysis of the standardised data set of a German compensation board. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology.* 2012.
5. ww1.issa.int
6. Nguyen L.H., Drew D., Graham M., Joshi A., Guo C.G., Ma W. et al. Risk of Covid-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *The Lancet:*2020;5:475-483.
7. Michelle M. Hughes and al. Characteristics of Health Care Personnel With Covid-19 – United States, February 12–July 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2020;69(38):1364-1368.
8. Emily S. Barrett et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers in New Jersey, at the onset of the U.S. Covid-19 pandemic. *BMC Infectious Diseases.* 2020; 20:853.
9. Henk F. van der Molen, Sanja Kezic, Steven Visser, Gerda de Groene, Jaap Maas, Astrid de Wind, Sietske Tamminga. Occupational Covid-19: what can be learned from notifications of occupational diseases? *Occup Environ Med Month 2020 Vol 0 No 0.*
10. Shah, Anoop S.V. et al. “Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study.” *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 371 m3582. 28 Oct. 2020.
11. Xu, Jinghong; Tong, Li; Yao, Jiyong; Guo, Zill; Lui, Ka Yin; Hu, XiaoGuang; Cao, Lu; Zhu, Yanping; Huang, Fa; Guan, Xiangdong; Cai, Changjie. Association of Sex With Clinical Outcome in Critically Ill Sepsis Patients: A Retrospective Analysis of the Large Clinical Database MIMIC-III. *SHOCK:*2019;52(2):146-151.
12. Kasper Iversen et al. Risk of Covid-19 in health-care workers in Denmark: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases:*2020; 20(12):1401-1408.
13. Bradley A. Evanoff, Jaime R. Strickland, Ann Marie Dale, Lisa Hayibor, Emily Page, Jennifer G. Duncan, Thomas Kannampallil, Diana L. Gray. Work-Related and Personal Factors Associated With Mental Well-Being During the Covid-19 Response: Survey of Health Care and Other Workers. *J Med Internet Res.* 2020 Aug; 22(8): e21366. Published online 2020 Aug 25. doi: 10.2196/21366
14. Alessandra Babore, Lucia Lombardi, Maria Luisa Viceconti, Silvia Pignataro, Valentina Marino, Monia Crudele, Carla Candelori, Sonia Monique Bramanti, Carmen Trumello. Psychological effects of the Covid-2019 pandemic: Perceived stress and coping strategies among healthcare professionals. *Psychiatry Res.* 2020 Nov; 293: 113366. Published online 2020 Aug 3. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113366.

Diabetul zaharat și tulburarea cognitivă

Roxana MITULESCU*

Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București

Diabetes mellitus and cognitive disorders

Diabetes is frequently associated with cognitive impairment, but the main underlying mechanisms are not fully elucidated. Both, type 1 and type 2 diabetes mellitus, have been associated with abnormal structural and functional brain imaging at MRI scan. Although the pathophysiology of cognitive impairment is multifactorial, there is stronger evidence that poor glycemic control resulting in hypoglycemia or hyperglycemia leads to cognitive impairment among diabetic patients. Several other mechanisms also seem to be involved in cognitive dysfunction. The pathophysiology includes defects in insulin signaling, endothelial dysfunction, neuroinflammatory pathways, mitochondrial metabolism, the Tau signaling etc.

The good news is that some studies are suggesting that antidiabetic therapies could help to prevent cognitive dysfunction. Cognitive dysfunction is an associated condition to diabetes and requires further study.

Keywords: cognitive impairment, poor glycemic control, Type 1 diabetes, Tipe 2 diabetes

REZUMAT. Diabetul zaharat este frecvent asociat cu tulburarea cognitivă, dar mecanismele de bază nu sunt complet elucidate. Atât diabetul zaharat tip 1, cât și diabetul zaharat tip 2 au fost asociate cu modificări structurale și funcționale la examinările RMN. Deși fiziopatologia disfuncției cognitive este multifactorială, există dovezi clare că un control glicemic precar, constând în hiperglicemie sau hipoglicemie, conduce spre deteriorare cognitivă la pacienții cu diabet zaharat. Există și alte mecanisme implicate în dezvoltarea disfuncției cognitive.

Fiziopatologia include defecte în calea de transducție a insulinei, disfuncție endotelială, căi de neuroinflamație, metabolism mitochondrial, calea de transducție Tau etc.

Vestea bună este că anumite studii sugerează că medicația antidiabetică ar putea preveni afectarea cognitivă. Disfuncția cognitivă este o afecțiune asociată diabetului zaharat și necesită studii suplimentare.

Cuvinte-cheie: control glicemic precar, diabet zaharat tip 1, diabet zaharat tip 2, disfuncție cognitivă

* **Autor corespondent:** Dr. Roxana Mitulescu, medic specialist diabet zaharat, nutriție și boli metabolice Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București – Secția Medicină Internă
Str. Vasile Vasilevici Stroescu nr. 29-31, Sector 2
E-mail: roxana.mitulescu@gmail.com; Tel: +4 021 3037080 – int. 28148

Populația, la nivel global, este într-un continuu proces de îmbătrânire. Totodată, asocierea între vârsta înaintată și bolile neurodegenerative este în creștere. Diabetul zaharat, de asemenea, reprezintă o afecțiune cronică, a cărei prevalență se situează pe o pantă ascendentă. La momentul actual, 463 milioane de adulți (29-79 ani) sunt diagnosticați cu diabet zaharat și se prevede ca până în anul 2045 cifrele să crească la 700 milioane.^[1] Există studii ce indică faptul că diabetul, atât cel de tip 2, cât și diabetul zaharat tip 1, predispune la apariția declinului cognitiv, conducând chiar spre demență la modelele animale, dar și la cele umane.^[2] Totuși, evidențele arată o asociere mai puțin puternică între demență și diabetul zaharat de tip 1 decât cu diabetul zaharat de tip 2, acesta din urmă fiind asociat cu un risc cu 50% mai mare de dezvoltare a tulburării cognitive^[3] și a deficitului de atenție, al afectării vitezei de reacție, funcției de execuție și memoriei verbale.^[4,5,6]

Demența reprezintă o afecțiune care poate impacta, într-o măsură mai mică sau mai mare, activitățile zilnice și comportamentele legate de îngrijirea personală, constituind o provocare pentru pacienți, cariera acestora și societate. Nivelul crescut al valorilor glicemice pare să afecteze funcționarea în parametri fiziologici a creierului, promovând de asemenea sinteza de sorbitol, compus ce cauzează degenerare nervoasă și vasculară.^[7] În plus, stresul oxidativ, afectarea microvasculară, inflamația și dislipidemia reprezintă mediatorii-cheie^[8] ai procesului de afectare neurologică.

Afectarea cognitivă ușoară

Afectarea cognitivă ușoară, denumită și stadiu de predemență, este asociată cu un risc crescut de progresie spre demență și reprezintă un semnal de alarmă important. Este caracterizată de simptome de afectare a memoriei, fără un efect important asupra activității zilnice a pacientului.^[9] Riscul persoanelor cu diabet zaharat este de 1,5 ori mai mare de a dezvolta deficit cognitiv ușor și odată cu acesta, de a progresa spre stadiul

de demență. Multe din domeniile cognitive sunt afectate de diabetul zaharat tip 2. Deteriorarea cognitivă ușoară poate duce la o scădere a capacității de memorare, afectarea limbajului, a funcțiilor de execuție, a gândirii abstracte, a memoriei verbale și a vitezei de procesare a informațiilor.^[10]

Demența și Boala Alzheimer

Demența este asociată cu o scădere a capacității de memorare, comunicare și justificare. Există mai multe forme de demență (*Tabelul 1*). Boala Alzheimer cu debut tardiv reprezintă până la 70-90% din toate cazurile de demență. Există un risc cu 50-100% mai mare la pacienții cu diabet zaharat tip 2 de a dezvolta Boala Alzheimer cu debut tardiv sau demență vasculară. Aceasta poate fi legată specific de controlul glicemic deficitar, regiunile din creier responsabile pentru afectarea din această afecțiune fiind bogate, în mod particular, în receptori insuliniici.^[11] De asemenea, poate fi observată o creștere a depozitelor proteice la nivel cerebral și la nivel pancreatic, ceea ce reprezintă o caracteristică comună a diabetului zaharat tip 2 și a Bolii Alzheimer cu debut tardiv.^[12] Imagistica cerebrală reprezintă calea principală pentru elucidarea patogenezei deficitului cognitiv la pacienții cu diabet zaharat. Sunt raportate atât leziuni focale, cât și generale la nivel cerebral.^[13]

Prevalența	Tipul
Cea mai frecventă formă	Boala Alzheimer cu debut tardiv
A doua cea mai frecventă formă	Demența vasculară
Demența mixtă	Combinăție a primelor două forme
Forme rare	Demența frontotemporală Demența cu corpi Lewy

Tabelul nr. 1. Tipuri de demență ^[1]

În ceea ce privește patogeneza în diabetul zaharat tip 1, au fost observate modificări la nivel structural cerebral. Unul din studii a arătat că densitatea materiei cenușii la pacienții cu diabet zaharat tip 1 a fost mai mică decât cea a grupului de control și aceste modificări au fost corelate cu episoadele hipoglicemice severe și nivelul crescut al HbA1c. Măsurătorile au fost realizate prin morfometria pe bază de voxel – o cunoscută tehnică RMN cantitativă.^[14,15] Direcția difuziei apei intracelulare este determinată folosind imagistica tensorului de difuzie (DTI), care reprezintă un index de evaluare a integrității materiei albe.^[14] DTI a demonstrat, în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1, modificări microstructurale, mai ales în zona fibrelor Gratiolet și la nivelul *corona radiata*. Aceasta ar putea reprezenta cauza fiziopatologică a încetirii procesului de gândire la pacienții cu diabet zaharat tip 1, fiind principala modificare cognitivă.^[15]

Între diabetul zaharat tip 2 și lacunarismul cerebral se cunoaște existența unei legături clare. Asocierea între leziunile materiei albe și diabetul zaharat tip 2 sunt mai puțin dovedite.^[16] A mai fost raportată atrofia hipocampică ca și modificare neuroimagică caracteristică în această afecțiune^[17], dar cercetări recente, ce au analizat datele din două studii de cohortă și două studii caz-control, au concluzionat că participării nu au avut ca și caracteristică comună atrofia hipocampică. Ceea ce a fost observat în schimb, a fost gradul crescut de atrofie cerebrală, în comparație cu lotul control.^[18]

Fiziopatologia disfuncției cognitive în diabetul zaharat

Deteriorarea cognitivă reprezintă o afecțiune de etiologie plurifactorială și cu fiziopatologie complexă. Examinările histopatologice rezultate din autopsiile pacienților ce au suferit de Boala Alzheimer au arătat prezența plăcilor senile, degenerescență neurofibri-

lară și pierdere de neuroni. De asemenea, se observă o asociere cu scăderea numărului de sinapse, stresul oxidativ și deficiențe la nivel mitocondrial, răspuns inflamator, modificări hormonale etc. Câteva dintre cele mai importante mecanisme sunt citate mai jos:

Insulinorezistența

Date din studii experimentale pe rozătoare demonstrează similarități între anomaliile apărute la nivelul căilor de semnalizare de la nivel cerebral și sistemic, sugerând legătura între modificările metabolice și cerebrale din diabetul zaharat. În ceea ce privește insulinorezistența, pare să contribuie la apariția plăcilor de amiloid, prin scăderea eliminării amiloidului Beta și hiperfosforilarea proteinei Tau – demonstrată la șoarecii injectați cu streptozotocina, ce prezintă insulinopenie majoră, respectiv diabet.^[19-23] Injectarea insulinei la nivel hipocampic la șoareci le-a crescut abilitatea de învățare, dar nu și la rozătoarele cunoscute cu diabet zaharat.^[24,25] Se pare că medicația antidiabetică, ce îmbunătățește insulinemia și insulino-sensibilitatea, ar reduce nivelurile de amiloid Beta și hiperfosforilarea Tau la nivel cerebral.^[26]

Disfuncția endotelială

Disfuncția endotelială reprezintă o altă cale fiziopatologică care ar putea lega hiperglicemia de disfuncția cognitivă și este favorizată de acumularea la acest nivel a unor lipide toxice,^[27] produși de glicozilare avansată^[28] și proteine agregate.^[29] Aceste modificări induc creșterea producției de specii reactive de oxigen^[30,31] și afectează vasodilatația,^[32] efectul final fiind reprezentat de scăderea fluxului sanguin cerebral și injuria neuronală hipoxică.^[30-33] De asemenea, creșterea nivelului de specii reactive ale oxigenului duce la degradarea structurilor celulare și activarea metaloproteinelor ce favorizează reorganizarea citoscheletului și remodelarea vasculară.^[31]

Demielinizarea

La șoarecii cu diabet, se observă o demielinizare importantă la nivel cerebral, vacuole la nivelul materiei albe și o scădere a volumului cerebral.^[29] De asemenea, prin demielinizare și pierdere axonală scade eliberarea de neurotransmițători la nivel cerebral, cu accentuarea afectării materiei albe și atrofie cerebrală.^[34]

Inflamația

Disfuncția endotelială stimulează sinteza mediatorilor de inflamație, aceștia ducând la întreruperea barierei hemato-encefalice ^[29,31,33,35] și ulterior, la expunerea creierului la substanțe neurotoxice, trombină, plasmină, hemoglobină și compuși de degradare a fierului, cu modificarea activității neuronale.^[31]

Disfuncția mitocondrială

Din studiile ce au urmărit modele experimentale de insulinorezistență și diabet zaharat tip 2, reiese faptul că disfuncția mitocondrială reprezintă un mecanism patogenic ce duce la degradarea stării de sănătate și declin cognitiv. Sunt multe lucrări ce evidențiază acest lucru.^[36]

Amilina și depozitele amiloid-Beta - amilina agregată

Amilina reprezintă un hormon co-secretat cu insulina și care joacă un rol important în homeostazia glucozei. Amilina este amiloidogenică și agregă repede atunci când este în exces. Astfel, la pacienții diabetici se observă depozite de amilină agregată în insulele B-pancreatice,^[37] rinichi^[38] și inimă.^[39] Această formă agregată duce spre disfuncție celulară și apoptoză.^[37] Studii repetate au confirmat faptul că în creierul pacienților cu diabet zaharat tip 2 și Boala Alzheimer, se găsesc niveluri crescute de amilina agregată și plăci mixte amilina-amiloid-Beta.^[40-43] Deci, se pare că nu amiloidul degradează funcția cerebrală, ci plăcile formate din amilină agregată-amiloid.

Screeningul cognitiv

Având în vedere complexitatea bolii, dezechilibrul metabolic cronic, pacienții cu diabet zaharat au nevoie de o cogniție intactă. Autoîngrijirea reprezintă cheia succesului în controlul riscului de complicații. Controlul glicemic este dependent de complianța pacientului, chiar dacă acesta primește indicații de la medic în ceea ce privește dozarea insulinei, deține sistem de automonitorizare glicemică și alte intervenții farmacologice. Pentru afecțiunile asociate diabetului zaharat, există metode de screening bine stabilite, de exemplu, proteinuria pentru boala renală cronică, testul cu microfilament pentru neuropatia diabetică, examenul fundului de ochi pentru retinopatia diabetică. În ceea ce privește afectarea cognitivă, *Mini-Mental State Examination* (MMSE) sau alte teste de screening ar trebui efectuate periodic tuturor pacienților. Unele recomandări au fost elaborate pentru a veni în sprijinul medicilor care tratează pacienți ce asociază diabet zaharat și un anumit grad de deteriorare cognitivă. Instrucțiunile scrise și materialele pentru acasă s-au dovedit utile pentru pacienții care au tulburări de memorie. Pentru cei a căror capacitate de a înțelege ceea ce citesc este afectată, materialele vizuale și video s-au dovedit importante în creșterea complianței.^[10]

Studii diferite au arătat diverse metode de a realiza screening cognitiv specific, având în vedere caracteristicile multiple ale subtipurilor de demență. De exemplu, Boala Alzheimer în stadiul inițial, poate fi caracterizată de deficite episodice de memorie. În timp ce demența vasculară se poate manifesta prin modificări la nivelul funcțiilor executive, demența frontotemporală se poate caracteriza inițial prin afectarea comunicării fluente și demența cu corpi Lewy prin deficit de atenție și a justificării abstracte. Astfel, o metodă care ar detecta ușor Boala Alzheimer ar putea să nu detecteze demența frontotemporală. Este foarte important ca metoda de screening nu

doar să detecteze prezența demenței, ci și subtipul acesteia și etiologia. Deși MMSE este cea mai utilizată metodă, alte metode, cum ar fi *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised* (ACE-R), ajută la distingerea Bolii Alzheimer de celelalte subtipuri.

Numele testului	Abrevierea	Timp necesar
Modified Mini-Mental State Examination	3MS	15 min
Three Word-Recall	3WR	3-4 min
AB Cognitive Screen	ABCS	3-5 min
Addenbrookes Cognitive Examination-Revised	ACE-R	16 min
Brief Cognitive Screen	BCS	<5 min
Cognitive Assessment Screening Test	CAS	15 min
Memory Impairment Screen	MIS	4 min
Short Test of Mental Status	STMS	5 min
Verbal Fluency-Categories	VFC	3 min

Tabelul nr. II. Tipuri de teste utilizate pentru realizarea screeningului cognitiv^[45]

Indicații terapeutice la pacienții cu diabet zaharat și deficit cognitiv

Recomandări în ceea ce privește stilul de viață

Complexitatea pacienților ce suferă de diabet zaharat și a modalităților de îngrijire a acestora sunt deseori dificil înțelese de persoane care sunt indirect implicate în managementul acestor cazuri. Având în vedere faptul că, pe lângă afecțiunile de bază,

mulți pacienți cu diabet zaharat asociază și un anumit grad de deficit cognitiv, autoîngrijirea acestora devine o muncă asiduă. În ceea ce privește automonitorizarea glicemică, folosirea corespunzătoare și la momentul potrivit a metodelor disponibile reprezintă un pas important. În principiu, testarea glicemică este mult mai importantă pentru pacienții insulinoțrați și pentru cei ce au medicații antidiabetice ce pot crește riscul de apariție a episoadelor hipoglicemice. Frecvența testării, de asemenea, variază în funcție de riscul de hipoglicemie, numărul de injecții de insulină, țintele terapeutice pe care vrem să le atingem.

Este important ca personalul ce îngrijește pacienți cu diabet zaharat și deficit cognitiv să îi informeze pe aceștia și familiile lor despre semnele și simptomele caracteristice episoadelor hipoglicemice/hiperglicemice și măsurile pe care le pot lua la domiciliu, astfel încât să poată evita urgențele metabolice, mersul la Camera de gardă și spitalizarea. De asemenea, este importantă implicarea familiei în managementul acestor cazuri, iar dacă membrii familiei sunt în vârstă sau nu sunt disponibili pentru a oferi ajutor, implicarea unei firme de ajutor medical la domiciliu ar fi necesară. Uneori, la pacienții cu insulinopenie importantă (în special, cei cu diabet zaharat tip 1 sau cei cu diabet zaharat tip 2 insulinoțratat – pe parcursul unor intercurente), testarea pentru corpi cetonici urinari la domiciliu reprezintă una din indicațiile care ajută în a evita apariția cetoacidozei diabetice severe. În cazul pacienților cu hiperglicemie cronică, episoade hipoglicemice repetate sau cei cu *hypoglycemic unawareness*, sistemele actuale de monitorizare glicemică continuă (CGM) reprezintă o rază de speranță, cu atât mai mult cu cât există setări prin care, în cazul episoadelor hiperglicemice sau hipoglicemice, să se emită alarme către familie sau către medicul curant.^[44-46]

Un alt subiect important este reprezentat de alimentația pacienților cu diabet zaharat și aici indicațiile nutriționale adaptate fiecărui

pacient, în funcție de posibilitățile materiale, religie, preferințe devin elemente-cheie.^[46] Este importantă recomandarea unei diete realiste, dar de asemenea, trebuie să ne asigurăm că pacientul nu va uita să ia masa, nu va mânca de două ori din cauza deficitului de memorie – riscând în acest mod episoade hiperglicemice, va adapta programul de mese la orele de administrare a medicației. Nu în ultimul rând, având în vedere faptul că pacienții ce asociază deficit cognitiv sunt deseori în imposibilitatea de a-și procura singuri alimentele, au tendința de a consuma produse pe care le au la îndemână și nu de puține ori, alimente cu conținut crescut de glucide (fără alte beneficii nutriționale), soluția la îndemână ar fi ca pacientul să locuiască cu un membru al familiei, să beneficieze de ajutor de la o firmă de îngrijiri la domiciliu sau, în cazuri extreme, de cazare într-o instituție de îngrijiri.

În ceea ce privește activitatea fizică, studii recente, incluzând *The Study of Mental and Resistance Traininig* (SMART), au arătat un beneficiu major în reducerea afectării din deficitul cognitiv ușor.^[47,48] O altă meta-analiză a datelor disponibile a concluzionat că la pacienții în vârstă cu deteriorare cognitivă ușoară nu s-a observat o îmbunătățire semnificativă odată cu creșterea nivelului de activitate fizică.^[49] Programele de exerciții fizice regulate sunt recomandate pacienților cu diabet zaharat, având în vedere îmbunătățirea insulino-sensibilității, a controlului glicemic, reducerea factorilor de risc cardiovasculari, îmbunătățirea mobilității și a tonusului muscular. Totuși, trebuie să avem în vedere atunci când recomandăm acest lucru pacienților cu deteriorare cognitivă, mai ales celor cu demență, ce asociază de multe ori tulburări de coordonare și de echilibru, că ar putea fi o sarcină dificilă. La aceștia, programele de fizioterapie și kinetoterapie ar putea reprezenta o soluție mai ușor de abordat, în acest caz fiind asistați de personal medical. Un alt lucru pe care trebuie să-l avem în vedere este riscul de hipoglicemie pe

parcursul programului de exerciții, mai ales la pacienții insulino-tratați și cei cu medicație secretagogă. Trebuie să ne asigurăm că își vor adapta dozele de medicație și insulină la nivelul de exerciții fizice și, de asemenea, că au un aport adecvat de carbohidrați.^[46,49]

Depresia reprezintă și ea o afecțiune prezentă frecvent la pacienții cu diabet zaharat și deficit cognitiv. Uneori, ea derivă din frustrarea pacienților în ceea ce privește dificultatea cu care se pot autoîngriji, alteori din gradul de afectare dat de complicațiile diabetului. În unele cazuri, depresia este în mod eronat diagnosticată ca și deficit cognitiv. Cel mai frecvent, depresia implică deficiențe de igienă, element ce poate duce la un control glicemic precar și la o stare de sănătate afectată.^[46] Afectarea igienei poate conduce, de asemenea, la o dentiție proastă, infecții la nivel gingival și ulterior, la o alimentație nepotrivită. Pentru a evita toate aceste complicații, este important să se recunoască simptomele de depresie și să fie tratată afecțiunea, înainte de a avea alte implicații.

Medicația antidiabetică și declinul cognitiv

Nu au fost dovedite clar efecte ale medicației antidiabetice asupra gradului de afectare cognitivă, dincolo de nivelul controlului glicemic. În studiul ACCORD-MIND s-a observat o rată mai mică de progresie a gradului de atrofiere cerebrală la pacienții care au avut un tratament antidiabetic intensiv, față de cei ce au primit terapie standard. Oricum, nu a fost observată și o îmbunătățire a funcției cognitive.^[50,51] Ce ar fi promițător, este efectul insulinei cu administrare intranasală pe gradul de afectare cognitivă, la pacienții cu diabet zaharat tip 1. Insulina reduce formarea de plăci de amiloid intracelular, promovează hidrofosforilarea, care stabilizează microtubulii și stimulează polimerizarea tubulinei.^[52] Pe de altă parte, factorii legați de insulino-rezistență contribuie la patogeneza Bolii Alzheimer. A fost demonstrat faptul că pacienții ApoE negativi sunt

mai puțin sensibili la insulină, ceea ce duce la un necesar mai mare de insulină, afectând funcționarea memoriei în Boala Alzheimer.^[53] Hiperinsulinemia, prin definiție, duce la un nivel crescut al inflamației.^[54] Deci, până la momentul actual nu sunt date clare în ceea ce privește influența insulinei asupra declinului cognitiv, dar este clar că insulinorezistența reprezintă un factor de risc pentru afectarea cognitivă.

În ceea ce privește metforminul, se pare că pacienții în vârstă, la care se administrează metformin, ca primă linie de tratament antidiabetic, au demonstrat un grad mai mic de incidență a demenței și declinului cognitiv, față de cei la care nu s-a administrat, procentajul fiind asemănător cu al persoanelor fără diabet zaharat.^[56] Tiazolidindionele reprezintă o clasă de antidiabetice orale ce au efectul de a crește sensibilitatea la insulină. Se pare că pe modele animale joacă un rol important în reducerea apoptozei neuronilor, protejarea acestora de stresul oxidativ, reducerea formării plăcilor și a inflamației. În ceea ce privește efectele în studiile pe oameni, rezultatele sunt dezamăgitoare.^[57] Analogii de GLP-1 cu eliberare lentă, ce sunt rezistenți la clivarea cu ajutorul protezelor, se pare că joacă un rol important în scăderea ritmului de declin cognitiv la șoareci. Sunt însă necesare studii la oameni.^[57,58]

Liraglutidul, de asemenea, îmbunătățește memoria și crește plasticitatea sinaptică la șoarece cu Boala Alzheimer.^[59] La șoarecii transgenici bătrâni cu Boală Alzheimer, dintre analogii GLP-1, atât lixisenatidul, cât și liraglutidul, au demonstrat o reversie a deficitului de memorie.^[59-60] Dintre inhibitorii DPP-4, linagliptinul a arătat în studii că ar îmbunătăți gradul de disfuncție cognitivă,

prin scăderea stresului oxidativ și inhibând activarea microglială la șoarecii cu diabet. Efectul însă nu este dovedit în studii pe oameni.^[61] Vildagliptinul și sitagliptinul, de asemenea, au efecte pozitive pe cogniție, crescând nivelul GLP-1 la nivel cerebral, fosforilarea receptorului de insulină de la nivel neuronal și refacă funcția mitocondrială de la nivel cerebral, atenuând deficitul cognitiv indus de hiperlipidemie.^[62,63]

Există studii experimentale în desfășurare care concluzionează că inhibitorii SGLT-2 (Luseogliflozin), administrați la șoareci, îmbunătățesc gradul de disfuncție cognitivă prin ameliorarea disfuncției endoteliale, a modului de realizare a sinapselor și a defectelor de la nivelul barierei hematoencefalice.^[64]

Concluzii

Asemenea diabetului zaharat, afecțiune ce prezintă o etiologie multifactorială și incomplet cunoscută, deficitul cognitiv reprezintă un subiect intens cercetat, dar care rămâne încă un mister din punct de vedere fiziopatologic. Asocierea diabet zaharat-deficit cognitiv reprezintă o certitudine, însă mecanismele care să explice această legătură sunt încă în studiu.

În ceea ce privește screeningul, indicația ar fi ca toți pacienții cunoscuți cu diabet zaharat să efectueze periodic teste de evaluare neurocognitivă, dar mai important este să se selecteze un test adecvat, pentru a nu se produce erori de diagnostic.

Medicația antidiabetică reprezintă o speranță în prevenția și ameliorarea declinului cognitiv, dar multe dintre studii fiind experimentale, au nevoie de validare pe modele umane.

BIBLIOGRAFIE

1. IDF *Diabetes Atlas Ninth edition 2019*.
2. Wong R.H., Scholey A., Howe P.R. Assessing premorbid cognitive ability in adults with type 2 diabetes mellitus-a review with implications for future intervention studies. *Curr Diab Rep. 2014; 14(11):547*.
3. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol. 2006 Jan; 5(1):64-74*.
4. Awad N., Gagnon M., Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsychol. 2004 Nov; 26(8):1044-80*.
5. Hassing L.B., Grant M.D., Hofer S.M. et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. *J Int Neuropsychol Soc. 2004 Jul; 10(4):599-607*.
6. Palta P., Schneider A.L., Biessels G.J., et al. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc. 2014 Mar; 20(3):278-91*.
7. Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev. 2008 Jun; 29(4):494-511*.
8. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A. et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia. 2001 Nov; 44(11):1973-88*.
9. McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet. 2012 Jun 16; 379(9833):2291-9*.
10. Parikh N.M., Morgan R., Kunik M.E., et al. Risk factors for dementia in patients over 65 with diabetes. *Int J Geriatr Psychiatry. 2010;26:749-757*.
11. Hugenschmidt C., Williamson J.D. Solving the mystery of the diabetes-dementia connection: new clues – but far from “case closed.” *J Diabetes Complications Jan-Feb 2014*.
12. Wilson V. Cognitive impairment in patients with diabetes. *Nurs Stand. 2012; 27:44-49*.
13. van Harten B., de Leeuw F.E., Weinstein H.C. et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care. 2006 Nov; 29(11):2539-48*.
14. McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M.: Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet. 2012 Jun 16; 379(9833):2291-9*.
15. Musen G., Lyoo I.K., Sparks C.R., et al.: Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes. 2006 Feb; 55(2):326-33*.
16. Franc D.T., Kodl C.T., Mueller B.A., et al.: High connectivity between reduced cortical thickness and disrupted white matter tracts in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes. 2011 Jan; 60(1):315-9*.
17. Gold S.M., Dziobek I., Sweat V., et al.: Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia. 2007 Apr; 50(4):711-9*.
18. Wisse L.E., de Bresser J., Geerlings M.I., et al.: Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes. *J Neurol Sci. 2014 Sep 15; 344(1-2):32-6*.

19. Clodfelder-Miller B.J., Zmijewska A.A., Johnson G.V. Tau is hyperphosphorylated at multiple sites in mouse brain in vivo after streptozotocin-induced insulin deficiency. *Diabetes*. 2006 Dec; 55(12):3320-5.
20. De la Monte S.M., Tong M., Lester-Coll N., et al. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006 Sep; 10(1):89-109.
21. Kim B., Backus C., Oh S., Hayes J.M., Feldman E.L. Increased tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinology*. 2009 Dec; 150(12):5294-301.
22. Devi L., Alldred M.J., Ginsberg S.D., Ohno M. Mechanisms underlying insulin deficiency-induced acceleration of β -amyloidosis in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012; 7(3):e32792.
23. Wang J.Q., Yin J., Song Y.F., et al. Brain aging and AD-like pathology in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2014; 2014():796840.
24. Bell G.A., Fadool D.A. Awake, long-term intranasal insulin treatment does not affect object memory, odor discrimination, or reversal learning in mice. *Physiol Behav*. 2017 May 15; 174():104-113.
25. Marks D.R., Tucker K., Cavallin M.A. Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors. *J Neurosci*. 2009 May 20; 29(20):6734-51.
26. Biessels G.J., Reagan L.P. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Nov; 16(11):660-71.
27. Beckman J.A., Creager M.A. Vascular Complications of Diabetes. *Circ Res*. 2016 May 27; 118(11):1771-8.
28. Basta G., Schmidt A.M., De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*. 2004 Sep 1; 63(4):582-92.
29. Ly H., Verma N., Wu F., et al. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia. *Ann Neurol*. 2017 Aug; 82(2):208-222.
30. Quaegebeur A., Lange C., Carmeliet P. The neurovascular link in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neuron*. 2011 Aug 11; 71(3):406-24.
31. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013 Nov 20; 80(4):844-66;
32. Quaegebeur A., Lange C., Carmeliet P. The neurovascular link in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neuron*. 2011 Aug 11; 71(3):406-24.
33. Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009 Jan 27; 72(4):368-74.
34. Ilaiwy A., Liu M., Parry T.L. Human amylin proteotoxicity impairs protein biosynthesis, and alters major cellular signaling pathways in the heart, brain and liver of humanized diabetic rat model in vivo. *Metabolomics*. 2016 May; 12(5).

35. Srodulski S., Sharma S., Bachstetter A.B. Neuroinflammation and neurologic deficits in diabetes linked to brain accumulation of amylin. *Mol Neurodegener.* 2014 Aug 22; 9(1):30.
36. Neth B.J., Craft S. Review: Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: *Bioenergetic Linkages.* *Front Aging Neurosci.* 2017; 9(2):345.
37. Westermark P., Andersson A., Westermark G.T. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev.* 2011 Jul; 91(3):795-82.
38. Gong W., Liu Z.H., Zeng C.H. Amylin deposition in the kidney of patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007 Jul; 72(2):213-8.
39. Despa S., Margulies K.B., Chen L., et al. Hyperamylinemia contributes to cardiac dysfunction in obesity and diabetes: a study in humans and rats. *Circ Res.* 2012 Feb 17; 110(4):598-608.
40. Jackson K. et al. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer's disease? *Ann.Neurol.* (2013).
41. Oskarsson M.E. et al. In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: a molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Am J Pathol* 185, 834–846, doi:10.1016/j.ajpath.2014.11.016 (2015).
42. Schultz N., Byman E., Fex M. & Wennstrom M. Amylin alters human brain pericyte viability and NG2 expression. *J Cereb Blood Flow Metab* 37, 1470–1482, doi:10.1177/0271678X16657093 (2017).
43. Fawver J.N. et al. Islet amyloid polypeptide (IAPP): a second amyloid in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 11, 928–940 (2014).
44. Cullen B., O'Neill B., Evans J.J., et al. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:790-799.
45. Luchsinger J.A. Type 2 diabetes and cognitive impairment linking mechanisms. *Am J Alzheimers Dis.* 2012;30:S185-S198.
46. Samaras K., Sachdev P.S. Diabetes and the elderly brain: sweet memories? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(6):189-196.
47. Fiatarone Singh M.A., Gates N., Saigal N. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study—resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *Am Med Dir Assoc.* 2014 Dec; 15(12):873-80.
48. Guimarães F.C., Amorim P.R., Reis F.F., et al. Physical activity and better medication compliance improve mini-mental state examination scores in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015; 39(1-2):25-31.
49. Gates N., Fiatarone Singh M.A., Sachdev P.S., Valenzuela. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov; 21(11):1086-97.
50. Primožic S., Tavcar R., Aubeļj M., et al. Specific cognitive abilities are associated with diabetes self-management behavior among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:48–54.

51. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011 Nov; 10(11):969-77.
52. Erus G., Battapady H., Zhang T., et al. Spatial patterns of structural brain changes in type 2 diabetic patients and their longitudinal progression with intensive control of blood glucose. *Diabetes Care.* 2015 Jan; 38(1):97-104.
53. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *2014 Dec; 34(12):1317-23.*
54. Craft S., Asthana S., Cook D.G., et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Aug; 28(6):809-22.
55. Kawamura T., Umemura T., Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J Diabetes Investig.* 2012 Oct 18; 3(5):413-23.
56. Katherine Samaras, Steve Makkar, John D. Crawford et al. Metformin use is associated with slower cognitive decline and reduced incident dementia in older adults with type 2 diabetes: *The Sidney Memory and ageing study.* *Diabetes Care* 2020.
57. Kravitz E., Schmeidler J., Schnaider Beerli M.: Type 2 diabetes and cognitive compromise: potential roles of diabetes-related therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Sep; 42(3):489-501.
58. Liu W., Li G., Hölscher C., Li L. Neuroprotective effects of geniposide on Alzheimer's disease pathology. *Rev Neurosci.* 2015; 26(4):371-83.
59. McClean P.L., Hölscher C. Lixisenatide, a drug developed to treat type 2 diabetes, shows neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2014 Nov; 86():241-58.
60. McClean P.L., Parthasarathy V., Faivre E., Hölscher C.: The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2011 Apr 27; 31(17):6587-94.
61. Makoto Ide, Noriyuki Sonoda, Tomoaki Inoue. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, improves cognitive impairment in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting oxidative stress and microglial activation *Published: February 7, 2020.*
62. Pipatpiboon N., Pintana H., Pratchayasakul W., Chattipakorn N. DPP4-inhibitor improves neuronal insulin receptor function, brain mitochondrial function and cognitive function in rats with insulin resistance induced by high-fat diet consumption. *Eur J Neurosci.* 2013 Mar; 37(5):839-49.
63. Pintana H., Apaijai N., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *J Endocrinol.* 2013 Jul; 218(1):1-11.
64. Shaoxun Wang, FanFan. Oral antihyperglycemic therapy with a SGLT2 inhibitor reverses cognitive impairments in elderly diabetics. *Hypertension* 74 (suppl_1), September 2019.

Afecțiuni cutanate induse sau agravate de frig

Rodica BADEA*

Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București

Skin conditions induced or aggravated by cold

The skin is among the first organs affected by exposure to cold, constituting the interface between body and environment. The effects of cold on the skin consist of vasoconstriction (causing decreased irrigation and temperature of peripheral areas of the body), decreased secretory products of sebaceous and sweating glands, increased transepidermal water loss, changes that compromise normal skin activity. The severity of effects produced depends on the intensity of cold, duration of exposure, quality of the environment (humidity, air currents), exposed body surface, age, presence of pre-existing conditions. Skin reactions can be normal reactions (long-term exposure or excessive cold) and reactions due to abnormal sensitivity to cold.

Keywords: ab cold reactioned, cold injuries, dehydrated skin, emollients, vasospasm

REZUMAT. Pielea este printre primele organe afectate de expunerea la frig, constituind interfața dintre organism și mediul înconjurător. Efectele frigului la nivelul pielii constau în vasoconstricție (cauzând scăderea irigației și temperaturii zonelor periferice ale corpului), scăderea produșilor de secreție ai glandelor sebacee și sudoripare, accentuarea pierderii transepidermice de apă, modificări care compromit activitatea normală a pielii.

Severitatea efectelor produse depinde de intensitatea frigului, durata expunerii, calitatea mediului (umiditate, curenți de aer), suprafața de corp expusă, vârsta, prezența unor afecțiuni preexistente. Reacțiile apărute la nivelul pielii pot fi reacții normale (prin expunere de lungă durată sau la frig excesiv) și reacții prin sensibilitate anormală la frig.

Cuvinte-cheie: emoliente, leziuni induse de frig, piele deshidratată, sensibilitate anormală la frig

* **Autor corespondent: Rodica Badea** – medic specialist dermatovenerologie
Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București
Str. Vasile Vasilevici Stroescu, nr. 29-31, Sector 2
E-mail: rodika_badea@yahoo.com, Tel.: 021/3037080 int.: 28008

Odată cu venirea frigului, pielea este unul dintre primele organe afectate, fiind direct expusă schimbărilor de mediu. Pielea are, printre altele, funcție de apărare mecanică, termică și antiinfecțioasă. Producția de secreție ai glandelor sebacee și sudoripare contribuie la formarea filmului hidrolipidic de la suprafața pielii, cu rol antimicrobian, antiparazitar, fungistatic și piloprotector.

Expunerea la temperaturi scăzute poate determina următoarele tipuri de reacții la nivelul pielii:

- reacții fiziologice prin expunerea cronică la frig (hipotermia extremităților, xeroza cutanată, dermatita asteatotică);
- reacții la frig excesiv (degerături) sau în condiții particulare, cu umiditate crescută ori prin imersia în apă rece (boala piciorului de imersie);
- reacții prin sensibilitate anormală la frig (urticaria la rece, paniculita la rece, pernioza, fenomenul Raynaud, acrocianoza);
- agravarea unor dermatoze pre-existente în condițiile expunerii la frig (dermatita atopică, psoriazis, rozacee).

Hipotermia extremităților

Când organismul este expus la frig, acesta încearcă să păstreze constantă temperatura centrală a corpului, crescând fluxul sanguin la nivelul organelor vitale și scăzând fluxul sanguin la nivelul extremităților. Este suficientă simpla încălzire a zonelor afectate pentru îndepărtarea acestei reacții la frig.

Xeroza cutanată

Temperatura scăzută, dar și vântul și umiditatea scăzută duc la deshidratarea pielii, cu apariția uscăciunii, descuămărilor, fisurilor și inevitabil, la pierderea funcției de barieră a acesteia, favorizând astfel apariția dermatitelor de contact alergice, iritative și a infecțiilor.^[1] În mod normal, există o pierdere continuă de apă transcutanată la nivelul stratului cornos al epidermului, dar cu cât temperatura este mai scăzută și cu cât viteza curenților de aer din jurul nostru este

mai mare, această pierdere de apă este mai accentuată. În consecință, apare o descuamare mai abundentă, fisuri dureroase și uneori, prurit.

Dermatita asteatotică

Pe fondul xerozei cutanate severe apare dermatita asteatotică, în special în lunile de iarnă, când pielea este mai predispusă la uscăciune. Se asociază și o scădere semnificativă a acizilor grași liberi din stratul cornos, care au rol de reținere a apei în piele (lipsa lor crește pierderea transepidermică de apă).^[1] Alți factori care contribuie la apariția dermatitei asteatotice sunt: vârsta înaintată (prin scăderea activității glandelor sebacee și sudoripare), băile prelungite cu apă fierbinte, utilizarea produsilor de spălare degresanți și, mai rar, hipotiroidia, malnutriția, malabsorbția îndelungată a acizilor grași esențiali, unele neoplazii, afecțiuni neurologice (sudorația scăzută în zonele denervate), anumite medicamente (diuretice, retinoizi, agenți antineoplazici).^[1-3] Clinic, se manifestă prin piele uscată, cu macule eritematoase, cu scuame și fisuri de aspect curbiliniu sau poligonal, localizate de obicei la nivelul gambelor, dar și pe coapse, mâini și trunchi.^[1,2] În formele severe, pot apărea leziuni edematoase și fisuri cu sângerare (secundar gratajului) și chiar afectare cutanată extinsă (eczema diseminată secundar).^[1,3]



Figura nr. 1. Dermatită asteatotică membre inf. ^[1]



Figura nr. 2. Dermatită asteatotică [2]

Măsurile de tratament care se impun sunt:

- hidratarea pielii, ca măsură esențială, prin aplicare de emoliente grase de câteva ori pe zi și în special după baie;
- utilizarea dermatocorticoizilor pentru calmarea inflamației; pimecrolimus cremă poate fi o alternativă utilă;
- prevenirea uscării pielii: reducerea frecvenței băilor, evitarea apei fierbinți, utilizarea unui produs de spălare cremos în locul săpunului, umidificarea aerului (în cazul mediului uscat din interior).^[1-3]

Trebuie subliniată importanța utilizării emolientelor, evitarea gratajului (risc de suprainfecție) și recurența dermatitei în sezonul rece.^[2]

Degerăturile

Degerăturile se produc prin înghețarea țesuturilor sub acțiunea brutală a unui frig intens. În funcție de manifestările apărute la câteva zile după îngheț, degerăturile pot fi clasificate în patru grade de severitate:

- în degerăturile de gr. I apar eritem și edem;
- în degerăturile de gr. II, pe lângă eritem și edem, apar bule mari cu lichid seros, cu afectarea funcționalității extremităților respective;
- în degerăturile de gr. III apar eritem, edem și vezicule sau bule cu lichid hemoragic (semn de afectare a

țesuturilor mai profunde), de obicei mai mici decât cele cu lichid seros din degerăturile de gr. II;

- degerăturile de gr. IV implică necroza completă, cu gangrenă și amputație.^[4]

Clinicienii preferă, însă, clasificarea în degerături superficiale și profunde, deoarece este dificilă aprecierea extinderii lezării tisulare în stadiul acut. În degerăturile superficiale (inclusiv degerăturile de gr. I și II) sunt afectate pielea și țesutul subcutanat. Pielea este rece, albă, pierde orice urmă de sensibilitate, dar devine eritematoasă și dureroasă după reîncălzire. Apar edemul și bulele cu lichid seros în primele 24 de ore. În degerăturile profunde (degerăturile de gr. III și IV) sunt afectați și mușchii, tendoanele, structurile neurovasculare și oasele. Zona afectată este tare (caracter lemnos), fără sensibilitate, de culoare cenușie sau cianotică (culoare ce poate rămâne neschimbată și după reîncălzire). Apar edem și bule cu lichid hemoragic.^[4]

Măsurile de tratament constau în:

- îndepărtarea din mediul rece și restabilirea temperaturii corporale normale;
- baie de reîncălzire a zonei afectate, de obicei 30-45 de minute; adesea este necesar tratament narcotic, deoarece reîncălzirea este dureroasă;
- evitarea mersului (în cazul afectării picioarelor) și fricționării pielii, deoarece pot apărea leziuni adiționale;
- antibioterapie sistemică doar în cazul semnelor de infecție;
- inhibitori de prostaglandine (ibuprofen) și topice cu aloe vera pentru inhibarea producției localizate de tromboxan (implicat în ischemia dermică);
- debridarea imediată a bulelor cu lichid clar, nu și a celor hemoragice (debridare doar dacă se rup);
- debridarea chirurgicală și amputarea sunt recomandate după 60-90 de zile,

cu excepția cazurilor cu infecție severă și sepsis, pentru a evita sacrificarea țesutului potențial viabil;

- terapia trombolitică reduce incidența amputației.^[4]

Boala piciorului de imersie

Reprezintă o afectare a nervilor simpatici și a vaselor de sânge de la nivelul picioarelor, care apare la temperaturi în preajma celei de îngheț, asociate cu umezeala, imobilitatea piciorului, încălțăminte strâmtă. Se manifestă prin amorțeală și furnicături, ce evoluează spre crampe și lipsa totală a sensibilității. Pielea este inițial roșie, apoi palidă, cenușie și de culoare albastruie.^[4]

Tratamentul constă în uscarea picioarelor, încălzirea lentă, repaus la pat, cu ușoară ridicare a picioarelor. Reexpunerea la mediul care a produs leziunile va afecta preferențial zona lezată anterior.^[4]

Urticaria la rece

Urticaria la rece este o formă rară de urticarie cronică indusă (prevalență de 0,05%), cauzată de expunerea la aer, lichide sau obiecte reci, care stimulează activarea mastocitelor și eliberarea de histamină, leucotriene și alți mediatori proinflamatori.^[5,6] Poate fi primară (idiopatică) sau secundară (la pacienți cu crioglobulinemie, leucemie limfocitară cronică, limfosarcom, infecții virale – mononucleoză infecțioasă, hepatite virale, sifilis) și se poate asocia cu alte tipuri de urticarie (dermatografism, urticarie colinergică, urticarie clasică).^[6] Clinic, simptomele devin evidente la câteva minute după expunere și persistă 1-3 ore. Se manifestă sub forma unor plăci eritematoase, edematoase, pruriginoase, cu sau fără angioedem (edem al buzelor, limbii, însoțite uneori de dificultăți în respirație), dar pot apărea și reacții sistemice (dureri abdominale, diaree, vomă, episoade de hipotensiune) și anafilaxie, dacă o suprafață mare de piele este expusă la frig (înot în apă rece) sau după ingestia de băuturi sau alimente reci.^[5,6]



Figura nr. 3. Urticarie la rece ^[6]



Figura nr. 4. Test pozitiv la cubul de gheață ^[6]

Confirmarea diagnosticului se face prin testul cubului de gheață (aplicat 5 minute pe piele, cu apariția răspunsului pozitiv în 10 minute după îndepărtarea cubului de gheață), utilizarea TempTest (produce temperaturi de 4-44 grade Celsius și se aplică timp de 5 minute pe antebraț) sau prin imersia antebrațului în apă rece, dacă testul cubului de gheață este negativ (temperatură de 5-10 grade, timp de 10-15 minute). Prevenția episoadelor se face prin evitarea expunerii la frig și a contactului cu apă sau obiecte reci.

Tratamentul constă în administrarea de antihistaminice non-sedative, până la o doză de patru ori mai mare decât standardul, în cazurile în care nu răspund la doza obișnuită. Se recomandă continuarea terapiei pe termen lung în sezonul rece,

pentru prevenirea recurențelor. La cei cu simptome refractare se recomandă terapii alternative, cu grade variabile de succes, ce includ: omalizumab, antagoniști de receptori H2, cromoglicat de sodiu, corticoterapie sistemică, ciclosporină, dapsonă, danazol.^[5,6]

Paniculita la rece

Paniculita la rece reprezintă o inflamație a țesutului adipos subcutanat, limitată la aria expusă la rece, la cei care practică echitație sau sporturi de iarnă, după aplicarea de gheață pe piele, după crioterapie sau după terapie cu gheață pentru tahicardie supra-ventriculară.^[7] Clinic, leziunile apar în 6-72 de ore (în medie 48 de ore) la nivelul zonelor expuse la frig, de obicei obraji, frunte la copii și fese, coapse, brațe sau sub bărbie la femei obeze. Se manifestă sub forma unor noduli slab delimitați, de consistență fermă, reci și dureroși.^[7,8]



Figura nr. 5. Paniculita la rece ^[7]

Terapia se bazează pe reîncălzire lentă și tratament simptomatic, deoarece paniculita la rece este o afecțiune autolimitată.

Pernioza

Pernioza este o afecțiune inflamatorie declanșată de frig și condiții de umiditate crescută, care determină un răspuns vascular anormal (vasospasm). Prezintă o prevalență crescută în lunile de iarnă și afectează predominant femeii tinere. Majoritatea cazurilor

sunt idiopatice, dar există și forme secundare (la cei cu lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic, crioglobulinemie, unele forme de leucemie).^[9] Alți factori care contribuie la apariția leziunilor sunt: greutatea corporală scăzută, malnutriția (anorexia nervoasă), boli vasculare periferice (diabet, hiperlipidemie, fumat).^[10] Clinic, se manifestă sub forma unor leziuni eritematoase sau violacee, dureroase, pruriginoase sau cu senzație de arsură, care apar simetric la nivelul mâinilor sau picioarelor (predominant pe degete), dar și pe alte zone ale corpului (coapse, nas, urechi). Leziunile pot dezvolta vezicule sau ulceratii, care se pot suprainfecta secundar.^[9]



Figura nr. 6. Pernioza ^[10]



Figura nr. 7. Pernioza ^[10]

Măsurile de tratament includ:

- aplicare de dermatocorticoizi câteva zile, pentru calmarea pruritului și edemului;
- nifedipina (blocant al canalelor de calciu), pentru efectul vasodilatator,

unele studii arătând că poate chiar să prevină apariția leziunilor;

- prevenție: evitarea expunerii la frig, protejarea prin îmbrăcăminte adecvată (călduroasă), renunțarea la fumat (nicotina are efect vasoconstrictor), reducerea consumului de cafeină și decongestionante;
- tratamentul adecvat al afecțiunilor sistemice cronice, în formele secundare de pernioză.^[9,10]

Fenomenul Raynaud

Fenomenul Raynaud reprezintă un vasospasm recurent, acral, ca răspuns la stres sau expunere la frig. Trebuie făcută diferența între fenomenul Raynaud primar (caracterizat doar prin vasospasm) și fenomenul Raynaud secundar (vasospasm asociat cu alte boli). Criteriile de diagnostic pentru fenomenul Raynaud primar sunt:

- debut după expunere la frig sau stres;
- afectare simetrică;
- lipsa gangrenei;
- lipsa unei cauze secundare;
- absența inflamației la examenele de laborator;
- absența anticorpilor antinucleari;
- aspect normal la capilaroscopie.^[11]

Posibile cauze pentru fenomenul Raynaud secundar sunt: factori ocupaționali (unelte vibratoare, expunere la solvenți organici, expunere la policlorură de vinil), boli autoimune (sclerodermie, lupus eritematos sistemic, boala mixtă de țesut conjunctiv, dermato- și polimiozita, artrita reumatoidă, sindrom Sjogren, vasculita), infecții (hepatite B și C, Mycoplasma), afecțiuni neoplazice (leucemie, limfom, mielom, crioglobulinemie tip 1), sindroame metabolice sau endocrine (mixedem, acromegalie, diabet zaharat, feocromocitom), sindroame hematologice (policitemie, criofibrinogenemie), medicamente (anticoncepționale orale, betablo-cante, antineoplazice, bromocriptină, ciclosporină, alfa interferon). Clinic, fenomenul Raynaud se manifestă printr-o succesiune de

trei faze: paloare a degetelor (faza ischemică), urmată de cianoză (faza de deoxigenare) și apoi colorație roșie (faza de reperfuzie), însoțite de senzație de arsură sau durere. Există o demarcare clară între zona afectată și cea neafectată, dar nu întotdeauna. Modificările sunt reversibile, dar în cazurile severe ischemia poate duce la necroză.^[11,12] În fenomenul Raynaud primar manifestările sunt simetrice, episodice, fără semne de afectare vasculară periferică, în timp ce în fenomenul Raynaud secundar atacurile sunt mai frecvente, dureroase, adesea asimetrice și pot duce la ulcerări digitale, ce se vindecă cu cicatrici sau progresează spre necroză, gangrenă sau autoamputație.^[12]



Figura nr. 8. Fenomen Raynaud ^[13]



Figura nr. 9. Fenomen Raynaud ^[13]

Terapia este complexă, bazându-se atât pe prevenție, cât și pe tratamente cu variate clase de substanțe vasodilatatoare. Deosebit de importantă este și identificarea unor eventuale cauze secundare ale fenomenului Raynaud, prin evaluarea semnelor și simptomelor asociate și prin investigații de laborator.

Principalele măsuri de tratament sunt:

- evitarea factorilor precipitanți (frig intens, contact cu apă sau obiecte reci, inclusiv alimente sau băuturi reci);
- îmbrăcăminte adecvată (mănuși, șosete groase);
- întreruperea medicației care provoacă vasospasm (simpatomimetice, precum decongestionantele, amfetamine);
- evitarea nicotinei și cafeinei (pot exacerba simptomele);
- tratament cu vasodilatatoare, în special blocante ale canalelor de calciu (nifedipina este prima alegere, alternative fiind nicardipină sau diltiazem). Alte terapii utilizate pentru tratamentul fenomenului Raynaud sunt: losartan (blocant al receptorilor angiotensinei II), iloprost (analog de prostaglandină), bosentan (antagonist al receptorilor de endotelină), sildenafil sau tadalafil (inhibitori ai 5-fosfo-diesterazei), nitroglicerina topic, injecții cu toxină botulinică (cu rol în reducerea rapidă a durerii și vindecarea ulcerelor digitale);
- în ischemia critică: infiltrații cu lidocaină/bupivacaină la baza degetelor afectate; terapie anticoagulantă (dacă ischemia avansează rapid); iloprost, alprostadil sau epoprostenol (dacă terapia anticoagulantă eșuează); simpatectomie digitală distală și reconstrucție arterială (dacă restul terapiilor eșuează).^[11-13]

Acrocianoza

Acrocianoza reprezintă o afectare vasculară periferică funcțională apărută ca o consecință a diminuării oxihemoglobinei, secundar unor defecte de oxigenare centrale sau

periferice. Este mai puțin întâlnită decât alte acrosindroame (fenomen Raynaud, eritromelalgie, pernioză). Poate fi primară sau secundară, când apare în asocieră cu anumite boli sau după administrarea de medicamente, cum ar fi: afecțiuni psihiatrice (schizofrenie, retard mental, anorexie sau bulimie nervoasă), afecțiuni autoimune (lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sclerodermie sistemică, sindrom antifosfolipidic), neoplazii (neoplasm ovarian, limfom Hodgkin, leucemie limfocitară cronică), boli neurologice (leziuni medulare, neuropatie compresivă plex cervical, neuropatie plex brahial, distonie vegetativă), crioglobulinemie, trombocitemie esențială, boli metabolice (fucosidoză, hiperoxalurie tip 1), boli genetice (sindrom Down, sindrom Ehlers-Danlos), HIV, medicamente (interferon alfa 2a, imipramin, fluoxetina, otrăvire cronică cu arsenic).^[14,15] Acrocianoza primară se manifestă prin colorație albăstruie, simetrică, bilaterală, nedureroasă, la nivelul degetelor mâinilor și mai rar la picioare. Pot fi afectate și urechile, nasul sau buzele. Nu apar ulcerări sau gangrenă, iar pulsul arterial este normal. Mai pot apărea hiperhidroză, hipotermie localizată (mâini și picioare reci) și edem discret la nivelul degetelor. În forma secundară, manifestările sunt adesea asimetrice și însoțite de durere și lezare tisulară.^[14,15]



Figura nr. 10. Acrocianoză secundară ^[15]



Figura nr. 11. Acrocianoză secundară [15]

Nu este necesar *tratament* la majoritatea pacienților, care trebuie doar asigurați că afecțiunea este inofensivă. Acolo unde este cazul, se pot lua următoarele măsuri:

- evitarea expunerii la frig (îmbrăcăminte și încălțăminte adecvată);
- renunțarea la fumat;
- în formele severe: alfa blocante (prazosin), blocante ale canalelor de calciu (nu sunt foarte eficiente), derivați de acid nicotinic și minoxidil topic, simpatectomie (în formele foarte severe, rareori fiind necesară);
- tratamentul bolilor asociate în acrocianoza secundară.[14,15]

Afecțiuni cutanate pre-existente

Rozaceea, eczema (în special atopică) și psoriazisul sunt afecțiuni care suferă acutizări în sezonul rece, generate de temperatura rece, variațiile de temperatură (trecerea de la aerul rece din exterior la aerul cald și uscat din interior) și umiditatea

scăzută. Pentru evitarea acutizărilor se recomandă următoarele măsuri:

- tratamentul corespunzător al afecțiunii de bază;
- baie cu apă caldă în loc de fierbinte, cu durată scurtă (5-10 minute);
- utilizarea produselor de spălare fără parfum sau alcool, gel de spălare hidratant în locul săpunului;
- utilizarea de emoliente fără parfum (creme sau unguente în loc de loțiuni) de mai multe ori pe zi;
- umidificarea aerului;
- evitarea hainelor de lână sau sintetice și utilizarea celor din bumbac, în mai multe straturi (permite îndepărtarea ușoară pentru a evita supraîncălzirea);
- evitarea surselor de căldură (foc, radiator sau altele);
- măsuri de prevenție împotriva vântului (eșarfe);
- managementul stresului;
- fotoprotecție adecvată (în cazul rozaceei).[16]

În **concluzie**, pentru a minimiza efectele negative pe care frigul le are asupra pielii, trebuie evitată expunerea la frig excesiv, protejarea corpului prin îmbrăcăminte adecvată, menținerea unui mediu cald și cu umiditate adecvată în interior, utilizarea de emoliente de câteva ori pe zi. În cazul apariției unor leziuni cutanate sau agravării unor afecțiuni pre-existente, se recomandă consult dermatologic pentru tratament adecvat și, la nevoie, pentru efectuarea unor investigații care pot evidenția afecțiuni mai severe ce predispun la apariția acelor leziuni cutanate.

BIBLIOGRAFIE

1. Christina K. Anderson, O. Fred Miller, III, Susan Cooper, et al. Asteatot eczema, Medscape Updated: Nov 06, 2020, <https://emedicine.medscape.com/article/1124528-overview#a5>.
2. Shane Specht, Yudy Persaud. Asteatot eczema, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Jul 10, PMID: 31747214, Bookshelf ID: NBK549807.

3. Hon A. Prof. Amanda Oakley. Asteatotic eczema, Updated July 2014, <https://dermnetnz.org/topics/asteatotic-eczema/>
4. Blair Peters, Edward W. Buchel. Cold injuries, Medscape Updated: Oct 08, 2019, <https://emedicine.medscape.com/article/1278523-overview#showall>.
5. Stepaniuk, P., Vostretsova, K. & Kanani. A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 85 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0310-5>.
6. Vanessa Ngan, Staff Writer. Cold urticaria, 2006, <https://dermnetnz.org/topics/cold-urticaria/>
7. Robert A. Schwartz. Cold panniculitis, Medscape Updated: Apr 28, 2020, <https://emedicine.medscape.com/article/1082003-overview>.
8. Fitzpatrick: Atlas color și sinopsis de dermatologie pediatrică/Kay Shou-Mei Kane, Vinod E. Nambudiri, Alexander J. Stratigos; coord. ed. in lb. romana: Călin Giurcaneanu, Florica Șandru, Alin Codruț Nicolescu – București: Editura Hipocrate, 2021.
9. Patrick A. Whitman, Jonathan S. Crane. Pernio, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Aug 10, PMID: 31751032 Bookshelf ID: NBK549842;
10. Hon A/Prof Amanda Oakley. Chilblains, 1999, <https://dermnetnz.org/topics/chilblains/>
11. Heather Hansen-Dispenza. Raynaud phenomenon, Medscape Updated: Nov 23, 2020, <https://emedicine.medscape.com/article/331197-overview#a3>
12. Katherine K. Temprano. A Review of Raynaud's Disease, *Mo Med*. 2016 Mar-Apr; 113(2): 123–126. PMID: 27311222, PMCID: PMC6139949.
13. Paul Maurice. Raynaud phenomenon, 2004, <https://dermnetnz.org/topics/raynaud-phenomenon/>
14. Sudip Das, Arunasis Maiti. Acrocyanosis: An Overview, *Indian J Dermatol*. 2013 Nov-Dec; 58(6): 417–420. doi: 10.4103/0019-5154.119946 PMID: 24249890, PMCID: PMC3827510.
15. Gemma Law. Acrocyanosis, October 2015, <https://dermnetnz.org/topics/acrocyanosis/>
16. <https://www.aad.org/public/diseases/psoriasis/triggers/flares>.

Managementul actual al tumorilor laringiene

Luminița AGACHI¹, A. NICOLAESCU^{1,2*}

¹Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București

²U.M.F. „Carol Davila” București – Școala Doctorală

Modern management of laryngeal tumours

Laryngeal tumors form a heterogeneous group of lesions, both benign as well as malignant, with diverse pathology and clinical evolution, but with some common elements of difficulty for the ENT surgeon regarding correct diagnosis and therapeutic management. This is mainly because of the complex anatomy and physiology of the larynx. Proper management of these tumors depends on histology, size and extension to adjacent structures, but the common trait of successful therapy is complete surgical excision with clean margins, indifferent to the nature of the tumor. After introduction of the CO₂ laser in most ENT services, as well as advances in imaging and radiotherapy, management of laryngeal tumors, especially malignant ones, has changed, emphasizing transoral approaches, minimally invasive surgery with low morbidity. Regarding advanced malignant tumors, radical surgical options – total laryngectomy – is still the treatment of choice. It is important to note that technical refinements of laryngectomy as well as prosthetic speech rehabilitation permit good functional results and social reintegration following radical surgical treatment.

Keywords: ENT surgery, head and neck cancer, laryngeal tumors, vocal cords cancer

REZUMAT. Formațiunile tumorale laringiene sunt un grup heterogen de leziuni, atât benigne, cât și maligne, cu etiologii și evoluții diverse, dar care reprezintă deseori o provocare diagnostică și terapeutică pentru chirurgul O.R.L., în primul rând din cauza complexității anatomice și fiziologice a regiunii laringelui.

Abordul terapeutic al acestor formațiuni variază în funcție de natura lor histologică, de extensie și de localizare, însă elementul comun definitoriu rămâne importanța unui gest chirurgical corect, cu excizia completă a formațiunii, indiferent de natura sa. Introducerea tehnologiei LASER-CO₂, precum și progresul imagisticii și al radioterapiei au produs modificări în protocolul terapeutic al

tumorilor laringiene, în special al celor maligne, abordarea modernă fiind caracterizată de un grad minim de invazivitate, precum și de un procent scăzut de morbiditate asociat tratamentului curativ. Pentru tumorile maligne laringiene avansate, rămâne în continuare o opțiune chirurgia cu caracter radical – laringectomia totală – cu mențiunea că atât rafinarea tehnicii chirurgicale, cât și opțiunile de reabilitare vocală existente asigură o reintegrare socială bună a acestor pacienți, handicapul postoperator fiind minim.

Cuvinte-cheie: carcinom coardă vocală, chirurgie O.R.L, management actual, neoplasme cap și gât, tumori laringe

Autor corespondent: Alexandru Nicolaescu – medic specialist O.R.L.

Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București – Compartimentul O.R.L.

Str. Vasile Vasilevici Stroescu nr. 29-31, Sector 2

E-mail: alexandrunicolaescu@ymail.com; Tel.: +4 021 3037080 – int: 28176

Tumorile laringiene reprezintă un grup heterogen de leziuni, ce pot lua naștere din multitudinea de țesuturi ce intră în structura anatomică a laringelui (cartilaj hialin, musculatură striată, nervi, vase de sânge, epiteliu respirator, țesut glandular). În funcție de caracteristicile histologice, se clasifică în benigne și maligne, un caz particular fiind reprezentat de condromul laringian, o tumoră benignă cu caracter de malignitate locală – produce distrucții tisulare ample, însă fără potențial de metastazare. Cele mai frecvente tumori benigne ale laringelui sunt: hemangioamele (polipi laringieni), nodulii vocali (noduli inflamatori sau „de efort” – cu structură microscopică similară hemangioamelor)^[1], papiloamele, chisturile mucoase, leiomioamele, precum și leziuni epiteliale – leucoplazii și keratoze. ^[2] Diagnosticul clinic se stabilește pe baza aspectului macroscopic (la examinarea laringoscopică) și diagnosticul de certitudine numai în urma examenului patologic. De menționat este faptul că leziunile epiteliale, cu precădere, prezintă un risc semnificativ de malignizare. Papiloamele asociate infecției HPV cu tulpini oncogene prezintă risc crescut de transformare malignă, iar keratozele, parakeratozele și leucoplaziile sunt considerate leziuni premaligne, ce necesită tratament chirurgical și monitorizare. În ceea ce privește tumorile maligne ale laringelui, de departe cel mai frecvent întâlnite sunt epitelioamele, cu multiple variante (scuamos/mucinos/verucos/nediferențiat, keratinizant/nekeratinizant). Acest fapt se datorează impactului factorilor de mediu asupra epiteliului de la nivelul lumenului laringian. Dintre aceștia, fumatul este principalul factor de risc, însă demonstrate ca având rol oncogen sunt și noxele industriale, cele rezultate în urma arderii combustibililor fosili, secreția acidă gastro-esofagiană și infecțiile virale (HPV).^[3]

Dintre acestea, infecția HPV este dovedită ca având incidență în creștere, review-urile demonstrând o asociere în aproximativ 30% dintre cazurile de tumori maligne laringiene.^[4] Alte tumori maligne, diagnosticate la nivel laringian, sunt sarcoamele, adenocarcinoamele și condro-sarcoamele.

Diagnosticul tumorilor laringiene

Disponibilitatea pe scară din ce în ce mai largă a dispozitivelor endoscopice a ușurat procesul de evaluare a pacienților cu suspiciune de tumori laringiene și, în același timp, a crescut rata de diagnostic precoce a leziunilor laringiene. Deși încă nu există protocoale de screening al tumorilor laringiene, diagnosticul precoce al tumorilor este factorul principal ce influențează prognosticul acestor pacienți. Este deci crucial, ca orice simptom sugestiv pentru patologie laringiană, mai ales în contextul existenței unor factori de risc (fumători, BRGE, infecție HPV, expunere profesională la noxe respiratorii) să conducă către o evaluare endoscopică O.R.L.

Tehnologia modernă a dispozitivelor endoscopice a făcut posibilă examinarea în detaliu a regiunii laringiene, iar un avans deosebit de important a fost reprezentat de sursele cu lumină polarizată. Dintre acestea, în practica curentă a intrat relativ recent endoscopia NBI® (*narrow-band imaging*) – figura 1. Practic, aceste dispozitive se folosesc de absorbția diferită a unor frecvențe din compoziția luminii de către hemoglobină, pentru a putea afișa vascularizația superficială a epiteliului structurilor laringiene. Importanța clinică constă în posibilitatea de a identifica precoce leziuni maligne sau premaligne – deoarece acestea prezintă elemente specifice ale vascularizației (concentrare de vase, dezorganizare, hemoragii superficiale).^[5]

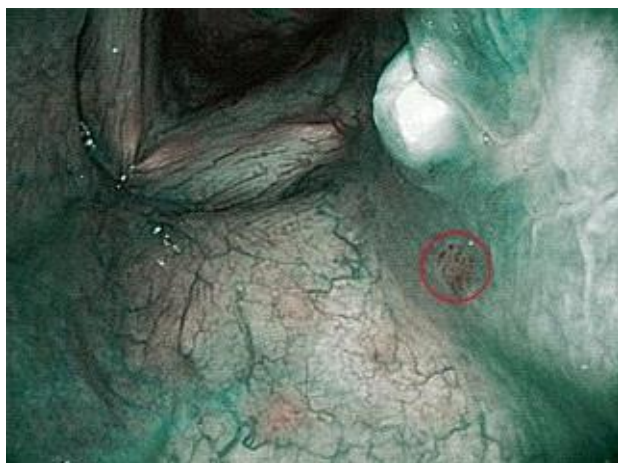


Figura nr. 1. Imagine de videolaringoscopie cu NBI, în care se observă o leziune cu dezorganizare vasculară și hemoragii superficiale multiple – aspect sugestiv pentru o leziune malignă incipientă (carcinom in-situ).^[6]

Investigațiile radiologice vin în completarea evaluării clinice și endoscopice O.R.L., sunt obligatorii pentru diagnosticul corect și mai ales pentru stadializarea bolilor neoplazice. Tomografia computerizată este cel mai frecvent utilizată, împreună cu injectarea de contrast, pentru aprecierea invaziei în profunzime a tumorilor, distrucția scheletului cartilagos laringian, extensia la structurile învecinate, precum și pentru identificarea și caracterizarea adenopatiilor laterocervicale. Fiind cunoscută asocierea neoplasmelor laringiene cu cele pulmonare, precum și posibilitatea tumorilor laringiene de a disemina limfatic și hematogen, screeningul preterapeutic impune și evaluarea imagistică (CT) a ariilor pulmonare. Rolul IRM este la fel de important și cele două tipuri de investigație imagistică sunt interschimbabile, cu mici diferențe – rezonanța magnetică asigurând detalii anatomice superioare în ceea ce privește extensia tumorală în țesuturile moi, grăsimea prelariniană și extensia adenopatiilor spre fascia jugulo-carotică. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) reprezintă o investigație imagistică rezervată pentru urmărirea pacientului neoplazic, tocmai pentru a decela posibile recidive loco-regionale sau metastaze la distanță. În anumite cazuri, cum este sindromul C.U.P. (*carcinoma of unknown primary*), examinarea PET-CT poate fi utilă

în diagnosticarea unei tumori laringiene neobservate prin investigațiile obișnuite (de exemplu, o tumoră de ventricul laringian).^[7]

Desigur, diagnosticul de certitudine al tumorilor laringiene este obținut numai în urma evaluării histopatologice a țesutului tumoral – fie în urma biopsiei, fie a exciziei întregii piese.

Management terapeutic

În urma evaluării clinice și endoscopice, eventual completată de investigațiile imagistice, medicul formulează un diagnostic de suspiciune. Dacă tumora este de dimensiuni ce permit extirparea în totalitate prin abord transoral (laringoscopie directă), indiferent de tehnica chirurgicală utilizată (instrumente reci/LASER CO₂/bisturiu electric cu radiofrecvență – control microscopic/endoscopic), se va prefera excizia în totalitate a leziunii, cu orientarea acesteia și trimiterea ca atare la laborator pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. Această metodă prezintă o serie de avantaje, cel mai important fiind tratarea (în majoritatea cazurilor) definitivă într-o singură intervenție a afecțiunii, gradul scăzut de morbiditate asociat procedurii, durata de spitalizare scăzută, recuperarea funcțională rapidă după intervenție.

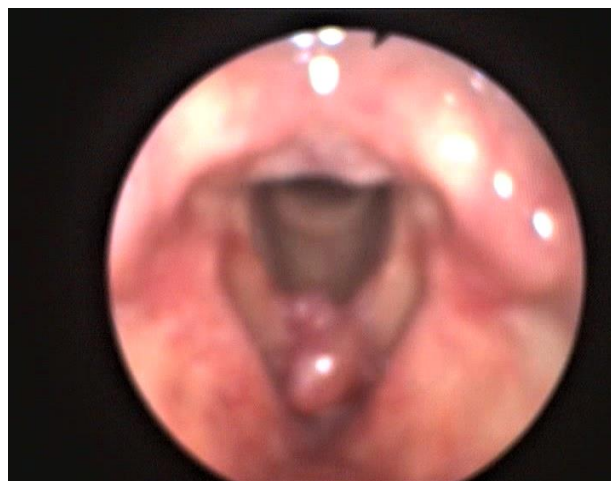


Figura nr. 2. Tumoră etaj glotic (coardă vocală stângă) – mobilă, cu elemente de benignitate (fără caracter invaziv, fără afectarea mobilității corzii vocale, fără stigmat de sângerare, epiteliu neted, formă regulată, evoluție lentă) – confirmată în urma examenului histologic ca leiomiom.

Ideal, odată cu extirparea formațiunii tumorale, dacă există suspiciune de malignitate, se recoltează margini de siguranță care se studiază extemporaneu – pentru a se asigura că nu există rest tumoral. Plaga chirurgicală rezultată în urma exciziilor transorale (prin laringoscopie directă) se vindecă spontan, prin epitelizare, fără a fi necesare măsuri chirurgicale reconstructive suplimentare. Progresul tehnologic, mai ales în ceea ce privește metodele de vizualizare endoscopică, a condus la lărgirea indicațiilor pentru aceste tipuri de rezecții transorale. Astfel, clasificarea revizuită E.L.S. (*European Laryngological Society*) din 2007, prevede un număr de 9 tipuri de intervenții transorale – I, II, III și IV fiind rezecții de coardă vocală (de la subepitelială la totală), Va, Vb, Vc, Vd fiind deja laringectomii parțiale (cordectomii extinse la structurile învecinate), iar tipul VI fiind o rezecție de comisură vocală anterioară (ce include parțial ambele corzi vocale).^[8] Astfel, o gamă largă de tumori se pretează la rezecția transorală, dificultatea fiind de a stabili corect indicația și de a asigura o expunere suficient de bună pentru a putea instrumenta formațiunea.

Tumorile de dimensiuni mari, ce au caracter invaziv, sunt cele care nu au indicație pentru excizia transorală prin laringoscopie directă. În ceea ce privește tumorile maligne, tumorile local avansate (T3 și T4), care invadează în profunzime musculatura laringiană reprezintă o indicație pentru laringectomie parțială deschisă (OPL – *open partial laryngectomy*) sau totală. Laringectomiile deschise au avantajul de a conserva parțial laringele, cu avantaje certe asupra recuperării funcționale (nu necesită traheostomie pe termen lung), însă au un grad ridicat de morbiditate asociat, mai ales la pacienții vârstnici sau cu patologii asociate. Astfel, în funcție de tipul de laringectomie parțială, recuperarea deglutiției poate fi dificilă, pacientul prezentând un risc crescut

de aspirație traheală. Din acest motiv și din cauza profilului oncologic de siguranță superior, în cazurile borderline se va prefera întotdeauna o laringectomie totală. Deși prezintă caracter radical, pacientul fiind ulterior purtător permanent de canulă traheală, dispozitivele moderne de protezare vocală asigură o recuperare funcțională bună a acestor pacienți, iar alimentația orală este reluată de regulă în 1-2 săptămâni.

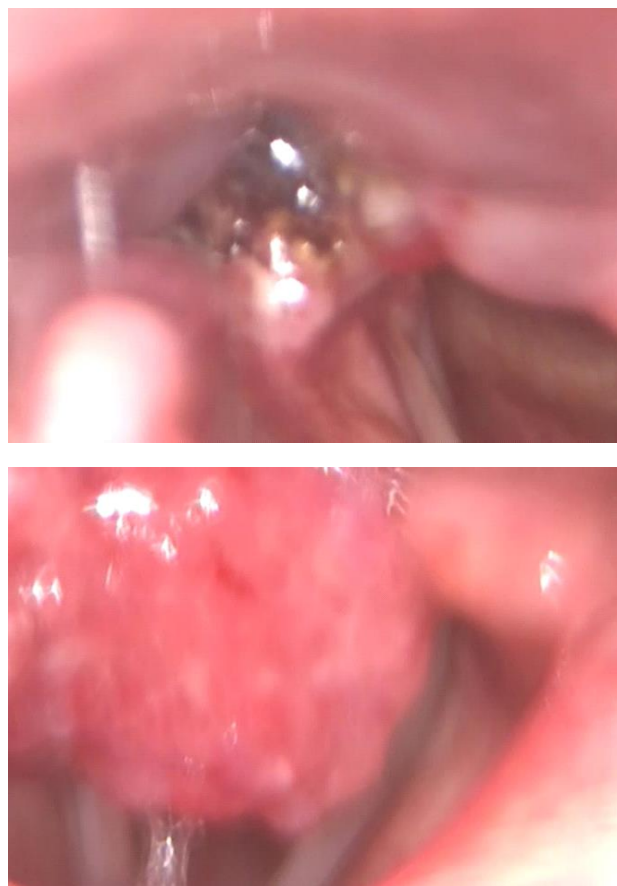


Figura nr. 3. Sus: formațiune tumorală faringo-laringiană dreaptă, cu originea la nivelul cartilajului aritenoidian și peretelui lateral al repliului ariepiglotic drept, extinsă lateral către sinusul piriform; Jos: status postoperator – rezultat HP: carcinom scuamos invaziv.

Cu excepția tumorilor de dimensiuni reduse, limitate la etajul glotic, tumorile maligne necesită tratament oncologic complex, fiind adesea necesară evidarea ganglionară latero-cervicală, precum și iradierea laringiană și cervicală, însoțită de chimioterapie sau/și imunoterapie. Vizavi de managementul N0 neck, adică de absența clinică și imagistică a

adenopatiilor cervicale, în tumorile etajului laringian supraglotic este recomandat „*watchful waiting*” sau iradierea (IMRT – *intensity-modulated radiotherapy*). În cazul adenopatiilor (începând cu N1) cervicale, în același timp chirurgical cu excizia tumorii laringiene sau după obținerea diagnosticului de certitudine, indicația este de evidare ganglionară cervicală. În funcție de amploarea evidării, acestea sunt clasificate ca selective (excizia unei grupe ganglionare), radicale și radical-modificate. Evidarea ganglionară radicală presupune excizia lanțurilor limfoganglionare cervicale (jugulo-carotidian și spinal), împreună cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleidomastoidian și plexul nervos spinal. Rezervată pentru adenopatiile gigante, acest tip de evidare este rareori efectuată, cel mai frecvent utilizându-se o variantă modificată, tip I (rezeecție de VJI și SCM), tip II (rezeecție SCM) sau tip III (se excizează doar lanțurile limfoganglionare cu atmosfera lor grăsoasă).^[9]

Principii de recuperare funcțională

În ceea ce privește tumorile laringiene de dimensiuni mici și medii, excizate prin abord transoral, fără leziuni extinse ale scheletului cartilagos și a musculaturii laringiene, deglutiția pacientului este de regulă nemodificată, singurul impact postoperator fiind asupra fonației. Astfel, corelat bineînțeles cu amploarea intervenției, pacientul poate urma terapie de recuperare foniatrică sau, în cazuri cu excizii largi (cordectomii totale), poate beneficia de pe urma unor intervenții de fonochirurgie (de exemplu, augmentare banda ventriculară cu filler resorbabil sau neresorbabil), pentru a recupera funcția fonatorie a laringelui.

În urma laringectomiilor deschise, parțiale sau totale, pacientul va fi îndrumat obligatoriu către cabinetul de foniatric („*speech and swallowing therapist*”) pentru recuperarea funcțională, atât a deglutiției, cât și a fonației. Post laringectomie totală, *gold-standard*-ul pentru asigurarea capacității de fonație este fistulizarea traheo-eso-

fagiană (TEP – *tracheo-esophageal puncture*) cu implantare de proteză vocală. Acest dispozitiv este o valvă unidirecțională, ce permite pasajul aerului dinspre trahee spre faringe, însă nu și invers, alimentele, lichidele și saliva neputând trece către trahee. Această comunicare artificială permite utilizarea vibrațiilor neofaringelui (segmentul faringo-esofagian) pentru generarea sunetului – vocea esofagiană. Implantarea acestor dispozitive se poate face în timpul laringectomiei totale (*per primam*) sau oricând ulterior, după vindecarea chirurgicală (*per secundam*). Protezele vocale au o durată de viață limitată, de regulă fiind schimbate la 6 luni, printr-o procedură simplă efectuată în cabinet.



Figura nr. 4. Pacient supus unei laringectomii totale – aspect postoperator tardiv (7 ani). Stânga – traheostomă permanentă cu canulă traheală și dispozitiv de vorbire acționat manual. Dreapta – proteza vocală implantată în fistula eso-traheală, vizibilă prin orificiul de traheostomă.

Durata de viață a acestor dispozitive este influențată de factorii endogeni, în special colonizarea cu microorganisme care se organizează pe suprafața protezei sub forma unui biofilm, în cadrul căruia aceste microorganisme comunică și proliferază. Dintre ele, efectul cel mai nociv asupra materialului din care este realizată proteza vocală, este cel al *Candida albicans*, prin prisma faptului că această specie fungică nu colonizează doar superficial, ci se extinde și în profunzimea materialului siliconic, afectându-i proprietățile (Fig. 5): flanșele devin rigide, nu mai realizează etanșeitate la nivelul traiectului de fistulă eso-trahelă, apar scurgeri periprotetice cu microaspirație traheală.^[10]



Figura nr. 5. Proteză vocală nouă și una extrasă după 8 luni de utilizare – se observă colonizarea bacteriană și fungică organizată sub forma unui biofilm pe întreaga suprafață, cu afectarea proprietăților materialului siliconic.

Concluzii

Managementul actual al tumorilor laringiene este unul complex, adaptat individual fiecărui pacient, care presupune instrumente de diagnostic moderne, endoscopice, cu posibilitate de augmentare vizuală și folosirea

de filtre de lumină pentru evidențierea leziunilor existente, precum și a marginilor acestora investigații imagistice precise pentru delimitare, precum și pentru a stadializa corect tumorile maligne. Tratatamentul acestor leziuni se bazează din ce în ce mai mult pe abordul minim-invaziv, transoral, ce utilizează sisteme performante de vizualizare (microscopie și endoscopie) și de disecție (LASER-CO₂, bisturiu cu radio-frecvență), pentru a asigura un rezultat funcțional cât mai bun. Însă și pentru pacienții cu tumori laringiene maligne extinse, ce nu au indicație pentru excizie transorală, există metode moderne de reabilitare funcțională post-chirurgicală, atât medicale și de recuperare, cât și chirurgicale (fono-chirurgie și implantare protetică vocală). Astfel, supraviețuirea pacienților cu tumori maligne laringiene este astăzi mai mare ca oricând, datorită progresului tehnicilor medicale de diagnostic, terapeutice, oncologice și radioterapice.

BIBLIOGRAFIE

1. Çomunoğlu N., Batur Ş., Mine Önenerk A. Pathology of Nonneoplastic Lesions of the Vocal Folds. In: Voice and Swallowing Disorders [Internet]. IntechOpen; 2020 [cited 2020 Nov 2]. Available from: www.intechopen.com
2. Singhal P., Bhandari A., Chouhan M., Sharma M.P., Sharma S. Benign tumors of the larynx: A clinical study of 50 cases. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Nov 2];61(SUPPL. 1):26–30. Available from: [/pmc/articles/PMC3450090/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC3450090/?report=abstract)
3. American Society of Clinical Oncology. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer: Risk Factors and Prevention [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 2]. p. 1. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/risk-factors-and-prevention>
4. Isayeva T., Li Y., Maswahu D., Brandwein-Gensler M. Human Papillomavirus in Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancers: A Systematic Literature Review. Vol. 6, Head and Neck Pathology. 2012. p. 104–20.
5. Qi X, Yu D., Zhao X., Jin C., Sun C., Liu X., et al. Clinical experiences of NBI laryngoscope in diagnosis of laryngeal lesions. Int J Clin Exp Med [Internet]. 2014 Oct 30 [cited 2020 Nov 9];7(10):3305–12. Available from: www.ijcem.com/

6. Olympus-Narrow Band Imaging (NBI)| Medical Systems. Applications [Internet]. 2015 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.olympus-europa.com/medical/en/Products-and-Solutions/Medical-Solutions/Olympus-Narrow-Band-Imaging-NBI/NBI-in-ENT.html>
7. Connor S. Laryngeal cancer: How does the radiologist help? [Internet]. Vol. 7, Cancer Imaging. BioMed Central; 2007 [cited 2020 Nov 9]. p. 93–103. Available from: </pmc/articles/PMC1931513/?report=abstract>
8. Remacle M., Van Haverbeke C., Eckel H., Bradley P., Chevalier D., Djukic V., et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies [Internet]. Vol. 264, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. Springer Verlag; 2007 [cited 2020 Nov 10]. p. 499–504. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-007-0279-z>
9. Gogna S., Gupta N. Cancer, Neck Resection and Dissection [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725683>
10. Leonhard M., Schneider-Stickler B. Voice prostheses, microbial colonization and biofilm formation. In: Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015. p. 123–36.

Comparison between flexible ureterorenoscopes – a literature review

M. I. PĂVĂLEAN¹, A. AUNGURENCI³, A. RĂDULESCU³
C. NEICUȚESCU³, C. BELINSKI³, V. MĂDAN^{1,2}

¹ Urology Department of University Central Military Hospital “Dr. Carol Davila”, Bucharest

² University of Medicine and Pharmacy “Dr. Carol Davila”, Bucharest

³ Urology Department of Emergency Hospital “Prof Dr Dimitrie Gerota”

Abstract

This review is aiming to evaluate different characteristics of fiber optic (FO): reusable digital (D) and disposable digital flexible ureteroscopes (FUs) and have an understanding of different comparisons in-between. In this review we have summarized the quality of vision, weight, cost, durability, maneuverability and size aspects and characteristics of different endoscopes.

Many endourologists may prefer to use these high-tech, sophisticated devices as first line for their flexible ureteroscopy procedures as they provide excellent surgical results. Due to the excellent maneuverability advantages in anatomical peculiarities, smaller sizes and lower costs, endourologists should always try to keep a fiberoptic flexible ureteroscopes ready for action in their operating room.

Keywords: digital technology, flexible ureterorenoscopy, endourology

Introduction and objectives

Flexible ureterorenoscopy (fURS) is one of the best solutions for the treatment of renal calculi < 2 cm and for conservative treatment of upper urinary tract – urothelial carcinoma (UTUC). In this type of surgery an adequate quality of vision is very important if surgeons want to achieve better outcomes.

In recent decades many companies have developed various flexible ureterorenoscope (FU) models.

Flexible ureterorenoscopes are offering improved visualization relied on the incorporation of an increased number of fiber optic (FO) bundles or the integration of a distal sensor chip and disposable digital flexible ureteroscopes (FUs).

The purpose of this study is to perform a review about different types of flexible ureterorenoscope (fURS) used in the management of upper urinary tract calculi.

Correspondance to: Alexandru Aungurenci – medic primar urologie
Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București – Secția urologie
Str. Vasile Vasilevici Stroescu nr. 29-31, Sector 2
E-mail: aungurenci1900@yahoo.com; Tel.: +4 021 3037080 – int: 28149

Methods

In this systematic review we have researched on Web of Science, PubMed, Elsevier and Oxford Journal papers published between 01.01.2000 and 15.11.2020 by using search terms like flexible ureterorenoscope, quality of vision, weight, cost, durability, maneuverability and size.

The idea of this review was to evaluate different characteristics of fiberoptic (FO), reusable digital (D) and disposable digital flexible ureteroscopes (FUs) and have an understanding of different comparisons in-between. We should be very keen on understanding the different characteristics of the devices that we are using in our operating room, in order to obtain the maximal usefulness.

Results

Quality of vision

The image quality of the first endoscopes was primitive and impossible to compare to what we have in our hands today. At the beginning of endoscopic surgery, there were rod lenses, which led to the development of rigid devices. Then back in 1960's came out the FO technology, which provided better visual quality and also opened the path for the development of semirigid FO and other flexible devices. The first flexible upper tract endoscopy was performed in 1970's by Takayasu et al. and their results were published in a 1971 paper entitled "Clinical Application of Fiber-optic pyeloureteroscope".^[1]

Today we have the "digital image" technology which made the subject of an article published in 2008 about ACMI DUR-D digital flexible ureteroscope (Southborough, MA, USA).^[2] The digital endoscopes have a capturing sensor and a LED illumination source at the tip of the ureteroscope transmitting the data to the proximally placed processor. They are called to have the "chip-on-the-tip" technology.

The comparisons between FO and digital ureteroscopes continued throughout years. Al-Qahtani et al. evaluated the performances of Olympus URF – V (Olympus Europe, Hamburg, Germany) on 60 patients and claimed that compared to a conventional FO ureteroscope, Olympus URF-V has high-quality endoscopic images that can improve diagnostic and therapeutic abilities.^[3] In another comparative study by Multescu et al. the authors compared 2 digital FUs: Storz Flex-XC (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) and Olympus URF-V with FO FU – Wolf Cobra (Richard Wolf, Knittlingen, Germany). Between the 2 digital ureteroscopes, Olympus URF-V had the largest clear endoscopic image. The authors concluded that some existing problems have been solved with the new digital FUs because at the end of 30 consecutive procedures with each ureteroscope, the digital ureteroscopes maintained their high quality image, whereas the FO ureteroscope had 58 broken fibers, which caused 58 black dots on the screen.^[4]

The most extensive studies about quality of vision came out in 2018 by PETRA Urogroup. Talso et al. used 7 different FUs (5 D-FU and 4 FO-FU) in various bench models creating 96 videos. The results showed that Storz Flex XC (Clara Chroma) provided the best image quality. The older version of D-FU of Olympus (Olympus URF-V) had better results than Olympus URF-V2 (Olympus Europe, Hamburg, Germany). So overall, D-FU had better results compared to FO-FU.^[5]

Weight

Proietti et al. compared in their study, the weight of different D-FUs and the combination of light cable – camera head – FO-FU. The FO-FUs, without attachment, are lighter than the D-FU. The mean weight of the FO-FUs is 335.2 g while the mean weight of D-FUs is 699.6 g. When the light cable and especially the camera heads are attached, the D-FU weight is ranging between 810 g (Olympus OTV-S7 OTV-S7H-1D-L08E and

Storz Flex X2) and 1474 g (Wolf 3 Chip HD Kamera KOPF Endocam Logic HD and Wolf Cobra). The heaviest D-FU is the Olympus URF-V2 with 942.5 g. [6]

Cost

The market price for D-FUs is higher than FO-FUs but the cost of a flexible ureteroscopy (FURS) surgery has many subcategories such as cleaning and sterilization, operating room usage and endoscope maintenance. These subcategory cost do not exist for disposable devices.

Temiz et al. performed a comparative study of a D-FU and a FO-FU on 105 patients with 54 procedures with FO and 51 with D-FU until both devices were sent for service maintenance. The sterilization was performed by immersing the endoscopes into Cidex TM solution. Both endoscopes were used until major damages occurred such as significant deterioration of visualization, maneuverability, deflection or a positive pressure leak. Purchase prices were 29500 USD for FO-FU and 58000 USD for D-FU and per-case cost was 549.29 USD for FO-FU and 1137.25 USD for D-FU. On the other hand per-minute working time costs, which were calculated by dividing the purchase price to the mean operative duration (38.21 - 7.15 for Flex X2 and 39.42-9.38 for Cobra vision), were 772.04 and 1471.33 USD for FO and D-FU, respectively. The authors concluded that D-FU does not provide additional benefit in terms of surgical outcomes, however, it comes at a greater cost. [7]

Taguchi et al. calculated the cost-per-case as follows: operating room cost + labor costs of reprocessing + consumable costs for reprocessing + URS repair costs + URS acquisition costs. Of a series of 23 cases, 14 of them were performed with FO-FU and 9 were performed with D-FU. The total procedure time and FU useage duration were similar between the 2 groups. The cost for each reprocessing cycle of FO-FU was 44.23 USD. The total cost of labor for

disposable D-FU was 3.65 USD. The cost of ureteroscope repair and acquisition per case was 957.71 USD and 116.02 USD, respectively. The cost of ureteroscope acquisition was 1500 USD for D-FU. The total cost per case was similar between the 2 groups, being around 2799.72 USD and 2852.29 USD for FU and D-FU, respectively. [8] The operating room usage cost was similar between the 2 FUs.

Durability

In current medical literature there are different definitions about endoscope durability. Some define it as the number of procedures until the endoscope needs any kind of repair while others define it as the number of procedures that can be performed until the FU can no longer be used.

Afane et al. published in 2000 the first study about functional durability of FUs. They compared 4 FUs from 4 different manufacturers: Storz, ACMI, Olympus and Wolf, for luminosity (illumination power), irrigant flow, number of broken image fibers and active deflection over 92 ureteroscopy procedures. Visibility and maneuverability were favorably assessed in all ureteroscopes. The percentage of active deflection deterioration was reported between 2% and 28% per use. The authors commented that the endoscopes < 9 Fr require further development to improve durability. In most of the repaired cases, the damage occurred during the procedure, whereas damages during cleaning and sterilization have been reported in 2 cases. [9]

In a study published by Monga et al. a series of 192 ureteroscopy procedures were performed using 7 FUs. The mean number of usage before repairments was lowest for Wolf 7325 and highest for ACMI-DUR-8 Elite with 14.4 uses. The average working time, measured in minutes, before a major maintenance repair was highest with Olympus URF-P3 (Olympus Europe, Hamburg, Germany). Subjective evaluation of visibility at baseline was highest for ACMI-

DUR-8 Elite and Olympus URF-P3 and at the time of repair was highest for Storz Flex-X. An overall maneuverability was highest for Storz Flex-X2.^[10]

Knudsen et al. compared the durability of Wolf Viper (Vernon Hills, IL), Olympus URF-P5, Gyrus-ACMI DUR-8E and Stryker FlexVision U-500 (San Jose, CA). Forty-two percent of the repairs were necessary because of poor visibility, while 25% occurred due to decreased maneuverability, another 25% due to water leak and 8% due to accidental laser firing inside the device. The average number of cases before the device needed repair was 5.3 for DUR-8E, 18 for URF-P5, 17.3 for Wolf Viper and 17.6 for Stryker FlexVision U-500.^[11]

The method of sterilization has also an important role in the ureteroscope durability. Al Qahtani et al. evaluated the difference between the deflection rates of 2 different FUs, sterilized with either CIDEX OPA or STERRAD NX TM. The subjective evaluations of maneuverability, laser duration and stone burden were similar and the usage time was higher for the first FU after 88 procedures. At the end of the study, when the upward and downward deflection capacities were compared, the FU sterilized with CIDEX OPA had better scores, so the authors concluded that CIDEX OPA should prioritize STERRAD in the sterilization process of D-FU.^[3]

Maneuverability

The approachability of a difficult-angled calyx is one of the most challenging situations during FURS. PETRA group evaluated the capacity of various FUs on the market to reach the difficult lower pole calyces on a bench model. 9 FUs (Wolf Boa vision, Cobra vision, Storz Flex-XC, Flex-X2, Boston Scientific Lithovue, Olympus URF-P5, P6, V and V2) were evaluated for the maximal end-tip deflection with the tip extended out from the sheath at 1, 2, 3 and 4 cm. All the FO-FU, except URF-P6, reached the sharp angled calyx, however among the

D-FUs, only Flex-XC could reach the difficult calyx. Flex-XC had similar end-tip deflection compared to FO-FU, whereas all the D-FUs had lower scores compared to FO-FU, which had a mean end-tip deflection of 210 degrees. Storz Flex-X2 had the best end-tip deflection among all ureteroscopes regardless of scoring systems.^[12]

Proietti et al.^[13] evaluated the access and collecting system navigation capacity of Boston Scientific Lithovue, Olympus URF-P5 and URF-V. The kidney access was possible for each ureteroscope, however, navigation inside the collecting system was not possible with the D-FU without an access sheath at two patients. The navigation capacities were similar between the disposable D-FU and the reusable FO-FU.^[13]

Size

Bach et al. compared the D-FU and FO-FU for the necessity of ureteral access sheath (UAS), the necessity of postoperative stenting and complications. They required a UAS in 25% of the cases whereas; only 7.5% of FO-FU cases required a UAS. The rate of double-J stenting was 39 vs. 45% for FO-FU and D-FU, respectively. In conclusion of this article, D-FU required more UAS use which in turn increased morbidity and expense and also increased post-operative double-J stenting.^[14] As the size of the FU increased, the size of the UAS increased gradually. However, even the size of the FU was smaller for Olympus URF-P6, Storz Flex-X2 and Wolf Boa vision, with 9.5/11.5 Fr UAS, while the measured pressures were higher. The irrigant backflow increased and pressures decreased as the size of the UAS increased, with the potential compromise of ureteral damage risk. The importance of the study was to point out the awareness to provide the most compatible coupling of FU and UAS size.^[15]

The take-home-message was to have at least 1.5 Fr difference between the UAS and the FU to provide a safe combination in terms of intrarenal pressures.^[16]

Conclusion

Digital FUs provide various advantages especially in terms of visual quality and durability. The new generation D-FUs has excellent maneuverability, similar to FO

ureteroscopes. On the other hand, they are larger in size, which in turn can affect morbidity due to increased post-operative stenting and increased complication risk due to larger UAS and they come with higher costs.

REFERENCES

1. Takayasu H., Aso Y., Takagi T., Go T. Clinical application of fiber-optic pyeloureteroscope. *Urol Int* 1971; 26:97-104.
2. Mitchell S., Havranek E., Patel A. First digital flexible ureterorenoscope: initial experience. *J Endourol* 2008;22:47-50.
3. Al-Qahtani S.M., Geavlete B., Geavlette B.P., de Medina S.G., Traxer O.P. The new Olympus digital flexible ureteroscope (URF-V): Initial experience. *Urol Ann* 2011;3:133-137.
4. Multescu R., Geavlete B., Geavlete P. A new era: performance and limitations of the latest models of flexible ureteroscopes. *Urology* 2013;82:1236-1239.
5. Talso M., Proietti S., Emiliani E., Gallioli A., Dragoş L., Orosa A., Servian P., Barreiro A., Giusti G., Montanari E., Somani B., Traxer O. Comparison of Flexible Ureterorenoscope Quality of Vision: An In Vitro Study. *J Endourol* 2018;32:523-528.
6. Proietti S., Somani B., Sofer M., Pietropaolo A., Rosso M., Saitta G., Gaboardi F., Traxer O., Giusti G. The "Body Mass Index" of Flexible Ureteroscopes. *J Endourol* 2017;31:1090-1095.
7. Temiz M.Z., Colakerol A., Ertas K., Tuken M., Yuruk E. Fiberoptic versus Digital: A Comparison of Durability and Cost Effectiveness of the Two Flexible Ureteroscopes. *Urol Int* 2019;102:181-186.
8. Taguchi K., Usawachintachit M., Tzou D.T., Sherer B.A., Metzler I., Isaacson D., Stoller M.L., Chi T. Micro-Costing Analysis Demonstrates Comparable Costs for LithoVue Compared to Reusable Flexible Fiberoptic Ureteroscopes. *J Endourol* 2018;32:267-273.
9. Afane J.S., Olweny E.O., Bercowsky E., Sundaram C.P., Dunn M.D., Shalhav A.L., McDougall E.M., Clayman R.V. Flexible ureteroscopes: a single center evaluation of the durability and function of the new endoscopes smaller than 9Fr. *The Journal of urology* 2000;164:1164-1168.
10. Monga M., Best S., Venkatesh R., Ames C., Lee C., Kuskowski M., Schwartz S., Vanlangendock R., Skenazy J., Landman J. Durability of flexible ureteroscopes: a randomized, prospective study. *The Journal of urology* 2006; 176:137-141.
11. Knudsen B., Miyaoka R., Shah K., Holden T., Turk T.M., Pedro R.N., Kriedberg C., Hinck B., Ortiz-Alvarado O., Monga M. Durability of the next-generation flexible fiberoptic ureteroscopes: a randomized prospective multi-institutional clinical trial. *Urology* 2010; 75:534-538.

12. Dragoş L.B., Somani B.K., Sener E.T., Buttice S., Proietti S., Ploumidis A., Iacoboaie C.T., Doizi S., Traxer O. Which Flexible Ureterscopes (Digital vs. Fiber-Optic) Can Easily Reach the Difficult Lower Pole Calices and Have Better End- Tip Deflection: In Vitro Study on K-Box. A PETRA Evaluation. *J Endourol* 2017; 31:630-637.
13. Proietti S., Dragoş L., Molina W., Doizi S., Giusti G., Traxer O. Comparison of New Single-Use Digital Flexible Ureterscope Versus Nondisposable Fiber Optic and Digital Ureterscope in a Cadaveric Model. *J Endourol* 2016;30:655- 659.
14. Bach C., Nesar S., Kumar P., Goyal A., Kachrilas S., Papatsoris A., Masood J, Buchholz N. The new digital flexible ureterscopes: 'size does matter'- increased ureteric access sheath use! *Urologia internationalis* 2012; 89:408-411.
15. Sener T.E., Cloutier J., Villa L., Marson F., Buttice S., Doizi S., Traxer O. Can We Provide Low Intrarenal Pressures with Good Irrigation Flow by Decreasing the Size of Ureteral Access Sheaths? *J Endourol* 2016; 30:49-55.
16. Sener T.E., Tanidir Y., Bin Hamri S., Sever I.H., Ozdemir B., Al-Humam A., Traxer O. Effects of flexible ureteroscopy on renal blood flow: a prospective evaluation. *Scand J Urol* 2018; 52:213-218.

Implicațiile neurologice ale infecției cu virusul SARS-CoV-2

Roxana-Elena POPOVICI*, Ioana Gabriela CIUCU

Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București

Neurological involvement of the SARS-CoV-2 virus infection

Neurological involvement is often found in SARS-CoV-2 virus infection, and in some cases it precedes the onset of respiratory symptoms. This is why the diagnosis is often delayed and the risk of transmitting infections increases.

SARS-CoV-2 infection is associated with a range of neurological syndromes that affect the entire neuraxis and cerebral vascularity. The neurological symptoms encountered in patients confirmed with Covid-19 infection are by affecting the peripheral nervous system: anosmia, ageusia, myalgia, plexopathy, Guillain-Barre syndrome, as well as by affecting the central nervous system: ischemic or hemorrhagic stroke, encephalopathy, acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis. The mechanism by which various neurological manifestations occur are combined between the direct action of neuronal injury, secondary to hyperinflammation syndrome, the immune response to and post-infectious inflammation, or the effect of systemic conditions such as sepsis, fever, hypoxia, hypercoagulability and critical illness with neurological consequences.

There is also a percentage of 10% of patients who develop severely after coronavirus infection, in the absence of risk factors. They have autoantibodies against their own interferons, so the virus finds no barrier to stop its replication. Long-term follow-up of patients is necessary to monitor the evolution of neurological pathology and the neuropsychological consequences of these pandemics.

Keywords: Covid-19, EEG, encephalitis, Guillain-Barre Syndrome, stroke

REZUMAT. Implicarea neurologică este de multe ori întâlnită în infecția cu virusul SARS-CoV-2, iar în anumite cazuri, aceasta precede debutul simptomelor respiratorii, motiv pentru care, de multe ori, se întârzie diagnosticul și riscul transmiterii infecției crește.

Infecția cu SARS-CoV-2 asociază un spectru de sindroame neurologice ce afectează întreg neuraxisul și vascularizația cerebrală. Simptomele neurologice întâlnite la pacienții confirmați cu infecția Covid-19 apar prin afectarea sistemului nervos periferic: anosmie, ageuzie, mialgii, plexopatii, sindromul Guillain-Barrè, cât și prin afectarea sistemului nervos central: AVC ischemic sau hemoragic, encefalopatie, encefalomielită acută diseminată, mielită transversă. Mecanismele prin care apar diverse manifestări neurologice sunt rezul-

tatul combinației dintre acțiunea directă a injuriei neuronale, secundar sindromului de hiperinflamație și răspunsul imunologic pre și post infecțios inflamator sau efectul afecțiunilor sistemice, precum sepsis, febră, hipoxie, hipercoagulabilitate și boli critice cu consecințe neurologice.

Există 10% dintre pacienți care evoluează sever după infecția cu coronavirus, în lipsa factorilor de risc. Aceștia au autoanticorpi împotriva propriilor interferoni, astfel virusul nu găsește nicio barieră care să-i oprească replicarea. Urmărirea pe termen lung a pacienților este necesară pentru monitorizarea evoluției patologiei neurologice și a consecințelor neuro-psihologice ale acestei pandemii.

Cuvinte-cheie: AVC, Covid-19, EEG, encefalită, sindrom Guillain-Barrè

* **Autor corespondent:** Popovici Roxana-Elena – medic specialist neurologie
Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București – Secția Neurologie
Str. Vasile Vasilevici Stroescu, nr. 29-31, Sector 2
E-mail: doctor_roxi@yahoo.co.uk; Tel.: +4 021 3037080 – int: 28121

Pandemia de Covid-19 reprezintă o provocare mondială, în prezent cu peste 62.800.000 cazuri confirmate de infecție cu coronavirus și 1.460.000 de decese, dintre care peste 472.000 cazuri în România^[1], la data redactării articolului. Această infecție virală afectează în special sistemul respirator, digestiv și cardiovascular. Cele mai frecvente simptome: tuse, dificultăți de respirație, febră, odinofagie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, anorexie sunt frecvent acompaniate și de cele neurologice. Implicarea neurologică este frecvent întâlnită, iar în anumite cazuri, aceasta precede debutul simptomelor respiratorii, motiv pentru care, de multe ori, se întârzie diagnosticul și riscul transmiterii infecției crește.

Simptomele neurologice întâlnite la pacienții confirmați cu infecția cu SARS-CoV-2 pot fi împărțite în 2 categorii:

- afectarea sistemului nervos periferic: prin afectarea mirosului, gustului, plexopatii, sindrom Guillain-Barré^[2], mialgii;
- afectarea sistemului nervos central: cefalee, amețeli, alterarea statusului mental, delirium, accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic,^[3-4] mielită transversă, encefalopatie,^[5] encefalomielită acută diseminată (ADEM), *pseudotumor cerebri*.

Etiopatogenia afecțiunilor neurologice în Covid-19

Mecanismele prin care apar diverse manifestări neurologice sunt rezultatul combinației dintre acțiunea directă a injuriei neuronale,^[6] secundar sindromului de hiperinflamație,^[7] răspunsul imunologic para și post infecțios inflamator sau efectul afecțiunilor sistemice precum sepsis, febră, hipoxie, hipercoagulabilitate și boli critice cu consecințe neurologice. În patogenia infecției cu virusul SARS-CoV-2 știm că acesta se leagă de receptorul angiotensin-convertaza (ACE).

Receptorii se găsesc în celulele prezente, practic, în toate organele și structurile organismului uman, cu precădere în vase, plămân, la nivel cardiac, renal, gastro-intestinal etc. Nu există niciun organ care să nu fie afectat, de aici derivă și polimorfismul simptomatologiei. După legarea virusului, apare creșterea excesivă a răspunsului imun cu furtuna de citokine, cu creștere masivă de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- alfa, interferon gamma, dând o reacție inflamatorie exacerbată ce ajunge să fie nocivă, mai ales dacă depășește nivelul local și se transformă într-o reacție sistemică inflamatorie. În această reacție sunt prinse, pe de o parte, reacția endoteliului care se modifică de la statusul de endoteliu sănătos, antitrombotic, către unul predispus trombozelor și vasoconstricției și, pe de altă parte, hipercoagulabilitatea. Aceste modificări, combinate cu hipoxia cauzată de afectarea plămânilor, dau atât microtromboze, cât și macrotromboze venoase și arteriale.

Există 10% dintre pacienți care evoluează sever după infecția cu coronavirus, aflându-se în afara factorilor de risc (comorbidități, sex masculin, vârstă înaintată), dar care au autoanticorpi împotriva propriilor interferoni. La cei asimptomatici, interferonii vor fi exprimați de diverse celule, vor ajunge în celula pe care virusul vrea să o infecteze și vor declanșa un răspuns în lanț. Genele stimulate de semnalizarea indusă de interferon vor bloca virusul. La cei 10% cu infecții severe care evoluează infaust, din păcate există autoanticorpi care blochează răspunsul la interferon. Există o mutație în sistemul imun înăscut care creează acești anticorpi, ei blochează bariera naturală antivirală, blochează interferonul, astfel când virusul pătrunde în celulă nu găsește nicio barieră care să-i oprească replicarea.^[8]

AVC și SARS-CoV-2

Într-un registru multinațional, cu 14.483 cazuri, rata accidentului vascular ischemic a fost de 0.19-5% în diferite centre, cu o medie de 1.6%. În majoritatea cazurilor,

cauza acestuia a fost criptogenică, pacienții fiind de cele mai multe ori în stare severă, determinată de infecția cu virusul SARS-CoV-2, astfel încât decesul survenea până să se realizeze prea multe investigații. La examenul anatomopatologic, 49.5% dintre pacienți au avut ocluzie intracraniană, mortalitatea fiind de 1/3 la AVC-urile ischemice și 1/2 la cele hemoragice. Factorii asociați cu mortalitatea au fost limfopenia, ce se corelează cu imunodepresia, vârsta înaintată și AVC criptogen.^[9] Pacienții cu AVC și infecție Covid-19 au avut scorul NIHSS mai mare, acesta fiind frecvent peste 16.^[10] Tromboliza și terapia de recanalizare endovasculară la pacienții cu Covid-19 a fost aplicată în aceeași măsură ca și la pacienții noninfecțați, neexistând o creștere a procentului de transformare hemoragică simptomatică, deși aveau un sindrom inflamator existent.^[11]

O altă publicație a abordat eficacitatea profilactică a terapiei anticoagulante și trombolitice. Heparina a fost recomandată în doză anticoagulantă. Aceasta pare să contribuie la controlul furtunii de citokine, prin reducerea nivelului de IL-6, IL-8, TNF-alfa, scăderea proteinei C reactive, reducerea adeziunii neutrofilelor la endoteliu, dar și creșterea numărului de limfocite și astfel, influențează evoluția negativă a AVC-ului. *In vitro*, a fost demonstrat faptul că heparina inhibă legarea virusului SARS-CoV-2 de receptorul angiotensin-convertaza. Există deja protocol cu utilizarea rtPA, iv sau sub forma nebulizată, 25-50 mg fiind doza totală, pentru afectarea microvasculară pulmonară. Să nu uităm că pentru AVC doza este de 90 mg. Cei care dezvoltă AVC, ulterior nu vor putea beneficia de terapie trombolitică, dar poate fi luată în considerare intervenția endovasculară.^[12]

Encefalopatia în infecția Covid-19

Alt studiu, pe 43 de pacienți, a fost publicat în *BRAIN*, dintre care 10 pacienți cu encefalopatie manifestată prin confuzie, halucinații vizuale sau auditive, dezorientare, psihoză și un pacient cu criză, fără modificări

imagistice sau LCR; 12 pacienți cu encefalomielită acută diseminată (ADEM), mielită și encefalită parainfecțioasă, 8 pacienți cu AVC în context de hipercoagulabilitate și a nivelului foarte crescut de D-dimeri. Dintre aceștia, 4 prezentau factori de risc, inclusiv fibrilație atrială sau embolie pulmonară. Au fost și cazuri cu micro-sângerări prin extravazarea globulelor roșii, cel mai probabil prin disfuncția endotelială dată de legarea virusului de receptorul ACE-2, exprimat pe celulele endoteliale și inflamație difuză la nivelul acestuia.^[13] 7 pacienți cu sindromul Guillain-Barré, dintre care 2/3 au descris anterior diagnosticului afectare respiratorie sau gastroenterologică, cu diagnostic confirmat LCR și electro-neurografic (ENG) au avut răspuns bun la tratamentul intravenos cu imunoglobuline;^[2] 1 pacient cu plexopatie brahială și 5 pacienți mai greu de încadrat, au prezentat caracteristici de mielopatie, dar fără modificări imagistice sau cu pareză de nerv VI bilaterală, în context de *pseudotumor cerebri*; alt pacient cu status epilepticus nonconvulsiv, abces cerebral cu *Streptococcus intermedius* și cel de-al 5-lea, cunoscut cu leucemie mieloidă, au dezvoltat crize pe fond de encefalopatie cu microhemoragii.^[4]

Modificări EEG

Modificările electroencefalografice au fost destul de variate la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 și s-au corelat cu severitatea bolii și condițiile neurologice preexistente. Cea mai frecventă cauză de efectuare a EEG a fost alterarea statusului mental (delirium, comă, imposibilitatea trezirii după oprirea sedării, confuzie), urmat de evenimentele cu crize epileptic-like (pierderea tranzitorie a stării de conștiență, deviere oculară), dar și stop cardiac sau tulburări de vorbire. Condițiile neurologice ce pot afecta traseul EEG includ: demență, AVC, parkinsonism, hematoma subdural, hidrocefalie, epilepsie, tulburări cognitive sau retard mental, encefalită, traumatisme cerebrale, tumori cerebrale, anoxie, encefalită infecțioasă, autoimună,

limbică.^[14] Cele mai frecvente anomalii de fond au fost: traseul hipovoltat difuz 68.6% la cei cu encefalopatie difuză nespecifică; focal 17%, ritm lent posterior dominant 2.3%, absența ritmului lent posterior dominant 10.25, asimetrie 2.1%, reactivitate scăzută 3.2%. Modificările epileptiforme sau crizele epileptice au fost focale 5.7%, multifocale 2.1%, generalizate 4.4%. Dintre patternurile periodice, s-au observat descărcări periodice generalizate 5.7%, cu morfologie trifazică 2.9% și activitatea ritmică de tip delta generalizat 5.2% sugerând encefalopatie difuză. Modificările de lateralizare periodică 3.9% și descărcare ritmică 2.03% au sugerat existența unei afectări focale.^[15]

Au predominat modificările la nivel frontal, precum descărcările periodice și activitatea ritmică delta, iar jumătate din cazurile cu status epilepticus sau modificări focale au fost la acest nivel, ducând la ipoteza corelației cu poarta de intrare a virusului.^[16] Manifestările inițiale, precum anosmia, ageuzia, fiind date de poarta de intrare a coronavirusului, mucoasa nazală și orală, prin legarea de receptorii ACE-1, cu răspândire în regiunea orbito-frontală prin aferența nervului olfactiv până la regiunea frontală.^[17] Descărcările epileptiforme frontale au fost propuse ca biomarker pentru infecția Covid-19. Pe lângă lobul frontal și cortexul piriform, structurile limbice, talamusul, hipotalamusul, trunchiul și structurile autonome pot fi implicate în infecția cu SARS-CoV-2.^[18]

Sunt studii care atestă o mai mare sensibilitate a EEG-ului, comparativ cu imagistica cerebrală, de tipul CT sau IRM. Într-un studiu, 59% dintre pacienți cu simptome neurologice au avut modificări IRM și 83% modificări EEG.^[19] În alt studiu, 13 pacienți cu modificări EEG sugestive pentru encefalopatie au avut imagistica normală.^[20]

Infecția cu SARS-CoV-2 asociază un spectru de sindroame neurologice ce afectează întreg

neuraxisul și vascularizația cerebrală, în unele cazuri cu răspuns bun la imunoterapie. O incidență foarte mare au avut cazurile cu encefalomielită acută diseminată predominant asociate cu hemoragie, nefiind în concordanță cu severitatea simptomelor respiratorii, unul dintre pacienți dezvoltând o formă severă de encefalită necrotizantă cu final nefast. Pacienții tratați cu corticoterapie sau imunoglobuline au avut rezultate atât favorabile, cu recuperare totală sau parțială, cât și cu rezultat nefast (deces). Mecanismele pentru apariția encefalopatiei sunt multifactoriale, rezultând din combinația sau efectul independent al sepsisului, hipoxiei sau hiperstimulării imune (furtună de citochine).^[7] Au fost și cazuri de encefalite autoimune, atât cu autoanticorpi detectabili NMDAR, LGI1, cât și fără.^[21] La niciun pacient cu encefalită (NMDAR, LGI1) sau cu encefalomielită (AQP4, MOG), confirmat infectat cu virusul SARS-CoV-2, nu a fost pusă în evidență prezența virusului în lichidul cefalorahidian, ceea ce subliniază faptul că virusul nu a acționat direct la nivel cerebral, ci prin alte mecanisme, așa cum deja am menționat.^[5] Von Weyhern et al. au fost singurii care au amintit rare cazuri cu prezența SARS-CoV-2 în LCR.^[22] Dar sunt necesare în continuare studii pentru evidențierea clară a acțiunii coronavirusului asupra țesutului cerebral.

Sindromul Guillain-Barrè

Au fost și cazuri cu afectare acută a sistemului nervos periferic, cu sindrom Guillain-Barrè (SGB) sau plexopatie brahială.^[4] În *New England Journal*, au fost descrise 4 cazuri de pacienți cu scădere musculară la membrele inferioare, parestezii și un caz cu diplegie facială, urmată de ataxie și parestezii. Simptomatologia a debutat la 5-10 zile de la infecția cu coronavirus. Cei 4 pacienți au evoluat la tetraplegie, 3 dintre ei necesitând ventilație mecanică. La niciunul dintre pacienți nu a fost detectat

virusul SARS-CoV-2 în LCR. La examenul EMG, 3 pacienți au avut varianta axonală și ceilalți, forma demielinizantă de SGB. Pacienții au primit tratament cu imunoglobuline, 2 dintre ei au primit și a 2-a cură și un schimb plasmatic. După 4 săptămâni, 2 pacienți au rămas la terapie intensivă, 2 au început recuperarea motorie, având minimă mobilitate a membrelor superioare și doar un pacient a fost externat, cu mers independent.^[23]

Mialgiile și nivelul ridicat de creatinkinază au fost raportate ca manifestare relativ comună în infecția cu virusul SARS-CoV-2,^[24] fiind descrise și cazuri de rbdomioliză.^[25] Sunt și cazuri fără simptomatologie respiratorie, la care fenomenele neurologice au fost primele și principalele prezentări ale infecției Covid-19. De asemenea, tendința pacienților a fost de a dezvolta simptomatologie severă, corelată cu înaintarea în

vârstă și prezența comorbidităților.^[26] Imagistic s-au evidențiat modificări ischemice de tipul infarctelor cerebrale, microhemoragii, modificări la nivelul meningelui, rare cazuri de demielinizare,^[27] afectarea rădăcinilor nervoase sau a nervilor cranieni.^[28,29] Complicațiile neurologice ale infecției cu SARS-CoV-2 au similarități cu cele descrise în epidemiile de coronavirus din 2012 (SARS), respectiv 2003 (MERS), dar la un nivel mult redus numeric.

Concluzii

Studii clinice, de laborator, biomarkerii și studiile neuropatologice vor ajuta la elucidarea mecanismelor patobiologice subiacente complicațiilor neurologice ale infecției Covid-19 și urmărirea pe termen lung a pacienților este necesară pentru monitorizarea evoluției patologiei neurologice și a consecințelor neuropsihologice ale acestei pandemii.

BIBLIOGRAFIE

1. Institutul Național de Sănătate Publică România.
2. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382;2574-6.
3. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristic of ischaemic stroke associated with Covid-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; jnnp-2020-323586.
4. Ross W. Pterson, Rachel L. Brown, Laura Benjamin et al. The emerging spectrum of Covid-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. Volume 143, Issue 10, October 2020, Pages 3104-3120.
5. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382:2268-70.
6. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T. Neuropathogenesis and Neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020; doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
7. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
8. Paul D., L. Rosseni et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening Covid-19. *Science* 370, 423 (2020), 23 october.
9. James E. Siegler, P. Cardona, Juan F. Arenillas et. al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with Covid-19: The SVIN Covid-19 Multinational Registry.

10. George Ntaios, Patrik Michael, Georgiopoulous, Yutao Guo et al. Charecteristics and Outcomes in Patients With Covid-19 and Acute Ischemic Stroke. The Global Covid-19 Stroke Registry.
11. S. Fridman, L. Sposato, London Ontario, Canada. Stroke Risk, phenotypes, and death in Covid-19: Systematic review and newly reported cases. American Academy of *NEUROLOGY*.
12. Lucia Lisi, Pedro Miguel Lacal, Maria Luisa Barbaccia et al. Approaching coronavirus disease 2019: Mechanisms of action of repurposed drugs with potential activity against SARS-CoV-2. *ELSEVIER* 00168 Rome, Italy.
13. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *Lancet* 2020; 395:1417-8.
14. Galanopoulous A.S., Ferastraoaru V., Correa D.J. et al. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/Covid: a small case series preliminary report. *Epilepsia Open* 2020;5:314-24. <https://doi.org/10.1002/epi4.12399>.
15. Arun Raj Antony, Zulfi Haneef. Systematic review of EEG findings in 671 patients diagnosed with Covid-19. *ELSEVIER. Seizure: European Journal of Epilepsy*.
16. Petrescu A-M., Taussig D., Bouilleret V. Electroencephalogram (EEG) in Covid-19: a systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin* 2020; 50:155-65. <http://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.06.001>.
17. DosSantos M.F., Devalle S., Aran V. et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A REVIEW. *Front Neuroanat* 2020;14:37. <https://doi.org/10.3389/fncel.202000037>
18. Manganelli F., Vargas M., Iovino A. Brainstem involvement and respiratory failure in Covid-19. *Neurol Sci* 2020;41:1663-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04487-2>
19. Chougar L., Shor N., Weiss N. et al. Retrospective observational study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with acute SARS-CoV-2 infection and neurological manifestations. *Radiology* 2020:202422. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202422>
20. Scullen T., Keen J., Mathkour M., (Covid-19) – Associated encephalopathies and cerebrovascular disease: the new orleans experience. *World Neurosurg* 2019;2020. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>
21. Graus F., Titulaer M.J. Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.
22. Von Weyhern C.H., Kaufmann I., Neff F. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal Covid-19 outcomes. *Lancet* 2020; 395:e109.
23. Gianpaolo T., Francesco P., Sabrina R. et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N. Engl J. Med* 2020; 382:2574-2576. Doi:10.1056/NEJMc2009191.
24. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
25. Riollano-Cruz M. Akkoyun E. Brito E. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Related to Covid-19: A New York City Experience. *J Med Virol* 2020;doi:10.1002/jmv.26224.

26. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestation of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90.
27. Zanin L., Sraceno G., Panciani PP et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesion. *Acta Neurochir* 2020; 162:1491-4.
28. Franceschi A.M. Ahmed I. Giliberto L. Castillo M. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of Covid-19 infection. *Am J Neuroradiol* 2020; 41:1173-6.
29. Mahammedi A., Saba L., Vagal A. et al. Imaging in neurological disease of hospitalized Covid-19 patients: An Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology* 2020; 201933.

Impactul pandemiei Covid-19 asupra sănătății mentale

Anamaria VASILACHE*, Ramona CONSTANTIN, Mihaela MARIN
Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București

The impact of the Covid-19 pandemic on mental health

COVID-19 is associated with multiple psychiatric manifestations appearing to different population groups including: patients that did not have any mental disorder before they were infected with SARS-CoV-2, medical staff involved in assisting Covid-19 patients and patients that were already taking psychiatric medication before they were infected with SARS -CoV-2.

Also psychological consequences of Covid-19 pandemic were acutely felt on a global scale. Economic and social measures like quarantine, isolation, social distancing, electronic mediated communication, impacted the people leading to low income, unemployment growth. To all these excessive media coverage also reduced the feeling of personal well-being and social comfort.

Uncertainty regarding the partial or permanent status of changes, delaying important life plans and projects, the feeling of losing control over own life, these are all precipitating factors for psychosomatic dysfunctions at high risk of turning into mental disorders.

This article brings reference to a number of meta analysis, review studies and case presentations considered relevant by the authors. These study results require statistical validation in time to confirm their hypotheses.

Keywords: Covid-19, impact, mental health, pandemic, psychic

REZUMAT. Covid-19 este asociat cu multiple manifestări psihiatrice care apar la diverse categorii de populație ce includ: pacienții fără afecțiuni psihice preexistente infectării cu SARS-CoV-2, personalul medical direct implicat în îngrijirea pacienților suspecți sau confirmați cu Covid-19 și pacienții cu un diagnostic psihiatric ce precede infecția cu virus SARS-CoV-2.

De asemenea, consecințele psihologice ale pandemiei de Covid-19 au fost resimțite în mod acut la nivel global, populația fiind impactată de măsurile economice și sociale impuse: carantina, izolarea, distanțarea socială, comunicarea mediată predominant electronic, deciziile economice ce au dus la scăderea veniturilor, creșterea numărului de șomeri și mediatizarea excesivă a situației reducând dramatic senzația subiectivă de bine și de confort social.

Incertitudinea cu privire la caracterul parțial ori permanent al schimbării, amânarea ori anularea proiectelor importante de viață, sentimentele de pierdere a puterii în gestionarea vieții, sunt tot atâția factori precipitanți pentru apariția și perpetuarea disfuncționalităților psihofizice, cu risc crescut de viraj în tulburări cu caracter patologic.

Conținutul articolului face referire la o serie de studii de tip review și meta-analiză, dar și studii de caz, considerate relevante de către autori. Rezultatele acestor studii necesită în continuare validare de tip statistic în timp, în vederea confirmării ipotezelor.

Cuvinte-cheie: Covid-19, impact, pandemie, psihic, sănătate mentală

* **Autor corespondent:** Anamaria Vasilache – medic primar psihiatrie
Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București – Secția Psihiatrie
Str. Vasile Vasilevici Stroescu, nr. 29-31, Sector 2
E-mail: ana_vsich@yahoo.com; Tel.: +4 021 3037080 – int: 28020

Apariția virusului SARS-CoV-2 la sfârșitul anului 2019 a dus rapid la dezvoltarea unei pandemii de Covid-19, declarată la nivel global de către OMS la data de 11 martie 2020. De la debutul pandemiei și până în prezent, informațiile legate de Covid-19 se află în permanentă actualizare, patogenia bolii implicând aproape toate aparatele și sistemele din corp, prin efect direct sau indirect, mediat imunologic. [1]

Covid-19 este asociat cu multiple manifestări psihiatrice, la diferite categorii de populație ce includ: pacienții fără afecțiuni psihice pre-existente infectării cu SARS-CoV-2, personalul medical direct implicat în îngrijirea pacienților suspecti sau confirmați cu Covid-19 și pacienții cu un diagnostic psihiatric ce precede infecția cu virus SARS-CoV-2. [2] De asemenea, consecințele psihologice ale pandemiei de Covid-19 sunt resimțite în mod acut la nivel global, întreaga populație fiind impactată de măsurile economice și sociale impuse prin răspunsul autorităților la această criză. [1]

Etiologia manifestărilor psihiatrice în Covid-19

La pacienții diagnosticați cu Covid-19 etiologia manifestărilor psihiatrice este multifactorială și incomplet cunoscută până în prezent. [1] Efectul citotoxic direct al SARS-CoV-2, prin replicarea în celulele SNC, este încă incomplet dovedit, deși există studii *in vitro* ce conduc la această concluzie preliminară. Se știe că principala cale de intrare a virusului SARS-CoV-2 în celule este prin legarea la receptorul enzimei angiotensin-convertază ACE2, dar expresia acestui receptor la nivelul sistemului nervos central este săracă. [3] Recent au fost publicate noi dovezi ce arată implicarea unei proteine numită neuropilină-1 (NRP-1) în infectarea directă a celulelor sistemului nervos, rezul-

tate provenind din două studii efectuate independent. [4,5]

Statusul procoagulant predispune la apariția bolii cerebrovasculare prin microtromboze la nivelul vaselor mici, împreună cu efectul hipoxiei asupra țesutului cerebral și furtuna de citokine caracteristică răspunsului imun, cu concentrații sangvine crescute de proteina C reactivă, feritină, interleukină-6,8, 10,18, TNF (inflamația fiind asociată în mod direct cu apariția depresiei), contribuie la apariția întregului spectru de manifestări psihiatrice. La toate acestea se adaugă efectele secundare ale medicației administrate. [1,6,7]

Pe de altă parte, măsurile de siguranță și precauție impuse de context reprezintă factori cu impact psihologic negativ asupra stării psihice de bine:

- Izolarea pacientului duce la absența suportului social direct, prin imposibilitatea de a primi vizite pe parcursul spitalizării și pe durata izolării la domiciliu. Aceasta este resimțită în mod special de către pacienții vârstnici, ce nu au abilitățile necesare comunicării prin intermediul tehnologiei. [8]
- Prezența echipamentului medical ce include costume impermeabile, mască, vizieră și capelină reduce din comunicarea nonverbală și din posibilitatea exprimării empatiei, făcând dificilă stabilirea unei relații terapeutice obișnuite între pacienți și cadrele medicale, contribuind la sentimentul de însingurare. [8]

Tipuri de manifestări psihiatrice asociate Covid-19

Dintre manifestările psihiatrice cel mai frecvent apărute la pacienții diagnosticați cu Covid-19 fac parte:

1. Stările confuzionale acute și deliriumul cu dezorientare, stări de agitație

sau neliniște raportate mai frecvent la pacienții vârstnici cu multiple comorbidități sau deteriorare cognitivă preexistentă. O caracteristică a acestui tip de delirium este rezistența la tratament și necesitatea unor doze crescute de antipsihotic în vederea rezoluției simptomatologiei. [8]

2. Episoadele maniacale sau psihotice acute apar mai frecvent la pacienții cu patologii psihiatrice preexistente sau ca efect advers al administrării de corticosteroizi.

3. Stările depresive ce pot fi puse în directă legătură cu răspunsul inflamator sistemic.

4. Anxietatea pervazivă sau constituită în atacuri de panică reactive.

5. Insomnia și tulburările de apetit alimentar, tulburările de atenție și memorie. [1,9]

În cazul particular al pacienților cu un diagnostic psihiatric preexistent, infecția SARS-CoV-2 poate duce la complicații suplimentare, prin decompensări acute și exacerbări ale suferinței cronice, prin refuzul medicației specifice Covid-19 sau prin interacțiunile medicamentoase între terapia psihotropă, de întreținere, administrată pacientului și tratamentul Covid-19. O altă situație specială o constituie, în cazul pacienților psihiatrice cu manifestări severe, respectarea măsurilor de izolare sau carantinare și a indicațiilor legate de igienă, distanțare și purtatul măștilor.

În ceea ce privește consecințele neuropsihiatrice pe termen lung ale infecției cu SARS-CoV-2, există multiple îngrijorări ce apar în urma analizei epidemiilor anterioare de infecții provocate de coronavirusuri: SARS în 2002 și MERS în 2012. Au fost raportate tulburări cu substrat obiectivabil, precum encefalopatia cronică, afecțiuni neurodegenerative,

Boala Parkinson, deficite cognitive consecutive demielinizărilor și bolii cerebrovasculare. [10]

Din arealul psihiatric, s-a observat apariția unui întreg cortegiu de manifestări din spectrul depresiei, anxietății și psihozei, cu o etiologie ce este cel mai probabil multifactorială, rezultat atât al efectului direct al virusului, cât și al factorilor psiho-sociali. [10]

Ipoteza infecțioasă este binecunoscută, deși incomplet demonstrată, în etiopatogenia tulburărilor psihotice, motiv pentru care există o îngrijorare legată de impactul SARS-CoV-2 în perioada gestațională. Există posibilitatea creșterii incidenței tulburărilor psihotice la copii născuți de gravide ce au avut Covid-19, prin afectarea dezvoltării neuronale în timpul sarcinii. [11]

Apariția pandemiei de Covid-19 a surprins și a expus personalul medical la niveluri de risc și de stres greu de imaginat în trecut. Rata de infecție cu SARS-CoV-2 în rândul personalului medical este mult mai mare decât în cazul populației generale. Teama permanentă de a nu se infecta sau de a nu transmite mai departe infecția, familiei sau apropiaților, reprezintă un factor cu impact traumatic asupra psihicului uman. La nivelul personalului medical implicat în îngrijirea directă a pacienților Covid-19 au fost raportate apariția stresului posttraumatic și a *burnout*-ului (35-49%), anxietății (12-20%), depresiei (15-25%) și insomniei (8%). 47% au necesitat suport psihologic. [2,12,13] Au fost identificați o serie de factori de risc pentru apariția tulburărilor psihice la nivelul personalului medical. Printre aceștia pot fi incriminați: contactul prelungit cu pacienții afectați, suprasolicitația cu imposibilitatea recuperării după tururile de serviciu, carantinarea în spații improprii, perceperea lipsei de suport organizațional, teama de stigmă socială, vulnerabilitățile psihoe emoționale individuale, prezența comorbidităților somatice și modificarea stilului de viață. [2,14]

În ceea ce privește afectarea pe plan psihologic, au fost raportate de către personalul medical al spitalului nostru (aflat în situația de primul spital carantinat din România), stări crescute de furie, nervozitate, frică, frustrare, sentimente profunde de neajutorare, asociate credinței că sunt neînsemnați pentru autoritățile care gestionau criza.

La nivelul populației generale, apariția pandemiei de Covid-19 a fost asociată cu apariția de simptome psihiatrice atât la adulți, cât și la copii și la adolescenți.^[2,15] S-a ajuns la pierderea senzației de control asupra propriei vieți și la apariția sentimentelor de deznădejde și insecuritate permanentă, prin amenințarea infectării cu un agent infecțios nou-apărut, pentru care încă nu există un antidot specific. La toate acestea au contribuit și măsurile impuse de izolare/carantină, distanțarea socială, comunicarea mediată predominant electronic, măsurile economice ce au dus la scăderea veniturilor, creșterea numărului de șomeri, incertitudinea asupra viitorului și mediatizarea excesivă a situației, reducând dramatic senzația subiectivă de bine și de confort social. De asemenea, educația sanitară deficitară la nivelul populației a făcut ca limitarea unor drepturi și libertăți individuale, cum ar fi: interzicerea evenimentelor sociale și a contactelor cu cei apropiați, reducerea accesului la serviciile religioase sau la activitățile recreative și culturale din teatre și cinematografe, restricționarea modalităților de petrecere a timpului liber și a concediilor, să fie percepute ca măsuri punitive și abuzive, de către o parte a populației. Incertitudinea cu privire la caracterul parțial ori permanent al schimbării, amânarea ori anularea proiectelor importante de viață, sentimentele de pierdere a puterii în gestionarea vieții, sunt tot atâția factori precipitanți pentru apariția și perpetuarea disfuncționalităților psihofizice, cu risc crescut de viraj în tulburări cu caracter patologic.

Studii transversale efectuate atât în China^[16], cât și în SUA^[17], bazate pe autoraportare, au identificat că până la 36% din populația de adulți a prezentat simptome psihiatrice de la debutul pandemiei.

Printre cele mai frecvent raportate simptome s-au întâlnit anxietatea cu tot cortegiul de manifestări specifice (atacuri de panică, manifestări obsesiv-compulsive, somatizări, simptome hipocondriace), depresia, insomnia, dar și simptome de tulburare posttraumatică și patologia legată de consumul de substanțe psihoactive.^[2] Rezultate similare au fost găsite în studiile efectuate pe eșantioane de copii și adolescenți, cu predominanța tulburărilor anxioase (inclusiv simptomatologie obsesiv-compulsivă legată de măsurile de igienă), a iritabilității, apatiei, utilizarea excesivă de tehnologie, a aplicațiilor social media și a jocurilor pe calculator. De asemenea, la adolescenți și la adulții tineri din SUA a fost raportată o creștere a violenței, a abuzului de alcool și altor substanțe psihoactive.^[15] Pentru copii și adolescenți, învățământul de tip hibrid ori online ar putea crea reale dificultăți în ceea ce privește dezvoltarea abilităților sociale, capacitatea de a gestiona stresori de viață cu caracter social. Purtarea măștii de protecție limitează accesul la informații nonverbale, mimico-gestuale, împiedicând dezvoltarea autentică a procesului de mentalizare.

Mai multe studii au semnalat un impact psihologic mărit la nivelul populațiilor vulnerabile din care fac parte vârstnicii, persoanele cu dizabilități, migranții, persoanele fără adăpost sau cu statut socio-economic precar.^[18,19]

Măsuri

O anchetă realizată de OMS în 130 de țări, în perioada iunie-august 2020, a arătat perturbări majore în funcționarea sistemelor de sănătate mentală prin acces redus la

furnizarea de servicii, medicație și asistență în situații de criză. Deși 89% din țări au raportat că au inclus strategii de sănătate mentală și suport psihosocial în planul național de răspuns anti-Covid, doar 17% au alocat și un buget care să acopere aceste nevoi.^[20]

Gestionarea pandemiei a fost mai ușor de realizat în țările ce beneficiază de un sistem de psihiatrie comunitară bine pus la punct și au un buget semnificativ alocat programelor de sănătate mentală. Majoritatea țărilor au recurs la telemedicină și teleterapie în încercarea de a reduce problemele apărute în furnizarea serviciilor de sănătate mentală. De la debutul pandemiei au fost implementate programe specifice destinate atât monitorizării stării pacienților psihiatrici, cât

și prevenției apariției unor noi cazuri, prin oferirea de asistență psihologică și psihiatrică gratuite și prin popularizarea unor măsuri de psihoigienă emoțională și de gestionare a propriilor neliniști.

Consecințele pandemiei de Covid-19 sunt dificil de anticipat pe termen lung, cu atât mai mult cu cât ne aflăm încă într-o perioadă de acută criză sanitară, cu multiple variabile necunoscute, a cărei rezoluție necesită continuarea asiduă a cercetărilor și studiilor legate de SARS-CoV-2. Cel puțin în planul sănătății mentale, impactul negativ ar putea fi minimizat prin adoptarea unor politici de profilaxie și combatere a efectelor negative în plan psihoemoțional ale pandemiei, prin acordarea unei atenții sporite de către factorii decidenți.

BIBLIOGRAFIE

1. J.P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the Covid-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020, 7:661-27.
2. Murray B. Stein. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Psychiatric Illness. *UpToDate* 2020, uptodate.com.
3. R. Yan, Y. Zhang, Y. Li, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020, 367: 1444-1448.
4. J.L. Daly, B. Simonetti, K. Klein, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 2020, Published Online DOI:10.1126/science.abd3072.
5. L. Cantuti-Castelvetri, R. Ojha, L.D. Pedro, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* 2020, Published Online; DOI: 10.1126/science.abd2985.
6. P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020, 395: 1033-1034.
7. E.S. Wohleb, T. Franklin, M. Iwata. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016, 17: 497-511.
8. E.B. Martin. Delirium, Encephalopathy, and Covid-19: An Update From the Field. *Psychiatric Times* 2020, 37(9):36-37.
9. S. Galea, R.M. Merchant, N. Lurie. The Mental Health Consequences of Covid-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern. Med.* 2020, 180:817.

10. D. Banerjee, B. Viswanath. Neuropsychiatric manifestations of Covid-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses. *Asian J. Psychiatry*. 2020, 54:102350. doi:10.1016/j.ajp.2020.102350.
11. J. Qiao, What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women? *Lancet*. 2020, 395:760–762.
12. A. Shechter, F. Diaz, N. Moise, et al. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the Covid-19 pandemic. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2020; 66:1.
13. J. Lai, S. Ma, Y. Wang , et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open* 2020, 3:e203976.
14. S. Kisely, N. Warren, L. McMahon, et al. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis. *BMJ* 2020, 369:m1642.
15. A. Stavridou , A.A. Stergiopoulou, E. Panagouli, et al. Psychosocial consequences of Covid-19 in children, adolescents and young adults: A systematic review. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2020, 74(11):615-616.
16. C. Wang, R. Pan, X. Wan, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (Covid-19) Epidemic among the General Population in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17(5):1729.
17. American Psychiatric Association. New poll: Covid-19 impacting mental well-being: Americans feeling anxious, especially for loved ones; older adults are less anxious. <https://www.psychiatry.org> 2020.
18. S.K.W. Cheng, J.S.K. Tsang, K.H. Ku et al. Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *Br. J. Psychiatry*. 2004, 184(4):359–360.
19. Y. Yang., W. Li., Q. Zhang, et al. Mental health services for older adults in China during the Covid-19 outbreak. *Lancet Psychiatry* 2020, 7(4):e19.
20. Covid-19 disrupting mental health services in most countries, WHO survey *World Health Organization*, 5 oct 2020.

Chirurgia laparoscopică în timpul pandemiei Covid-19

Roni GHERGHINOIU, R. MUNTEANU, P. CÂRSTEA*,
Manuela IANCU, A. SFETCU, Elena ENCIU

Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București

Laparoscopic surgery during the Covid-19 pandemic

Patients must benefit from an effective surgical therapeutic solution, adapted to the pathology for which they present urgently by open or minimally invasive approach. Elective operations should be limited during the Covid-19 pandemic, but surgical emergencies cannot be scheduled and require a prompt attitude.

The medical community is concerned to clarify whether, in the context of the pandemic with the new coronavirus, we should limit the laparoscopic approach to reduce the potential for contagion and thus the risk of infection of operating room staff. We choose to deprive patients of the proven benefits of minimally invasive surgery or identify appropriate solutions for the safe application of modern methods of treatment?

Keywords: Covid-19, filtration system, laparoscopic, minimally invasive, recommendation

Rezumat. Pacienții trebuie să beneficieze de o soluție terapeutică chirurgicală eficientă, adaptată patologiei pentru care se prezintă în urgență, prin abord deschis sau minim invaziv. Operațiile electivă trebuie limitate în timpul pandemiei Covid-19, însă, urgențele chirurgicale nu pot fi programate și impun o atitudine promptă.

Comunitatea medicală este preocupată să clarifice dacă, în contextul pandemiei cu noul coronavirus, ar trebui să limităm abordul

laparoscopic pentru a diminua potențialul de contagiozitate și, implicit, riscul de infectare a personalului din sala de operație. Optăm pentru a priva pacienții de beneficiile demonstrate ale chirurgiei minimal invazive sau identificăm soluțiile adecvate pentru aplicarea în siguranță a metodelor moderne de tratament?

Cuvinte-cheie: Covid-19, laparoscopie, minimal invaziv, recomandări, sistem de filtrare

* **Autor corespondent:** Petrișor Cârstea, medic specialist Chirurgie generală
Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” – Secția Chirurgie Generală
Str. Vasile Vasilevici Stroescu nr.29-31, Sector 2
E-mail: Dr_petrisor@yahoo.com; Tel: +4 021 3037080 – Int: 28225

În timpul pandemiei Covid-19, este necesar să limităm operațiile electivă, însă urgențele chirurgicale nu pot fi programate și impun o atitudine promptă. Soluția chirurgicală eficientă, adaptată patologiei pentru care se prezintă bolnavul în urgență, poate fi prin abord deschis sau minim invaziv. Comunitatea medicală este preocupată să clarifice dacă, în contextul pandemiei cu noul coronavirus, ar trebui să limităm abordul laparoscopic pentru a diminua potențialul de contagiozitate și, implicit, riscul de infectare a personalului din sala de operație, luând în considerare evacuarea fumului generat de electrochirurgie în timpul procedurilor laparoscopice, deoarece există suspiciunea că virusurile pot fi aerosolizate în timpul unor astfel de proceduri. Optăm pentru a priva pacienții de beneficiile demonstrate ale chirurgiei minimal invazive sau identificăm soluțiile adecvate pentru aplicarea în siguranță a metodelor moderne de tratament?

După cum știm, efectuăm deja intervenții chirurgicale laparoscopice la pacienții infectați cu hepatită B, hepatita C și HIV de mai multe decade; deși s-a depistat ADN viral în acești produși, nu există în literatură articole care să documenteze un risc crescut de transmitere a virusilor, legat de fumul chirurgical sau de pierderile de pneumoperitoneu, pentru chirurghi, anesteziști sau alt personal de la sala de operație.^[1]

Virusul care provoacă Covid-19 este un agent patogen respirator. Atât ARN-ul, cât și virusul infecțios se detectează, în principal, din eșantioane ale căilor respiratorii superioare și inferioare umane. Virionii SARS-CoV-2 au dimensiunea de aproximativ 0,125 microni și sunt cel mai frecvent transmiși sub formă de picături de apă respiratorie mai mari (>20 microni). Virusul poate fi și el aerosolizat și transmis în picături mai mici (<10 microni), în suspensie de gaz. Dimensiunea particulelor are implicații asupra timpului de suspensie și a cerințelor de filtrare. ARN SARS-CoV-2 a fost

detectat în probe de sânge și scaun, dar nu se știe dacă virusul infectant este prezent în aceste specimene extrapulmonare.^[2]

Recomandările SAGES (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*) – EAES (*European Association for Endoscopic Surgery*) sunt după cum urmează:

- setarea la minim a presiunii de insufflare;
- diminuarea inciziilor pentru trocare astfel încât să permită trecerea acestora, dar nu și a pierderilor pe lângă trocar;
- utilizarea unui dispozitiv de ultrafiltrare (sistem de evacuare a fumului/de filtrare);
- curățarea instrumentelor în timpul intervenției chirurgicale;
- exuflarea pneumoperitoneului înainte de îndepărtarea trocarelor;
- extragerea specimenului prin utilizarea unui sac special (*endo-bag*) pentru extracție;
- protector de plagă (*wound-protector*).

Toate acestea pot ajuta la limitarea pierderii de pneumoperitoneu.^[3]

Recomandările sunt pentru a reduce la minim expunerea chirurgilor la sânge, de folosire în acest sens a tehnicilor laparoscopice, față de clasică laparotomie.^[4] Există dovezi provenite de la epidemiile de virusuri respiratorii similare SARS-CoV-2, cum ar fi gripa și alte coronavirusuri SARS (Sindromul respirator acut sever) sau MERS-CoV (Sindromul respirator din Orientul Mijlociu), care nu au demonstrat transmiterea bolii prin fumul chirurgical sau pierderile de gaz din intervențiile chirurgicale laparoscopice și nici măcar prin transfuziile de sânge.^[5]

Totuși, este important să aplicăm permanent măsuri de siguranță optime legate de SARS-CoV-2, pentru a diminua orice posibilă contaminare.

Ghid de lucru în timpul pandemiei cu Covid-19

Intervențiile chirurgicale laparoscopice au loc sub AG+IOT, iar aceasta presupune intubare, extubare și ventilație mecanică, proceduri producătoare de aerosoli ce conțin picături virale aeriene la un pacient Covid-19 pozitiv. Echipa chirurgicală ar trebui să micșoreze expunerea în timpul intubației și procedurii de extubare și trebuie să fie echipată cu materiale de protecție (PPE) adecvate, inclusiv măști N95 filtrante, viziere, bonete, halate impermeabile, combinezon, mănuși duble, botoși.^[6] Echipamentul de protecție (PPE) necesar echipei operatorii este structurat astfel:

- nivel 1 – necesar în operații electivă cu PCR-RT SARS-CoV-2 negativ, constând în halat chirurgical impermeabil, 2 perechi mănuși, mască de tip respirator FFP2, FFP3/N95, ochelari de protecție, bonetă impermeabilă, încălțăminte de protecție impermeabilă;
- nivel 2 – necesar în operații de urgență cu PCR-RT SARS-CoV-2 pozitiv sau în lucru, constând în combinezon special, bonetă, 2 perechi de mănuși, vizieră, ochelari de protecție, protecție impermeabilă pentru încălțăminte.^[7]

Sala de operație este dotată cu sisteme eficiente de filtrare/circulare a aerului cu filtre HEPA, iar personalul are obișnuința purtării PPE și a organizării unor protocoale riguroase, dar riscul prezenței de aerosoli purtători de particule virale nu trebuie neglijat. Riscul este foarte mic în timpul intervențiilor laparoscopice și există metode de a diminua și mai mult acest risc.^[8]

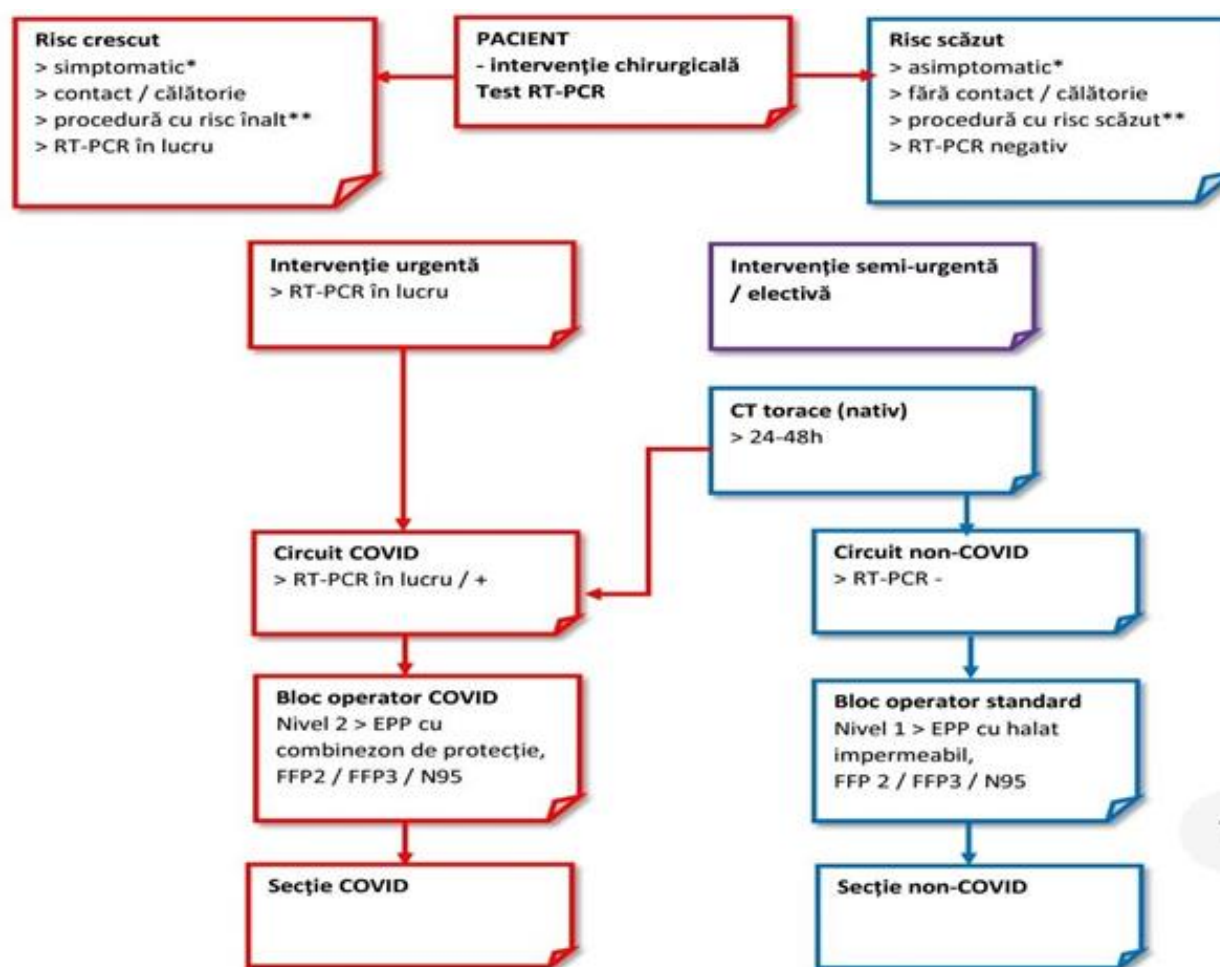
Prioritizarea procedurilor laparoscopice se poate face astfel:

- *urgențe imediate* (HDS, HDI cu impact hemodinamic, ischemia viscerală, abscesul sau flegmonul cu stare septică, peritonita, sarcina extrauterină etc.);
- *urgențe ce pot fi temporizate până la 24 ore* (HDS cu hematemeza, HDI, hemoragii genitale, colecistită, ocluziile intestinale, icterul mecanic, pancreatită acută, RCUH, sindroame septică, supurații acute și cronice reacute, tumori maligne sângerânde, traumatisme abdominale etc.);
- patologii agravante care pot fi programate în maximum 1-3 săptămâni (patologia tumorală neoplazică, hernia inghinală, patologia de reflux etc.);
- patologii care pot fi programate electiv (chirurgia bariatrică/metabolică, hernii abdominale necomplicate, litiază biliară necomplicată, boala de reflux GE etc.).

Evaluarea pacientului preoperator constă în:

- test PCR-RT SARS-CoV-2;
- CT torace;
- explorări biologice;
- explorări imagistice suplimentare.

Toate intervențiile chirurgicale efectuate în urgență, înainte de confirmarea infectării cu SARS-CoV-2, presupun că toți pacienții vor fi considerați ca având risc înalt de Covid-19. În consecință, intervențiile chirurgicale sau endoscopice se vor realiza în condițiile circuitelor și protecției specifice pacienților SARS-CoV-2 pozitivi.^[9,10]



***Simptome COVID-19**

- respiratorii: febră peste 37.5%, tuse persistentă, dificultăți de respirație, pierdere miros/gust, mialgii
- digestive: greață (vărsături), diaree, inapetență
- atipice (vârstnici): confuzie, scăderea mobilității, conjunctivită, manifestări cutanate, astenie

**** Risc maxim**

- toate procedurile care deschid sistemele respirator / digestiv (ORL, trahee, plămân, bronhoscopie, endoscopie, chirurgie intestinală)

Figura nr. 1. Algoritm de organizare a circuitelor pentru intervențiile chirurgicale în contextul pandemiei Covid-19

Recomandări pentru activitatea în sălile de operație:

- filtre și ventilatoare corespunzătoare /presiuni negative;
- membrii echipei operatorii să poarte echipament PPE – nivel 2;
- intervențiile laparoscopice au loc sub AG cu IOT, proceduri producătoare de aerosoli ce conțin picături virale aerosolizate. Se recomandă ca echipa chirurgicală să micșoreze expunerea în timpul intubației/extubației, evitând prezența în sala de operație în timpul acestor manevre;

- limitarea numărului de persoane prezente în sala de operație;
- limitarea mobilității membrilor echipei operatorii (inclusiv infirmiere) în alte spații ale blocului operator.^[11-13]

EAES și Y. Mintz sugerează utilizarea unui sistem simplu de filtrare cu costuri foarte mici, cu componente disponibile în sala de operație pentru o aplicare imediată.^[14] Se poate afirma că filtrele electrostatice standard utilizate pentru mașinile de ventilație au capacitatea de a filtra încărcările bacteriene și virale cunoscute cu

o eficiență deosebită și majoritatea sunt certificate pentru o protecție eficientă de 99,99% împotriva virusurilor hepatice, care au un diametru de 42 nm-60 nm; SARS-CoV-2 are un diametru mai mare, de 70-90 nm, prin urmare, se poate aștepta aceeași eficiență de filtrare pentru noul virus. Acest filtru poate fi conectat prin tubul standard la portul de evacuare a trocarului pentru a constitui un sistem de evacuare și filtrare care evacuează fumul generat; de asemenea, poate filtra potențialul de încărcare virală pentru a certifica siguranța personalului chirurgical. Pentru a conecta filtrul la tub folosim conectorul tubului endotraheal. Nu este atașată nicio aspirație activă la acest sistem.

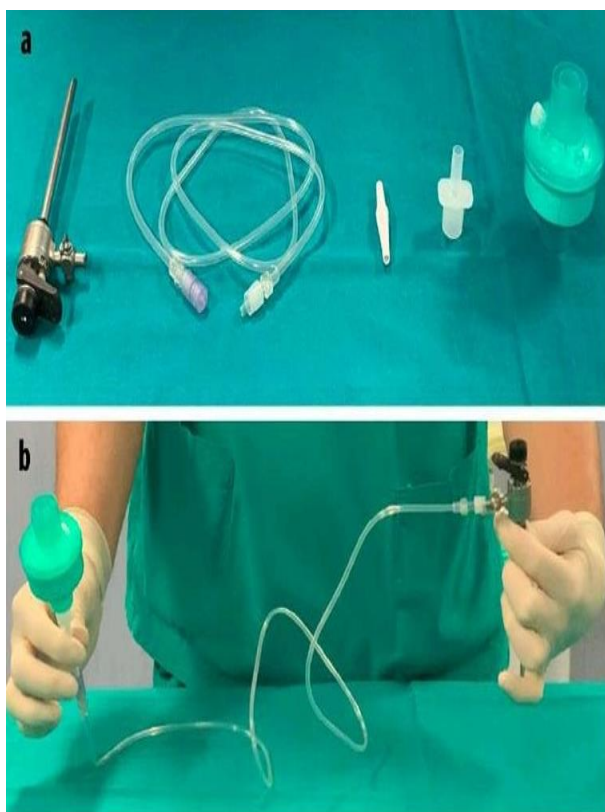


Figura nr. 2. (a) toate echipamentele standard, existente în orice sală de operație, necesare pentru asamblarea sistemului, inclusiv filtrul mașinii de ventilație, conectorul tubului endotraheal, conectorul tubului de drenare și tubul IV; (b) sistemul complet de filtrare asamblat

Dispozitivele de ultrafiltrare (sistem de evacuare a fumului/de filtrare) sunt disponibile în România și există mai mulți producători care oferă soluții pentru o ultrafiltrare

adecvată. Prin utilizarea acestui sistem de filtrare și evacuare simplu, sigur și fiabil, a pneumoperitoneului, laparoscopia este de preferat laparotomiei, unde contaminarea cu fum este incontrollabilă.

Concluzii

Se poate afirma că, respectând recomandările actuale, chirurgia laparoscopică poate fi sigură în timpul pandemiei Covid-19, pe baza tuturor informațiilor pe care le deținem, a accesibilității la o gamă largă de materiale de protecție eficiente, de care dispun echipele operatorii în prezent.

BIBLIOGRAFIE

1. Kwak H.D., Kim S.H., Seo Y.S., Song K.J. Detecting hepatitis B virus in surgical smoke emitted during laparoscopic surgery. *Occupational and environmental medicine*. 2016 Dec;73(12):857-63. PubMed PMID: 27484956.
2. Asociația Română pentru Chirurgie Endoscopică și alte Tehnici Intervenționale – Covid-19 <https://www.arce.ro/covid-19>.
3. Zheng M.H., Boni L., Fingerhut A. Minimally Invasive Surgery and the Novel Coronavirus Outbreak: Lessons Learned in China and Italy. *Annals of surgery*. 2020 Mar. 26. PubMed PMID: 32221118.
4. Morris S.N., Fader A.N., Milad M.P., Dionisi H.J. Understanding the "Scope" of the Problem: Why Laparoscopy is Considered Safe During the Covid-19 Pandemic. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020 Apr 2. PubMed PMID: 32247882. Pubmed Central PMCID: 7129473.
5. Chang L., Yan Y., Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfusion medicine reviews*. 2020 Feb 21. PubMed PMID: 32107119. Pubmed Central PMCID: 7135848.
6. Fry D.E. Reduction of HIV transmission during laparoscopic procedures. *Surgical laparoscopy & endoscopy*. 1993 Feb;3(1):1. PubMed PMID: 8258062.
7. Sultan S., Lim J.K., Altayar O., Davitkov P., Feuerstein J.D., Siddique S.M., et al. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the Covid-19 Pandemic. *Gastroenterology* 2020.
8. Hartley D.M., Perencevich E.N. Public Health Interventions for Covid-19: Emerging Evidence and Implications for an Evolving Public Health Crisis. *Jama*. 2020.
9. FACS A. Joint Statement: Roadmap for Resuming Elective Surgery after Covid-19 Pandemic 2020 [updated Online April 17, 2020. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/roadmap-elective-surgery>.
10. ACG. Covid-10 and GI 2020 [Available from: <https://gi.org/media/covid-19-and-gi/>.
11. ASGE. JOINT GI SOCIETY MESSAGE: Covid-19 Clinical Insights for Our Community of Gastroenterologists and Gastroenterology Care Providers 2020. Available from: <https://www.asge.org/home/joint-gi-society-message-covid19>.
12. BSG. Endoscopy activity and Covid-19: BSG and JAG guidance 2020 [Available from: <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/endoscopy-activity-and-covid-19-bsg-and-jag-guidance/>
13. Gralnek I.M., Hassan C., Beilenhoff U., Antonelli G., Ebigbo A., Pellise M. et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the Covid-19 pandemic. *Endoscopy*, 2020.
14. Mintz Y.A., A.; Boni, L.; Chand M., Brodie R.; Fingerhut A.; and the Technology Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. A Low Cost, Safe and Effective Method for Smoke Evacuation in Laparoscopic Surgery for Suspected Coronavirus Patients. *Annals of surgery*, 2020; in press.

Abordarea multidisciplinară a sindromului inflamator la pacientul cu comorbidități multiple

Marilena STANCIU*, Camelia SPIREA

Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București

Multidisciplinary approach to the inflammatory syndrome in a patient with multiple comorbidities

The authors discuss the case of a 65-year-old female patient with multiple cardiovascular and neoplastic comorbidities (neo colon operated 3 years ago), with hypercalcemia labeled paraneoplastic with discontinuation of therapy on request who repeatedly presents to the guard room for lumbar pain with irradiation in the left pelvic limb with progressive aggravation until the impossibility of maintaining orthostatism, without response to antialgic therapy, anti-inflammatory. Painful lumbar syndrome is the most common musculoskeletal disorder that requires presentation to the doctor, affecting both sexes and all age groups. The biological picture associates inflammatory syndrome, anemia, hypercalcemia, nitrogen retention.

Keywords: hypercalcemia, hyperparathyroidism, inflammatory syndrome, neoplasia, sacroiliitis.

Rezumat. Autorii aduc în discuție cazul unei paciente de 65 de ani, cu comorbidități multiple cardiovasculare și neoplazice (neo cec operat în urmă cu 3 ani), cu hipercalcemie etichetată paraneoplazică și întreruperea terapiei la cerere, care se prezintă în mod repetat la camera de gardă pentru dureri lombare cu iradiere în membrul pelvin stâng, cu agravare progresivă până la imposibilitatea menținerii ortostatismului, fără răspuns la terapia antialgică, antiinflamatorie.

Sindromul dureros lombar este cea mai frecventă afecțiune musculo-scheletală ce impune prezentarea la medic, afectând ambele sexe și toate categoriile de vârstă. Tabloul biologic asociază sindrom inflamator, anemie, hipercalcemie, retenție azotată.

Cuvinte-cheie: hipercalcemie, hiperparatiroidism, neoplazie, sacroileită, sindrom inflamator

* **Autor corespondent:** Marilena Stanciu, medic primar Boli Interne, specialist nefrologie Spitalul de Urgență al M.A.I. „Prof. Dr. Dimitrie Gerota” București – Secția Medicină Internă Str. Vasile Vasilevici Stroescu nr. 29-31, Sector 2
E-mail: stmarilena@yahoo.com, Tel: +4 021 3037080 – Int: 28108

În acest material, vom prezenta unul din cazurile pe care le examinăm în mod obișnuit la camera de gardă, dar pe care ceva îl făcea, într-un anume mod, mai deosebit. Este vorba de o pacientă de vârstă medie, cu un istoric încărcat atât cu antecedente oncologice, cât și cardiovasculare și care prezenta dureri intense, persistente la nivel lombar, iradiate anterior în flancul stâng, așa încât bolnava se află în imposibilitatea menținerii ortostatismului, din cauza durerii deosebit de intense. Ne-a atras atenția faptul că pacienta a avut trei prezentări cu aceleași acuze în ultimele 10 zile, ce nu au cedat la AINS asociate cu decontracturante și anti-algice. Evoluția a fost progresiv agravată cu tot acest tratament și, practic, la camera de gardă ne-am aflat în fața unei paciente pe brancard cu dureri intense, la care indicația de internare era indubitabilă.

Prezentarea cazului clinic

După internare, la reluarea *anamnezei*, aflăm că este vorba de o pacientă cu AHC semnificative (mama ADK colon, osteoporoză) și APP importante:

- HTAE – stadiul II (2005);
- colecistectomie laparoscopică (2007);
- adenocarcinom cecal operat (hemicolectomie dreaptă – 2015) – adenocarcinom colonic dezvoltat la nivelul cecului, moderat diferențiat, ulcerat, mic adenom tubulovilos colonic la distanță de tumora PT3N0;
- retenție azotată în ultimele trei luni, agravată progresiv: creatinină = 1,8-2 mg/dl (Cl creatinină = 25-30 ml/min);
- anemie normocitară cronică;
- hipercalcemie – depistată în 2016 și etichetată ca fiind secundară neoplaziei, tratată cu bifosfonați, dar are loc întreruperea terapiei la cerere (!);
- sindrom de colestază;
- fibrilație atrială cronică (diagnosticată în urmă cu 3-4 luni, anticoagulată recent).

Având un așa istoric, bineînțeles că am acordat o atenție deosebită evaluării unei eventuale recidive a bolii neoplazice, cu atât mai mult cu cât are penetrantă genetică, fiind prezentă, documentat, în două generații (mamă și fiică cu ADK).

La *examenul clinic*: afebrilă la camera de gardă; supraponderală – IMC 29; tegumente și mucoase palide; țesut ganglionar superficial nepalpabil; pulmonar – fără modificări; AMC – normală, fără sufluri; TA = 130/70 mmHg; AV = 125 b/min, zgomote cardiace inechidistante inechipotente; abdomen suplu, nedureros, ficat la rebord, splină nepalpabilă, fără edeme; contractură musculară paravertebrală bilaterală, Lasegue pozitiv 45 grade pe stânga.

Biologic:

- anemie normocromă normocitară (Hb = 8,2 g/dl) regenerativă (reticulocite = 5,2%) hiposideremică (fier = 24 mg/dl);
- feritină – normală, folat și vitamina B12 – ușor scăzute;
- vitamina D = 6,8 ng/ml;
- sindrom inflamator: VSH = 100 mm/h, FBG > 1000, PCR = 3 mg/dl, cu creștere în dinamică (7 mg/dl) pe parcursul internării;
- retenție azotată: creatinină = 2 mg/dl, Cl creatinină = 28 ml/min, uree = 80 mg/dl; acid uric = 8,8 mg/dl;
- colestază: GGT = 500 UI/l, fosfatază alcalină = 323 UI/l, BT normală, TGO - 11 => 70, TGP - 30 => 119 mg/dl;
- hipercalcemie: 11,4 => 12,2 = > 12,9 mg/dl;
- TSH normal;
- markeri tumorali (CA19-9, ACE, AFP, CA125, CA15-3) normali;
- imunogramă: IgM ușor crescut;
- electroforeză proteine serice: Alfa 1, Alfa 2 ușor crescute;
- lanțuri lambda și kappa – negativ;
- factor reumatoid – negativ;

- urocultură – negativă;
- hemoculturi – negative.

În acest context, ne atrage atenția hipercalemia, care pe parcursul internării se accentuează progresiv, cu atât mai mult cu cât ea este semnalată odată cu investigațiile biologice de screening oncologic. Înaintea episodului neoplazic nu a fost, de fapt, dozată. În urma examenului clinic și biologic ne punem întrebări la care un diagnostic de etapă trebuie să răspundă, pornind de la următoarele aspecte:

- pacienta cu AHC și istoric de neoplazie de colon, venită în puseu acut de durere lombară, cu imposibilitatea menținerii ortostatismului din cauza durerii;
- sindrom inflamator;
- anemie;
- retenție azotată;
- hipercalemie.

Problema de diagnostic a pacientei noastre se reduce la schema de mai jos. Răspunzând la aceste întrebări ne vom apropia de diagnostic:

- neoplazie - ADK colon – meta?
- mielom multiplu?
- discită?
- sacroileită?
- endocardită?
- pielonefrită?

Trei factori sunt astfel decisivi: pacientă cu *dureri osoase*, cu *sindrom inflamator* și *hipercalcemie*. Fiind vorba de o pacientă cu ADK de colon, bineînțeles că pe primul plan va fi investigarea unei diseminări secundare, pe care trebuie să o documentăm complet. Urmează investigarea unei afecțiuni hematologice frecvente (mielomul multiplu), în care toți cei trei factori se regăsesc. Nu trebuie să uităm de discită, o afecțiune frecventă la pacienții cu intervenții chirurgicale

multiple și explorări invazive, cum este pacienta noastră. Menționăm ca puțin probabile, dar nu imposibile, două afecțiuni, una frecventă la pacienții cu patologie cardiovasculară (fibrilație atrială cronică, ateromatoză) și intervenții chirurgicale, cum este endocardita subacută, precum și o afecțiune extrem de frecventă la femei și întotdeauna acompaniată de un sindrom inflamator cu valori înalte, pielonefrita. Trebuie să subliniem că în aceste afecțiuni nu vom regăsi un semn biologic important și persistent al pacientei noastre: hipercalemia. Am continuat să investigăm pacienta după următorul plan:

Explorări paraclinice:

- radiografie CP (decubit dorsal): desen interstițial accentuat simetric, peri și infrahilar bilateral, realizând un aspect reticulomicronodular;
- radiografie coloană lombară: L5 poziție joasă, mici osteofite anterioare la niv. L2, L3, spații intervertebrale L4-L5 și L5-S1 cu înălțime redusă, predominant în compartimentul posterior;
- radiografie bazin: osteocondensare marginală a sprâncenei acetabulare bilaterale, osteofite marginale superoexterne acetabulare bilateral; reducerea înălțimii spațiului articular coxofemural neuniformă bilateral, predominant de partea stângă;
- ecografie abdomen și plevis: steatoză hepatică, status postcolecistectomie;
- ecografie tiroidă: LST – micronodul posterior de 2/3 mm; în treimea medie se evidențiază o imagine hipocogenă, rotundă, de 20/16 mm, bine delimitată, cu semnal Doppler prezent periferic, fără adenopatii laterocervicale – formațiune tumorală tiroidă;
- Eco cord exclude EBS.



Figura nr. 1. Ecografie tiroidiană, lob stâng: în treimea medie se evidențiază o imagine hipocogenă, rotundă, de 20/16 mm, bine delimitată, cu semnal Doppler prezent periferic.

Investigarea tubului digestiv este necesară din cauza sindromului anemic care include elemente de pierdere sânge (hiposideremia):

- EDS decelează gastrită antrală erozivă, esofagită grad A, mică hernie hiatală și explică astfel elementul feripriv din cadrul sindromului anemic;
- EDI exclude recidiva tumorală;
- CT torace, abdomen, pelvis: imagine nodulară, rotund-ovalară, localizată postero-inferior de lobul stâng tiroidian, ce mulează versantul lateral stâng al esofagului, cu densități fluide-parafuide, diametrul de 15,15 mm, cu apartenență incertă; micronoduli rari pulmonari nespecifici, bilateral, fără adenomegalii supra- sau subdiafragmatice.

În urma acestor investigații standard, excludem pentru început o diseminare la nivel osos, precum și o boală reumatologică. Dece-lăm un element patologic prin prezența imaginii nodulare la nivelul lobului stâng tiroidian, confirmată și la examenul CT.

Investigații paraclinice suplimentare:

- RMN de bazin: bazin asimetric (scolioză lombară dextroconvexă); cavitate acetabulară ușor deformată bilateral; scăderea grosimii cartilajului și a înălțimii spațiului articular coxofemural

bilateral, neuniform, mai exprimat pe stânga; la nivelul capului femural, bilateral, leziuni în hiposemnal pe secvențele în ponderație T1 și T2 (arii osteosclerotice); eroziuni subcondrale la nivelul cavității acetabulare și a marelui trohanter, bilateral; mici osteofite marginale;

- RMN coloană lombară: ușoară scolioză dextroconvexă, mici osteofite anterioare etajate, moderată deshidratare discală L2-L3, anomalii de semnal în oglindă la nivelul platourilor vertebrale L2-L3, imprecis delimitate cu substrat mixt lipomatos și edematos, neregularități de contur la nivelul platoului vertebral superior L3, cu aspect de mică hernie intra-spongioasă, imagine ovalară cu diametrul maxim de 19,7 mm, localizată în jumătatea stângă a corpului vertebral L1, cu aspect sugestiv pentru hemangiom, anomalii de semnal la nivelul tuturor vertebrelor lombare, prin alternanțe de țesut osos cu mici plaje în hipersemnal T2/T1, unele în izo/hiposemnal STIR (cu aspect de degenerescență osoasă), altele greu decelabile pe secvența STIR. Mici protuzii discale circumferențiale la nivel L2-S1, asociind la nivelul L2-L3 minim contact, în recesul lateral stâng, cu rădăcina nervoasă L2 stg.; L3-L4 mic contact intraforaminal dreapta cu rădăcina nervoasă L4 dreaptă; L5-S1 reducerea găurilor de conjugare (stânga>dreapta) și contact extraforaminal bilateral cu rădăcina nervoasă L5 bilateral.
- scintigrafia osoasă exclude prezența metastazelor; captare crescută a radiotrasorului la nivelul articulației sacroiliace stângi; captare crescută a radiotrasorului la nivelul articulației genunchilor – substrat degenerativ inflamator;

- consultul reumatologic suspicionează sacroileită și recomandă tratament antibiotic și corticosteroid;
- consultul neurochirurgical infirmă discita;
- consultul hematologic infirmă boala hematologică malignă;
- consultul oncologic recomandă bifosonați pentru tratamentul hipercalcemiei (!).

Discuții

Toate aceste investigații și consulturi ne ajută să răspundem la întrebările pe care ni le-am pus mai sus și să ne apropiem de fapt de diagnostic. Este clar că nu ne aflăm în fața unei recidive tumorale, examenul RMN și scintigrafic arătând leziuni difuze, mai ales osteoporotice și avem de-a face cu o implicare a articulației sacroiliace, urmând să vedem dacă aceasta este în cadrul unei boli primare reumatologice sau este secundară unei alte boli.

Dacă luând ca element central sindromul inflamator nu am putut răspunde la întrebarea principală – ce boală are pacienta noastră? – ne vom ocupa de următorul element, care cu certitudine aparține contextului biologic al bolii și poate ne va oferi soluții. Prezența **hipercalcemiei** este semnalată cu două ocazii, în hiperparatiroidism sau este semn de malignitate. Intervine pentru prima dată un element biologic nou, cu implicare certă în stabilirea diagnosticului. Hipercalcemia în malignitate se produce prin următoarele mecanisme:

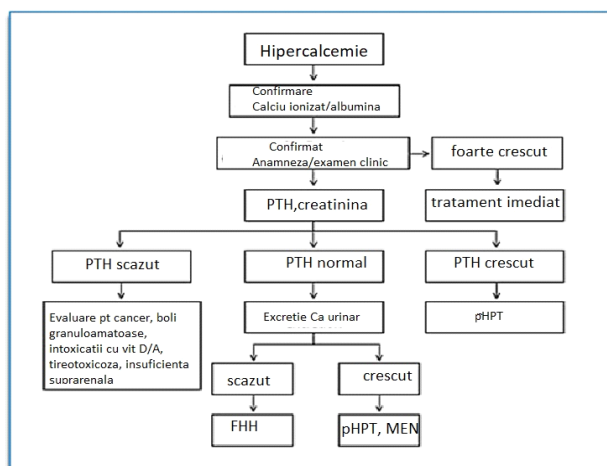


Figura nr. 2. Hipercalcemia.
Algoritm de diagnostic

Hipercalcemia la pacienții cu tumori solide nonmetastatice și la unii pacienți cu limfom non-Hodgkin este datorată de fapt secreției de *related protein PTH* și în acest caz PTH este scăzut.

HHM (*humoral hypercalcemia of malignancy*) trebuie suspectată drept cauză a hipercalcemiei la orice pacient cu tumoră solidă, în absența metastazelor osoase (axiomă).

Apare, astfel, absolut necesară parcurgerea unui algoritm de diagnostic în care urmărim elementul biologic nou-PTH – aflat în corelație netă cu nivelul calcemiei.

Investigăm astfel în acest moment nivelul PTH, o analiză care nu este uzual efectuată nici la laboratorul nostru, nici într-unul exterior și, de aceea, va urma o perioadă de așteptare a acestui rezultat.

Am urmărit algoritmul prezentat: nivel calciu, creatinină, dar și PTH, pe orizontală, având cele trei probabilități – scăzut, normal și crescut.

Eliminând prin explorările paraclinice efectuate din prima coloană, în care este vorba în principal de afecțiuni tumorale, tireotoxicoză, insuficiență adrenocorticală, iar în cea de-a doua, de afecțiuni genetice – *familij hypercalciemia hypercalciuria* și sindrom MEN – rămânem în așteptarea rezultatului PTH, pentru elucidarea celei de-a treia coloane, hipercalcemie cu nivel PTH crescut.

Prezentăm în următorul tabel o abordare similară a celor două elemente, nivelul calcemiei și al PTH, dar și elemente complementare – nivelul fosfaților și nivelul vitaminei D, reamintindu-ne că nivelul dozat de vitamina D la pacienta noastră a arătat că este sub cel normal, la care se adaugă vârsta și prezența BRC.

Diagnostic	Ca	PO ₄	PTH	VitD	Fiziopatologie și Tratament
HiperPTH grad1 (2/2↓ Vit D)	↑	↓	↑	nl	Fiziopat.: exces producere glandulară de PTH Tratam.: paraidectomie dacă Ca>1 față de N, Ca urinar 24h>400mg/zi, vârsta<50, ClCr<60, osteoporoză sau nefrolitiază/calcinoză
HiperPTH grad2 (2/2 IRC)	↓	↓	↑	↓	Tratam.: Dacă nonHD: repletie cu calcitriol sau paracalcitriol (Zemplar) dacă producția de Ca-PO ₄ <55
HiperPTH grad2	nl/↓	nl/↑	↑	nl	Fiziopat.: ↓excreției PO ₄ crește secreția de PTH Tratam.: restricție PO ₄ în dieta, dacă Ca scăzut/nl adm Ca acetat (phoslo); dacă Ca crescut, adm. Sevelamer (renagel) sau lanthanum (fosrenol) Obiectiv: PTH(IRC3:35-70, IRC4:70-110, IRC5:150-300), PO ₄ (non-HD>3.5, HD 3.5-5.5)
HiperPTH grad3	↑	↑	↑↑	nl	Fiziopat.: hiperPTH grad 2 pe termen lung conduce la hiperplazie glandulară Tratam.: chelatori fosfat, cinacalcet (calcimimetic), paraidectomie

Tabelul nr. I. Clasificarea și tratamentul hiperparatiroidismului

După două săptămâni, avem în sfârșit rezultatul PTH: 1850 micrograme, o valoare foarte mare. Avem acum doar două variante posibile a asocierii acestor doi factori, hipercalcemia și hiperparatiroidismul:

- boala cronică de rinichi în stadiu terminal HD (Hiper-PTH terțiar), ceea ce nu este cazul pacientei noastre;
- tumori de paratiroidă (Hiper-PTH terțiar). Și ne-am apropiat de diagnostic în acest moment: *Suspiciune de tumoră paratiroidiană stângă.*

Se îndrumă pacienta la Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, unde diagnosticul este confirmat și se intervine chirurgical, efectuându-se hemitiroidectomie stângă cu paratiroidectomie stângă, iar examenul anatomopatologic confirmă un *adenom paratiroidian stâng.*

Afectarea articulației sacroiliace este dovedită de RMN și scintigrafia osoasă. Semnalăm prezența afectării sacroiliace în hiperparatiroidismul primar. Este de fapt cea mai frecventă formă de debut, prin dureri intense sacroiliace, de multe ori confundată cu o sciatică hiperalgică la femei peste 50 ani aflate la menopauză. Este în 80% din cazuri forma de debut simptomatic a unui hiperparatiroidism primar, după ani îndelungați de evoluție silențioasă, cel mai frecvent, aproximativ 10 ani. Ceea ce de fapt, ne face să credem că formațiunea PTH secretantă a precedat cu mult timp înainte afecțiunea neoplazică și a scăpat neidentificată, întrucât aceasta evoluează silențios multă vreme și calcemia nu e o dozare uzuală. Ea a fost luată în calcul doar cu ocazia bolii maligne de colon, fiind astfel pentru prima dată dozată. Această concluzie e

întărită și de faptul că nivelul de vitamina D a fost scăzut, datorită evoluției îndelungate a dezechilibrului metabolic fosfo-calcic.

Astfel, necesitând investigații multiple și electivă, precum și numeroase consulturi de specialitate, avem și **diagnosticul** de certitudine al pacientei noastre, care este unul destul de complex: *Hiperparatiroidism primar. Adenom secretant paratiroidian stâng. Sacroileita stângă secundară. HTAE stadiul III. Fibrilație atrială cronică în tratament. Osteoporoză de etiologie mixtă (secundară hiperparatiroidismului și post menopauză). Boală renală cronică stadiul IIIB secundară nefroangiosclerozei hipertensive. Anemie secundară mixtă (gastrită hemoragică, boală renală și boală inflamatorie cronică). Adenocarcinom cecal PT3N0 operat. Spondilodiscartroză lombară.*

Tratament. Evoluție

Pe parcursul internării, a primit tratament antibiotic: cefalosporină generația a III-a inițial, ulterior macrolide (Claritromicină) + corticosteroid (dexametazonă, ulterior Medrol), tratament antialgic combinat, terapie cu fier, protecție gastrică. S-a asociat tratament betablocant, blocant de calciu și a fost anticoagulată cronic (Eliquis).

Intervenția chirurgicală – paratiroidectomie stângă cu lobectomie stângă tiroidiană – a

avut o evoluție simplă postchirurgicală, evoluție clinică și biologică favorabilă (PTH: 1837 pg/ml =>20 pg/ml).

Particularitatea cazului

Din păcate, etichetăm frecvent semnele clinice și parametrii biologici în mod facil, folosind de fapt o gândire bazată mai mult pe statistici decât pe parcurgerea riguroasă a unui algoritm de investigații. Astfel, o hipercalcemie la un pacient cu istoric de neoplazie, este de cele mai multe ori atribuită acestei suferințe, când ea poate fi datorată unei alte cauze, mai puțin frecvente, dar care cu siguranță ar fi evidențiabilă dacă am parcurge pașii firești de explorare, conform unui algoritm corect de diagnosticare.

În cazul pacientei noastre, hipercalcemia persistentă și tolerată asimptomatic timp îndelungat necesită în mod obligatoriu o atenție sporită din partea clinicianului și o abordare pertinentă pe mai multe niveluri disciplinare.

Și da, răspunsul la întrebarea care este suferința actuală a bolnavului nostru pare simplu, dar vine la capătul unui drum lung, de cele mai multe ori și câteodată întortocheat, așa cum însuși C. Brâncuși afirma cândva: **„Simplitatea este partea esențială a lucrurilor complicate.”**

BIBLIOGRAFIE

1. Primary, Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism etiology and Pathogenesis of Primary hyperparathyroidism and Hypercalcemias.
2. Paulo P. Limone, Maurilio Deandrea, Elena. Hyperparathyroidism primary: diagnosis, assessment and initial management guidelines.co.uk.
3. MGH White Book Manual, 2020.
4. The American association of Endocrine Surgeons uidelines for Definitive management of Primary Hyperparatiroidism, Jamanetwork.com.

5. Hypercalcemia accesmedicine. mhmedical.com.
6. Differential diagnosis of hypercalcemia, F W Lafferty. J Bone.
7. Sacroiliitis. mayoclinic.org.
8. Journal of Inflammation Research Sacroiliitis – early diagnosis is key.

ÎN ATENȚIA AUTORILOR!

Revista „*Noutatea Medicală*” apare trimestrial și este o publicație de informare medicală cu caracter multidisciplinar, care publică editoriale, referate generale de sinteză privind subiecte de actualitate cu impact în practica medicală, articole referitoare la cercetări originale și studii clinice, prezentări de caz sau diverse materiale trimise de către autori, considerate interesante și care corespund profilului revistei. Materialele trimise redacției și care sunt redactate conform instrucțiunilor de mai jos, vor fi supuse aprobării Comitetului Editorial pentru a fi publicate.

Întreaga responsabilitate privind conținutul articolelor revine însă autorilor!

Textele lucrărilor se vor încadra în maximum 8 pagini (pentru referatele generale sau articolele originale) și 3 pagini (pentru prezentări de cazuri); vor fi redactate în limba română, Microsoft Word, font Times New Roman, corp 12, la un rând, format A₄ și vor fi trimise redacției în format electronic (pe CD sau e-mail).

Obligatoriu, textele vor fi redactate cu diacritice!

PAGINA DE TITLU: Pe prima pagină vor fi incluse în mod obligatoriu: titlul articolului (în limba română, cu majuscule), secțiunea la care se dorește apariția lui (Actualități, Studii clinice, Prezentare de caz, Pentru medicul practician), numele și prenumele autorilor (fără titulatură sau grad profesional), adresa completă a unității medicale, precizându-se numele, gradul didactic sau profesional, precum și adresa completă a autorului căruia i se va adresa corespondența referitoare la articol.

REZUMATUL: O pagină redactată separat, va conține rezumatul lucrării în limba română, titlul și rezumatul lucrării în limba engleză (minimum 150 – maximum 200 de cuvinte, plus 5 cuvinte-cheie, pentru fiecare din cele două variante – română și engleză). Rezumatul lucrării va fi structurat astfel: obiectivele lucrării, materialul clinic sau experimental și metodele folosite, rezultatele cele mai importante (în cifre, plus semnificația statistică), precum și principalele concluzii desprinse.

BIBLIOGRAFIA: Titlurile bibliografice, limitate la autorii citați, vor fi numerotate în ordinea apariției în text. Numerele de ordine ale titlurilor bibliografice vor fi menționate în text exponențial, în paranteze drepte, separate prin linie, dacă referenții sunt consecutivi, de exemplu ^[1-5] și prin virgule, când ordinea referenților nu este consecutivă, de exemplu ^[7,9,12]. Pentru titlurile cu 4 sau mai mulți autori, se vor menționa doar primii 3 autori, urmați de notificarea *et al.*

Model: T. Bădescu, M. Zota, Dana-Mirela Lengyel, et al. Screeningul neoplaziilor esofagiene și gastrice în practica medicală. *Noutatea Medicală* 2007, 3: 21-26.

TABELELE ȘI GRAFICELE: Lucrarea poate fi însoțită de tabele și grafice color executate în Excel sau alb-negru în Word, numerotate cu cifre romane (*Tabelul I*), în ordinea apariției în text. Se vor trimite redacției, pe pagini separate, atașate la sfârșitul lucrării, după bibliografie, iar în text, va fi menționată poziționarea lor printr-un chenar ce va conține numărul.

FIGURILE: Prezentarea lor se va face sub formă de desene sau fotografii, cu o dimensiune acceptabilă în vederea reproducerii (de max. 8 cm lățime), numerotarea făcându-se cu cifre arabe. Ele vor fi trimise în fișier separat ca imagini cu extensia *.tiff* sau *.jpg*, cu o rezoluție de minimum 300 dpi. În text, se va menționa poziția acestora printr-un chenar ce va conține numărul.

Întrucât revista „Noutatea Medicală” este inserată în cadrul publicațiilor medicale din țară și străinătate, acceptarea lucrărilor pentru a fi publicate impune respectarea tuturor condițiilor de editare detaliate mai sus!