



MEDICAL MARKET

Gastroenterologie

Revista profesioniștilor din Sănătate

2022 - 2023



**Prof. Univ.
Dr. Cristian Gheorghie**

Președintele Societății
Române de Gastroenterologie
și Hepatologie (SRGH)



**Prof. Univ.
Dr. Cătălina Poiană**

Prorector UMF „Carol Davila”,
București; Membru Corespondent
al Academiei Române
de Științe Medicale



**Prof. Univ.
dr. Mircea Dicușescu**

UMF “Carol Davila” București, IC
Fundeni, coperta 1, gastro 2020



Prof. Univ. dr. Anca Trifan

UMF “Grigore T. Popa”,
SCJU “Sf. Spiridon” Iași



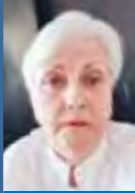
**Prof. Univ.
dr. Dan Dumitrașcu**

UMF “Iuliu Hațieganu”,
SCJU Cluj-Napoca



**Prof. Univ. dr. Dan
Ionuț Gheonea**

Rector Universitatea de Medicină
și Farmacie din Craiova



**Prof. Univ.
Dr. Elena Ioniță**

Spitalul Județean
de Urgență Craiova



Prof. Dr. Ioan Sporea

Centrul Regional de Cercetări
în Hepatologie Avansată,
Academia de Științe Medicale,
UMF “Victor Babeș” Timișoara

NORMIX[®]
200 mg comprimate filmate

**Corectează disbioza prin
modularea microbiotei intestinale!**

Alfasigma România S.R.L.
Str. Doctorilor, nr. 15, sector 1, Jucur, J. București
Tel.: 011.403.25.24, 011.403.25.27, Fax: 011.403.21.38
www.info@alfasigma.com

ALFASIGMA

ZAZARIN NEUTRO[®]

**ARSURI GASTRICE?
NU LUA MĂSURI DRASTICE!
IA ZAZARIN!**





QuikRead go[®] iFOB

Luați decizii
de tratament
informate pentru
binele pacienților

- Testare imunochimică realizată în imediata proximitate a pacientului
- Decizii optime privind tratamentul potrivit fiecărui pacient
- Gestionare optimă a resurselor în colonoscopii

Rezultate
fiabile

- Reducerea potențialului de eroare umană
- Trasabilitatea rezultatelor datorită funcțiilor de conectivitate și memorare a rezultatelor
- Performanță a testării dovedită și fiabilă

Cu setul
de recoltare
QuikRead iFOB
obțineți rezultate
de screening
îmbunătățite

- Procedura igienică de recoltare îmbunătățește conformitatea probelor
- Volumele de probă sunt ușor de recoltat datorită recoltorului furnizat
- Rezultatele sunt aliniate la recomandările naționale privind testele de screening

QuikRead go[®] este marcă înregistrată Aidian Oy (Finlanda). Aidian dezvoltă, produce și comercializează sisteme de diagnostic pentru profesioniștii din sănătate, cu peste 40 de ani de experiență în domeniu.

Distribuitor pe teritoriul României:

AIDIAN

Jensen+

Pentru informații suplimentare, vă rugăm accesați adresa:
www.aidian.eu

Jensen Pharma SRL, Tel. +40 771 464 977
www.jensenmed.ro, office@jensenmed.ro

Poziționarea terapiilor multimodale în afecțiunile gastro-intestinale

De mii de ani omenirea caută «panaceea», leacul universal. Din ce știu, acesta încă nu a fost găsit dar secolul 21 este momentul de cotitură în dezvoltarea terapiilor țintite, fie cu anticorpi monoclonali specifici, fie cu blocați selectivi de molecule receptor.



Prof. Univ.
Dr. Mircea Diculescu

Șef. Clinică Gastroenterologie II,
Institutul Clinic Fundeni, București

Soluția terapeutică pe bază de blocați selectivi poate fi extrem de eficientă, însă prezintă un dezavantaj major: necesită un diagnostic de mare acuratețe și este adecvat unei afecțiuni cu mecanism patogenetic bine definit, cu verigi unice de acțiune terapeutică.

Se pune întrebarea: cum acționăm în patologii foarte răspândite, cu incidența în continuă creștere, cu mecanisme patologice multiple, complementare sau intricate și care afectează mai multe organe ale aceluiași sistem?

Patologia funcțională digestivă este exemplul cel mai interesant. Mecanismele sunt extrem de complexe, de la afectarea senzorială la cea motorie, trecând prin procese inflamatorii minimale și/sau induse de disbioză, cu relații imunologice și de transmisie neuroendocrină complexe.

În practica zilnică, criteriile ghidurilor ROMA, mai vechi sau mai noi, privind împărțirea «anatomica» a patologiei funcționale (esofagiene, gastrice, intestinale) nu sunt respectate atunci când întâlnim intricări și combinații diverse. Constatăm mereu că revenim la dilema terapeutică și la necesitatea unor terapii multi-țintă.

Majoritatea medicilor care tratează patologia funcțională digestivă, fie că sunt gastroenterologi sau medici de familie, întâlnesc asocierea bolii de reflux gastroesofagian (nonerozivă) cu dispepsia funcțională și/sau cu sindromul de intestin iritabil.

Proiectând medicina tradițională, în care practica a sugerat efecte terapeutice ale unor extracte naturale din plante, asu-

pra medicinei actuale bazată pe dovezi științifice, voi argumenta în cele ce urmează eficacitatea unui medicament pe baza de plante medicinale în astfel de patologii.

Ca exemplu, mă refer la un produs folosit de peste 60 de ani în medicina alopatică în lume, pornit de la constatări practice dar ajungând la dovezi științifice ale mecanismelor de acțiune în patologia funcțională digestivă.

Iberogast (STW 5) este un medicament OTC, o combinație de 9 plante medicinale de cultură controlată. În procesele de cultivare, extracție și prelucrare sunt respectate standardele GMP (Good Manufacturing Practice) și GACP (Good Agricultural & Collecting Practice).

Iberogast (STW 5) este inclus în multiple studii clinice și meta-analize.

Concluziile principale ale publicațiilor sunt:

1. Acțiune multi-țintă în stomac și intestin pentru tratamentul simptomatic în patologia funcțională digestivă;
2. Efect de reducere a inflamației minime asociată frecvent sindromului de intestin iritabil, precum și de scădere a sensibilității nervoase la nivelul receptorilor gastro-intestinali;
3. Efect de modulare a motilității gastro-intestinale asociate dispepsiei funcționale și sindromului intestinului iritabil;
4. Tratament de ameliorare a gastritei, cu efect de normalizare a secreției gastrice acide precum și de stimulare a secreției de mucus necesar în constituirea stratului de mucus gastric protector;
5. Absorbție și efect rapid. A fost raportată reducerea simptomelor după 15 minute de la administrarea primei doze, majoritatea pacienților semnaland îmbunătățirea semnificativă în 15–30 minute după fiecare doză de STW 5.
6. Nu interacționează cu alte tratamente. STW 5 prezintă avantaj la pacienții care au o polipatologie și care necesită

tratamente combinate antihipertensive, hipocolesterolemizante, etc.;

7. Perioada de administrare practic nelimitată, în funcție de tipul și intensitatea simptomelor;
8. Menționarea în ghidul ROMA 4 a opțiunii de tratament a dispepsiei funcționale cu preparatul pe bază de plante STW 5 (Iberogast®)

În patologia funcțională digestivă, cu multiplele ei intricări, cauze și mecanisme patologice, o medicație multi-țintă cu o combinație de extracte naturale din 9 plante medicinale poate ameliora în mod semnificativ calitatea vieții pacienților noștri, respectând conduita terapeutică în patologii asociate.

Bibliografie:

1. Gastroduodenal Disorders; Vincenzo Stanghellini et al, 2016
2. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study; Ami D.
3. Allescher H-D, Abdel-Aziz H. Mechanism of Action of STW 5 in Functional Dyspepsia and IBS: The Origin of Multi-Target. Dig Dis. 2017
4. Abdel-Aziz H, Kelber O, Lorkowski G, et al. Evaluating the Multitarget Effects of Combinations through Multistep Clustering of Pharmacological Data: the Example of the Commercial Preparation Iberogast®. Planta Med, 2017. 83(14/15): 1130–1140;
5. Simmen, U., O. Kelber, R. Jaeggi, B. Büter, S. N. Okpanyi and D. Weiser. "Relevance of the herbal combination of STW 5 for its binding affinity to the muscarinic M3 receptor." Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2003. 367, (Suppl 1): R22
6. Simmen, U., O. Kelber, S. N. Okpanyi, R. Jaeggi, B. Büter and D. Weiser "Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors." Phytomedicine, 2006
7. Buchert, D. "Wirkung einer fixen Kombination bei gesicherter Non-Ulcus-Dyspepsie." Z Phytother, 1994. 15: 24-25
8. Madisch, A., G. Holtmann, K. Plein and J. Hotz "Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial." Aliment Pharmacol Ther, 2004. 19(3): 271–279
9. Raedsch, R., B. Vinson, B. Ottillinger and G. Holtmann "Early onset of efficacy in patients with functional and motility-related gastrointestinal disorders: A noninterventional study with Iberogast(R)." Wien Med Wochenschr, 2018. 168(3–4): 89–98
10. Stanghellini V, Rabini S, Wargenau M "STW 5 is effective in functional dyspepsia symptoms" Neurogastroenterology and motility, 2018

Articol susținut de Bayer

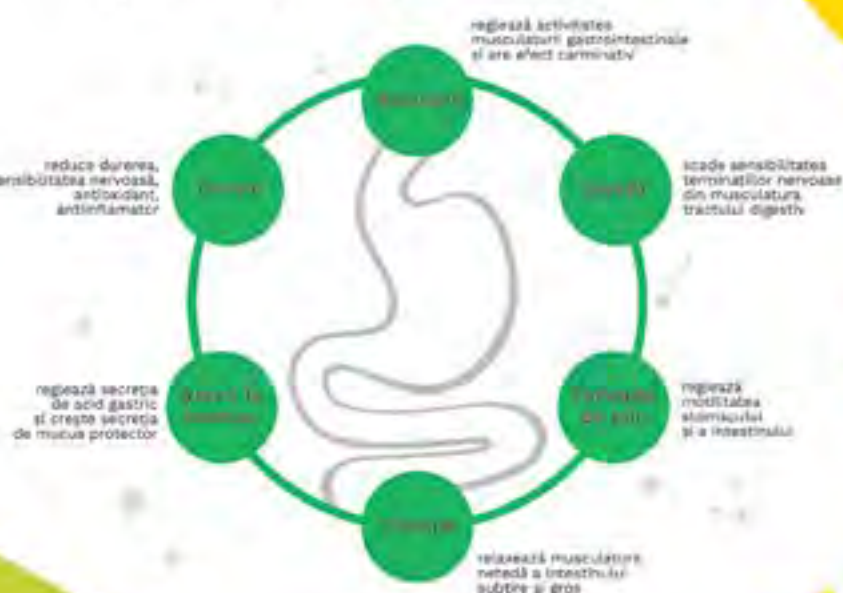


NOU

Vindecare inspirată de natură.

Iberogast este un extract standardizat din 9 plante de cultură controlată recomandat în tratarea tulburărilor gastrointestinale funcționale și legate de motilitate precum dispepsia funcțională și sindromul intestinului iritabil, dar și în susținerea tratamentului simptomatic al gastritei.

Iberogast® – soluția simplă pentru 6 simptome digestive



Iberogast®

Puterea de vindecare a naturii

Acest material promoțional este destinat profesionistilor din domeniul sănătății. Iberogast® picături orale soluție, este un medicament ce se eliberează fără prescripție medicală. RCP-ul produsului, versiunea februarie 2022, poate fi consultat pe www.aem.ro

Bayer S.R.L., Bucharest Business Park, Șos. București - Ploiești nr. 1A, Căminul 6, sector 1, 013681 București, tel: +40 21 529 59 00, Fax: +40 21 529 59 98. LMB-CH-20220309-72

	Conf. Dr. Mirela Dănilă Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, UMF „Victor Babeș” Timișoara
	Dr. Mărgărit Simona Sef lucrări, ATI 1, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj -Napoca, Inst. Reg. de Gastro-Hepato „Prof. Dr. Octavian Fodor” Cluj -Napoca
	Șef Lucrări Dr. Carmen Preda Medic primar gastroenterolog, UMF „Carol Davila”, Gastro. și Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti
	As. Univ. Dr. Teodora Manuc medic specialist gastroenterolog, UMF „Carol Davila”, Gastro. și Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti, Romania
	Asist. Univ. Dr. Victor-Mihai Sacerdoțianu Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
	As. Univ. Dr. Corina-Gabriela Meianu Secție Gastroenterologie și Hepatologie II, Institutul Clinic Fundeni, UMF „Carol Davila”
	Dr. Loredana Gabriela Goran Medic specialist Gastroenterologie, Asistent Universitar „UMF Carol Davila”, Doctor în Științe Medicale
	Prof. Univ. Dr. Liana Gheorghe Gastroenterologie & Hepatologie - UMF „Carol Davila”, București, Institutul Clinic Fundeni, București



Consultant medical: Dr. Aurora Bulbuc, medic primar Medicină de familie
Editor
 Calea Rahovei, nr. 266-268,
 Sector 5, București,
 Electromagnetica Business Park,
 Corp 01, et. 1, cam. 4
 Tel: 021.321.61.23
 e-mail: redactie@finwatch.ro ISSN 2286 - 3443



Poziționarea terapiilor multimodale în afecțiunile gastro-intestinale Prof. Univ. Dr. Mircea Diculescu	4
„În absența screeningului pentru cancerul colo-rectal, numărul de cazuri noi va crește cu 80% până în 2040!” Interviu cu doctorul Cristian Gheorghe	8
Tumorele neuroendocrine gastrointestinale - cunoașterea și înțelegerea terminologiei Prof. Univ. Dr. Cătălina Poiană, As. Univ. Dr. Ramona Dobre	12
Echipele multidisciplinare în cazuri IBD complexe Prof. Univ. Dr. Mircea Diculescu	16
Impactul microbiotei intestinale în apariția și progresia NAFLD (MAFLD) Prof. Univ. Dr. Liana Gheorghe	20
Recomandări dietetice în sindromul de intestin iritabil. Ce recomandă ghidul românesc? Prof. Dan L. Dumitrașcu	24
Analiza teoretică a unor particularități ale sindromului de intestin iritabil în pandemia covid în serviciile de ambulatoriu Asist. univ. Dr. Oana Timofte, Șef lucrări Dr. Elena Gologan	30
Cât de importantă este nutriția în bolile inflamatorii intestinale? As. Univ. Dr. Teodora Manuc, Șef Lucrări Dr. Carmen Preda	32
Constipația cronică Asist. Univ. Dr. Cosmin Ciora	36
Ficatul Gras non-alcoolic - o pandemie fără lockdown? Asist. Univ. Dr. Sebastian Zenovia, Prof. Dr. Carol Stanciu, Asist. Univ. Dr. Robert Nastasă, Asist. Univ. Dr. Tudor Cuciureanu, Sef Lucr. Dr. Ștefan Chiriac, Asist. Univ. Dr. Laura Huiban, Asist. Univ. Dr. Cristina Muzica, Prof. Dr. Anca Trifan	38
Diabetul zaharat și complicațiile digestive Prof. Dr. Ioan Sporea, Asist. Univ. Dr. Ruxandra Mare	44
Managementul post endoscopie al pacientului cirotic cu hemoragie digestivă. Tratatamentul disfuncției neurologice Dr. Mărgărit Simona	46
Managementul pacienților cu insuficiență hepatică acută As. Univ. Dr. Filip Petruța Violeta	50
Injuria hepatică asociată infecției cu virusul SARS-CoV-2 - actualități în tratament și management clinic Asist. Univ. Dr. Roman Adina	52
Pancreatita acută – o formă rară de prezentare a limfomului Burkitt Dr. Loredana Gabriela Goran	58
Actualități etiopatogenice, diagnostice și terapeutice ale sindromului disfagic esofagian Prof. univ. Dr. Elena Ioniță, Dr. Ioniță Iulică, Dr. Gheorghe Eduard – Andrei, Spitalul Județean de Urgență Craiova	52
Examinarea endoscopică în diagnosticul și monitorizarea bolilor inflamatorii intestinale As. Univ. Dr. Corina-Gabriela Meianu, Prof. Univ. Dr. Mircea Diculescu	58
Prevenția salvează vieți! Prof. Univ. Dr. Dan-Ionuț Gheonea, Asist. Univ. Dr. Victor-Mihai Sacerdoțianu	60
Rolul ecografiei cu substanță de contrast (CEUS) în caracterizarea tumorilor hepatice Conf. Dr. Mirela Dănilă	64

Spasmomen[®]

Bromură de otiloniu 40 mg



Indicat în:

- ☉ stări spastice și diskinezii funcționale ale tractului gastro-intestinal cum sunt: colon iritabil, gastrite, gastro-duodenite, enterite, tulburări esofagiene;¹
- ☉ pregătirea pentru endoscopie (esofago-gastro-duodenoscopie, colonoscopie, rectoscopie).¹

Doza recomandată este de 40 mg bromură de otiloniu (un comprimat filmat Spasmomen[®]), de 2-3 ori pe zi.¹



 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Floresca Business Park,
Calea Floresca 169A, Corp A, Etaj 7, Sector 1, București
Tel./Fax: 021 2323432/ 021 2330826
www.berlin-chemie.ro

1. Spasmomen[®]: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Decembrie 2019.
Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală P6L.
Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul
sănătății. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați
Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru lista completă a reacțiilor adverse,
contraindicațiilor și precauțiilor de utilizare.

„În absența screeningului pentru cancerul colo-rectal, numărul de cazuri noi va crește cu 80% până în 2040!”

Doctorul Cristian Gheorghe este medic primar Medicina internă și Gastroenterologie, cu doctorat cu teza „Gastropatia portal-hipertensivă”, a urmat în 2008 Stagiul Practic de Formare în Endoscopia Digestivă, Diagnostică și Terapeutică în Olanda și apoi, 10 ani mai târziu Cursul și Stagiul Practic de Ecoendoscopie la MUSC - Charleston, South Carolina, USA. Este abilitat în 2013 pentru activitate de îndrumare în cadrul Școlii Doctorale a UMF „Carol Davila” București, cu teza „Perspective în endoscopia Digestivă diagnostic și terapeutică”. Este profesor la Catedra de Gastroenterologie din UMF „Carol Davila”, București. La Institutul Clinic Fundeni, în cadrul Centrului pentru Boli Digestive și Transplant Hepatic, cel mai mare din țară, este Șef de secție, Secția I Gastroenterologie și Coordonator Laborator Endoscopie Digestivă Diagnostică și Terapeutică. Prof. dr. Cristian Gheorghe este Președintele Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie (SRGH), președintele Congresului de Coloproctologie din acest an de la București.

Domnule profesor, vom lansa revista Medical Market, ediția de Gastroenterologie din acest an la Congresul de Coloproctologie din 17-19 martie și de aceea v-aș ruga să faceți o trecere în revistă a bolilor colorectale.

Afecțiunile colorectale ocupă un loc central în patologia digestivă prin magnitudine, gravitate și costuri semnificative directe și indirecte. Legat de magnitudine, așa da un singur exemplu, acela al afecțiunilor funcționale intestinale, incluzând aici sindromului de intestin iritabil; astfel, unul din 5 adulți prezintă simptome evocatoare pentru aceste afecțiuni. În ceea ce privește gravitatea, este evident corelată cu diagnosticul de cancer colonic și rectal. Dacă privim costurile tuturor afecțiunilor colorectale, așa atrage atenția în mod special asupra bolilor inflamatorii intestinale (colita ulcerohemoragică și boala Crohn), afecțiuni incurabile, aflate în creștere ca frecvență, afectând în special populația tânără, în plină activitate.

O sistematizare clasică a acestor afecțiuni este în afecțiuni organice și funcționale după criteriul prezenței leziunilor anatomopatologice. Pentru cele organice clasificarea se face după caracterul histologic al leziunilor în afecțiuni maligne și benigne.

Dintre cele maligne, cancerul colo-rectal, înțelegând desigur adenocarcinomul colonic și rectal, este unul dintre cele mai frecvente cancere în lume, ca incidență și mortalitate ocupând locul 3, iar în România locul 2, după cancerul de sân la femei și cel pulmonar la bărbați. În momentul

actual, prin eforturi multiple, ale corpului medical incluzând aici implicit societățile profesionale, conjugate desigur cu cele administrative - financiare ale decidenților politici, avem un cadru organizatoric pentru depistarea în stadii de pre-cancer (polipi colorectali adenomatoși) sau can-



cer precoce curabil chirurgical. Vorbim despre screening pentru populația cu risc standard (50-74 de ani) și supraveghere pentru populația cu risc crescut. Aceste programe de screening și supraveghere care au început cu mulți ani în urmă în unele țări din Uniunea Europeană și Statele Unite și-au dovedit eficiența. Din acest motiv, în 2019 am început întâi prin proiectul ROCCAS să constituim cadrul organizatoric, incluzând elaborarea registrului electronic de cancer colorectal, cursuri pentru medicii de familie acreditați și apoi din 2021 proiectele pilot de screening pentru 200.000 persoane din județele din sudul țării în cadrul proiectelor ROCCAS II. În proiectele ROCCAS, atât Societatea

Română de Endoscopie Digestivă (SRED) cât și Societatea Română de Gastroenterologie și Hepatologie (SRGH) au avut un rol decisiv pentru organizare și educație. Screeningul se bazează pe testul imunologic de depistare a hemoragiilor oculte în fecale, test transmis de către medicul de familie celor 200.000 de pacienți, urmat pentru cei cu test pozitiv de examen de colonoscopie în centrele de screening special organizate, cu gastroenterologi cu competență în endoscopie intervențională (nivel II), care au efectuat cursuri suplimentare teoretice și practice sub îndrumarea experților desemnați de SRED. În absența screeningului pentru cancerul colo-rectal, numărul de cazuri noi va crește cu 80% până în 2040, dar pe de altă parte, prin screening se preconizează că vor putea fi prevenite 60 % din decesele prin cancer colorectal; datele sunt prezentate recent în Globocan.

Dintre celelalte afecțiuni organice non-maligne așa menționa bolile inflamatorii intestinale nespecifice (colita ulcerohemoragică și boala Crohn), într-o creștere estimată în România la de 7 ori față de acum 20 de ani, diverticuloza colonică, frecventă la populația vârstnică (70% la 70 de ani), dar recent în creștere la populația tânără, afecțiuni vasculare colorectale cum sunt angiodisplaziile și colita ischemică și hemoroizii cu complicațiile lor redutabile (prolapsul și tromboza).

Dintre afecțiunile funcționale, un loc important ca frecvență îl ocupa sindromul de intestin iritabil, constipația funcțională, iar la graniță, așa putea spune „organic – funcțional” sunt afecțiunile de planșeu pelvin (disinergii) și afecțiuni funcționale ano-rectale, având drept ma-

Str. Aurel Vlaicu, Nr.39, sector 2, 020092, București, Tel.: 021.212.49.09
www.danson.ro, Mobil: 0723.566.871, E-mail: office@danson.ro

Terapia Stretta pentru refluxul gastroesofagian

Când pacientul prezintă boli ale refluxului gastroesofagian sau laringofaringeal (GERD or LPRD) care nu pot fi controlate prin medicație, sau o medicație pe termen lung nu este o opțiune viabilă, Stretta devine o alternativă pentru chirurgie și implant. Terapia Stretta este o procedură non-evazivă și non-chirurgicală, unică, ce se face prin căile orale, durează aproximativ o oră, iar pacientul se întoarce la viața normală în câteva zile.

Non-chirurgical. Procedura Stretta este singura procedură non-chirurgicală, minim invazivă, considerată o “middle therapy”.

Post chirurgical. Stretta este o opțiune unică pentru pacienții cu anatomii modificate, în post-operator— evitându-se alte proceduri chirurgicale.

Non-Alternant. Și în acest caz procedura Stretta este singura care poate trata cauza structurală a GERD fără să altereze anatomic.



CONTROLLED, LOW POWER, NON-ABLATIVE RF ENERGY DELIVERED TO TISSUE

MULTI-LEVEL TREATMENT IMPROVES MUSCLE OF THE LES AND GASTRIC CARDIA

LES MUSCLE AND BARRIER FUNCTION SIGNIFICANTLY IMPROVED

Cum tratează Stretta GERD?

Stretta este o terapie minim invazivă, o procedură endoscopică ce reduce semnificativ simptomul GERD, permițând majorității pacienților să elimine sau să scadă semnificativ utilizarea PPIs. Stretta este o procedură care se realizează în mai puțin de 60 minute, permițând pacientului să se întoarcă la activitățile normale a doua zi.

Stretta este singurul studiu cel mai răspândit, minim invaziv pentru tratamentul GERD – și s-a dovedit a fi singura procedură eficientă și sigură dovedită în mai mult de 40 de studii clinice și 25.000+ proceduri. Studiile au arătat că pacienții prezintă simptom semnificativ și de durată pe o perioadă de 4-10 ani*, fără complicații majore în urma operației sau costuri mari.

Rezultatele terapiei Stretta

Stretta este pe departe cea mai utilizată terapie minim invaziv în tratamentul pentru GERD – și s-a dovedit sigură și eficientă în mai mult de 60 de studii clinice și în 25.000 de proceduri. Studiile au arătat că pacienții prezintă simptom semnificativ și de durată pe o perioadă de 4-10 ani*, fără complicații majore în urma operației sau costuri mari.

Terapie GRPD	Laparoscopie	Ecografe	Sistemul Dx-pH
Videoendoscopie	4K Ultra HD HD-MOS	Electrochirurgie	Chirurgie Bariatrică

nifestare clinică incontinența sau constipația. Toate sunt afecțiuni invalidante care afectează major calitatea vieții și necesită o abordare adecvată.

Cum se definește calitatea în colonoscopie?

Calitatea în colonoscopie în 2022 este esențială și face obiectul multor conferințe și recent ghiduri ale societăților americane și europene de endoscopie. Pe scurt, calitatea în colonoscopie înseamnă un diagnostic pozitiv (al polipilor în special) cât mai acurat, fără incidente, accidente sau complicații dacă este posibil (sunt acceptate procente mici pentru intervenții endoscopice) în condiții de confort pentru pacient. De exemplu, explorarea colonului până la cec în 95 % dintre colonoscopii, cu o rată de depistare a polipilor adenomatoși la populația asimptomatică în screening de 30 % în medie reprezintă condiții de calitate.

Pentru atingerea acestor ținte de calitate, în afară de îndemânarea colonoscopistului, care se obține prin educație și experiență, este nevoie de echipament endoscopic performant și o bună pregătire a colonului cu purgativ și dietă. Pregătirea colonului pentru colonoscopie este esențială și se obține după o discuție detaliată a medicului cu pacientul, motivându-l să respecte întocmai dieta fără fibre câteva zile, cu lichide cu o zi înainte și administrarea purgativului în două prize.

Urgente în endoscopia gastrointestinală în 2022

Urgențele în endoscopia gastrointestinală sunt: hemoragiile digestive, disfagia acută, corpii străini esofagieni, colangita acută biliară și pancreatita acută biliară severă.

Hemoragia digestivă superioară (variceală și non-variceală) și hemoragia digestivă inferioară reprezintă una dintre indicațiile de urgență pentru endoscopia digestivă. În aceste cazuri se impune efectuarea endoscopiei în primele 12 ore (pentru hemoragia variceală din ciroză hepatică sau la pacienți cu șoc hemoragic, la vârstnici sau la cei cu co-morbidități severe) și 24 ore pentru celelalte categorii de pacienți, inclusiv cei cu hemoragie digestivă inferioară.

Programul AP-ENDO al Ministerului Sănătății, propus și organizat de SRED cu sprijinul și susținerea financiară a Ministerului începând cu 2015, cuprinde 15 spitale

clinice universitare și spitale clinice județene. Organizarea implică activitatea acestor unități medicale 24 de ore din 24, 7 zile din săptămână, cu endoscopiști cu competență în endoscopia terapeutică și accesorii pentru terapia endoscopică, precum și medicație adecvată, accesoriile și medicația fiind puse la dispoziție din fondurile MS. Terapia acestor pacienți începe cu medicație vasoactivă și antibiotice de la primul contact cu bolnavul cirotic și hemoragie variceală și terapie antisecretorie (blocați de pompă de protoni) pentru hemoargia cauzată de ulcer. Numai după echilibrare hemodinamică și terapie medicamentoasă, pacientul este supus terapiei endoscopice.

Disfagia acută se datorează corpiilor străini esofagieni sau stenozelor esofagiene, benigne sau maligne, bolului alimentar; tratamentul este de asemeni endoscopic, cu extragerea corpiilor străini, utilizând accesorii adecvate.

Pentru corpii străini ascuțiți ca și pentru cei care determină disfagie completă, endoscopia trebuie efectuată în primele 2 ore, maxim 6 ore; pentru ceilalți corpi străini, endoscopia poate fi efectuată în 24 ore.

Colangita acută biliară este o altă urgență endoscopică, în care ERCP trebuie efectuată în primele 12 ore, cu dezobstrucție biliară și uneori protezare. Colangita acută biliară se poate asocia cu pancreatita acută biliară și implica aceeași intervenție endoscopică de urgență, asociată cu terapia pancreatitei acute. În absența colangitei, pancreatita acută biliară necesită terapie endoscopică, ERCP, sfincterotomie, extracție de calculi, cu sau fără protezare.

Aș menționa din nou programul de Acțiuni Prioritare al MS, AP-ENDO, dedicat protezării, pentru situațiile de urgență, care a început tot în 2015 în aceleași unități medicale.

Care este implicarea endoscopistului în depistarea cancerului colorectal?

Pentru endoscopist, cancerul colorectal este un diagnostic de o responsabilitate covârșitoare, începând cu colonoscopia, care trebuie să îndeplinească criteriile de calitate și apoi prin discutarea cazului în cadrul echipei multidisciplinare, pentru a lua cea mai bună decizie privind tratamentul și urmărirea acestuia.

Sunt importante toate aspectele legate de tumoră:

- localizarea cât mai exactă, corespunzător segmentului colonic, tatuajul leziunii situată la nivel colonic, exceptând cecul (pentru o eventuală rezecție laparoscopică), iar pentru rect localizare în centrimetri față de anus
- aspectul stenoizant infiltrativ, ulcerat, vegetant
- este important locul de prelevare al biopsiilor și numărul acestora, deoarece un diagnostic histologic cât mai exact este esențial pentru terapie
- diagnosticul leziunilor neoplazice sincrone este important pentru tactica și tehnica chirurgicală, de aceea, dacă este posibil, trebuie explorat colonoscopic întregul colon
- prezența, localizarea și histologia polipilor sincroni sunt elemente importante pentru suspiciunea unui cancer familial și impune amorsarea unor investigații suplimentare pentru pacient și rudele de gradul întâi

Când se poate uza de conceptul "Watch and Wait" în cancerul colorectal? Care este în acest caz rolul gastroenterologului în echipa multidisciplinară?

Ideea acestei abordări care evită anusul iliac a apărut în anii 2000, când s-a observat că 15-25% din pacienți radiochimiotratați și ulterior rezecați chirurgical, au avut un răspuns anatomopatologic complet la nivelul piesei de rezecție chirurgicală.

Acest concept este unul nou în ceea ce privește managementul cancerului rectal, în care pentru o populație de pacienți selecționată, radiochimioterapia este considerată terapie definitivă dacă există un răspuns complet imagistic (endoscopic și RMN), nefiind necesară terapie chirurgicală consecutivă. Se propun pentru această terapie pacienții în stadiul cT-2N0M0 cu cancer rectal distal.

Gastroenterologul endoscopist are un rol esențial în echipa multidisciplinară, deoarece, după finalizarea terapiei de iradiere și citostatică, trebuie să aprecieze răspunsul complet: prezența unei cicatrice albicioase sau / și teleangiectazii locale. Ulterior, la controale repetate, efectuate frecvent timp de 3 ani, absența recurenței locale face non-necesară intervenția chirurgicală.

Mulțumim, domnule profesor pentru timpul acordat!



MADE FOR
MADE FOR
MADE FOR

SELECTIVITY
REMISSION
NOW

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI abreviat

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Vedolizumab este un anticorp monoclonal IgG, umanizat care se leagă de integrina $\alpha_4\beta_7$, umană și este produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC). **Indicații terapeutice.** Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu **colită ulcerativă**, moderat până la sever activă, sau cu **boala Crohn**, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α). **Doze și mod de administrare.** Tratamentul cu Entyvio trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul colitei ulcerative sau al bolii Crohn. Pacienții trebuie să primească prospectul și cardul de alertă al pacientului. Regimul de administrare recomandat pentru Entyvio este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile zero, doi și șase și ulterior o dată la opt săptămâni. **Contraindicații.** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați. **Infecții severe active**, cum sunt tuberculoza, sepsisul, cytomegalovirusul, listerioza și infecțiile oportuniste, cum este leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP). **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** Vedolizumab trebuie administrat în cadrul unei unități medicale ale cărei dotări permit tratamentul reacțiilor acute de hipersensibilitate, incluzând șocul anafilactic, în cazul în care acestea apar. Tratamentul cu Entyvio nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, severe până când infecțiile nu sunt ținute sub control. Unii antagoniști ai integrinei și unele medicamente imunosupresoare sistemice au fost asociate cu leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP), care este o infecție oportunistă rară și adesea cu rezultat letal, determinată de virusul John Cunningham (JC). Riscul de patologii maligne este crescut la pacienții cu colită ulcerativă și boală Crohn. Pacienții expuși anterior la natalizumab ar trebui în mod normal să aștepte o perioadă de cel puțin 12 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Entyvio, dacă starea clinică a pacientului nu indică altfel. Se recomandă ca, înainte de începerea tratamentului cu Entyvio, toți pacienții să fie aduși la zi cu toate imunizările. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.** Vaccinurile vii, în mod particular vaccinurile vii orale, trebuie utilizate cu prudență în asociere cu Entyvio. **Reacții adverse.** Următoarea listă a reacțiilor adverse se bazează pe experiența dobândită din studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului: Rinofaringită; Bronșită, gastroenterită, infecție la nivelul tractului respirator superior, gripă, sinuzită, faringită; Infecție la nivelul tractului respirator, candidoză vulvovaginală, candidoză bucală, herpes zoster; Pneumonie; Reacție anafilactică, șoc anafilactic; Cefalee; Parestezii; Vedere încețoșată; Hipertensiune arterială; Durere orofaringiană, congestie nazală, tuse; Abces anal, fisură anală, greață, dispepsie, constipație, distensie abdominală, flatulență, hemoroizi; Erupție cutanată tranzitorie, prurit, eczemă, eritem, transpirații nocturne, acnee; Folliculită; Artralgie; Spasme musculare, dureri de spate, slăbiciune musculară, oboseală, dureri la nivelul extremităților; Pirexie; Reacție la locul administrării perfuziei (incluzând: durere la locul administrării perfuziei și iritație la locul administrării perfuziei), reacții legate de perfuzie, frisoane, senzație de frig. **Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478-RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. Perioada de valabilitate: 3 ani. A se păstra la frigider (2°C-8°C). A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină. Stabilitatea în uz a soluției reconstituite în flacon a fost demonstrată pentru 8 ore la temperaturi de 2°C - 8°C. Stabilitatea în uz a soluției diluate cu soluție de clorură de sodiu 0,9% în punga de perfuzie a fost demonstrată pentru 12 ore la temperaturi de 20°C - 25°C sau pentru 24 ore la temperaturi de 2°C - 8°C. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ.** Takeda Pharma A/S; Dybendal Alle 10; 2630 Taastrup, Danemarca. **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ.** EU/1/14/923/001. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** 22 Martie 2021. Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. În caz că doriți să raportați o reclamație privind calitatea produsului sau un eveniment advers sau solicitați o informație medicală în legătură cu acest medicament, va rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact: **Takeda Pharmaceuticals SRL**, telefon 021 335 03 91, fax 021 335 03 94, e-mail: DSO-RO@takeda.com**

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

C-APROM/RO/ENTY/0009 October 2020



Takeda Pharmaceuticals S.R.L.
București, Sectorul 1, Piața Presei Libere, Nr. 3-5,
Et. 15, Clădirea City Gate Turn SUD, Aripa Dreaptă
Tel: +40 21 335 03 91; Fax: +40 21 335 03 94

 **MADE FOR NOW**

Tumorile neuroendocrine gastrointestinale - cunoașterea și înțelegerea terminologiei

Tumorile neuroendocrine (NEN) reprezintă un grup heterogen de tumori rare, cu o incidență globală de 3,6 – 3,9 la 100.000 de persoane. Aceste tumori sunt derivate din celulele neuroendocrine cu localizare ubicuitară în organismul uman. Termenul „neuroendocrin” definește proprietatea de a secreta amine active biologic și fenotipul comun prin prezența markerilor neuroendocrini, nu originea embriologică celulară.



Prof. Univ.
Dr. Cătălina Poiană

Prof. Endocrinologie UMF
„Carol Davila”, București, Membru
Correspondent al Academiei
Române de Științe Medicale



As. Univ.
Dr. Ramona Dobre

UMF „Carol Davila”, București

NEN-urile pot apărea din orice organ din sistemul digestiv.

Majoritatea NEN au origine în tractul gastrointestinal, aproape doi pacienți din trei, cu localizare la nivelul intestinului subțire, urmate de rect, colon, pancreas, stomac și apendice în ordinea prevalenței. Prezentarea clinică a acestor tumori este secundară secreției clinice hormonale, care atunci când este reprezentată de sindromul carcinoid se însoțește de: diaree, eritem facial, bronhospasm și uneori sindrom carcinoid cardiac.

Diversitatea și heterogenitatea acestor tumori este evidențiată de caracterul histologic care poate varia de la o formă benignă, indolentă, la una malignă și agresivă. Evoluția acestor tumori este dictată de grading-ul tumoral, diferențierea morfologică și stadializarea la diagnostic, cu impact asupra evoluției clinice și asupra managementului de tratament.

Histologic, NEN-urile sunt neoplasme epiteliale bine diferențiate, care prezintă

diferențiere neuroendocrină, atât morfologică cât și imunohistochimică, demonstrată prin evidențierea sinaptofizinei și a cromograninei A. Datorită naturii lor bine diferențiate, celulele care formează NET au o asemănare puternică cu celulele neuroendocrine neoplazice.

Din punct de vedere morfologic, tumorile neuroendocrine bine diferențiate, respectiv NEN-urile, au trăsături nucleare uniforme, cromatină grosieră și necroză minimă în timp ce carcinoamele neuroendocrine, NEC-urile sunt caracterizate prin necroză importantă și dispunere în straturi cu model arhitectural mai puțin compact. Caracteristicile morfologice ale NEN pot fi foarte variabile, putând cuprinde caracteristici specifice fiecărui organ de localizare în parte. Histologic, NEN-urile se prezintă sub formă de cordoane, cuiburi și tubuli, în special în pancreas, ileon și un subset de NET apendice și duodenale. Celulele sunt de obicei rotunde spre ovale, cu nucleu care conține cromatină cu aspect de „sare și piper”, uneori cromatină granulară difuză, alteleori cu nucleoli proeminenți. Citoplasma este adesea intens granulară.

Patologia moleculară și utilizarea ei în înțelegerea dezvoltării tumorale a câștigat teren în ultimii ani. Înțelegerea particulari-

tăților moleculare și dezvoltarea markerilor moleculari au un rol extrem de important în diagnosticarea, gestionarea și prognosticul tumorilor neuroendocrine și nu numai. În funcție de aceste particularități moleculare, analiza markerilor poate fi esențială pentru stabilirea unui diagnostic precis, iar în unele cazuri, dezvoltarea testelor specifice are impact asupra prezicerii răspunsului la tratament și asupra prognosticului.

Activitatea proliferativă împarte tumorile neuroendocrine în G1, G2 și G3, evaluarea fiind efectuată prin rata mitotică și/sau indicele de proliferare Ki-67. Ratele mitotice se evaluează prin numărarea mitozelor în 50 de câmpuri, iar indicele de proliferare Ki-67, se calculează prin numărarea a 500 de celule.

În anul 2019, în ediția a V-a a clasificării tumorilor tractului digestiv, Organizația Mondială a Sănătății a utilizat patologia moleculară în redefinirea entităților tumorale. Necesitatea modificărilor aduse în clasificarea nouă vine din înțelegerea faptului că, deși neoplasmele neuroendocrine sunt bine diferențiate, pot prezenta o rată de proliferare crescută, definită ca G3 și caracteristica este valabilă pentru tumorile neuroendocrine din tot tractul gastrointestinal.

Deși anterior împărțite în funcție de grading-ul tumoral în tumori neuroendocrine bine diferențiate (NEN G1 și NEN G2) și carcinoame neuroendocrine slab diferențiate (NEC G3), OMS reclasifică tu-

GUST DE SUPĂ DE PUI
SAU SUPĂ DE LEGUME



- Bogate în acizi grași OMEGA-3 EPA&DHA din ulei de pește
- Conțin fibre prebiotice din fructo-oligozaharide
- Conținut optim de antioxidanți (vit. A, C, E, zinc, seleniu și beta-caroten)
- Fără gluten
- Diete hipercalorice (300 kcal/flacon)
- Pentru gust mai intens, produsele pot fi încălzite

Nutricomp Soup® 200 ml

SOLUȚII NUTRIȚIONALE ORALE
PENTRU ABORDAREA MALNUTRIȚIEI

morile neuroendocrine în funcție de diferențele moleculare, ca urmare a reclasificării anterioare din 2017 a tumorilor neuroendocrine pancreatice. Respectiv, tumorile anterior clasificate în carcinoame slab diferențiate G3 (NEC G3) se împart în două grupuri distincte, tumori neuroendocrine G3 și carcinoame neuroendocrine. Deși definite prin același grading tumoral (G3), prognosticul și evoluția bolii sunt diferite cu influență atât asupra deciziei terapeutice cât și asupra supraviețuirii pacienților. Respectiv, OMS creează un sistem de diferențiere al tumorilor neuroendocrine în neoplasme diferențiate cu grade diferite de diferențiere și carcinoame neuroendocrine prin definiție slab diferențiate, fără necesitatea exprimării gradului tumoral fiind împărțite doar după tipul de celulă (small cell and large cell NEC). Prognosticul și evoluția carcinoamelor neuroendocrine spre deosebire de tumori, este independentă de poziția pentru markerii endocriini, prezentă și la aceste entități slab diferențiate.

Clasificarea morfologică nouă în NEN G3 și NEC este susținută de evidențele genetice, studiile moleculare, epidemiologice, histologice, evoluția și prognosticul bolii și de asemenea și de răspunsul la tratamentul chimioterapic sistemic cu derivați de platină. Pacienții cu NEC răspund bine la chimioterapia care conține platină (ex. Cisplatin) spre deosebire de cei cu NET G3.

Tumorile neuroendocrine bine diferențiate prezintă mutații genice specifice, în timp ce carcinoamele sunt caracterizate de mutații genice diferite, identificarea acestora putând avea un rol în diagnostic și prognostic.

Este important de menționat că diferențierea histologică între tumorile neuroendocrine G3 și carcinoamele neuroendocrine este dificilă.

Deși NEN G3 a fost identificat inițial la nivel pancreatic, el poate apărea oriunde în tractul gastrointestinal. În ultimii ani a fost demonstrat că mutațiile genetice în tumorile neuroendocrine cu origine extra pancreatică, în special gastro-intestinale sunt foarte asemănătoare cu muta-

țiile identificate în tumorile neuroendocrine pancreatice. De aceea, inițial, OMS a redefinit tumorile neuroendocrine pancreatice și mai apoi pe cele gastrointestinale, algoritmul de grading și clasificarea tumorilor neuroendocrine pancreatice cât și extrapancreatice fiind foarte asemănătoare.

O altă entitate definită în ediția a 5-a a clasificării OMS este reprezentată de neoplasmele mixte neuroendocrine-non-neuroendocrine (MiNEN) care întrunesc două componente histologice și moleculare distincte, cu proporții importante de minim 30%. În majoritatea MiNEN, atât componenta neuroendocrină cât și cea non-neuroendocrină este slab diferențiată, componenta neuroendocrină fiind în general carcinom (NEC), dar este recomandată gradarea diferențiată a celor două componente pentru stabilirea prognosticului.

Este important de subliniat că o tumoră poate avea componente diferite, atât cu grad înalt cât și cu grad scăzut, prezente într-un singur NET, dovadă puternică a diferențierii înalte a NEN. Însă, s-a observat că NEC-urile se dezvoltă rareori în combinație cu NEN-urile. De cele mai multe ori, NEC se dezvoltă în asocieră cu leziuni precursoare displazice, care duc la formarea de carcinoame nonneuroendocrine ale organelor respective, cum ar fi adenoamele de colon sau displazia scuamoasă esofagiană. În același timp, NEC-urile pot conține elemente nonneuroendocrine, cum ar fi carcinomul cu celule scuamoase sau adenocarcinomul, în timp ce aceste neoplasme prezintă foarte rar o componentă neuroendocrină bine diferențiată în asocieră cu componenta lor nonneuroendocrină.

O altă distincție importantă de făcut este între adenocarcinoamele cu celule caliciforme și carcinoamele neuroendocrine cu ajutorul imunohistochemiei și a markerilor neuroendocriini menționați (cromogranina A, sinaptofizina).

Implicațiile stabilirii clasificării tumorilor neuroendocrine și impactul asupra

prognosticului de boală sunt legate de creșterea incidenței acestor entități. Incidența cea mai crescută a fost observată pentru localizarea gastrică și rectală, în timp ce, la nivelul intestinului subțire și al cecului s-a observat o creștere minimă.

Utilizarea tehnicilor imagistice și în special a endoscopiei a dus la creșterea identificării tumorilor în stadiile incipiente, asimptomatice ale bolii cu impact asupra evoluției și prognosticului. Aceste tumori considerate incipiente sunt clasificate de către OMS ca G1, au dimensiuni de sub 1 cm și sunt localizate la nivelul stomacului, duodenului, rectului și pancreasului, cu prognostic foarte bun după intervenția chirurgicală de rezecție. Polipectomia profilactică poate identifica tumori neuroendocrine bine diferențiate G1 în stadiu incipient.

Concluzie

Înțelegerea neoplasmelor gastrointestinale cu componentă neuroendocrină a avansat în ultima decadă cu dezvoltarea de noi perspective asupra biologiei și asupra gestionării neoplasmelor sistemului digestiv cu impact asupra dezvoltării viitoare de terapii personalizate, direcționate și eficiente.

Bibliografie:

1. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*
2. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. 2017 Oct.
3. Naziheh Assarzagdegan, Elizabeth Montgomery; What's New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med* 1
4. Poiană C., Fica S. (red), *Endocrinologie pentru studenți și rezidenți*, Editura Universitară Carol Davila, 2015.
5. Melmed, S., & Williams, R. H. (2011). *Williams textbook of endocrinology* (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders.



BOGAT ÎN EPA&DHA,
VITAMINA D ȘI PROTEINE DE
ÎNALTĂ VALOARE BIOLOGICĂ

CONȚINUT DE FRUCTE
86 %

Remune™

Soluție nutrițională orală cu eficacitate țintită
în pre-cașexia sau cașexia din cancer și
alte boli cronice

Echipele multidisciplinare în cazuri IBD complexe

Multidisciplinary teams in complex IBD cases

Rămâne ca demersurile legislative și financiare să completeze eforturile medicilor entuziaști, într-o lume în care:
«vremea Marilor Personalități în Medicină a trecut – a venit vremea Marilor Echipe»

Bolile inflamatorii intestinale (IBD) sunt boli ale tractului digestiv de etiologie necunoscută, cu patogenie inflamatorie mediată imun. Vorbim în primul rând despre rectocolita ulcerohemoragică (CU) și Boala Crohn (BC), deși mai există anumite entități de interfață, acestea două reprezintă mai mult de 90 % din patologie.



Prof. Univ.
Dr. Mircea Diculescu

Șef. Clinică Gastroenterologie II,
Institutul Clinic Fundeni, București

Rectocolita ulcerohemoragică afectează exclusiv colonul, în primul rând rectul, determinând leziuni colonice ce constau în ulceratii limitate la nivelul mucoasei colonice, cel puțin în etapele incipiente și care pot avea ca impact clinic diareea cronică cu hemoragie.

Boala Crohn, în schimb, poate interesa toate segmentele tractului digestiv, de la cavitatea bucală până la regiunea perianală, cu localizare predominantă la nivelul ileonului terminal și colonului proximal, cu topografie segmentară a leziunilor în care ariile afectate de procesul inflamator alternează cu arii neafectate, având caracteristică dominantă transmuralitatea cu evoluție naturală spre producerea de stenoză, abcese și fistule.

Incidența și prevalența acestor boli este variabilă geografic, fapt care conduce la ideea că în populații genetic vulnerabile, modificări în micro-ambientul enteral secundar modificărilor în macro-ambientul alimentar și medicamentos pot crește probabilitatea producerii bolilor inflamatorii intestinale. Cu alte cuvinte, un stil de viață

nesănătos poate induce apariția bolilor inflamatorii intestinale deși revenirea la un stil de viață sănătos nu restabilește echilibrul inflamator și imunologic.

Datele statistice pe care le deținem în România arată o creștere exponențială a incidenței și prevalenței acestor boli în ultimii 20 ani. Societatea Română de Endoscopie Digestivă estima în 2003 aproximativ 1000 cazuri în țara noastră, dar datele actuale estimează peste 20.000. Proiectul IBDPROSPECT desfășurat în mai mult de 15 ani în toate ariile geografice ale țării a arătat nu doar o creștere substanțial numerică a acestor cazuri ci și o «migrație» de la dominanța covârșitoarea a CU la dominanța BC, îndeosebi în zonele influențate de un «stil de viață occidental» în sensul negativ al expresiei.

Din păcate, nu doar creșterea numerică a acestor cazuri a fost constatată în România ci și gravitatea și complexitatea cazurilor, prin răspunsul inadecvat la terapiile medicale actuale, necesitatea intervențiilor chirurgicale, în multe cazuri multiple pentru același pacient și manifestările sistemice, extraintestinale asociate bolii inflamatorii intestinale cu tropism cutanat, articular, ocular sau hepatobiliar.

În urma acestor date, apare nevoia de a organiza pe întreg teritoriul României „Echipe Multidisciplinare” pentru pacienții cu boli inflamatorii intestinale.

Procesul este anevoios, necesită perseverență și dedicație și din nefericire o

legislație fluidă și destul de confuză nu permite organizarea operațională pe baze de susținere financiară și logistică a acestor echipe.

Societatea Română de Boli Inflamatorii (RCCC) în colaborare cu Asociația Pacienților cu Boli Inflamatorii Intestinale din România (ASPIIR) au început organizarea de «Centre Dedicat Pacientului cu Boli Inflamatorii Intestinale», pe scurt Centre IBD.

La ora actuală, aceste centre sunt bazate pe voluntariatul unor specialiști cu experiența în diagnosticul și tratamentul IBD, cu întâlniri periodice între ei și discuții în Comisii interdisciplinare întrunite pentru cazurile grave și complexe de IBD.

Au fost de asemenea organizate întâlniri periodice cu membrii asociației de Pacienți cu IBD pe diferite componente ale echipei multidisciplinare, pentru o mai bună înțelegere a abordării acestor cazuri de către pacienți și aparținătorii acestora.

În ultimii ani au fost înființate astfel de Centre Dedicat în București, Cluj, Timișoara, Constanța, Craiova. Rolul lor, alături de alte Centre Universitare cu echipe de Gastroenterologie cu experiență în IBD, ca de exemplu Iași, Târgu Mureș și Oradea, au permis accesul mai facil al pacienților cu IBD din diferitele zone ale țării la specialiști gastroenterologi în relativă proximitate a domiciliului.

De asemenea, aceste Centre au stabilit linia prioritare de acces al unor specia-

Cynarix

Extracțiu Gucat din frunză de arghinier

...la fix!



Efecte coleretice

Previne congestia canalelor biliare eferente

Făvorițează secreția enzimelor pancreatice

Crește producția și secreția biliară



Cynarix este un medicament tradițional pe bază de plante indicat în ameliorarea simptomelor tulburărilor digestive de tip dispeptic cu senzație de plenitudine, balonare și flatulență.

Acest produs se eliberează fără prescripție medicală. Pentru mai multe informații <http://www.montavit.ro/ro/produse/Digestie/cynarix>

Tasectan®

Gelatină tanat

Pentru tratamentul diareei acute

Oprește diareea

Protejează, Neutralizează, Elimină

Film mucoprotector

Restabilește funcția fiziologică a barierei intestinale



Tasectan® DUO

+ Gelatină tanat
+ Bacterii lactice tinalizate

+ Pentru tratamentul diareei acute
+ Prevenirea disbiozelor, de exemplu în cadrul diareei cauzate de tratamentul cu antibiotice sau chimioterapie....

+ Oprește diareea
+ Întărește sistemul de apărare al intestinului

+ Protejează, Neutralizează, Elimină
+ Întărește

+ Film mucoprotector
+ Bacterii lactice tinalizate

+ Restabilește funcția fiziologică a barierei intestinale
+ Îmbunătățește capacitatea de regenerare a intestinului



Tasectan® DUO este utilizat pentru restabilirea funcției fiziologice a pereților intestinali, precum și pentru prevenirea și atenuarea disbiozelor de natură și origine diferite. Este indicat pentru prevenirea și tratamentul afecțiunilor digestive, cum ar fi diareea și alte simptome asociate precum balonarea și tensiunea abdominală ca rezultat, printre altele, al gastroenteritei infecțioase, al tratamentului cu antibiotice și al chimioterapiei, efectul apărând în primele 12 ore.

Tasectan și Tasectan duo sunt Dispozitive medicale marca CE. Pentru mai multe informații <https://montavit.ro/ro/produse/tasectan-duo>

Montavit Ges.m.b.H – Reprezentanta pentru România : Str. Poet Andrei Mureșanu, nr.5, Sector 1, tel/fax: +4021 230 33 51, e-mail: office@montavit.ro

liști în alte domenii care pot fi implicați în supravegherea și tratamentul IBD, ca de exemplu reumatologi, dermatologi, pneumologi, infecționiști, ginecologi, oftalmologi, hematologi etc.

Unul din elementele pivotale ale acestor structuri a derivat din faptul ca PROTOCOLUL CNAS se referă la terapiile biologice. Există un avantaj și multe dezavantaje în această situație. Avantajul consistent este faptul că un medic gastroenterolog specialist din orice zonă a țării poate prescrie agenți biologici de ultimă generație pentru pacienții lui dacă respectă regulile stabilite de protocol. Dezavantajul este că, în fapt, acesta nu este un PROGRAM NAȚIONAL DE IBD, care ar trebui să includă și alte componente esențiale în diagnostic, inclusiv terapiile complementare nutriționale, care nu sunt compensate și trebuie administrate pe termen lung, foarte lung sau chiar pe viață și evident în regim ambulatoriu.

Ghidurile ECCO adică ale Societății Europene de IBD stipulează încă din primele principii faptul că NU EXISTĂ UN TEST SPECIFIC PENTRU IBD. Diagnosticul rezultă dintr-o combinație de elemente clinice, biologice, endoscopice, histologice, imunologice și imagistice. Evident, coroborarea acestora trebuie integrată de către gastroenterologi, dar intervenția unor specialiști imagiști, histopatologi, imunologi poate fi decisivă.

În mod evident, în ultimii ani am asistat la o supraspecializare nu doar a specialităților derivate din Medicina Internă (cardiologie, reumatologie, gastroenterologie etc) ci și în interiorul gastroenterologiei (endoscopiști intervenționali, hepatologi, «pancreatologi», «IBD-iști» etc), dar și în alte specialități, de exemplu imagiștii, histopatologii, pediatrii au început să se dedice mai mult investigațiilor pe organe și sisteme.

Nu este de neglijat faptul că, din nefericire, tot mai multe cazuri de IBD ajung mai devreme sau mai târziu la chirurg. Aceștia de multe ori au terapii imunosupresoare sau/și corticoterapie în curs, sunt denutriți și au prognostice intervenționale infauste prin boală și complicațiile ei. De asemenea, principiile actuale ale terapiilor chirurgicale în IBD sunt orientate în sensul intervențiilor minim invazive (laparoscopice) și cu rezecții cât mai limitate în special la nivelul intestinului subțire pentru prezervarea unei lungimi funcționale

cât mai mari, spre deosebire de tipul intervențiilor chirurgicale în sferă oncologică cu «limite de radicalitate oncologică», pentru că IBD nu are același comportament evolutiv ca un cancer digestiv.

În acest sens, și chirurgii încep să se specializeze, și curba de învățare a unor tehnici, ca de exemplu constituirea de rezervor ileal la proctocolectomiile totale din colitele severe sau fulminante, precum și intervențiile minim invazive necesită timp și cazuistică suficientă ce nu pot fi obținute decât în Centre Dedicat.

Ca perspective în România din acest punct de vedere, apare o necesitate imperioasă de susținere legislativă a acestor Centre Dedicat, care să asigure o finanțare

corespunzătoare. De asemenea, un Program Național este imperios necesar pentru a susține investigațiile uneori complexe și costisitoare pentru pacient, precum și terapiile nutriționale și complementare obligatorii în aceste cazuri.

Concluzionând, consider că la ora actuală Societatea Română de IBD s-a dezvoltat într-un sens anticipativ al creșterii numărului și complexității cazurilor de IBD în România, Protocolul CNAS include majoritatea agenților biologici folosiți în celelalte state ale UE și SUA, cu acces facil prin specialistul gastroenterolog în toată țara, au fost constituite Centre Dedicat pacientului cu IBD și s-a încheiat baza unui Registru Național de IBD.

Corelații anatomopatologice și clinice în gastroenterologie

1 aprilie 2022
Ediția a IV-a

UMF "Carol Davila" din București, Institutul Național de Patologie Victor Babeș, Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie din cadrul Institutului Clinic Fundeni și Asociația de Patologie Digestivă vă invită la a IV-a ediție a cursului de patologie clinică, ce se va desfășura în data de 1 aprilie 2022.

Cursul va oferi informații noi și utile în practica zilnică. Programul include sesiuni dedicate celor mai frecvente afecțiuni digestive.

Vă așteptăm cu drag în 1 aprilie 2022!

Directori curs:
Prof. Univ. Dr. Mircea Diculescu
Conf. Univ. Dr. Gabriel Becheanu
Secretar științific:
Asist. Univ. Dr. Cosmin Cioba

Organizator:
MedWayEvents

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să ne contactați:
tel mobil: 0744 366 199, email: office@medwayevents.ro



EDOF

The Phenomenon
of Full Focus



RDI

The Safeguard for
Endoscopic Therapy



TXI

The New White Light



Let's Be Clear

Elevating the Standard of Endoscopy

www.olympus.eu/evisx1

OLYMPUS EUROPA SE & CO. KG

Postbox 10 49 08, 20034 Hamburg, Germany | Phone: +49 40 23773-0 | www.olympus-europa.com

M00266EN - 04/20 - OEKG



021353 **BUCUREȘTI**, Str. Călușei nr. 69A,
Tel: +40-(0)21 252 4650; Fax: +40-(0)21 252 4667
400489 **CLUJ-NAPOCA**, Str. Republicii nr. 65-67;
Tel.: +40 - (0)264 - 599 331; Fax: +40 - (0)264 - 596 270

www.temco.ro, e-mail: office@temco.ro

Impactul microbiotei intestinale în apariția și progresia NAFLD (MAFLD)



Prof. Univ.
Dr. Liana Gheorghe

Gastroenterologie & Hepatologie -
UMF „Carol Davila”, București
Institutul Clinic Fundeni, București

NAFLD rămâne un concept complex și dinamic, un continuum clinico-patologic.

Esențiale pentru diagnostic sunt următoarele:

- Diagnostic pozitiv și de excludere;
- Insulino-rezistența și prezența steatozei >5% Hc documentată histologic (PBH) sau imagistic (ecografie abdominală);
- Absența/consum minim (<20/30g/zi) alcool;
- Excluderea altor condiții/cauze de steatoză (meds, HIV, lipodistrofie, hipotiroidie etc.).



Spectrul acestei condiții variază de la entități benigne – ca steatoza hepatică simplă cu/fără minimă inflamație, neprogresivă (70-75%) (NAFL) la NASH (steatohepatita) caracterizată prin steatoză, inflamație lobulară (infiltrat inflamator), balonizare HC, corpi Mallory-Denk, cu/fără fibroză – formă agresivă, cu evoluție progresivă la CH și HCC.

Manifestările extrahepatice asociate, includ afecțiunile cardiovasculare, boala renală cronică, apneea în somn și unele cancere extrahepatice.

Aproximativ **25-30% din populație** – un miliard de persoane la nivel mondial sunt afectate de una dintre formele de **NAFLD**:

- Prevalența **NASH**: 10-20% dintre subiecții cu NAFLD (**1.5-6.5%** din populația generală);

- Prevalența **ACLD (fibroză avansată/ciroza/HCC)**: 10-15% din pacienții NASH (1-2% din populația generală).

O metaanaliză recentă a studiilor observaționale din 20 de țări relevă o **prevalență NAFLD** la pacienții cu DZ tip 2 de **55.5%**.

Studiile de modelare arată o creștere a NASH între 15-56% în funcție de aria geografică și o dublare a mortalității datorate bolii hepatice avansate până în 2030 (China – cea mai mare creștere a NAFLD: cu 29%, USA – cea mai mare creștere a incidenței cirozei decompensate: cu 56%).

Pentru a sublinia legătura dintre NAFLD și DZ tip 2 sau alte afecțiuni metabolice, în anul 2020, un panel internațional de experți din 22 țări a propus o nouă terminologie – înlocuirea **NAFLD** cu **MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease)**.

MAFLD reprezintă o ecuație complexă care include: **STEATOZA + OBEZITATE** (IMC > 25 kg/m² sau > 23 kg/m² la indivizii asiatici) sau **DZ tip 2 sau ANOMALII METABOLICE**.



Conceptul **MAFLD** explică mai bine riscul apariției complicațiilor hepatice (ciroza, HCC), dar mai ales al DZ tip 2 și a complicațiilor extrahepatice (CV, maligne, boala cronică renală).

MAFLD este un concept fiziopatologic ce reflectă relația complexă dintre ficatul gras non-alcoolic și alte afecțiuni sau factori de risc metabolici.

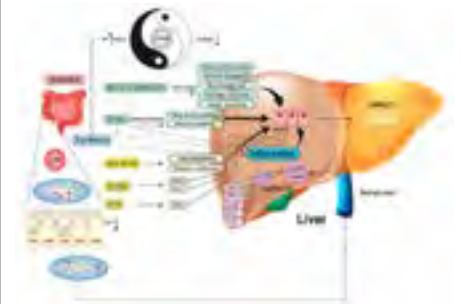
Variați factori au o contribuție critică la expresia **MAFLD**:

- predispoziția genetică, sex, vârsta, etnicitate, stilul de viață;
- dieta, dislipidemia și sedentarismul – obezitate;
- insulino-rezistența, pre-diabetul și DZ tip 2;

- HTA;
- Inflamația;
- Microbiomul intestinal – disbioza.

Axa intestin – ficat reprezintă o unitate funcțională care asigură interacțiunea funcțională bidirecțională și are la bază proximitatea și căile de comunicare anatomică dintre cele 2 organe.

Această unitate funcțională integrează semnalele generate de dietă, stil de viață, factori genetici și de mediu.



Comunicarea între intestin și ficat este bidirecțională realizându-se foarte mult prin tractul biliar, vena portă și mediatorii sistemici.

- Ficatul transportă săruri biliare și molecule antimicrobiene (imunoglobulina - IgA și angiogenină) la lumenul intestinal prin tractul biliar;
- Producții de metabolism microbieni din intestine se translocă la ficat prin vena portală și influențează funcțiile hepatice;
- În plus, circulația sistemică extinde axa intestin-ficat cu transportarea metaboliților hepatici din substanțe dietetice, endogene sau xenobiotice (de exemplu, acizi grași liberi, metaboliți colină și metaboliți ai etanolului) la nivelul intestinului prin sistemul capilar. Datorită acestui mediu de transport și a ușurinței de difuzare a mediatorilor sistemici în capilarele sanguine, acești factori ar putea afecta pozitiv bariera intestinală (de exemplu, butirat) sau negativ (de exemplu, acetaldehidă).

Studiile clinice încearcă să găsească o semnătură a microbiomului intestinal în NAFLD, NASH, obezitate, DZ tip 2, fibroză, ciroză și care ar putea servi drept viitori biomarkeri de diagnostic non-in-



Inner balance for a quality life

Sinergin[®]

inulină îmbogățită cu oligofructoză

Formulă unică
(lanț molecular obținut prin hidroză parțială)

1-2 plicuri/zi, minim 30 de zile



vaziv pentru diagnostic și evaluarea prognosticului:

- Speciile bacteriene asociate cu NAFLD/NASH, diabet și obezitate;
- Scăderea speciilor bacteriene anaerobe, producătoare de butirat (*F. prausnitzii*, *R. intestinalis*, *A. muciniphila*) în DZ tip 2 și obezitate;
- Abundența *E. coli* în DZ tip 2 și NAFLD/NASH;
- NAFLD: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium coccoides*, *Bacteroides fragilis*.

Semnătura microbiană în DZ tip 2, obezitate și NAFLD cu fibroza hepatică avansată a demonstrat:

- Creșterea *E. coli* și *B. vulgatus* în NAFLD cu fibroza avansată și NASH;
- Reducerea *Faecalibacterium prausnitzii*, *A. muciniphila* și *Roseburia intestinalis* în DZ, obezitate, NAFLD și fibroză;
- Overlap al semnăturii microbiene în DZ tip 2 și NAFLD: *Clostridium* și *Lactobacillus*;
- *E. coli Eubacterium rectale*, *Bacteroides vulgatus*.

Microbiomul

intestinal alterat, disbiotic:

- Hidrolizează colina cu formare de di- și trimetilamina;
- Produce în exces etanol endogen;
- Accelerarea metabolismului colinei poate provoca deficit de colină, ceea ce inhibă excreția VLDL și determină acumularea de trigliceride în ficat;
- Inhibă secreția de FIAF (proteină legată de angiopoietină, ANGPTL4), un inhibitor specific al lipoproteinei lipazei endoteliale (LPL), care eliberează trigliceride din VLDL în ficat;
- O dietă nesănătoasă, bogată în calorii și săracă în fibre duce la modificări negative ale microbiotei intestinale (disbioză);
- Disbioza și scăderea cantității de carbohidrați colonici disponibili pentru fermentație pot duce la modificări ale acizilor grași cu lanț scurt (SCFA), care la rândul său duc la o integritate epitelială colonică slabă și o permeabilitate crescută.

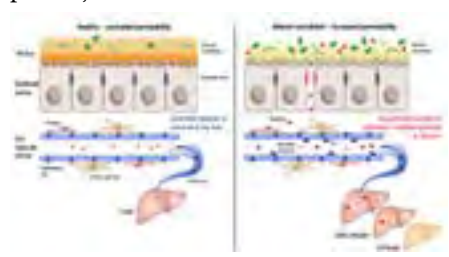
Principalul fenomen în apariția fibrozei hepatice îl reprezintă activarea celulelor stelate hepatice (CSH) declanșată de inflamația și leziunea hepatică cronică. Ulterior activării CSH, are loc prolifera-

rea lor, însoțită de creșterea sintezei de matrix extracelular (MEC) și de afectarea degradării acestuia.

Inhibarea activității CSH ar putea reprezenta o posibilă țintă în profilaxia și terapia neoadjuvantă a CHC. Pentru elaborarea unor strategii terapeutice viitoare, este necesară elucidarea mecanismelor fiziopatologice ce vizează progresia de la inflamație la fibroză și CHC.



Disbioza intestinală alterează bariera intestinală, crește permeabilitatea intestinală, amorsează inflamația hepatică și determină modificări metabolice identificate în studii experimentale la animale de laborator (șoareci hrăniți cu diete hiperlipidice cholin-deficient) și documentate la pacienții cu NAFLD/NASH.



Akkermansia muciniphila este din ce în ce mai recunoscută prin potențialul terapeutic în tratarea afecțiunilor metabolice, inclusiv obezitatea, diabetul și MAFLD.

A. muciniphila crește oxidarea mitocondrială și metabolismul acidului biliar în axa intestin-ficat, ameliorează stresul oxidativ și remodelează compoziția microbiotei intestinale.

Aceste îmbunătățiri metabolice sunt asociate cu creșterea nivelului de L-aspartat în ficat, cu beneficii metabolice similare.

Concluzii:

- NAFLD reprezintă cea mai frecventă afecțiune hepatică la nivel global - aproximativ 1/3 din populația globului este afectată de una din formele de NAFLD – steatoza, NASH, ciroza (un miliard de persoane afectate), iar mor-

bi-mortalitatea acestei afecțiuni se află în creștere în întreaga lume.

- Pacienții cu NAFLD prezintă o alterare a relației complexe și bidirecționale ce caracterizează unitatea funcțională intestin – ficat; anomaliile includ disbioza intestinală, injuria barierei intestinale cu creșterea consecutivă a permeabilității acesteia și modificări ale profilului și nivelului acizilor biliari și căilor de semnalizare aferente acestora - reducerea expresiei și semnalizării prin intermediul FXR, cu compromiterea funcționalității mucusului, sintezei de proteine antimicrobiene și compromiterea integrității barierei intestinal-vasculare.
- Modularea microbiotei intestinale prin pre-, pro- și postbiotice are efect benefic în restaurarea compoziției și funcționalității microbiotei, restaurarea funcției barierei intestinale, efect anti-inflamator și hipolipidemic și de reducere a lipogenezei hepatice și a hepatocitolizei.

Referințe:

1. Younossi ZM. J Hepatol. 2019;70:532-544; Younossi ZM, et al. J Hepatol. 2019;71:793-801; Younossi Z, et al. Hepatology. 2019;69:2672-2682
2. Khan, MAB, et al. J. Epidemiol. Glob. Health 2020;10:107–111
3. Eslam M, et al. Journal of Hepatology 2020 vol. 73 j 202–209
4. Gastroenterology 2020, 158 (7); 1999-2014;
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J (International Consensus Panel). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2020, 158 (7); 1999-2014
6. Delzenne et al, Contribution of the gut microbiota to the regulation of host metabolism and energy balance: a focus on the gut–liver axis. Proceedings of the Nutrition Society, 2019
7. Loman, B. R., Hernández-Saavedra, D., An, R., & Rector, R. S. (2018). Prebiotic and probiotic treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Nutrition Reviews VR Vol. 0(0):1–18
8. Yaakov Maor KMC. Prebiotics in Patients with Non-alcoholic Liver Disease. NCT02642172 2017.
9. Lambert JE, Parnell JA, Eksteen B, et al. Gut microbiota manipulation with prebiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial protocol. BMC gastroenterology 2015; 15: 169.
10. Catry E, Bindels LB, Tailleux A et al. (2018) Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. Gut 67, 271–283.
11. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P et al. (2005) Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Eur J Clin Nutr 59, 723–726;

Stentul Biliar BIS

Principala soluție minim invazivă de stent pe termen lung pentru obstrucția canalului biliar comun cronic (CBD).

Stentul Allium BIS

Stentul Allium BIS este utilizat pentru gestionarea căii biliare comune cronice (CBD) obstacole la deschiderea pasajelor ocluzate și permite drenarea intra-luminal în timpul perioadei sale lungi de utilizare. Stent-ul are un calibru mare, corpul principal de forță radială mare și este special conceput pentru a reduce posibilitatea de migrare, reflux și dezvoltarea țesutului proliferativ la capete. Caracteristicile sale unice permit medicului să îndepărteze ușor și în siguranță stentul ori de câte ori este nevoie.



Recomandări dietetice în sindromul de intestin iritabil. Ce recomandă ghidul românesc?

Dietary recommendations for irritable bowel syndrome. What does the Romanian guide recommend?

Intestinul iritabil (Irritable bowel syndrome IBS) este o condiție patologică greu suportată de pacienți, care pune probleme personalului medical ⁽¹⁾. Prevalența ei actualizată în urma Studiului Global al Fundației Roma ⁽²⁾ este de 4% în lume, dar și la noi în țară. Tratamentul sindromului de intestin iritabil este dificil și complex ⁽³⁾. Există numeroase recomandări terapeutice ⁽⁴⁾.



Prof. Dan L. Dumitrașcu

Clinica Medicală II, UMF Iuliu Hatieganu, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Societatea Română de Neurogastroenterologie a elaborat un ghid, pentru a oferi un standard de lucru confrăților români (5).

La acest proiect au participat numeroși specialiști gastroenterologi, interniști, farmaciști, psihologi, psihiatri din toate centrele medicale importante ale țării: Dan L. Dumitrașcu, Adriana Baban, Ion Băncila, Oana Bărboi, Simona Bățaș, Teodora Blaga-Surdea, Ciprian Brisc, Alexandra Chira, Ioan Chirilă, Cristina Cijevschi Prelipcean, Lidia Cioban-Munteanu, Anamaria Cozma-Petruș, Liliana David, Mircea Diculescu, Daniela Dobru, Anca Dumitriu, Eugen Dumitru, Mihaela Fadgyas-Stănculete, Cristian Gheorghe, Cristiana Gilcă, Adrian Goldiș, Simona Grad, Melania Macarie, Cristina Marica-Sabo, Doina Miere, Laurențiu Nedelcu, Anca Negovan, Cristina Pojoga, Andrei V. Pop, Ștefan Popa, Paul Juergeren Porr, Flaviu Rusu, Andrada Seicean, Ioan Sporea, Tudor Stroie, Cristina Tocia, Anca Trifan, Vasile Drug. Societatea Română de Neurogastroenterologie a decis să elaboreze ghiduri specifice pentru terapia non-farmacologică a IBS datorită extinderii la nivel mondial a acestor terapii care sunt prezente și acum în Româ-

nia. Se pare că există diferențe mari între terapiile non-farmacologice oferite în diferite țări, în funcție de cultură, tradiție și disponibilitate. Am considerat că practicienii noștri ar trebui să beneficieze de un document bazat pe dovezi pentru a indica ceea ce este util sau nu în terapia IBS. Desigur, nu neglijăm terapia farmacologică, dar accentul acestor orientări pentru medicul specialist este limitat la alternativele non-farmacologice, un subiect care a fost rareori supus unei orientări specifice.

În acest articol vom prezenta declarațiile (statements) și recomandările privitoare la dietă.

Metodologie

Societatea Română de Neurogastroenterologie a identificat un grup de experți în domeniul sindromului intestinului iritabil și în nutriție. Grupul a inclus gastroenterologi, medici generalști, interniști și farmaciști. Din acest grup de experți au fost create 11 subgrupuri, în funcție de interesul anterior al participanților, pentru a propune declarații și recomandări cu privire la diferite aspecte ale subiectului. Folosind o abordare de tip Delphi, au fost propuse declarații și recomandări, bazate pe date bazate pe dovezi, obținute dintr-o căutare cuprinzătoare a literaturii de specialitate. Referințele incluse în acest manuscris au trebuit totuși să fie limitate la o lungime acceptabilă a manuscrisului.

Declarațiile și recomandările au fost votate pentru a obține un consens cu

privire la gradul de dovezi și nivelul de recomandare. Toți au fost supuși votului participanților la acest consens. Toți membrii grupului au votat toate punctele, iar consensul a fost obținut atunci când >80% dintre respondenți au fost de acord cu punctele.

1 Dieta săracă în FODMAP (oligozaharide, di-, monozaharide fermentabile și polioli)

Declarații:

Declarația 1.1. Dieta săracă în FODMAP îmbunătățește simptomele generale IBS în majoritatea pacienților cu IBS.

Calitatea probelor: C; acord:

Declarația 1.2. Dieta low FODMAP este mai eficientă, comparativ cu sfaturile dietetice tradiționale privind durerile abdominale, diareea, balonarea și simptomele de urgență.

Calitatea probelor: C; acord:

Efecte de scurtă durată ale low FODMAP diet

Declarația 1.3. La pacienții IBS care răspund la dieta Low FODMAP - faza de eliminare, o dietă personalizată Low FODMAP în următoarele luni poate avea un efect favorabil asupra severității simptomelor (dureri abdominale și distensie).

Calitatea probelor: D; acord:

Efecte pe termen lung ale low FODMAP diet

Declarația 1.4. O dietă personalizată Low FODMAP administrată pentru

Reprezentant în România al următoarelor companii:

	<p>TestLine Clinical Diagnostic, Cehia</p> <ul style="list-style-type: none"> • teste imunoblot, kituri ELISA pentru serologia infecțioasă • kituri ELISA pentru diagnosticul bolilor autoimune, analizoare imunoblot • panel anticorpi SARS IgM, IgA, IgG 	<p>BIONEER, Korea</p> <ul style="list-style-type: none"> • extractoare 16T, 48T ARN/ADN • kituri de extracție manuală și automată • kituri de amplificare multiplex RT-PCR pentru SARS-CoV-2 • kituri de diagnostic molecular 	
	<p>RANDOX, Marea Britanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizoare automate de biochimie • reactivi de biochimie dedicați pentru analizoare automate și materiale de control intern, de referință (calibratori) • scheme de control extern (RIQAS) 	<p>Eurospital, Italia</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnosticul bolilor inflamatorii cronice intestinale • predispoziții genetice Diabet, intoleranță la lactoză, boala celiacă 	
	<p>BioVendor R&D, Cehia</p> <ul style="list-style-type: none"> • kituri R&D și de diagnostic miRNA și ELISA • anticorpi, proteine recombinante 	<p>ZIVAK Technologies, Turcia</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizor automat pentru HbA1c și variante ale hemoglobinei prin metoda ion-exchange • analizor automat UHPLC pentru determinarea Vitaminei D2/D3, sistem automat HPLC • kituri de diagnostic pentru amine biogene, boli metabolice, vitamine, droguri, neurotransmitatori 	
	<p>DIRUI Industrial, China</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizoare automate pentru sumarul și sedimentul urinae • analizoare semiautomate pentru sumarul de urină 	<p>AIDA, Germania</p> <ul style="list-style-type: none"> • kituri ELISA pentru diagnosticul bolilor autoimune 	
	<p>D-tek, Belgia</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizoare semiautomate și automate pentru teste imunoblot • teste imunoblot multiplex, kituri ELISA pentru diagnosticul bolilor autoimune 	<p>DIESTRO, Argentina</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizoare automate și semiautomate de electroliți 	
	<p>SFRI Medical Diagnostic, Franța</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizoare automate de hematologie, VSH și electroliți • reactivi de hematologie dedicați pentru sisteme automate 	<p>MEDIWISS Analytic, Germania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panouri de teste pentru alergii (IgE specifice): panouri respiratorii, alimentari, pediatrici, mixte, veninuri • analizoare automate și semiautomate imunoblot 	
	<p>C4Diagnostics, Franța</p> <ul style="list-style-type: none"> • teste moleculare pentru mediu • teste moleculare: Legionella, UTI, AST • LAMP - COVID19 	<p>Helena BioScience Europe, Marea Britanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizoare automate și semiautomate pentru hemostază • reactivi, materiale de control intern și de referință pentru hemostază 	
	<p>West Medica, Austria</p> <ul style="list-style-type: none"> • microscopie digitală și AI 	<p>DYNEX TECHNOLOGIES, SUA</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizoare automate ELISA cu 2, 4, 12 plăci • analizor automat ELISA, multiplex 	
	<p>MONOCENT, SUA</p> <ul style="list-style-type: none"> • teste rapide pentru antigene și anticorpi • serologie 		

perioade lungi de timp este sigură și nu produce schimbări semnificative în compoziția nutrițională (scăderea caloriilor, fibrelor și micronutrienților).

Calitatea probelor: D; acord:

În acest sens, formulăm următoarele recomandări:

Recomandarea 1.1: Dieta low FODMAP poate fi oferită pacienților cu IBS pentru a scădea durerea abdominală, balonarea și/sau diareea, timp de cel puțin 4 săptămâni (faza de eliminare). Dacă nu apare nici o ameliorare a simptomelor în decurs de 4 săptămâni, dieta trebuie oprită.

Calitatea dovezilor: C, puterea recomandării: slab; acord:

Recomandarea 1.2: La pacienții IBS cu simptome ameliorate în timpul fazei de eliminare, recomandăm reintroducerea treptată a FODMAPs (în următoarele 3 luni) pentru a identifica factorii declanșatori, urmați de o dietă personalizată.

Calitatea dovezilor: C, puterea recomandării: slab; acord:

Recomandarea 1.3: Un probiotic poate fi adăugat la Low FODMAP dieta.

Calitatea probelor: C; puterea de recomandare: slab; acord:

Fibrele alimentare

Declarația 2.1: Unele fibre alimentare pot acționa ca prebiotice

Calitatea probelor: A, acord:

Declarația 2.2: Cantitatea de fibre utilizate în IBS variază foarte mult în funcție de tipul (caracteristicile) fibrelor, producătorului și dacă acestea sunt asociate cu suplimente alimentare sau medicamente.

Calitatea probelor: B, acord:

Declarația 2.3: Eficacitatea fibrelor dietetice în IBS este încă un subiect de dezbateri. Cu toate acestea, datele sugerează un efect pozitiv general. Aceasta poate fi influențată de caracteristicile fibrelor și depinde de subtipul IBS.

Calitatea probelor: B, acord:

Recomandarea 2.1: Fibrele solubile sunt recomandate pentru ameliorarea generală a simptomelor la pacienții cu simptome IBS ușoare până la moderate, în special în tipul IBS-C.

Calitatea dovezilor: B, nivelul de recomandare: slab; acord:

Recomandarea 2.2: Fibrele solubile sunt bine tolerate, au un cost redus și, prin urmare, reprezintă un tratament rezonabil de primă linie în IBS.

Calitatea dovezilor: B, nivelul de recomandare: slab; acord:

Declarația 2.4: Fibrele insolubile nu au niciun beneficiu în ameliorarea simptomelor IBS în comparație cu placebo și nu pot fi recomandate pentru gestionarea IBS. În unele cazuri, aceste fibre pot exacerba durerile abdominale și balonarea.

Calitatea probelor: A, acord:

Dieta fără gluten (Gluten-free diet GFD)

Este o dietă la modă, adoptată adesea nejustificat de populația generală. În ceea ce privește utilizarea comună a GFD în IBS și a consumului răspândit de alimente fără gluten în mod normal, populație, căutarea noastră în literatura de specialitate duce la următoarele concluzii:

Recomandarea 3.1: Nu se poate face nicio recomandare cu privire la dieta fără gluten la pacienții cu IBS

Calitatea dovezilor: C, puterea de recomandare: slab; acord:

Recomandarea 3.2: Evaluarea HLA DQ2/8 pentru GFD în IBS-D nu este recomandată

Calitatea probelor: C; puterea de recomandare: slab; acord:

Dieta fără lactoză (Lactose-free diet LFD)

Recomandarea 4.1: Nu recomandăm testarea de rutină cu test de respirație cu hidrogen lactoză la pacienții IBS pentru a exclude malabsorbția lactozei

Calitatea probelor: A; puterea de recomandare: puternic; acord:

Recomandarea 4.2: Nu recomandăm o dietă de rutină fără lactoză la pacienții cu IBS

Calitatea probelor: C; puterea de recomandare: slab; acord:

Recomandarea 4.3: Vă sugerăm să începeți un studiu al dietei fără lapte, mai degrabă decât o dietă fără lactoză la paci-

enții IBS cu intoleranță la lapte auto-reportată cu test negativ de respirație cu hidrogen la lactoză negativă

Calitatea probelor: D; puterea de recomandare: slab; acord:

Recomandarea 4.4: Nu recomandăm suplimentarea enzimei lactază la pacienții IBS

Calitatea probelor: D; puterea de recomandare: slab; acord:

Considerăm că acest recomandări sunt utile medicilor practicieni, iar Societatea Română de Neurogastroenterologie se bucură dacă recomandările, bazate și pe declarații, vor fi aplicate în practică.

Bibliografie

- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV J Neurogastroenterol Motil. 2017 Apr 30;23(2):151-163
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J, Okeke E, Quigley EMM, Schmulson M, Whorwell P, Archampong T, Adibi P, Andresen V, Benninga MA, Bonaz B, Bor S, Fernandez LB, Choi SC, Corazzari ES, Francisconi C, Hani A, Lazebnik L, Lee YY, Mulak A, Rahman MM, Santos J, Setshedi M, Syam AF, Vanner S, Wong RK, Lopez-Colombo A, Costa V, Dickman R, Kanazawa M, Keshteli AH, Khatun R, Maleki I, Poitras P, Prapat N, Stefanyuk O, Thomson S, Zeevenhooven J, Palsson OS. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021 Jan;160(1):99-114.
- Singh R, Zogg H, Ghoshal UC, Ro S. Current Treatment Options and Therapeutic Insights for Gastrointestinal Dysmotility and Functional Gastrointestinal Disorders. Front Pharmacol. 2022 Jan 25;13:808195
- Cozma-Petruț A, Loghin F, Miere D, Dumitrascu DL. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! World J Gastroenterol. 2017 Jun 7;23(21):3771-3783
- Dumitrascu DL, Baban A, Bancila I, Barboi O, Bataga S, Chira A, Chirila I, Cijevschi P, Ciobaanu L, Cozma-Petruț A, David L, Diclescu M, Dobru D, Dimitriu A, Dumitru E, Fadgyas-Stanculete M, Gheorghe C, Gilca-Blanariu GE, Goldis A, Grad S, Macarie M, Marica-Sabo C, Miere D, Nedelcu L, Negovan A, Pojoga C, Pop AV, Popa SL, Porr PJ, Rusu F, Seicean A, Sporea I, Stroe T, Blaga-Surdea T, Tocia C, Trifan A, Brisc C, Drug V. Romanian Guidelines for Nonpharmacological Therapy of IBS. J Gastrointest Liver Dis. 2021 Jun 18;30(2):291-306.

AUTOSTAINER LINK 48

Un sistem compact, cu tehnologie modernă, ce oferă flexibilitatea modului de lucru necesară în laboratoarele de Anatomie Patologică.

Adaptabil nevoilor utilizatorului, oferă productivitate maximă prin realizarea simultană a etapelor de pre-tratament și colorare dublând astfel capacitatea lamelor.

Poate rula până la 48 de lame per run cu posibilitatea utilizării de reactivi și de la alți producători.



Platforma compatibilă cu kitul PD-L1 (cancer pulmonar, gastric, uroterial și cap-gât) și cu medicamente (Keytruda) ce fac parte din **Programele Naționale ale Casei de Asigurări de Sănătate.**

PHARM Dx

Kiturile care fac diferența în evaluarea tratamentului pacientului

Cancerul gastric este al 5 - lea cel mai comun tip de cancer, al 4 - lea ca mortalitate în lume, cauzând aproximativ 7% din decesele datorate cancerului în 2020.

- PD-L1 pharmDx este un test calitativ imunohistochimic ce utilizează anticorpul Monoclonal Mouse Anti-PD-L1, clona 22C3 sau Monoclonal Rabbit Anti-PD-L1, clona 28-8 destinat detectării proteinei PD-L1 pentru secțiuni de țesut fixat în formalină și inclus în parafină (FFPE).
- PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit este singurul mod de diagnostic companion aprobat de FDA ca ajutor în identificarea pacienților cu Cancer Gastric sau Adenom de Joncțiune Gastroesofagian (GEJ) pentru tratamentul cu Keytruda (pembrolizumab)
- PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Kit este singurul test validat CE-IVD ce ajută în identificarea pacienților cu Adenocarcinom Gastric, Adenom de Joncțiune Gastroesofagian, Adenocarcinom Esofagian pentru tratamentul cu OPTIVO (nivolumab) în combinație cu fluoropyrimidine și chimioterapie pe bază de platină, tratament cu un grad de supraviețuire mult superior chimioterapiei clasice.

Oferim soluții integrate în funcție de cerințele laboratorului tău!

*Întotdeauna
la timp!*

Relaxat de la prima oră.



PRODUS NATURAL

FICATROPIN[®]

contains Siliphos[®]
by **indena**[®]

Siliphos[®] is a trademark
of Indena S.p.A. (Italy)

- bitartrat de colină
- cu extract de mușețel
- complex fitozomal de silibină cu fosfolipide



PENTRU UN FICAT CU IQ RIDICAT



Analiza teoretică a unor particularități ale sindromului de intestin iritabil în pandemia covid în serviciile de ambulatoriu

Theoretical analysis of some peculiarities of the irritable bowel syndrome in the covid pandemic in the outpatient services

The changes that occurred in the functional digestive pathology during the covid pandemic period require the analysis of the possible causes and mechanisms involved differently in these categories of patients. We analyzed at a conceptual level elements of variability in addressing in outpatient services patients with symptoms of irritable bowel syndrome during this period. The detection of an organic digestive disease (asymptomatic or previously non-existent) should be considered if symptoms do not resolve.



Asist. univ.
Dr. Oana Timofte

Medic primar
gastroenterologie



Șef lucrări
Dr. Elena Gologan

Medic primar gastroenterologie,
UMF „Gr.T.Popa”, Spitalul Clinic Jud.
de Urgență „Sf. Spiridon”, Iași

Pandemia covid a antrenat odată cu extinderea masivă a infectărilor apariția la un număr semnificativ de pacienți a unor simptome digestive încadrabile în tabloul clinic al sindromului de intestin iritabil, afecțiune de altfel frecventă și pre-pandemic.

Constatarea amplificării numărului de pacienți adresați serviciilor de ambulator de gastroenterologie a antrenat o analiză, chiar dacă doar global orientativă, la îndemâna fiecărui medic cu prestație în ambulator. Spectrul modificărilor a fost de asemenea vizibil și în cabinetele medicilor de familie unde pacienții solicitau evaluare.

Această amplificare numerică ușor sesizabilă la loturi mari de consultații ridică numeroase întrebări cu privire la posibilele cauze și mecanisme ale exacerbarii acestei afecțiuni.

Mai mult, pacienți cunoscuți anterior cu simptomatologie de sindrom de intestin iritabil au avut în perioada pandemică adresări mai frecvente decât anterior (excepând perioada de lock-down), adesea cu tablouri clinice diferite de cele anterioare.

Din aceste perspective, am făcut o analiză conceptuală asupra posibilelor cauze ce ar fi putut influența modificarea adresabilității pacienților cu sindrom de intestin iritabil indiferent de forma clinică, luând ca repere momentul diagnosticului de sindrom de intestin iritabil (precedent sau subsecvent infecției covid), precum și prezența sau absența infecției covid.

Pacienți diagnosticați anterior cu sindrom de intestin iritabil, neinfecțați cu virusul SARS Cov2. Dintre pacienții cunoscuți anterior cu sindrom de intestin iritabil, neinfecțați covid, am remarcat următoarele aspecte :

1. Pacienți care, deși anterior aveau adresări frecvente, nu au mai apărut la consultații pentru perioade lungi (mai lungi decât anterior).
2. Pacienți care au avut adresări mai numeroase decât anterior.

Posibile explicații :

- paralizia volițională indusă de manifestările panicarde promovate în mass-media cu impact negativ asupra unor persoane, multe deja cu particularități de dezechilibru emoțional
- modificarea stilului alimentar (de care depinde nu rareori simptomatologia), în condițiile de lockdown și preparare a mâncării la domiciliu
- activități profesionale online care, limitând contactul direct, ar fi putut fi generatoare, în unele cazuri, pe anumite terenuri emoționale, de o relaxare sau distorsionare psiho-emoțională comparativ cu contactul interuman direct în sferă profesională.
- izolarea ca factor destabilizant emoțional la cei care aveau anterior o viață socială bogată

Pacienți fără simptome de sindrom de intestin iritabil precedente, care au avut infecție covid, dincolo de simptomatologia digestivă care poate fi întâlnită în covid, în timpul bolii, au prezentat simptome sugestive de sindrom de intestin iritabil remanente pe termen lung, posibil explicate de :

1. Terapiile efectuate pentru covid: antibiotice, antivirale, antiinflamatorii (inclusiv corticoizi), expectorante/mucolitice, de natură să afecteze microbiota intestinală și să genereze cel mai adesea simptomatologie persistentă de sindrom de intestin iritabil forma cu diaree. În aceste cazuri au fost utile testele de disbioză pentru diferențierea cauzelor simptomelor, mai ales la pacienții cu covid de lungă durată.
2. Infecțiile intestinale oportuniste cu Clostridioides, care nu au fost evenimente rare, subsecvente tratamentelor antibioti-

ce, dar și spitalizărilor în sine și care după ce au fost tratate au asociat persistența simptomatologiei de sindrom de intestin iritabil, indiferent dacă pacientul era în evidență anterioară cu această afecțiune sau nu. S-au impus de asemenea testele de disbioză, dar și excluderea recăderilor de colită cu Clostridioides.

3. În situații particulare în care au fost prezente simptome de alarmă (anemie, rectoragii, scădere ponderală etc.) s-a impus chiar și efectuarea de colonoscopii și alte investigații pentru a exclude afecțiuni organice intestinale.

Pacienți aflați în evidență cu sindrom de intestin iritabil și care au avut covid

1. La unii dintre pacienții cunoscuți cu sindrom de intestin iritabil, în urma infecției cu virusul SARS cov2, s-a modificat pattern-ul simptomatic cel mai adesea trecând din forma cu constipație în forma mixtă sau cu diaree; evident, în aceste situații s-au impus investigații suplimentare pentru a exclude o cauză organică.

2. La unii dintre acești pacienți, după perioade lungi, s-a revenit la pattern-ul anterior de sindrom de intestin iritabil.

Pacienți fără o evidență anterioară de sindrom de intestin iritabil, vaccinați anti-covid.

O categorie particulară este cea a pacienților fără o evidență anterioară de sindrom de intestin iritabil, care în urma vaccinării anticovid au dezvoltat simptomatologie de sindrom de intestin iritabil. Evident, fără a se putea dovedi o relație cauză-efect, acest aspect ar merita studii clinice (altfel dificil de efectuat, acești pacienți adresându-se predominant în serviciile de ambulatoriu) în cazul persistenței simptomatologiei pe perioade foarte lungi.

Concluzie. Persistența simptomatologiei funcționale digestive post-covid este adesea întâlnită în serviciile de ambulator gastroenterologie, la aceasta putând concura infecția în sine, efectele tratamentelor antibiotice, antivirale, antiinflamatorii pentru covid și impactul psiho-emoțional asupra pacientului. Totuși, depistarea unei afecțiuni digestive organice (asimptomatică sau inexistentă anterior) trebuie luată în considerare dacă simptomele nu se remit la tratament.

Beriplex® P/N 500 UI și 1000 UI

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Complex protrombinic derivat din plasmă umană



Beriplex P/N se utilizează în:

- Tratamentul hemoragiilor și profilaxia perioperatorie a sângerărilor la pacienți cu deficit dobândit al factorilor de coagulare din complexul protrombinic, cum este deficitul cauzat de tratamentul cu antagoniști de vitamină K sau în caz de supradozaj cu antagoniști de vitamină K, când este necesară corectarea rapidă a acestui deficit.
- Tratamentul hemoragiilor și profilaxia perioperatorie a sângerărilor la pacienți cu deficit congenital al oricăruia dintre factorii coagulării dependenți de vitamina K, atunci când medicamentele care conțin factorul de coagulare specific purificat nu sunt disponibile.



Fiecare flacon conține următoarele UI de factori umani de coagulare, ca în tabelul de mai jos:

Denumirea componentelor	Cantitate după reconstituire (UI/ml)	Beriplex P/N 500 UI conținut per flacon (UI)	Beriplex P/N 1000 UI conținut per flacon (UI)
Substanțe active			
Factor uman de coagulare II	20 – 48	400 – 960	800 – 1920
Factor uman de coagulare VII	10 – 25	200 – 500	400 – 1000
Factor uman de coagulare IX	20 – 31	400 – 620	800 – 1240
Factor uman de coagulare X	22 – 60	440 – 1200	880 – 2400
Alte componente active			
Proteină C	15 – 45	300 – 900	600 – 1800
Proteină S	12 – 38	240 – 760	480 – 1520

Beriplex conține sodiu până la 343 mg (aproximativ 15 mmol) per 100 ml.

Perioada de valabilitate: 3 ani. Precauții speciale pentru păstrare: A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. DAPP: CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germania. Nr. APP: 11055/2018/01, 11056/2018/01. Pentru mai multe informații, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (varianta Septembrie 2021).

Distribuit în România prin: Prismus Healthcare SRL, Str. Agatha Bârsescu nr. 158, sector 3, București
tel.: 021 322 0171/72, fax: 0213217064, E-mail: office@prismus.ro, www.prisum.ro

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală PR.

Cât de importantă este nutriția în bolile inflamatorii intestinale?

How important is nutrition in inflammatory bowel disease?

Abstract: Diet is a neglected topic when discussing the treatment of inflammatory bowel disease (IBD), even though it is one of the most frequently asked questions in clinical practice. It is involved in all stages of disease, including prevention, treatment and recurrence, which is often noticed by patients. Different types of specialized, more restrictive diets have been increasingly popular in active IBD. However, there is insufficient evidence to support either one in clinical practice. Patients in remission typically don't require special diets but should still be monitored by a dietitian. Prevention, detection and treatment of malnutrition is another key element in IBD management. Correction of iron and vitamin deficiencies is strongly recommended. The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) published in January 2020 the guide for IBD, which provides important recommendations for all types of IBD. In conclusion, dietary and nutritional assessment are important in the personalized management of these patients. A healthy, balanced diet is encouraged in order to modify the course of disease and assure long-term remission in IBD patients.



As. Univ. Dr.
Teodora Manuc

medic specialist gastroenterolog,
UMF „Carol Davila”, Gastro. și
Hepatologie, Institutul Clinic
Fundeni, Bucuresti, Romania



Sef Lucrări
Dr. Carmen Preda

medic primar gastroenterolog,
UMF „Carol Davila”, Gastro. și
Hepatologie, Institutul Clinic
Fundeni, Bucuresti, Romania

Dieta este un subiect neglijat atunci când se discută tratamentul bolilor inflamatorii intestinale (BII), chiar dacă reprezintă una dintre cele mai frecvente întrebări pe care acești pacienți ni le adresează. Ea face parte dintre factorii potențial modificabili, alături de tutun și consumul de antibiotice. Alimentația intervine în toate etapele acestei boli, de la prevenție până la tratament și recidivă,

lucru resimțit de majoritatea pacienților. Din păcate însă, nu avem întotdeauna răspunsul la întrebările adresate și de cele mai multe ori sfatul oferit este – Mâncați sănătos.

În mod evident, este important să subliniem dacă există beneficii ale introducerii unor diete specifice sau restricții dietetice, întrucât menținerea unei remisiuni prelungite fără a folosi multiple linii terapeutice este o țintă importantă. Cele două forme de BII, colita ulcerativă (UC) și boala Crohn (BC) pot afecta segmente foarte diferite de intestin, astfel încât răspunsul la dietele inițiate să fie la fel de diferit.

Grație proiectelor de cercetare finanțate la nivel european am colaborat în 2018 împreună cu centrul de BII din

Liege, Belgia și echipa Prof. Louis la un studiu care a ținut factorii de mediu și impactul acestora în BII. Chiar dacă rezultatele obținute nu au potență substanțială statistică, un trend către o alimentație nesănătoasă a fost observat la pacienții cu BII români și belgieni comparativ cu martorii sănătoși (consum semnificativ crescut de dulciuri, carne procesată și bogată în grăsimi, prăjeli, sare, înghețată, maioneză, margarină, chipsuri / nachos / alte gustări)¹.

Din 2018 și până în prezent, subiectul a captat foarte multă atenție cu multiple studii care abordează diete diferite în toate formele de BII, activă sau în remisiune. Implicarea compușilor alimentari în patogeniza și activitatea BII a pornit de la modele experimentale animale și a fost replicată în cohorte multicentrice din toate țările afectate de această patologie².

De asemenea, cantitatea de informații on-line disponibilă pentru pacienți a crescut exponențial cu multiple portaluri care evaluează alimentația în timp real, oferind sfaturi practice pentru menținerea unui stil de viață sănătos. În acest

moment evaluarea dietetică ar trebui să fie obligatorie în cadrul bilanțului periodic al pacienților cu BII.

Bazele teoretice ale efectelor induse de dietă la pacienții cu BII

Factorii de mediu, care includ și alimentația, pot reprezenta elemente modificatoare ale homeostaziei intestinale facilitând perpetuarea unui statut pro-inflamator bazal. Disbioza este un element pivotal în patogeneza BII. Calitatea și cantitatea bacteriilor prezente în tubul digestiv sunt modificate de dietă, care devine astfel un element cheie. Atunci când disbioza și funcția microbiană alterată interacționează cu o barieră mucozală deficitară, ca cea din BII, vor genera și perpetua inflamația. Dieta are capacitatea de a modifica structura și funcția microbiană și în același timp poate să acționeze direct asupra celulelor inflamatorii³. Astfel, evaluarea microbiomului intestinal individual poate aduce informații suplimentare cu privire la ce tip de alimentație este necesară pentru pacient.

Intervențiile dietetice pot ajuta prevenția BII, managementul BII în activitate sau în remisiune dar și prevenția, detecția și tratarea malnutriției care poate complica boala. În ianuarie 2020 a fost publicat ghidul Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN) pentru boli inflamatorii intestinale⁴. Acesta ia în considerare studiile publicate în ultimii ani, oferind 64 de recomandări, dintre care 9 sunt recomandări foarte puternice și 22 sunt recomandări puternice.

Prevenția BII

Aceasta a fost intens studiată în multiple cohorte. Aportul de lapte matern, fructe și legume și un raport crescut de omega-3/6 în dietă par protectoare, în timp ce consumul de băuturi răcoritoare cu zahăr este asociat cu un risc mai mare de apariție a ambelor forme de BII. Carnea roșie pare să fie legată doar de riscul de UC, în timp ce emulsificatorii și aportul de grăsimi animale par să crească

riscul de BC. Aportul de pește reduce riscul de apariție al BC, în special ca parte a unei diete mediteraneene, precum și aportul adecvat de zinc și vitamina D, în timp ce aportul de acid docosahexaenoic (DHA, conținut în peștele gras) poate reduce riscul de UC³.

Pacienții cu **BII în remisiune** au un necesar energetic și proteic similar cu cel al populației generale (1g proteine/kg/zi). Chiar și aceștia însă ar trebui evaluați de un dietetician ca parte a abordării multidisciplinare, pentru a îmbunătăți terapia nutrițională și a evita malnutriția. Nu este necesară o dietă specifică în faza de remisiune a BII. Nici dietele nespecifice cu conținut ridicat de fibre, nici nutriția enterală nu sunt recomandate pentru a menține remisiunea în BII în afara indicațiilor înalte specifice. Terapia cu probiotice poate fi luată în considerare pentru tratamentul de întreținere în UC⁴.

Activitatea bolii poate fi, de asemenea, influențată de dietă. Astfel, fibrele alimentare, un raport alimentar ridicat de acizi grași polinesaturați omega-3/6 pot scădea riscul unui puseu în ambele forme de BII. Factorii care pot crește riscul de puseu în UC includ acidul miristic (din lactate grase) și carnea roșie. Nivelul de zinc și vitamina D au fost invers asociate cu activitatea bolii în ambele forme de BII. Prin comparație, dietele sărace în gluten și FODMAP pot îmbunătăți simptomele celor cu BII în remisiune³.

Pentru **pacienții cu boală activă**, dietele pot fi restrictive și greu de menținut, cu atât mai mult cu cât pacienții sunt tineri și duc o viață activă. Pornind de la nutriția enterală exclusivă, recomandată tipic pentru BII pediatrică, s-a lărgit baza de alimente prin includerea unor categorii mai bine acceptate. Pentru BC dintre dietele studiate cu un efect potențial benefic menționăm – nutriția enterală parțială (50% nutriție enterală, restul alimente selectate), Ordinary food diet (CD-TREAT), Paleolitic Diet, Crohns Disease Exclusion Diet (CDED), Specific

Carbohydrate diet, Reduced microparticles diet, etc 2,5. Din păcate nu există încă un consens și probabil beneficiul ar trebui evaluat la nivel individual. Intoleranța dobândită la lactoză este frecventă la pacienții cu BC proximală și va justifica o dietă cu restricții în lactoză. În ciuda tuturor acestor diete studiate, nu există o dietă ideală care să poată fi recomandată pentru inducerea remisiunii la pacienții cu **BII activă**⁴.

La pacienții cu BII (adulți și copii) în curs de corticoterapie, trebuie monitorizat nivelul de calciu seric și vitamina D 25 (OH). Suplimentarea va ajuta la prevenirea demineralizării osoase. La pacienții cu BC care au stenoză intestinală și simptome obstructive se recomandă o dietă cu textură adaptată. Nu este recomandată o dietă de excludere în BC activă, chiar dacă pacientul are intoleranță la nivel individual. Suplimentarea cu probioticul *Lactobacillus reuteri* sau „VSL #3” poate fi utilizat pentru inducerea remisiunii la un pacient cu UC ușoară până la moderată⁶.

Nutriția enterală (NE) standard (formula polimerică, cu conținut moderat de grăsimi, fără suplimente speciale) poate fi folosită ca tratament nutrițional primar sau ca tratament de susținere în BII activă⁴. Modulul* este o nutriție polimerică bogată în TGF-β2 care a fost studiată pentru inducerea remisiunii clinice și vindecarea mucosală, mai ales la pacienții cu BC ileală, dar nu numai⁷. Nutriția parenterală este indicată doar când aportul oral sau NE nu sunt suficiente (intestin scurt, tub digestiv nefuncțional), în caz de complicații (stenoză, disfuncții anastomotice, fistulă intestinală cu debit mare) și în cazuri care necesită optimizarea rapidă a statusului nutrițional pre-operator⁸.

Malnutriția afectează atât pacienții cu UC cât și pacienții cu BC. În practică, pacienții cu BC sunt semnificativ mai afectați întrucât pot avea extensie mai mare a bolii și pot asocia malabsorbție. De asemenea, pacienții cu boală activă constituie o populație cu risc crescut de malnutriție, necesitând screening și tratament adecvat întrucât denutriția înrăutățește prognosticul, rata de complicații infecțioase intraspitalicești, mortalitatea și calitatea vieții⁴.

Necesarul proteic crește în boala activă, deci și aportul trebuie crescut la

1,2-1,5 g/kg/zi la adulti. Dacă malnutriția este diagnosticată înainte de o intervenție chirurgicală, aceasta ar trebui amânată cu 7-14 zile ori de câte ori este posibil pentru a minimiza rata complicațiilor post-operatorii⁴.

Pacienții cu BII trebuie evaluați în mod regulat pentru detectarea eventualele **deficiențe vitaminice (vitamina D, A, B12, acidul folic) și deficiente de nutrienți** (zinc, seleniu, cupru). Suplimentarea cu fier este recomandată la toți pacienții cu BII când au anemie din cauza deficitului de fier. Scopul acesteia este de a normaliza nivelul hemoglobinei și al rezervele de fier. Fierul oral trebuie considerat ca tratament de primă linie pentru pacienții cu anemie ușoară, a căror boală este în remisiune clinică și care tolerează administrarea orală. Fierul intravenos trebuie considerat în primă linie la pacienții cu BII clinic activă, la cei cu intoleranță la fier oral, la cei care au hemoglobină sub 10 g/dL și la pacienții care necesită eritropoietină⁴.

Carențele în calciu, zinc și vitamina D ar trebui de asemenea corectate întrucât pot complica frecvent BII. La pacienții cu BC și rezecție de peste 20 cm din ileonul distal, cu sau fără conservarea valvei ileocecale, este indicată suplimentarea vitaminei B12. Astfel, administrarea unui supliment cu multivitamine și multiminerale poate fi justificat la mulți pacienți 4.

Alte măsuri dietetice importante sunt activitatea fizică regulată pentru menținerea unei mase musculare optime (exerciții de intensitate medie sau mică și de lungă durată). Sportul și dieta adecvată pot preveni obezitatea, complicație din ce în ce mai frecventă la acești pacienți 9. Pacienții obezi cu BII trebuie sfătuiți să scadă în greutate numai în perioadele de remisiune stabilă. Ulterior pot fi urmate din indicațiile ghidurilor actuale pentru tratamentul obezității 10.

Aditivii alimentari din alimentele ultraprocesate pot agrava inflamația intestinală prin multiple mecanisme¹¹. Evitarea acestora dar și limitarea consumului de zahăr, sare și grăsimi sunt elemente dietetice importante. Întrucât dietele de excludere pot conduce în timp la malnutriție, se preferă consumul de mâncare gătită în casă care să permită un control al ingredientelor și o limitare a ingredientelor ascunse¹². Această alimentație sănătoasă trebuie menținută chiar și în faza de remisiune pentru a preveni recidiva bolii și deficiențele în nutrienți esențiali¹³.

Concluzii

Există o interacțiune complexă dintre dieta, microbiotă și sistemul imunitar. Trebuie reținut că acestea pot fi manipulate pentru a îmbunătăți eficiența tratamentelor, a reduce riscurile și efectele secundare asociate cu terapiile medicale tradiționale. Aceste intervenții mici pot modifica pe termen lung parcursul bolii și pe termen scurt pot ameliora simptomatologia. Chiar dacă nu există o dietă specială pentru pacienții cu BII, există mai multe diete pe care pacienții le pot experimenta pentru a găsi o opțiune care să funcționeze pentru ei. Astfel, evaluarea dietetică și nutrițională sunt importante în managementul personalizat al acestor pacienți pentru încurajarea unei alimentații sănătoase și echilibrate.

Bibliografie

1. PREDĂ CM, MANUC T, ISTRĂTESCU D, et al. Environmental Factors in Romanian and Belgian Patients with Inflammatory Bowel Disease – a Retrospective Comparative Study. *Mædica*. 2019;14(3):233. doi:10.26574/MAEDICA.2019.14.3.233
2. Limketkai BN, Iheozor-Ejiofor Z, Guladin-Hellon T, et al. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;2(2). doi:10.1002/14651858.CD012839.PUB2
3. Castro F, de Souza HSP. Dietary Composition and Effects in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2019;11(6). doi:10.3390/NU11061398
4. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. [ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease]. *Nutrition hospitalaria*. Published online 2022. doi:10.20960/NH.03857
5. Sasson AN, Ananthakrishnan AN, Raman M. Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2021;19(3):425-435.e3. doi:10.1016/j.cgh.2019.11.054
6. Wang H, Zhou C, Huang J, Kuai X, Shao X. The potential therapeutic role of *Lactobacillus reuteri* for treatment of inflammatory bowel disease. *American Journal of Translational Research*. 2020;12(5):1569. Accessed January 24, 2022. /pmc/articles/PMC7270012/
7. Boumessid K, Barreau F, Mas E. How Can a Polymeric Formula Induce Remission in Crohn's Disease Patients? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8). doi:10.3390/IJMS22084025
8. Ayoub F, Kamel AY, Ouni A, et al. Pre-operative total parenteral nutrition improves post-operative outcomes in a subset of Crohn's disease patients undergoing major abdominal surgery. *Gastroenterology Report*. 2019;7(2):107. doi:10.1093/GASTRO/GOY033
9. Johnson AM, Harmsen WS, Aniwan S, Tremaine WJ, Abu Dayyeh BK, Loftus E v. Prevalence and Impact of Obesity on Disease-specific Outcomes in a Population-based Cohort of Patients with Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2021;15(11):1816-1823. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAB097
10. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(12):2857-2863. doi:10.1097/MIB.0000000000000560
11. Bancel AS, Sandall AM, Rossi M, Chassaing B, Lindsay JO, Whelan K. Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2021;15(6):1068-1079. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJAA254
12. Marion-Letellier R, Amamou A, Savoye G, Ghosh S. Inflammatory Bowel Diseases and Food Additives: To Add Fuel on the Flames! *Nutrients*. 2019;11(5). doi:10.3390/NU11051111
13. Lam MCL, Adams J. Association between home food preparation skills and behaviour, and consumption of ultra-processed foods: Cross-sectional analysis of the UK National Diet and nutrition survey (2008-2009). *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2017;14(1). doi:10.1186/S12966-017-0524-9

TEHNOLOGIE ULTRAFAST™

ÎN DETERMINAREA MARKERILOR HEPATICI



EVALUAREA BOLII CRONICE A FICATULUI

MANAGEMENTUL NON-INVASIV AL BOLII FICATULUI PE ÎNTREG CICLUL DE ÎNGRIJIRE

SuperSonic® MACH™ 20 si 30

Sistemele de diagnostic cu ultrasunete SuperSonic® MACH™ 20 si 30 si transductorii de la SuperSonic Image sunt indicati pentru următoarele aplicații : Abdominale, Organe mici, Musculoscheletale, Vasculare, Vascular periferice, Intraoperative, Ob-Gin, Pelviene, Pediatrică, Transrectale, Transvaginale, Urologice, Neonatale / Adult Cefalice. În plus, sistemele de diagnostic cu ultrasunete SuperSonic® MACH™ și transductorii asociați sunt destinați pentru : măsurări ale structurilor anatomice abdominale, măsurări ale vitezei de forfecare în bandă largă și ale rigidității structurilor interne ale ficatului , splinei și altor tesuturi (**SWET™PLUS**), măsurători ale raportului de luminozitate între ficat și rinichi (**B-mod ratio**) vizualizări și cuantificări ale vascularizației abdominale, microvascularizației și perfuziei (**Angio PLUS**), cuantificări ale steatozei prin măsurarea vitezei sunetului (**SSp PLUS**) și de atenuare a fascicolului de ultrasunete (**Att PLUS**), cuantificări concomitente ale vascozității, inflamației (**Vi PLUS**) și rigidității tesuturilor (**SWET™PLUS**), măsurători, pot fi utilizate, ca un ajutor fundamental pentru interpretarea și managementul clinic al pacienților cu afecțiuni de ficat.

Certificat CE no. 26415, Clarificare FDA K180572.

STEATOZA	Att PLUS și SSp PLUS Măsurare a Atenuării și Vitezei Sunetului în parenchimul ficatului	
STEATOHEPATITA	Vi PLUS Vizualizare și cuantificare a Vascozității (inflamării) țesutului	
CIROZA	ShearWave™ PLUS Măsurare a Elasticității (în kPa) pentru evaluarea fibrozei ficatului	
HEPATO CARCINOM/CELULAR	Angio PL.U.S. Vizualizare a microvascularizației pentru caracterizarea unei leziuni	

Contact: Str. Remus, nr. 1-3, sector 3, București,
Tel.: +40 744 366 138; +40 727 774 689;
e-mail: office@ponderamedical.ro; www.ponderamedical.ro

HOLOGIC
SUPERSONIC™
image
prin
PONDERA MEDICAL

Constipația cronică

Constipația cronică este definită de emisia a mai puțin de 3 scaune pe săptămână, pentru o durată mai mare de 3 luni. Încetinirea tranzitului intestinal este asociată cu dificultăți la defecație, senzație de evacuare incompletă, efort crescut la defecație sau durere abdominală în timpul scaunului.



Asist. Univ.
Dr. Cosmin Ciora

Medic primar gastroenterologie,
Spitalul Clinic Fundeni

Obiectiv se constată emisia unui număr scăzut de scaune, materii fecale cu conținut scăzut de apă și o durată a defecației mai mare cu 25% față de situația anterioară.

Frecvența crește cu vârsta și este în medie de 2%-4% între 65-75 de ani și de 6-7% peste 75 ani). Constipația cronică este de 3 ori mai frecventă la femei decât la bărbați. Consistența normală a scaunului este asigurată de apă într-un procent de 70%. Scăderea conținutului de apă sub 60% duce la încetinirea tranzitului și apariția constipației. În mod normal, greutatea scaunului variază între 35 - 500 g/24h în funcție de dietă. O scădere sub 35 g/24h va duce sigur la apariția constipației.

Constipația cronică apare fie prin încetinirea tranzitului colonic, fie prin tulburarea defecației. Încetinirea tranzitului colonic poate avea drept cauză tulburarea activității miogene, tulburări ale sistemului nervos enteral, tulburări congenitale (boala Hirschsprung), leziuni câștigate (infecțioase, toxic-medicamentoase) sau leziuni ale sistemului nervos simpatic și parasimpatic. Tulburările defecației pot apărea la pacienți cu neuropatie diabetică, oncologici sau la cei cu rectocel anterior asociat sau nu cu ruptură de perineu.

Este important să facem diferența între constipația cronică organică și cea funcțională.

Constipația funcțională are durată mai lungă (de obicei ani de zile), pacientul este stabil ponderal (variația greutății

nu depășește 5 kg). Disconfortul care o însoțește se ameliorează sau dispare după defecație.

Constipația organică are durată scurtă de la instalare (sub 3 luni), cu debut relativ brutal, scădere ponderală importantă (peste 5 kg). Paraclinic, asociază prezența sindromului inflamator, anemiei și hipoalbuminemiei.

Diagnosticul se poate pune prin explorări radiologice (irigografie, tranzit baritat), colonoscopie, demonstrarea încetirii tranzitului intestinal sau a tulburărilor defecației (manometrie, defecograma).

Pacienții cu constipație cronică pot dezvolta complicații colonice sau extracolonic. Astfel, aceștia pot prezenta pseudo-obstrucție colonică acută (Sd. Ogilvie), distensie abdominală, prolaps rectal, ulcer recto-sigmoidian, hemoroizi sau diverticuloza colonică. Acești pacienți pot dezvolta mai frecvent infecții urinare, hernie inghinală, hernie gastrică transhiatală sau boala de reflux dacă vorbim despre complicațiile extracolonic.

După stabilirea caracterului funcțional al constipației pacientul este sfătuit să fie mai activ încurajându-se hidratarea corespunzătoare și mișcarea fizică, precum și respectarea pe cât posibil a orarului defecației. Regimul dietetic trebuie să conțină fibre vegetale bogate în celuloză și pectine care produc un reziduu colonic important. Tratamentul medicamentos are la bază utilizarea de laxative (induc emisia unui scaun normal la 8 - 12 ore de la administrare) sau purgative (elimină tot conținut intestinal la 2-6 ore de la administrare). Se pot utiliza și preparate cu administrare rectală. Ele acționează ca emolient pentru materiile fecale dure, declanșând reflexul de defecație. Pot fi sub formă de supozitor sau microclismă, dar

au efect doar pe constipația de evacuare.

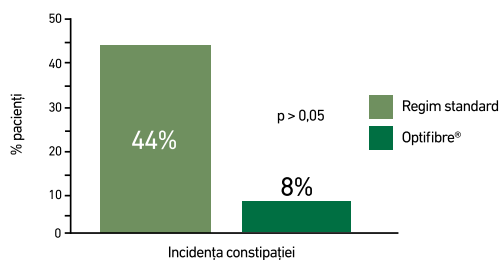
Dacă sunt prezente caracteristici ale constipației cronice organice, pacientul trebuie neapărat îndrumat către medicul specialist pentru investigații suplimentare, principala cauză a acesteia fiind neoplasmul colonic. Principala investigație recomandată este colonoscopia totală care oferă și posibilitatea prelevării de biopsii din eventualele leziuni de pe colon.

Bibliografie

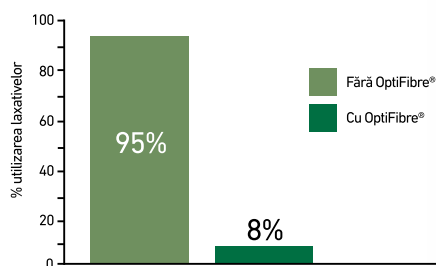
1. Feldman M, et al. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 9th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2010. <http://www.mdconsult.com/books/about.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-6189-2..X0001-7--TOP&isbn=978-1-4160-6189-2&about=true&uniql=229935664-2192>. Accessed April 5, 2019.
2. Ferri FF. Practical Guide to the Care of the Medical Patient. 8th ed. Philadelphia, Pa. Mosby Elsevier; 2010. www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-0-323-07158-1..00003-1--s8700&isbn=978-0-323-07158-1&sid=1411661283&uniql=403732597-3#4-u1.0-B978-0-323-07158-1..00003-1--s8715. Accessed April 5, 2016
3. Duncan A, Hill PG. A UK survey of laboratory-based gastrointestinal investigations. *Ann Clin Biochem.* 2009 Jul;35(Pt 4):492-503.
4. Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, Mulvihill C, Wiltgen C, Zinsmeister AR. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2020 Jan;31(1):77-81.
5. Bytzer P, Stokholm M, Andersen I, Lund-Hansen B, Schaffalitzky de Muckadell OB. Aetiology, medical history, and faecal weight in adult patients referred for diarrhoea. A prospective survey. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Jun;25(6):572-578.
6. Gherasim L, Oproiu A. *Tratat de medicina interna*, 381-408, Editura Medicala 1999

OptiFibre® conține 100% gumă de guar parțial hidrolizată (PHGG) și este dovedit clinic că reduce constipația și ajută la reglarea tranzitului intestinal. ^{1,2}

OptiFibre® stimulează peristaltismul și frecvența mișcărilor intestinale, fără a determina diaree.³



Consumul de OptiFibre® reduce nevoia utilizării de laxative.⁴



60% dintre pacienți au observat o îmbunătățire a tranzitului intestinal după primele 2-3 zile, iar 87% în mai puțin de o săptămână.⁵

Cui se recomandă OptiFibre



Adulți și copiii cu vârsta peste 3 ani



Femei însărcinate sau care alăptează



Vârstnici/persoane care suferă de diabet

Recomandare de administrare

Se recomandă administrarea de OptiFibre® treptat, începând cu 1 măsură pe zi. Dacă este necesar, se crește consumul treptat, cu o măsură la fiecare 3 zile. Odată ce tranzitul intestinal s-a reglat, nu mai creșteți numărul de măsuri pe zi.

	Număr de lingurițe de OptiFibre®				
	Adulți și copii > 11 ani			Copii 3-10 ani	
Ziua	Dimineața	Prânz	Seara	Dimineața	Seara
1-3	1			1/2	
4-6	1		1	1/2	1/2
de la ziua 7	1	1	1	1	1
	Doză maximă 5/zi			Doză maximă 3/zi	

Se recomandă administrarea regulată de OptiFibre® pentru minimum 3 săptămâni, pentru un efect susținut.

OptiFibre® are o toleranță bună și poate fi administrat pe termen lung fără efecte adverse.^{6,7}

Avantajele OptiFibre



100 % din plante

OptiFibre® este 100% de origine vegetală, nu conține gluten, aditivi, arome sau îndulcitori artificiali.



Gust neutru

OptiFibre® se dizolvă complet și nu are gust sau miros.



Ușor de utilizat

OptiFibre® poate fi amestecat în lichide sau alimente moi, calde sau reci (ex.: apă, iaurt, piure).

Peste 95% dintre consumatorii care au testat OptiFibre® au fost mulțumiți de efectele acestuia.

Bibliografie:

1. Giacconi S, et al. La Clinical Therapeutica. 2001;152(1):21-25. 2. Kapoor MP, et al. J Functional Foods. 2017;33:52-66. 3. Homann HH, et al. Clinical Nutrition Supplements 2004. 4. Patrick PG, et al. J Am Diet Ass. 1998; 98; 912-914. 5. Ipsos research, May 2012. 6. Sariano C et al. Long-term fiber intervention program. Journal of the American Dietetic Association 2000s. 100(9):A82. 7. Kasper H et al. Ernährungsmedizin und Diätetik. 12., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014.

Ficatul Gras non-alcoolic - o pandemie fără lockdown?

Non-alcoholic fatty liver disease – a pandemic without lockdown?

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has a progressively growing prevalence among the adult population all over the world. Over the past decades, the burden of this disease on health-care systems is overwhelming due to its diagnosis and therapeutic management complexity. In the coming years, the number of patients with NAFLD is expected to be increased, making this pathology a problem of global importance. Screening and population awareness methods are in dire need, minimizing the devastating effects of this silent pandemic.

Asist. univ. dr. Sebastian Zenovia,

prof. dr. Carol Stanciu,

asist. univ. dr. Robert Nastasă,

asist. univ. dr. Tudor Cuciureanu,

sef lucr. dr. Ștefan Chiriac,

asist. univ. dr. Laura Huiban,

asist. univ. dr. Cristina Muzica,

prof. dr. Anca Trifan

UMF „Gr. T. Popa” Iași, Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul Județean de Urgență „Sf. Spiridon” Iași

În ultimele decade, modificările dramatice aduse stilului de viață au schimbat radical prioritățile de sănătate în majoritatea zonelor lumii, datorită incidenței tot mai mari a bolilor netransmisibile precum obezitatea, diabetul zaharat tip 2, dislipidemia, hipertensiunea arterială și sindromul metabolic (SM). În concordanță cu tulburările metabolice, ficatul gras non-alcoolic (FGNA), recunoscut ca fiind manifestarea hepatică a SM, a devenit cea mai frecventă cauză de boală hepatică cronică, însumând o prevalență de aproximativ 25% la nivel mondial ⁽¹⁾. Datele epidemiologice sugerează un efect pandemic realizat de FGNA, devenind astfel o problemă de sănătate publică cu o prevalență

anuală în creștere, estimându-se că până în anul 2030 prevalența FGNA va atinge o proporție de 33.5% în rândul populației adulte din Statele Unite ale Americii (SUA) ⁽²⁾.

FGNA include un spectru larg de afecțiuni ce pot fi diferențiate histologic de la steatoza simplă considerată „forma silențioasă” a bolii, în care se regăsește o acumulare de grăsime de peste 5% la nivel hepatic, până la steatohepatita non-alcoolică (SHNA), considerată „forma progresivă”, în care este prezentă vacuolizarea și inflamația hepatocitară cu sau fără fibroză hepatică. Pacienții cu SHNA prezintă un risc crescut de a dezvolta fibroză hepatică cu un trend rapid progresiv către stadiul de ciroză și eventual apariția hepatocarcinomului (3,4). Pentru a defini FGNA trebuie, pe lângă prezența incluziunilor lipidice în mai mult de 5% din parenchimul hepatic, să se excludă alte cauze cunoscute de afectare hepatică cronică precum cauzele virale (hepatita virală B, C sau B+D), cauze metabolice (boala Wilson, hemocromatoza), cauze autoimune (hepatita autoimună, colangita biliară primitivă), cauze iatrogene (utilizarea medicamentelor ce induc steatoza hepatică, ex: amiodarona sau tamoxifen), sau consumul semnificativ de etanol (> 30g/zi de alcool pur pentru bărbați sau >20g/zi pentru femei) ⁽⁵⁾. Studiile efectuate asupra pacienților diagnosticați prin biopsie hepatică cu FGNA cu diferențierea

între steatoză simplă și SHNA au arătat faptul că progresia FGNA de la steatoză la SHNA și fibroză nu este una liniară ci mult mai dinamică decât se credea anterior, cu o rată de progresie a fibrozei în cazul steatozei simple estimată la 14 ani pe stadiu de fibroză, iar rata de progresie a fibrozei în rândul subiecților diagnosticați cu SHNA estimată de până la 7 ani pe stadiu de fibroză ⁽⁶⁾. Impactul global datorat FGNA asupra sănătății publice este unul covârșitor, realizând rate de morbiditate și mortalitate ridicată atât de natură hepatică cât și extrahepatică. Identificarea pacienților cu FGNA, dar mai ales a cohortelor de pacienți cu SHNA ce prezintă fibroză hepatică este primordială pentru a diminua magnitudinea costurilor intricate, dar mai ales a mortalității realizate de acest inamic silențios.

Metode de evaluare a ficatului gras non-alcoolic

Până în prezent, biopsia hepatică rămâne metoda gold-standard pentru diagnosticarea și dihotomizarea FGNA între steatoză și SHNA, dar utilizarea de rutină a acestei tehnici invazive este limitată din următoarele considerente: costuri ridicate, erori de eșantionare, variabilitate intra și inter-observator, acceptabilitate scăzută din partea pacientului și nu în cele

din urmă riscul scăzut, dar real, de morbiditate și mortalitate ⁽⁷⁾. Ultrasonografia abdominală (US) reprezintă metoda imagistică de primă linie utilizată pe scară largă pentru detectarea steatozei hepatice, dar prezintă o sensibilitate scăzută, fiind limitată în depistarea doar a cazurilor severe de afectare lipidică hepatică (acumulare de grăsime hepatică în mai mult de 20-30% din hepatocite) ⁽⁸⁾. Elastografia tranzitorie cu vibrații controlate (VCTE) este o metodă non-invazivă utilizată pentru evaluarea fibrozei hepatice fiind validată și recomandată de ghidurile internaționale pentru cuantificarea fibrozei mai ales în cazul hepatitei virale C, iar odată cu implementarea parametrului controlat de atenuare (CAP) în cadrul dispozitivelor FibroScan®, se poate efectua evaluarea concomitentă a fibrozei și a steatozei hepatice ⁽⁹⁾. În comparație cu US, CAP măsoară cantitativ steatoza hepatică cu o sensibilitate și specificitate ridicată, dovedindu-se astfel un instrument eficient alături de VCTE pentru screening-ul, diagnosticarea și urmărirea pacienților cu FGNA ⁽¹⁰⁾. Ca metodă non-invazivă cu eficiență ridicată putem aminti elastografia prin rezonanță magnetică, aceasta din urmă fiind cea mai precisă metodă pentru depistarea steatozei și a fibrozei hepatice, însă costurile ridicate și disponibilitatea redusă reprezintă un impediment major pentru utilizarea acestei tehnici în practica clinică ⁽¹¹⁾.

Prevalența FGNA în SUA și America de Sud

În ultimele două decenii s-au efectuat cercetări ample pentru a fi determinată prevalența FGNA în SUA. În majoritatea acestor studii, prevalența FGNA în populația generală a fost determinată prin diverse metode non-invazive precum US abdominală, întâlnindu-se o prevalență de aproximativ 24,13% a FGNA, cât și prin intermediul VCTE și CAP unde prevalența FGNA a fost de 56,7% în cadrul populației generale (6,12). Prevalența FGNA poate varia în funcție de etnie, fiind mai mare în cadrul subiecților hispanici americani, urmași de americanii de origine europeană și în cele din urmă de afro-americani. Aceste diferențe pot fi explicate prin prezența unor factori de

risc genetici, de mediu, accesul la asistență medicală și prezența bolilor cronice, în speță a componentelor ce intră în definiția SM ^(13,14). Prevalența mai scăzută a FGNA în rândul afro-americanilor în comparație cu cea a hispanicilor este una cât se poate de surprinzătoare având în vedere prevalența crescută a obezității și hipertensiunii arteriale în cazul populației afro-americane ⁽¹⁴⁾. Dimpotrivă, un studiu care folosește date din cadrul programului național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES-1988-1994) a raportat faptul că SM a fost factorul principal cauzal al FGNA în rândul pacienților de culoare sau mexicani-americani ce nu sunt de etnie hispanică, dar nu și pentru populația albă americană. În ciuda unor date contradictorii referitoare la interacțiunea dintre FGNA și componentele SM la afro-americani, acest studiu sugerează că asocierea SM cu FGNA ar putea fi influențată în primul rând de etnie ⁽¹⁵⁾. De asemenea, prevalența FGNA în rândul hispanicilor americani poate varia în funcție de țara de origine, cum este demonstrat într-un studiu condus de Fleschman et al., unde prevalența FGNA a fost de 29%, autorii comparând prevalența FGNA în rândul indivizilor hispanici de origine mexicană cu cei de origine dominicană și portorică (din zona Caraibelor). Rezultate au fost unele discordante, populația de origine mexicană raportând o prevalență de 33%, aproape dublă față de populația dominicană (16%) și respectiv portorică (18%) ⁽¹⁶⁾.

Prevalența FGNA în America de Sud pare să fie mai mare în comparație cu cea raportată pentru SUA, fiind estimată la aproximativ ~30,45%. Majoritatea studiilor de pe acest continent au fost desfășurate în Brazilia, Chile, Columbia, Peru și Uruguay, evaluând prevalența FGNA prin intermediul US ⁽⁶⁾. Un studiu condus de Lopez-Velazquez et al. a arătat faptul că prevalența FGNA este direct proporțională cu prevalența obezității, fiind de doar 13% în Peru, iar în Brazilia ajungând până la 35% ⁽¹⁷⁾. Totodată, estimările privind prevalența FGNA în rândul populației din America de Sud este una și mai îngrijorătoare. Feijo et al. a demonstrat prin efectuarea de biopsie hepatică în rândul pacienților cu obezitate morbidă o prevalență a FGNA de 66,7%, ceea ce ar reprezenta o proporție de 6-18% a FGNA în populația generală de pe continentul latino-american ⁽¹⁸⁾.

Prevalența FGNA în Asia și Africa

Prevalența FGNA variază foarte mult în regiunea Asia-Pacific, probabil datorită discrepanțelor socio-economice întâlnite în cele aproximativ 55 de țări cu diferențe marcante în ceea ce privește nivelurile de dezvoltare economică, politică și socio-educțională și care sunt asociate cu multiple variații ale regimului nutrițional și ale stilului de viață. În comparație cu datele din Europa și America de Nord, cele din regiunea Asia-Pacific și Africa nu sunt la fel de cuprinzătoare, nici măcar în interiorul anumitor țări ⁽⁶⁾. Spre exemplu în China, prevalența FGNA este una diversă în diferitele regiuni ale țării. Astfel, utilizând US ca metodă pentru diagnosticarea FGNA, în regiunea de sud-vest (Chengdu) prevalența este de doar 12,5%, iar în estul Chinei (Shanghai) prevalența este de 15% și 24% în China Centrală ⁽¹⁹⁾. Un studiu realizat în regiunea Hong-Kong ce evaluează steatoza hepatică prin intermediul spectroscopiei prin rezonanță magnetică, a fost raportată o prevalență a FGNA de 28,8%, fiind de doar 19% în cadrul pacienților cu un indice de masă corporală (IMC) <30 kg/m², și de 60,5% în cazul pacienților obezi (IMC>30 kg/m²) ⁽²⁰⁾. Datele din Japonia și Coreea de Sud sunt unele similare, studiile efectuate privind prevalența FGNA arătând faptul că aproximativ un sfert din populația celor două țări prezintă această afecțiune asimptomatică ^(21,22). Regiunea Asiei de Sud și India sunt în prezent în zona schimbărilor de natură economică și socială rapidă, cu tendințe spre urbanizare și o diviziune economică urban-rural. Nu în mod neașteptat, în India rurală, o regiune caracterizată prin diete și stiluri de viață tradiționale, prevalența FGNA este scăzută (~9%), în timp ce în zonele urbane sunt imitate tendințele occidentale, cu rate variind între 16% și 32%. ^(6,23)

Datele disponibile de pe continentul african privind prevalența FGNA sunt unele limitate și controversate, sugerând faptul că populația africană tinde să aibă o prevalență redusă a acestei afecțiuni în concordanță de altfel cu datele obținute la afro-americani. Astfel prevalența FGNA în Nigeria este de doar 1,2-4,5% în populația nedagnosticată cu diabet zaharat, ajungând până la aproximativ 16,5% în

rândul pacienților diabetici ⁽²⁴⁾. Alte țări precum Africa de Sud au raportat o prevalență de 45-50% a FGNA în rândul pacienților cu un IMC ≥ 25 kg/m², iar în Sudan prevalența fiind de 20% în rândul populației generale ⁽²⁵⁾.

Prevalența FGNA în Europa

În Europa, un trend în ceea ce privește creșterea prevalenței de la nord la sud a fost descris pentru majoritatea formelor de hepatită cronică virală sau non-virală, dar această observație nu este întâlnită și în cazul FGNA. Globalizarea din ultimul secol urmărește un paralelism în ceea ce privește ponderea pacienților cu FGNA și cea a prevalenței obezității, iar gradul de acumulare hepatică a trigliceridelor este direct proporțională cu severitatea fiecărui component al SM. Deși prevalența variază în funcție de modalitatea utilizată pentru a detecta FGNA, aproximativ un sfert din populația europeană este afectată de această boală hepatică. O metaanaliză publicată în 2016 a raportat o prevalență medie de 23,71% în Europa, variind de la 5% la 44% în diferite țări ⁽⁶⁾. Datele Study of Health in Pomerania (SHIP) efectuat în regiunea de nord-est a Germaniei pe o cohortă de 1118 pacienți estimează prevalența FGNA la aproximativ

30% atunci când metoda diagnostică utilizată este US ⁽²⁶⁾. Un alt studiu comunitar realizat în Regatul Unit a stabilit faptul că FGNA a fost cea mai frecventă etiologie întâlnită în cazul pacienților care s-au adresat pentru modificări ale transaminazelor hepatice, fiind întâlnită în 26,4% din cazuri, dintre care s-a estimat că 7,6% dintre pacienți vor dezvolta boala hepatică avansată ⁽²⁷⁾. Date similare au fost obținute și într-un studiu din Franța, unde s-au efectuat biopsii hepatice la indivizi cu teste hepatice anormale inexplicabile, fiind decelat FGNA într-o proporție de 26,8% dintre pacienți, dintre care 32,7% prezentau SHNA ⁽²⁸⁾. După cum era de așteptat, prevalența FGNA crește substanțial în grupurile de risc, cum ar fi pacienții cu diabet zaharat tip 2. Cele două studii majore efectuate în Italia, pe cohorte mari de pacienți cu DZ au arătat o prevalența a FGNA de 60-70%. Prevalența FGNA este direct proporțională și cu valoarea IMC, astfel încât într-un alt studiu realizat în Italia, 91% dintre pacienți obezi (IMC ≥ 30 kg/m²), 67% dintre cei supraponderali (IMC 25-30 kg/m²) și 25% dintre indivizii cu un IMC în limite normale (IMC 18-25 kg/m²) au fost diagnosticați cu FGNA prin intermediul US ^(29,30). Cu toate acestea, atât steatoza simplă cât și SHNA au fost mai frecvent întâlnite la pacienții din SUA comparativ cu cei din

Italia (54% față de 34% pentru steatoză și 17,6% față de 16,2% pentru SHNA) ⁽¹⁾.

Prevalența FGNA în România

În România datele privind prevalența FGNA sunt într-o continuă expansiune, studiul ce a inclus cea mai mare plajă de pacienți publicat în 2008, însumând o cohortă de 3005 de pacienți fără afecțiuni hepatice cunoscute, examinați prin intermediul US, a raportat o prevalență a FGNA de 20%, datele fiind similare cu cele menționate la nivel european în populația generală ⁽³¹⁾. Alte studii realizate în România ce au inclus pacienți cu diabet zaharat tip 2 diagnosticați cu FGNA prin intermediul fatty liver index (FLI) sau VCTE și CAP au raportat o prevalență de aproximativ 78% în cadrul acestei populații ^(32,33). Mai mult decât atât, un mic studiu realizat prin biopsie hepatică în cadrul bolnavilor cu obezitate morbidă referiți pentru chirurgie bariatrică, a arătat o prezență a FGNA la 100% dintre pacienți și a SHNA în 58% din cazuri ⁽³⁴⁾. Totodată, date recente din țara noastră ne arată o prevalență a fibrozei avansate de până la 10.5% și a pacienților în stadiul de ciroză hepatică de 8.3% în rândul subiecților diagnosticați cu FGNA prin VCTE și CAP ⁽³⁵⁾. Utilizând aceeași metodă diagnostică, într-un recent studiu realizat pe o populație tânără cu un nivel socio-economic ridicat, incluzând studenți medici români, prevalența FGNA a fost de 17.4%, iar prezența FGNA s-a fost corelată cu un IMC ridicat (IMC ≥ 25 kg/m²) și cu prezența fibrozei semnificative în rândul tinerilor ⁽³⁶⁾. Datele sunt unele îngrijorătoare dat fiind faptul că prevalența factorilor de risc asociați FGNA, cum ar fi supraponderabilitatea (27.2%), obezitatea (20.9%) și SM (20%), în populația adultă tânără din România este una în creștere ⁽³⁷⁾.

Bibliografie

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84.
2. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123-133.

Concluzii

FGNA reprezintă principala cauză de afectare hepatică cronică atât în SUA cât și în Europa, cu un trend ascendent în ceea ce privește prevalența acestei etiopatogenii în ultimele decade. Totodată, există un deficit al studiilor prospective de cohortă în diverse arii geografice, inclusiv America de Sud, Asia, Australia sau Africa, studii necesare pentru o mai bună înțelegere a acestei patologii, care a devenit o povară globală la momentul actual. Acest necesar de studii prospective este imperios necesar și pentru țara noastră, datele ajutând la o mai bună conștientizare a populației, pentru diagnosticarea timpurie și urmărirea mai ales a pacienților cu risc de a dezvolta fibroză avansată sau ciroză hepatică, intervenind non-farmacologic prin schimbarea stilului de viață, dar și farmacologic, în cazuri atent selectate, prin normalizarea parametrilor ce intră în definiția SM. Mai mult decât atât, înțelegerea geneticii și a factorilor de risc ai FGNA și SHNA în diferite țări ale lumii, cât și în România, este de o importanță capitală pentru dezvoltarea unor strategii de implementare a unor programe de sănătate publică menite să diminueze proporțiile acestei noi pandemii.

3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55⁽⁶⁾:2005-23.
4. Trifan A, Stanciu C, Jurcău M, Zenovia S, Frunzuc G, Timofte D. Nonalcoholic steatohepatitis: A scientometric analysis of publications during 1980-2018. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98⁽⁵⁰⁾:e18221.
5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair:; EASL Governing Board representative:; Panel members:; EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75⁽³⁾:659-689.
6. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15⁽¹⁾:11-20.
7. Trifan A, Stanciu C. Checkmate to liver biopsy in chronic hepatitis C? *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 21;18⁽³⁹⁾:5514-20.
8. Schwenzler NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009 Sep;51⁽³⁾:433-45.
9. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, Neuschwander-Tetri BA, Lomomba R, Dasarthy S, Abdelmalek M, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Sanyal AJ, Chalasani N; NASH Clinical Research Network. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67⁽¹⁾:134-144.
10. Sasso M, Audière S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouillères O, Fournier C, Golsztein O, Prince S, Menu Y, Sandrin L, Miette V. Liver Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter (CAP) Measured with the XL Probe of the FibroScan: A Pilot Study Assessing Diagnostic Accuracy. *Ultrasound Med Biol*. 2016 Jan;42⁽¹⁾:92-103.
11. Dulai PS, Sirlin CB, Lomomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016 Nov;65⁽⁵⁾:1006-1016.
12. Zhang X, Heredia NI, Balakrishnan M, Thrift AP. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017-2018. *PLoS One*. 2021 Jun 3;16⁽⁶⁾:e0252164.
13. Sherif ZA, Saeed A, Ghavimi S, Nouraei SM, Laiyemo AO, Brim H, Ashktorab H. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Perspectives on US Minority Populations. *Dig Dis Sci*. 2016 May;61⁽⁵⁾:1214-25.
14. Saab S, Manne V, Nieto J, Schwimmer JB, Chalasani NP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Latinos. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14⁽¹⁾:5-12.
15. Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;28⁽⁴⁾:664-70.
16. Fleischman MW, Budoff M, Zeb I, Li D, Foster T. NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2014 May 7;20⁽¹⁷⁾:4987-93.
17. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol*. 2014 Mar-Apr;13⁽²⁾:166-78.
18. Feijó SG, Lima JM, Oliveira MA, Patrocínio RM, Moura-Junior LG, Campos AB, Lima JW, Braga LL. The spectrum of non alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients: prevalence and associate risk factors. *Acta Cir Bras*. 2013 Nov;28⁽¹¹⁾:788-93.
19. Li H, Wang YJ, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu FJ, Zhou TY, Chen EQ, Tang H. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009 Aug;8⁽⁴⁾:377-82.
20. Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung DK, Chan RS, Chan HL, Chim AM, Woo J, Chu WC, Wong VW. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110⁽⁹⁾:1306-14.
21. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143⁽¹⁰⁾:722-8.
22. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, Choe YG, Ryu S, Lee SM, Jang EC. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Sep;19⁽³⁾:266-72.
23. Das K, Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR, Dhibar T, Bhattacharya B, Bhattacharya D, Manna B, Dhali GK, Santra A, Chowdhury A. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology*. 2010 May;51⁽⁵⁾:1593-602.
24. Olusanya TO, Lesi OA, Adeyomoye AA, Fasanmade OA. Non alcoholic fatty liver disease in a Nigerian population with type II diabetes mellitus. *Pan Afr Med J*. 2016 May 6;24:20.
25. Almobarak AO, Barakat S, Khalifa MH, Elhoweris MH, Elhassan TM, Ahmed MH. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a Sudanese population: What is the prevalence and risk factors? *Arab J Gastroenterol*. 2014 Mar;15⁽¹⁾:12-5.
26. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology*. 2009 Nov;50⁽⁵⁾:1403-11.
27. Armstrong MJ, Houlihan DD, Benthall L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, Gill PS, Neuberger JM, Lilford RJ, Newsome PN. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol*. 2012 Jan;56⁽¹⁾:234-40.
28. de Lédinghen V, Ratziv V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, Pilette C, Oules V, Gelsi E, Oberti F, Vallet-Pichard A, Le Provost N, Cadranet JF; Association Française pour l'Etude du Foie Groupe Épidémiologie et Evaluation; Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux généraux de France. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol*. 2006 Oct;45⁽⁴⁾:592-9.
29. Soresi M, Noto D, Cefalù AB, Martini S, Vigna GB, Fonda M, Manzato E, Cattin L, Fellin R, Aversa MR, Notarbartolo A; Metabolic Syndrome Study Group. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *Acta Diabetol*. 2013 Apr;50⁽²⁾:241-9.
30. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 May;30⁽⁵⁾:1212-8.
31. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Sep;17⁽³⁾:255-60.
32. Silaghi CA, Silaghi H, Colosi HA, Craciun AE, Farcas A, Cosma DT, Hancu N, Pais R, Georgescu CE. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease as defined by the fatty liver index in a type 2 diabetes population. *Clujul Med*. 2016;89⁽¹⁾:82-8.
33. Sporea I, Mare R, Popescu A, Nistorescu S, Baldea V, Sirlu R, Braha A, Sima A, Timar R, Lupusoru R. Screening for Liver Fibrosis and Steatosis in a Large Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Using Vibration Controlled Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter in a Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med*. 2020 Apr 6;9⁽⁴⁾:1032.
34. Livadariu R, Timofte D, Daniilă R, Ionescu L, Diaconu C, Soroceanu P, Sângeap AM, Drug VL, Trifan A. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND ITS COMPLICATIONS—ASSESSING THE POPULATION AT RISK. A SMALL SERIES REPORT AND LITERATURE REVIEW. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015 Apr-Jun;119⁽²⁾:346-52.
35. Zenovia S, Stanciu C, Sfarti C, Singeap AM, Cojocariu C, Girleanu I, Dimache M, Chiriac S, Muzica CM, Nastasa R, Huiban L, Cuciureanu T, Trifan A. Vibration-Controlled Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter for the Diagnosis of Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Apr 27;11⁽⁵⁾:787.
36. Nastasa R, Stanciu C, Zenovia S, Singeap AM, Cojocariu C, Sfarti C, Girleanu I, Chiriac S, Cuciureanu T, Huiban L, Muzica CM, Trifan A. The Prevalence of Liver Steatosis and Fibrosis Assessed by Vibration-Controlled Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter in Apparently Healthy Romanian Medical Students. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 13;11⁽¹²⁾:2341.
37. Popa S, Moța M, Popa A, Moța E, Serafinceanu C, Guja C, Catrinou D, Hâncu N, Lichiardopol R, Bala C, Popa A, Roman G, Radulian G, Timar R, Mihai B. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Endocrinol Invest*. 2016 Sep;39⁽⁹⁾:1045-53.

EchoTip[®] Ultra

FIDUCIAL NEEDLE

Delivering targeted therapy

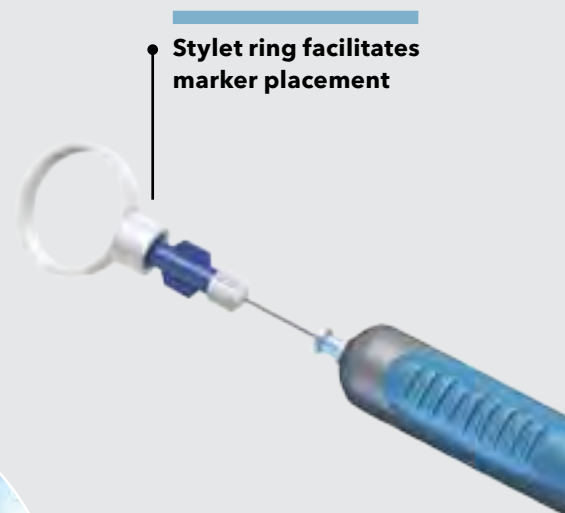
We realized that both endoscopists and radiation oncologists are always looking for better ways to more accurately and efficiently deliver targeted therapy to their patients. That's why we developed the EchoTip Ultra Fiducial Needle. Now, in one procedure, you can place up to four fiducial markers that can be utilized for future therapeutic procedures.

Fiducial markers potentially:

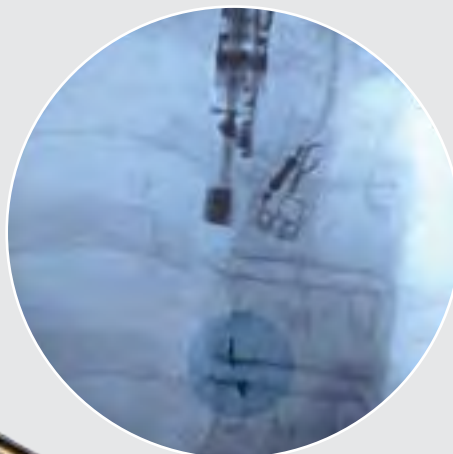
- Increase the accuracy of radiation treatment
- Allow controlled, targeted radiation dose administration which may reduce radiation exposure for the patient
- Provide for improved patient outcomes because you can target the precise area
- Preserve healthy tissue by only targeting diseased tissue

With the EchoTip Ultra Fiducial Needle:

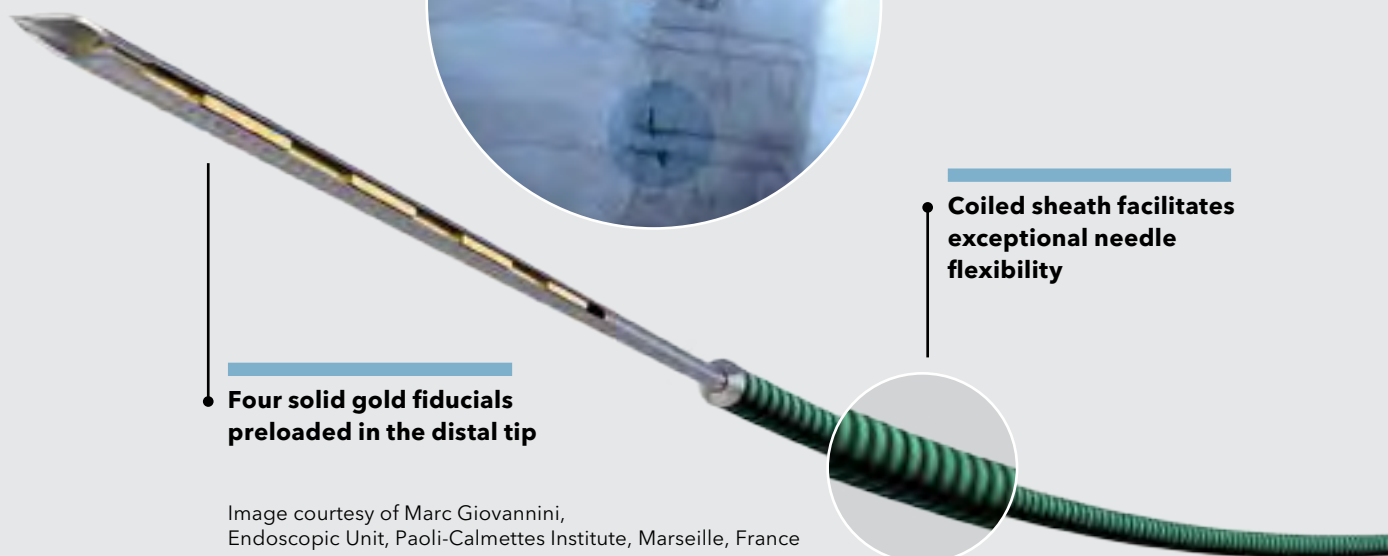
- Place up to four fiducial markers, potentially saving valuable procedure time when compared to traditional methods of manually loading fiducials
- Controlled, precise placement can be achieved due to the tactile feel when the marker is deployed



Stylet ring facilitates marker placement



Coiled sheath facilitates exceptional needle flexibility

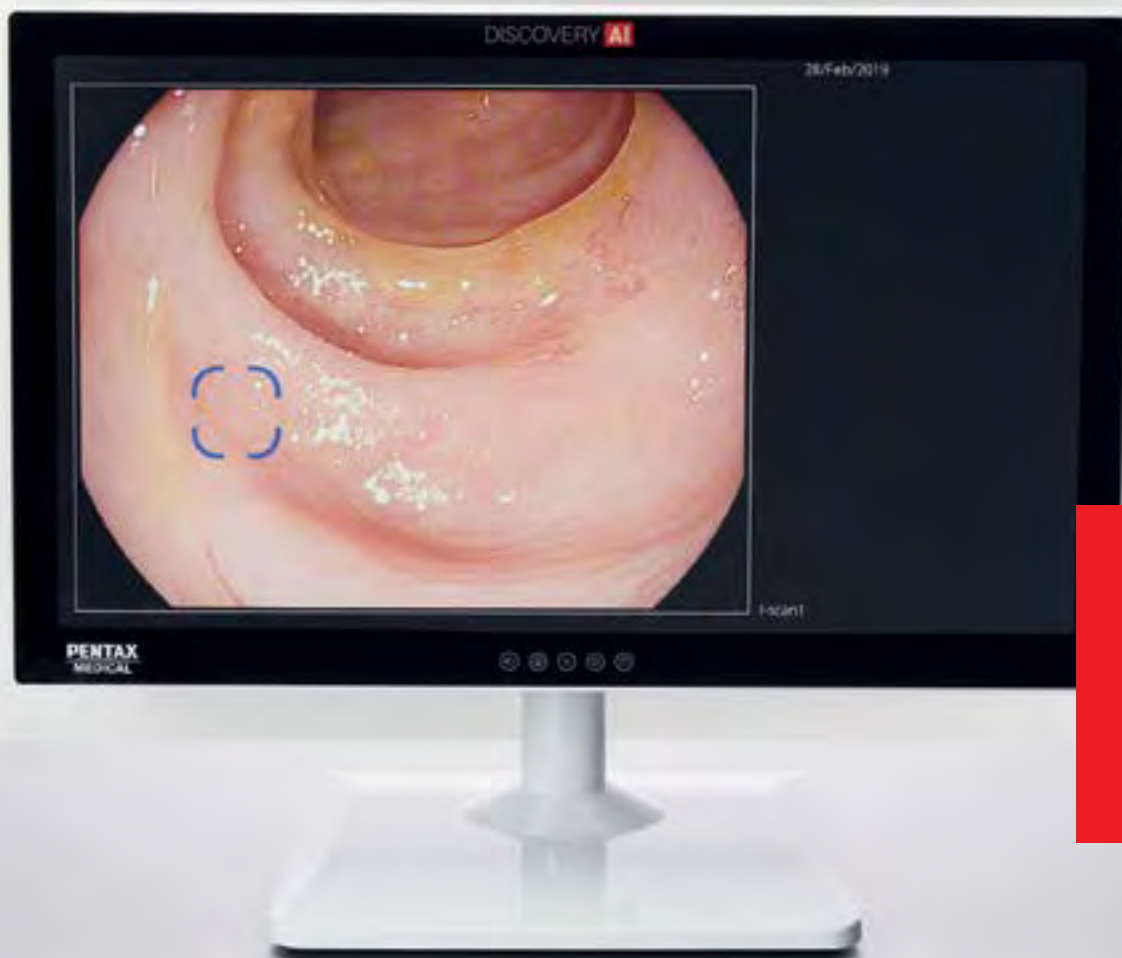


Four solid gold fiducials preloaded in the distal tip

Image courtesy of Marc Giovannini,
Endoscopic Unit, Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France

DISCOVERY™ –

The next step in Artificial Intelligence



For a
better clinical
outcome

PENTAX Medical presents DISCOVERY*, an innovative Artificial Intelligence (AI) assisted system designed to support endoscopists in finding potential polyps in real-time during a colorectal examination. With its high sensitivity and specificity DISCOVERY* helps to strive for a better clinical outcome and enhance patient care.

www.pentaxmedical.com

Diabetul zaharat și complicațiile digestive

Diabetes and digestive complications

The number of diabetes mellitus patients in the developed world is increasing in the last years, together with obesity and sedentarism. Digestive complications in diabetic patients are common and not always evaluated by a diabetologist. These complications are present in digestive tube or in the liver. Knowing the prevalence of these complications, modality of diagnosis and therapeutical solution can be used to reduce the risk of progression of this complications in diabetic subjects.



Prof. Dr. Ioan Sporea

Centrul Regional de Cercetări în
Hepatologie Avansată,
Academia de Științe Medicale,
UMF "Victor Babeș" Timișoara



Asist. Univ.
Dr. Ruxandra Mare

Clinica de Gastroenterologie
și Hepatologie, UMF
„Victor Babeș” Timișoara

D iabetul zaharat este una din bolile lumii moderne, cu o creștere a prevalenței în ultimele decenii, în special în țările dezvoltate. Se consideră că 1 din 11 adulți din țările dezvoltate au un diabet zaharat tip 2 [1]. Pe de altă parte, această boală merge în tandem cu obezitatea și sedentarismul, alte două tare ale lumii dezvoltate.

Medicul diabetolog monitorizează atent bolnavul diabetic pentru complicațiile clasice ale acestor boli, cum sunt micro și macroangiopatia diabetică. În ultimii ani s-au adunat tot mai multe dovezi că bolnavul diabetic (în special cel cu diabet zaharat tip 2) poate face multiple complicații digestive, fie ele legate de o suferință gastroenterologică, fie hepatologică. Dacă o creștere a frecvenței litiazei biliare la diabetici este de mult cunoscută și semnalată, alte patologii cum ar fi gastropareză diabetică, neuropatia diabetică motorie abdominală, relația dintre diabetul zaharat și *Helicobacter pylori*, prevalența crescută a neoplasmului de colon la diabetici și boala ficatului gras non-alcoolic, deși se cunosc sau se cunoșteau de ceva vreme,

nu întotdeauna au fost introduse în practica de supraveghere a pacientului diabetic.

Revine gastroenterologului și hepatologului rolul de a semnaliza complicațiile digestive ale diabeticului, poate și de a participa la realizarea unor ghiduri de practică clinică, care să ducă la descoperirea cât mai precoce a acestor posibile patologii, pentru a le trata și, respectiv, a le preveni. Colaborarea gastroenterolog/diabetolog cu privire la aceste complicații digestive ale diabeticului trebuie să fie mai strânsă, deoarece pacientul diabetic este manageriat aproape exclusiv de diabetolog. Am dori să discutăm câteva dintre complicațiile digestive posibile și relativ frecvente la bolnavul diabetic, cu referire la noile cercetări din literatura de specialitate.

Litiaza biliară

Litiaza biliară este mai frecventă la diabetici (DZ) decât la nediabetici. Astfel, într-un studiu italian [2] evaluând o cohortă de 1337 diabetici (din care 1235 cu DZ tip 2 și respectiv 102 cu DZ tip 1), a găsit o prevalență semnificativ mai mare la diabetici decât la nediabetici (24,8% comparativ cu 13,8%, $p=0.0001$). În acest studiu, prevalența litiazei biliare a fost mai mare la femei comparativ cu bărbații (29% vs 22%, $p=0.003$), a crescut cu vârsta (13%, 20% și respectiv 30% la vârste sub 40 de ani, 41-65 și > 65 de ani) și cu indicele de masă corporală [24% la cei fără obezitate și respectiv 30% la obezi ($p=0.001$)]. Totodată acest studiu nu a găsit o relație între tipul diabetului și frecvența litiazei biliare. Rezultate asemănătoare au fost obținute într-o meta-analiză publicată [3], unde riscul de a dezvolta litiaza biliară la diabetici față de populația non-diabetică a fost mai crescut de 1,75 ori. Într-o altă meta-analiză [4], riscul de cancer vezicular la diabetici a fost crescut de aprox. 1,5 ori față de non-diabetici. Mai mult, o

altă meta-analiză [5] a demonstrat că pacienții diabetici au un risc crescut de 1,74 ori de a face pancreatită acută comparativ cu non-diabeticii. De asemenea, o publicație a găsit că severitatea și riscul de complicații și de deces în caz de pancreatită acută este mai mare la diabetici față de non-diabetici [6].

De aici ar putea veni concluzia necesității practice de a face un screening ecografic la pacienții diabetici, pentru a descoperi la aceștia litiaza biliară încă din faza asimptomatică și de a lua apoi o eventuală decizie terapeutică.

Gastropareză diabetică

Gastropareză diabetică reprezintă o golire gastrică postalimentară întârziată la bolnavul diabetic, în absența unei obstrucții mecanice. Această patologie, deși nu se cunoaște cu exactitate prevalența ei, poate fi prezentă la până la 20-40% dintre pacienții diabetici [7]. Simptomele percepute de pacient sunt sațietatea precoce postalimentară, grețurile și vărsăturile, balonarea. O meta-analiză recentă a demonstrat că există o legătură evidentă între severitatea simptomelor digestive la diabetic și timpul de evacuare gastrică [8].

Diagnosticul de gastropareză diabetică, chiar suspectat clinic, este mai dificil de confirmat folosind tehnici radiologice, ultrasonice sau scintigrafice de diagnostic. Terapia clasică este reprezentată de metoclopramid (mai recent, pe cale intranasală), dar alte soluții terapeutice mai eficiente sunt în studiu [9].

Infecția cu *Helicobacter pylori*

Relația dintre diabetul zaharat și infecția cronică cu *Helicobacter pylori* (HP) a fost discutată de multă vreme, dar unele meta-analize mai recente au încercat să dovedească această relație. Astfel, într-o primă meta-analiză [10], ce a studiat 14.080

de pacienți diabetici, a găsit o prevalență a infecției HP de 42,2%. Riscul de infecție HP a fost crescut la diabetici vs. non -diabetici de 1,33 ori ($p = 0.008$), iar la diabeticii de tip 2 a fost crescută de 1,76 ori ($p < 0.00001$).

Intr-o altă meta-analiză publicată în 2020 [11] care a analizat 41 de studii cu 9559 indivizi (4327 diabetici și respectiv 5232 non-diabetici) a găsit o frecvență crescută a infecției HP la diabetici față de non-diabetici de 1,27 ori (de 1,19 ori în diabetul tip 1 și respectiv de 1,43 în diabetul tip 2).

Și atunci, pornind de la aceste date, se pune problema dacă nu ar fi necesară o eradicare a infecției HP la diabetici, care ar putea ameliora poate metabolismul glucidic, insulinoresistența și ar permite o evoluție mai favorabilă a bolii (poate doar în DZ tip 2?) [12].

Neuropatia diabetică viscerală

Neuropatia tractului gastrointestinal duce la dezvoltarea a numeroase complicații, cum ar fi: intensificarea bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE), gastropareza, diareea, constipația habituală și incontinența fecală. Dintre acestea, prevalența diareei la diabetic este de circa 20% [13]. Mecanismele de apariție a diareei sunt foarte diferite. În caz de neuropatie se observă tulburări ale peristaltismului intestinal sau tulburări ale transportului de apă și electroliți, ceea ce duce la diaree apoasă. La pacienții cu enteropatie diabetică diareea este nocturnă, apoasă și nedureroasă. Diareea poate fi asociată cu incontinență fecală, cauzată de disfuncția sfinterului anal intern și extern, reflexelor anorectale și disfuncției motor-senzoriale a rectului, iar diagnosticul se bazează pe utilizarea manometriei anorectale [14]. Diareea la diabetic poate fi episodică, alternând cu perioade de tranzit intestinal normal sau perioade de constipație. Tratamentul diareei va depinde de etiologia acesteia. Formele neuropatice pot necesita utilizarea Loperamidei sau Smecta [15].

Neoplasmul de colon la diabetici

Legat de cancerul colorectal (CCR) și diabetul zaharat, în ultimii ani încep să se strângă evidențe asupra unei legături cauzale. Intr-un studiu publicat în 2020 pe o cohortă importantă de pacienți analizați retrospectiv (12.614.256 indivizi, din care 559.375 pacienți diabetici și respectiv 162.226 pacienți cu CCR) [16] a evidențiat că un diabet zaharat diagnosticat înainte de 50 de ani a crescut riscul de CCR de 1,9 ori, iar un diagnostic de diabet după 50 de ani de 1,3 ori. Pe de altă parte, un

diagnostic de diabet zaharat înainte de 50 de ani la cei cu un istoric familial de CCR a fost asociat cu un risc crescut de cancer de colon de 6,9 ori, iar la cei diagnosticați cu diabet după 50 de ani, de 1,9 ori.

Tot studii recente [17] au demonstrat un risc crescut de cancer de interval (cancer de colon după o colonoscopie normală) mai crescut la diabetici față de populația generală. Astfel, în acest studiu danez retrospectiv (realizat pe 29.031 pacienți diabetici și respectiv 333.232 pacienți fără diabet ce au efectuat colonoscopie) rata de cancer de interval a fost de 0.64% pentru diabetici și respectiv 0.36% pentru nediabetici.

Aceste studii recente ar putea modifica strategia de screening de cancer de colon la pacienții diabetici, fie cu începerea mai precoce a screeningului la această categorie, fie cu modificarea intervalelor (scurtare) de screening colonoscopic. Mecanismul prin care riscul de CCR pare a fi crescut la diabetici poate fi legat de co-existența unor factori metabolici asociați (obezitate, hipercolesterolemie) sau de posibile modificări ale microbiotei la acești pacienți.

Boala ficatului gras

non-alcoolic la diabetici

Între boala de ficat gras non-alcoolic (BFGNA) și diabetul zaharat tip 2 (DZ tip 2) există o relație bidirecțională. Prezența BFGNA crește incidența DZ tip 2 și accelerează dezvoltarea complicațiilor la aceștia, pe când DZ tip 2 crește probabilitatea progresiei FGNA către steatohepatită non-alcoolică (NASH), ciroză și carcinomul hepatocelular [18]. Prevalența globală a BFGNA în rândul pacienților cu DZ tip 2 este de 55,5%, iar prevalența globală a steatohepatitei non-alcoolice este de 37,3% [19].

O meta-analiză publicată recent a raportat că prevalența fibrozei hepatice avansate cuantificată prin biopsie hepatică la pacienții cu DZ tip 2 este de până la 17% [19]. Într-o publicație a grupului nostru, pe o cohortă de 776 pacienți cu DZ tip 2, s-a evidențiat că 19,4% dintre pacienți prezentau cel puțin fibroză severă (F3) la evaluarea prin Fibroscan, iar 60,2% dintre ei au prezentat steatoză hepatică severă (la CAP) [20].

BFGNA este asociată cu un risc crescut de a dezvolta carcinoma hepatocelular (HCC), în special în rândul celor care au ciroză sau fibroză avansată, dar 20-30% din cazurile de HCC asociate cu BFGNA apar în absența fibrozei avansate [21].

În concluzie, având în vedere multitudinea de complicații digestive la pacientul

diabetic, face ca atenția medicului gastroenterolog și hepatolog asupra acestei categorii de pacienți să fie sporită, cu necesitatea unor activități de screening pentru diverse probleme de patologie digestivă la această categorie de subiecți. O bună colaborare gastroenterolog/diabetolog este indispensabilă pentru rezultate terapeutice vizibile, iar dezvoltarea unor ghiduri de practică medicală comună este necesară.

Bibliografie

- Sporea I, Popescu A, Dumitrașcu D et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(4):439-448.
- Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M et al. Gallstones disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis.* 2004;36(2):130-134
- Wang W, Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med J.* 2014 Sep;35(9):1005-1012.
- Gu J, Yan S, Wang B et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32(1):63-72.
- Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T et al. Diabetes mellitus and the risk of pancreaticitis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Pancreatology* 2020 Jun;20(4):602-607.
- Huh JH, Jeon H, Park SM, et al. Diabetes Mellitus is Associated With Mortality in Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Feb;52(2):178-183.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS et al. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127(5):1589-1591.
- Vijayvargiya P, Jamei-Oskoei S, Camilleri M, et al. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019;68:804-813.
- Camilleri M, Lembo A, McCallum R et al. Overall safety of relamorelin in adults with diabetic gastroparesis: Analysis of phase 2a and 2b trial data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:1139-1148.
- Zhou X, Zhang C, Wu J et al. Association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013;99 (2), 200-208.
- Mansori K, Moradi Y, Naderpour S et al. Helicobacter pylori infection as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Gastroenterology* 2020; 20:77-90.
- He C, Yang Z, Lu NH. Helicobacter pylori infection and diabetes: Is it a myth or fact? *World J Gastroenterol* 2014; 20(16): 4607-4617.
- Frias Ordóñez JS, Otero Regino W. Chronic diarrhea in the diabetic. A review of the literature. *Rev Gastroenterol Peru* 2016;36:340-349.
- Reszczyńska M, Marczak-Karpina B. Dysfunction of the lower gastrointestinal tract as a complication of diabetes – a problematic issue in the diabetic care. *Clin Diabetol.* 2016;5:95-99.
- Kuźnik E, Dudkowiak R, Adamiec R, Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Prz Gastroenterol.* 2020;15(2):89-93.
- Ali Khan U, Fallah M, Tian Y, Sundquist K, Sundquist J, Brenner H, Kharazmi E. Personal History of Diabetes as Important as Family History of Colorectal Cancer for Risk of Colorectal Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jul;115(7):1103-1109.
- Troelsen FS, Sorensen HT, Pedersen L, Erichsen R. Risk of a post-colonoscopy colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a Danish population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000786.
- Williamson R. M., Price J. F., Glancy S., Perry E., Nee L. D., Hayes P. C., et al. (2011). Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 34, 1139-1144.
- Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801.
- Sporea I, Mare R, Popescu A, et al. Screening for Liver Fibrosis and Steatosis in a Large Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Using Vibration Controlled Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter in a Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med.* 2020;9(4):1032-1045.
- Singal AG, El-Serag HB. Rational HCC screening approaches for patients with NAFLD. *J Hepatol.* 2022;76(1):195-201.

Managementul post endoscopie al pacientului cirotic cu hemoragie digestivă.

Tratamentul disfuncției neurologice

Hemoragia digestivă la pacientul cirotic cu hipertensiune portală reprezintă o complicație serioasă grevată de o mare mortalitate. Cei mai mulți pacienți prezintă sângerare de la nivelul varicelor esofagiene și gastrice, dar varicele ectopice sau gastropatia portală pot reprezenta alte surse de sângerare⁽¹⁾. Varicele esofagiene sunt prezente la aproximativ 50 % dintre pacienți la momentul diagnosticării cirozei hepatice. Sângerarea din varice esofagiene apare la 25-30% din pacienții cirolici, și reprezintă al doilea factor precipitant ca importanță al encefalopatiei hepatice (EH) episodice dar poate contribui și la apariția EH recurente^(2,3). Incidența EH post hemoragie variceală este cuprinsă între 16,9-40 %⁽⁴⁾.



Mărgărit Simona

Sef lucrări, ATI 1, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj -Napoca
Inst. Reg. de Gastro-Hepato., Prof.
Dr. Octavian Fodor” Cluj -Napoca

Disfuncția neurologică la pacientul cu ciroză hepatică

Cea mai frecventă disfuncție neurologică la pacientul cu ciroză hepatică este reprezentată de *encefalopatia hepatică* care este un sindrom neuropsihiatric caracterizat clinic prin alterări ale personalității, coordonării motorii și a funcției cognitive ce progresează de la imposibilitatea efectuării unor comenzi simple până la stupor și comă.

Conform Societății Internaționale pentru Studiul Encefalopatiei Hepatice și Metabolismul Azotului (ISHEN - International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism), EH la pacientul cirotic este clasificată ca fiind encefalopatie de tip C. Din punct de vedere al severității, EH poate fi latentă și manifestă clinic. Forma latentă include EH minimă (fără alterări clinice ale statusului mental ci doar ale testelor psihometrice) și EH grad I iar forma

manifestă clinic este reprezentată de gradele II-IV de EH (conform clasificării West-Haven)^(3,5). EH apare episodic (precipitată de un factor), recurent sau este persistentă⁽²⁾.

EH latentă poate apărea la aproximativ 70 % din pacienții cu ciroză hepatică, iar forma manifestă clinic apare la 30-45% din pacienții cirolici^(6,7). Apariția EH severe care necesită spitalizare este asociată unei rate scăzute de supraviețuire de doar 42% la 1 an⁽⁶⁾.

Encefalopatia hepatică poate fi o complicație izolată a cirozei decompensate sau se poate asocia cu alte disfuncții de organ în cadrul ACLF (acute on chronic liver failure).

Apariția EH poate fi determinată de alterarea funcției hepatice endogene sau de factorii extrahepatici precum sângerarea gastrointestinală, disfuncția/insuficiența renală, infecții, tulburări electrolitice (hiposodemie), sedative, constipația, uremia, hipovolemia sau excesul de diuretice etc⁽⁶⁻⁸⁾

În cazul sângerărilor la nivelul tractului digestiv superior, prezența sângelui în intestin determină o absorbție crescută de amoniac. Sângerarea predispune la hipoperfuzie renală cu alterarea funcției acestuia. Transfuzia de sânge determină o ușoară hemoliză cu creșterea nivelului de amoniac seric.

Alte alterări ale statului mental la pacientul cirotic pot fi determinate de^(7,9,10):

- leziuni intracraniene precum hemato-

mul subdural, hemoragia intracerebrală, accidentul vascular cerebral, abces/tumori cerebrale sau infecții neurologice (encefalite, meningite)

- encefalopatia metabolică: hipoglicemia, uremia, acidoza lactică, cetoacidoza diabetică, dezechilibre electrolitice (hiposodemie), anoxia, hiper-carbia, hipotiroidism, etc
- encefalopatia toxică datorată consumului de alcool (intoxicația acută, sevraj alcoolic, encefalopatie Wernicke)
- encefalopatia toxică de terminată de sedative, hipnotice, antidepressive, antipsihotice, opioide, salicilați, etc
- epilepsie, afecțiuni psihiatrice, demența
- sepsă cu disfuncție multiplă de organe.

Pentru diagnosticul diferențial al alterărilor statusului mental la pacientul cirotic un prim pas îl constituie determinarea nivelului amoniului seric. Un nivel normal al amoniului seric la pacientul cirotic cu alterarea statusului mental exclude encefalopatia hepatică. Un nivel crescut al amoniului seric este întâlnit în cazul EH dar nu se corelează cu gradul encefalopatiei și nu are semnificație prognostică^(6,9,10)

Investigațiile imagistice de tipul CT sau RMN sunt indicate atunci când manifestările clinice au un debut brusc, sever, apar semne de deficit neurologic focal sau nu există răspuns la tratamentul factorilor pre-

precipitanți sau la medicația ce reduce nivelul de amoniac seric. Examinările imagistice pot exclude o cauză intracraniană ce determină alterarea statusului neurologic. ⁽⁹⁾

Evaluarea factorilor precipitanți ai EH la pacientul cirotic cu alterarea statusului mental prin anamneză, examinări de laborator este necesară pentru diagnosticul diferențial al EH ^(6,9,10). Astfel, pot fi necesare hemoleucogramă completă, evaluarea funcției hepatice/ renale, determinarea electroliților serici, TSH, PCR, glicemia, examen de urină, nivel de vitamine B12, B6, tiamină, culturi din urină, spută, lichid de ascită, hemoculturi, toxicologie serică/urinară, etc.

Fiziopatologia EH

La pacientul cirotic cu EH se descriu modificări morfologice și funcționale la nivelul astrocitelor și a celulelor gliale. Astfel, se descrie astrocitoza 2 de tip Alzheimer, activarea celulelor microgliale ca urmare a inflamației și apare degenerescența neuronală la nivelul ganglionilor bazali, talamus, cerebel ⁽⁷⁾

EH este rezultatul interferenței mai multor mecanisme precum acumularea de amoniac și mangan la nivelul creierului, neuroinflamația, alterarea neurotransmisiei, modificările metabolismului cerebral și pierderea mecanismelor de autoreglare a circulației cerebrale ^(7,10).

Hiperamoniemia are un rol esențial în patogenia disfuncției neurologice, contribuie la apariția edemului cerebral atât la nivel celular (citotoxic) cât și interstițial (vasogen) ^(8,11). La pacientul cirotic cu EH, edemul cerebral nu are corespondent macroscopic motiv pentru care nu este evident la examinarea imagistică cerebrală convențională ⁽⁷⁾.

Manganul este și el implicat în patogenia EH, fapt demonstrat prin nivele serice crescute de mangan precum și prin depunerea acestuia în ganglionii bazali ce determină fenomenele extrapiramidale de tip Parkinson descrise la cirotic ^(8,11,12).

Amoniacul este transformat la nivel astrocitar în glutamină care este activă osmotic contribuind la producerea edemului citotoxic. În plus, glutamina este degradată la nivelul mitocondriilor în amoniac cu producerea de radicali liberi de oxigen ce facilitează „umflarea” astrocitelor și în plus facilitează inflamația. Hiperamoniemia determină up-regularea proteinelor me-

branare (aquaporine 4) ce facilitează pătrunderea apei cu umflarea astrocitelor și astfel contribuie la apariția edemului citotoxic ^(10,11)

Glutamina are efecte negative asupra funcției cerebrale, crește eliberarea sinaptică de glutamat ce acționează asupra receptorilor postsinaptici neuronali fiind răspunzător de apariția manifestărilor clinice ale EH de tipul anxietate, agitație, convulsii. Amoniacul crescut determină inhibarea recaptării glutamatului la nivel astrocitar ⁽⁷⁾.

Hiperamoniemia contribuie la apariția edemului vasogen prin alterarea permeabilității barierei hemato encefalice cu vasodilatație, hiperemie și pierderea capacității de autoreglare a circulației cerebrale ^(8,10).

Hiperamoniemia crește producția de neurosteroidi determinând activarea transmisiei GABA-ergice inhibitorii prin legarea de situsuri specifice prezente la nivelul de receptorilor GABA ⁽¹⁰⁾.

Răspunsul inflamator sistemic cu eliberarea de citokine proinflamatorii de tip IL1, TNF determină activarea microglială cu creșterea expresiei genelor implicate în EH ^(7,10).

Amoniacul alterează metabolismul energetic cerebral prin inhibarea ciclului acidului tricarboxilic ce utilizează lactatul ca substrat energetic la nivel neuronal. ⁽¹¹⁾

Aceste noi dovezi ale mecanismelor implicate în EH explică abordarea terapeutică a acesteia centrată pe reducerea amoniacului seric și pe blocarea situsurilor neurosteroidale de la nivelul receptorilor GABA.

Managementul encefalopatiei hepatice

Abordarea pacientului cirotic cu fenomene de EH depinde de severitatea encefalopatiei. Astfel, pacienții cu encefalopatie manifestă clinic de grad 3 sau 4 care prezintă risc de aspirație pulmonară și care au un scor Glasgow mai mic de 8 puncte trebuie intubați pentru protecția căii aeriene și vor fi tratați în terapie intensivă ^(13,14).

Pacientul cirotic cu EH în cadrul ACLF este tratat în terapie intensivă ca urmare a disfuncțiilor de organ.

Tratamentul pacienților cirolici cu EH și agitație extremă precum și a celor cu sevraj alcoolic suprapus EH necesită internarea în terapie intensivă.

Recomandările generale de management al EH includ ⁽¹⁴⁾ :

- excluderea altor cauze non-hepatice de alterare a statusului mental
- tratamentul factorilor precipitanți (oprirea sângerării, corectarea hipovolemiei, dezechilibrelor electrolitice, infecției, etc)
- determinarea nivelului de amoniac seric din sânge arterial sau venos

La pacientul cu EH de grad înalt este necesară inserția unei sonde nasogastrice pentru administrarea medicației și a nutriției enterale. Aceasta se face cât mai precoce după realizarea hemostazei endoscopice în urma consultării cu medicul endoscopist.

Tratamentul specific al EH include strategii terapeutice bazate pe mecanismele fiziopatologice implicate în EH și anume reducerea nivelului seric de amoniac și blocada neurotransmițătorilor ^(10,14).

Cantitatea cea mai mare de amoniac este produsă la nivelul intestinului și acesta este detoxificat la nivelul ficatului sub formă de uree și la nivel muscular sub formă de glutamină. În cazul pacientului cirotic, ficatul nu este capabil să realizeze detoxifierea amoniacului sub formă de uree și 2 enzime devin importante în homeostazia amoniacului, respectiv glutamin sintetaza (exprimată predominant în ficat, mușchi și rinichi) și glutaminaza (exprimată predominant în intestin, ficat, rinichi). Astfel, reducerea producției de amoniac, prevenirea absorbției acestuia de la nivel intestinal precum și facilitarea activității glutamin sintetazei și a glutaminazei, reprezintă ținte terapeutice esențiale pentru a reduce nivelul seric de amoniac.

1. Reducerea nivelului seric de amoniac

Medicația care reduce producția și absorbția de amoniac la nivel intestinal reprezintă principala strategie de reducere a a nivelului seric de amoniac. Aceasta este reprezentată de *dizaharide non absorbabile* (lactuloză, lactilol), *antibiotice* (rifaximină, aminoglicozide, metronidazol), probiotice, purgative (polietilen glicol), preparate cu carbon microsferice

(AST-120). Dintre acestea, dizaharidele non-absorbabile și antibioticele non absorbabile sunt cele mai eficiente.

Dizaharidele non- absorbabile

Lactuloza și lactilolul sunt degradate de către bacteriile din colon la acizi organici care inhibă producerea de amoniac și acidificază lumenul intestinal. În acest mediu acid are loc conversia amoniului (NH₃) în amoniu (NH₄⁺), care este mai puțin absorbit în circulația portală. Acidifierea mediului colonic inhibă bacteriile coliforme amoniocogene și facilitează creșterea nivelului lactobacililor nonamonoogeni (efect prebiotic). În plus, lactuloza și lactilolul sunt laxative care reduc încărcătura bacteriană colonică^(3,8)

Lactuloza este recomandată de primă intenție pentru prevenirea și tratamentul EH episodice dar este utilă și pentru prevenția recurențelor de EH după primul episod^(3,15-17). În cazul EH precipitată de un episod de hemoragie din varice esofagiene, studiile au arătat că lactuloza și rifaximina determină ameliorarea semnificativă a statusului neurologic^(4,18).

Administrarea lactulozei la pacientul cu EH de grad înalt, se face pe sonda nasogastrică, în doză de 20-30 ml de sirop la fiecare 1-2 ore până apare primul scaun moale și apoi se modifică dozajul în funcție de tranzitul intestinal. Se pot administra 2-3 doze de /zi până la obținerea a 2-3 scaune/zi. Dacă nu este posibilă administrarea per os sau pe SNG se pot efectua clisme cu lactuloză (200 g/300 ml plus 700 ml apă caldă de 3-4 ori/zi)⁽¹⁹⁾

Reducerea dozelor se realizează în caz de diaree, crampe abdominale sau balonare. Trebuie acordată atenție atunci când se prescrie lactuloza, deoarece supradozajul poate determina distensie marcată gazoasă a intestinului, ileus, aspirație pulmonară, diaree severă, iritații severe ale zonei perianale, tulburări electrolitice și hipovolemie. Hipovolemia poate accentua fenomenele de EH.

Antibioticele per os

Neomicina și alte antibiotice, cum ar fi metronidazolul, vancomicina, chinolonele orale, au fost utilizate în trecut în tratamentul EH pentru efectul de scădere a concentrației de bacterii amoniocogene

în colon dar profilul redus de siguranță al acestora mai ales la administrarea pe termen lung și apariția altor agenți noi a limitat utilizarea acestora.

Neomicina per os este puțin absorbită dar la administrarea pe termen lung determină nefrotoxicitate și ototoxicitate. *Metronidazolul* poate avea efect neurotoxic, astfel poate determina encefalopatie în situația afectării hepatice și a disfuncției renale⁽²⁰⁾.

Rifaximina, un antibiotic non absorbabil, derivat al rifampicinei cu acțiune asupra germeilor aerobi și anaerobi din tractul gastrointestinal, este utilizat pentru prevenția episoadelor recurente de EH la pacientul cirotic, având un profil de siguranță superior la administrarea pe durată lungă comparativ cu alte antibiotice sistemice administrate per os^(3, 21-23). Rifaximina ameliorează statusul mental al pacientului, funcția neuromotorie și cogniția. Administrarea de Rifaximină reduce riscul de dezvoltare a EH la pacientul cu ciroza hepatică și hemoragie digestivă alături de lactuloză.^(4,23) Este util și în tratamentul episoadelor acute de EH la pacientul cu ciroza spitalizat⁽²⁴⁾. Doza recomandată este de 1100-1200 mg/zi.

Potențialele mecanisme de acțiune ale rifaximinei sunt: alterarea compoziției microbiotei intestinale în favoarea speciilor bacteriene benefice și modularea funcției acesteia cu reducerea producției și absorbției de amoniac, toxine și markeri de inflamație răspunzători de apariția EH⁽²⁴⁾.

Suport nutrițional și de micronutrienți

Nutriția este importantă pentru prevenirea EH, restricția proteică accentuează EH și sarcopenia. Administrarea unui aport proteic adecvat asigură prezervarea masei musculare, cunoscut fiind faptul că musculatura contribuind în mod esențial la detoxifierea amoniului la pacientul cirotic. Astfel este necesară asigurarea unui aport proteic de 1.2-1.5 g/kg/zi care se poate administra prin intermediul sondei nasogastrice⁽⁸⁾.

Aminoacizii esențiali cu catenă ramificată nu si-au dovedit eficiența în prevenția și tratamentul EH la pacientul cirotic dar se utilizează ca și suplimente nutriționale pentru ameliorarea funcției hepatice, stimularea sintezei de proteine

musculare și ameliorarea masei musculare și astfel ameliorarea calității vieții^(10,15).

Suplimentarea cu Zn este necesară deoarece acesta este cofactor în ciclul ureei și determină reducerea nivelului de amoniac seric cu ameliorarea EH⁽²¹⁾ Administrarea zincului determină ameliorarea testelor psihometrice la pacienții cu EH dar nu influențează rata recurenței episoadelor de EH⁽²⁶⁾.

Probioticele pot ameliora encefalopatia manifestă clinic, prin acțiune asupra microbiotei intestinale cu reducerea absorbției de amoniac dar datele clinice nu demonstrează superioritate acestora în raport cu lactuloza în tratamentul EH⁽²⁷⁾.

Strategii alternative de reducere a nivelului seric de amoniac

Ca și căi alternative pentru reducerea nivelului seric de amoniac sunt cele prin care este facilitată îndepărtarea amoniului sub formă de uree în ciclul ureei și sub formă de glutamină la nivel hepatic și al musculaturii scheletice. Aceste strategii de reducere a nivelului seric de amoniac sunt modalități alternative de tratament atunci când tratamentul convențional nu se poate aplica sau se pot asocia strategiilor principale de tratament

L-ornitin-L aspartate (LOLA) reprezintă un amestec de aminoacizi neesențiali care reduc nivelul de amoniac seric și ameliorează statusul mental al pacientului cirotic cu diferite grade de EH⁽²⁵⁾. LOLA sunt eficiente și în prevenția EH ca profilaxie primară și secundară atât sub formă orală (granule) cât și intravenoasă^(25,28). Cu toate acestea, LOLA nu si-au demonstrat superioritatea în prevenția și tratamentul EH în raport cu lactuloza sau rifaximina⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Mecanismele prin care LOLA contribuie la reducerea nivelului seric de amoniac sunt reprezentate de optimizarea căilor hepatice de îndepărtare a amoniului respectiv facilitarea ciclului ureei (L-ornitin este substrat al ureei) și sinteza de glutamină. LOLA facilitează sinteza de glutamină la nivelul musculaturii scheletice și astfel previne sarcopenia⁽²⁸⁾. LOLA are efect hepatoprotector cu reducerea nivelului transaminazelor și a bilirubinei

prin stimularea producției de glutatation și oxid nitric și ameliorarea microcirculației hepatice ⁽²⁸⁾.

LOLA i.v pot fi administrați ca alternativă sau adăugați altor medicații ce reduc nivelul de amoniac la pacienții care nu răspund la terapia convențională ⁽³⁾.

Doza de LOLA este de 20 g/zi i.v. pe durata a 3-7 zile sau în cazuri de comă hepatică se pot utiliza până la 40 g/zi. În cazul preparatelor orale se administrează plicuri ce conțin 3 g LOLA, 1-2 plicuri de 3 ori/zi.

2. Blocada neurotransmițătorilor

Modulatori ai receptorilor GABA

Antagoniștii situsurilor pentru benzodiazepine și neurosteroidi de la nivelul receptorilor GABA -A sunt evaluați ca posibile modalități de tratament a EH la pacientul cirotic care nu răspunde la terapia convențională

Flumazenilul, antagonist de benzodiazepine este util la pacientul cu EH manifestă clinic mai ales la pacienții care au primit benzodiazepine la endoscopie determinând ameliorare statusului mental dar efectul este de scurtă durată datorită timpului de înjumătățire scurt al acestuia ⁽¹²⁾. Flumazenilul inhibă substanțele GABA - ergice endogene ⁽³¹⁾.

3. Alte strategii terapeutice

Alte posibilități terapeutice pentru reducerea amoniacului plasmatic și care pot contribui la ameliorarea EH sunt reprezentate de tehnicile de epurare extrarenală de tipul hemodiafiltrare continuă veno-venoasă cu volum crescut de filtrare ^(7,32) sau tehnicile de dializa hepatică cu albumină (MARS- Molecular Adsorbent Recirculating System) ⁽⁷⁾. Aceste modalități de reducere a nivelului plasmatic al amoniacului sunt rezervate cazurilor de EH severă asociată ACLF ⁽⁷⁾. Transplantul hepatic reprezintă tratamentul definitiv al EH.

În concluzie, EH rămâne una din cele mai importante complicații ale cirozei hepatice, contribuind la creșterea morbidității și mortalității pacienților cirolici. Datele recente au permis ca fiziopatologia acestui sindrom să fie mult mai bine cunoscută și să stabilească ca ținte terapeutice amoniacul seric și inflamația.

Bibliografie:

- Olson JC. The gastrointestinal system in the critically ill cirrhotic patient. *Curr Opin Crit Care* 2020; 26:186–191.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46 ⁽³⁾: 922–938.
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715–55
- Sharma P, Agrawal, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: A randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 ⁽⁶⁾: 996–1003
- Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:739–747.
- Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5⁽²⁾:142–151.
- Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology. *Drugs* 2019;79 (Suppl 1): S17–S21.
- Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJS. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepat Med* 2018;10: 1–11.
- Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:437–447.
- Kumar G, Taneja A, Kandiah PA. Brain and the liver: cerebral edema, hepatic encephalopathy and beyond. În: Nanchal R, Subramanian R (eds). *Hepatic Critical Care Springer International Publishing AG* 2018: 83-103.
- Liotta EM, Kimberly WT. Cerebral edema and liver disease: classic perspectives and contemporary hypotheses on mechanism. *Neurosci Lett* 2020; 721: 134818.
- Goulenc C, Bernard B, Cadranet JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 361–372.
- Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014; 60:275–281.
- Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73: 1526-154.
- Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016; 64⁽³⁾: 717-735.
- Dhiman RK, Thumbaru KK, Verma N, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18⁽⁴⁾: 800-812.
- Glud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016⁽⁵⁾: CD003044
- Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Randomised controlled trial of lactulose versus rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. *Gut* 2015;64:1341–1342.
- MacDonald AJ, Olson J, Karvellas CJ. Critical care considerations in the management of acute-on-chronic liver failure *Curr Opin Crit Care* 2020; 26:171–179
- Hobbs K, Stern-Nezer S, Buckwalter MS, Fischbein N, Finley Caulfield A. Metronidazole-induced encephalopathy: not always a reversible situation. *Neurocrit Care.* 2015; 22⁽³⁾: 429–36.
- Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Glud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 123–32.
- Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1390–7.
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071–81
- Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (Suppl 1): 11–26.
- Butterworth RF. Beneficial effects of l-ornithine l-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis* 2020;35⁽¹⁾:75–81.
- Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, Villegas-López FA, Méndez-Sánchez N, Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J* 2013; 12:74.
- Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD008716.
- Butterworth RF. Ammonia removal by metabolic scavengers for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Drugs in R&D* 2021; 21:123–132.
- Higuera-de-la-Tijera F, Servín-Caamaño AI, Salas-Gordillo F, et al. Primary prophylaxis to prevent the development of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 10:3015891.
- Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Glud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012410.
- Als-Nielsen B, Glud LL, Glud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2:CD002798
- Slack AJ, Auzinger G, Willars C, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adult with liver disease. *Liver Int* 2014; 34:42–48.

Managementul pacienților cu insuficiență hepatică acută

Management of the patients with acute hepatic failure

Acute hepatic failure (ALF) is a rare disease with high mortality. The term is applied to describe patients who develop an acute episode of hepatic impairment that is characterized by an acute abnormal liver test, coagulopathy, and hepatic encephalopathy without underlying chronic liver disease. Due to the variety of etiology, management is complex and consists of supportive care, prevention, and management of complications and determination of prognosis and the need for liver support including liver transplantation.



As. Univ. Dr. Filip
Petruța Violeta

UMF „Carol Davila”,
MI și Gastroenterologie, Spitalul
Universitar de Urgență București

Insuficiența hepatică acută reprezintă o afecțiune rară, cu mortalitate crescută, care survine la pacienții fără o boală hepatică preexistentă. Este caracterizată printr-un episod acut de disfuncție hepatică, însoțită de alterarea funcției mentale (encefalopatie hepatică) și coagulopatie (INR \geq 1.5), cu un debut de mai puțin de 26 săptămâni. Deși managementul acestor pacienți s-a îmbunătățit de-a lungul timpului, morbiditatea și mortalitatea au rămas crescute (80-85%) mai ales la pacienții cu prognostic nefavorabil și fără beneficiul unui transplant hepatic în regim de urgență.

Termenul de insuficiență hepatică acută a fost pentru prima dată descris de către Trey și Davidson în anul 1970. În literatura de specialitate au fost descrise cazuri de insuficiență hepatică acută la pacienți care au fost diagnosticați cu boala Wilson, sindrom Budd-Chiari, hepatită autoimună și respectiv hepatită cu virus B transmisă vertical, toate cu un debut sub 26 săptămâni. Frecvent această patologie este confundată la pacienții alcoolici care prezintă episoade severe de hepatită alcoolică și care, de fapt au un episod de insuficiență hepatică cronică acutizată.

Insuficiența hepatică acută este subdivizată în funcție de timpul apariției ic-

terului și al encefalopatiei hepatice în 3 fenotipuri: hiperacută, acută și subacută.

Din punct de vedere epidemiologic, incidența insuficienței hepatice acute este raportată la aproximativ 10 cazuri la 1.000.00 de oameni/an în țările bine dezvoltate. La nivel global, etiologia este heterogenă, cauzele constând în intoxicația acută cu paracetamol sau cu alte medicamente (hepatita acută indusă medicamentos), dar și hepatita acută cu virus B. În Europa, etiologia este reprezentată în majoritatea cazurilor (până la 95%) de hepatitele acute virale (A, B sau E). Cauzele dezvoltării insuficienței hepatice acute sunt multiple și au fost sumarizate în tabel I.

Pacienții cu infecție COVID-19 dezvoltă leziuni hepatice în 14-53% din cazuri, ceea ce presupune un prognostic nefavorabil. Pacientul cu infecție COVID-19 formă severă este complex, necesită medicație farmacologică variată cu farmacologie diferită, ce duce la la riscul crescut de afectare hepatică și implicit la o mortalitate crescută.

Patogeneză

Mecanismul injuriei hepatice constă în moartea hepatocitelor și activarea sistemului imun inflamator (celulele Kupffer și monocitele circulante) cu producerea de cantități mari de mediatori inflamatori care o dată descărcați în sistemul circulator conduc la manifestările clinice din cadrul insuficienței hepatice acute. Răspunsul imun sistemic exagerat conduce la o predispoziție crescută pentru infecții, cu dezvoltarea de insuficiență multiplă de organ și deces.

Management

La prezentarea pacientului este vital să se determine etiologia și să fie excluse ciroza, hepatita alcoolică sau infiltrarea hepatică neoplazică. Determinarea etiologiei ghidează tratamentul și determină prognosticul. Dacă pacientul prezintă valori crescute ale INR (>1.5), encefalopatie hepatică sau alte complicații cu pro-

Tabel I. Cauze de insuficiență hepatică acută.

ETIOLOGIE	
Medicamente	Acetaminofen Anti-tuberculostatice, chimioterapia, statinele, AINS, carbamazepine, ecstasy
Toxine	Amanita phalloides, fosfor
Virală	Frecvent: Hepatita A, B, E, SARS-CoV-2 Mai puțin frecvent: cytomegalovirus, virus herpes simplex, virusul varicelo-zosterian, febra Dengue
Vasculară	Sindromul Budd-Chiari Hepatita ischemică
Sarcina	Pre-eclampsia cu ruptură hepatică, sindromul HELLP, ficatul gras de sarcină
Altele	Boala Wilson Hepatita autoimuna Limfoamele Neoplazia

gnostic nefavorabil necesită transfer de urgență într-o unitate de terapie intensivă și demararea procedurilor de transfer într-un centru terțiar de transplant hepatic. La admisia pacientului este necesară prelevarea de probe biologice care să evedențieze funcția hepatică, renală, metabolică, precum și amonemia arterială. De asemenea este necesară excluderea patologiei virale, toxice și autoimune prin markeri specifici. Managementul include monitorizarea funcțiilor vitale, statusului neurologic, screening-ul infecțios prin culturi seriate și radiografie pulmonară, ecografie abdominală, precum și tratamentul etiologic (N-acetil-cisteină la intoxicația acută cu paracetamol), profilaxia ulcerului de stres și evitarea medicamentelor nefro- și hepatotoxice. Nu se recomandă administrarea profilactică de antibioterapie.

Managementul gastrointestinal include menținerea aportului energetic al pacientului fie prin încurajarea aportului oral, fie enteral, acesta din urmă ducând la scăderea riscului translocației bacteriene și a sepsisului. În cazul nutriției enterale, este necesară monitorizarea amonemiei și întreruperea administrării de inhibitor de pompă de protoni (IPP). Administrarea de IPP are riscurile ascoierii pneumoniei de ventilator, dar și a infecției cu Clostridium difficile. Se evită menținerea sondei nazo-gastrice la pacienții cu alterarea funcției neurologice. Suplimentarea cu vitamina K și D, precum și minerale (zinc) este benefică la această categorie de pacienți.

Din punct de vedere **cardiovascular**, pacienții necesită reechilibrare volemică prin administrarea de soluții cristaloide, iar la pacienții critici cu hipotensiune se administrează și substanțe vasopresoare (noradrenalină). S-a demonstrat că administrarea de hidrocortizon nu reduce mortalitatea, dar poate reduce necesarul de agenți vasopresori. Pacienții cu hepatită ischemică necesită administrarea de agenți inotropi pozitivi. Este necesară monitorizarea atentă pentru a preveni supraîncărcarea volemică prin monitorizarea presiunii medii arteriale (cel puțin 60-65 mmHg), a volumului urinar (cel puțin 0.5ml/kgc/h), dar și a lactatului (≤ 2 mmol/L). De asemenea, pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă necesită tratament diuretic care ajută la îmbunătățirea funcției hepatice în contextul supraîncărcării volemice.

Managementul respirator include intubația oro-traheală de protecție la pacienții cu EH stadiile III-IV, cu evitarea hipo- sau hipercarbiei și fizioterapie regulată a toracelui pentru prevenția pneumoniei de ventilator.

Injuria renală acută (AKI) survine la 40-80% din pacienții cu IHA ceea ce duce la creșterea mortalității și prelungirea spitalizării. Aceasta survine frecvent la pacienții vârstnici, la intoxicația cu paracetamol și hipotensiune, și presupune creșterea riscului de infecție. Este vitală instituirea hemodializei la pacienții cu hiperamoniemie, supraîncărcare volemică, acidoză metabolică, hiponatremie și pentru reglarea temperaturii corporale. Datele din literatură susțin hemodializa continuă vs hemodializă discontinuă. Nu s-a ajuns la un consens în ceea ce privește anticoagularea din timpul hemodializei.

Encefalopatia hepatică. Managementul acesteia constă în corectarea tuturor factorilor precipitanți, cum sunt deshidratarea, infecțiile, diselectrolitemiile. De asemenea, trebuie evitată administrarea de medicamente sedative, excepție sedarea în contextul agitației psihomotorii și respectiv intubației oro-traheale. Este important ca pacientul să beneficieze de nutriție orală sau enterală. Administrarea de L-Ornitină-L-Aspartat nu are beneficiu asupra remiterii encefalopatiei hepatice sau supraviețuirii. Lactuloza poate fi administrată, dar se evită dozele crescute care pot genera distensie abdominală importantă.

Coagulopatia. Administrarea de plasma proaspătă congelată nu este indicată în absența prezenței de sângerare activă sau efectuarea de proceduri invazive, pentru corectarea valorilor INR. Se poate administra vitamina K deoarece unii pacienți pot prezenta deficit de vitamina K. Chiar dacă sângerarea survine, aceasta este limitată datorită cantităților mari de inhibitor-1 al activatorului de plasminogen. Nu sunt recomandate transfuziile de concentrat trombocitar dacă pacientul prezintă trombocitopenie severă în absența sângerării active.

Descoperirea de sisteme artificiale sau bioartificiale care să îmbunătățească funcția hepatică a dus la creșterea speranței de viață a acestor pacienți. Astfel sistemele care folosesc schimbul de plasmă au la bază modularea disfuncției imune, și instituite devreme scad necesarul de transplant hepatic.

Alte sisteme de filtrare extracorporeală cu rol suportiv hepatic sunt reprezentate de sistemele de hemofiltrare, sistemele adsorbante de molecule recirculante (MARS), precum și sistemele biotificiale de suport hepatic care au rolul de a temporiza efectuarea transplantului hepatic.

Transplantul hepatic reprezintă singurul tratament definitiv pentru pacienții cu insuficiență hepatică acută. Acesta trebuie efectuat de către o echipă cu experiență, conform criteriilor Clichy sau King's College. Prezența leziunilor cerebrale ireversibile reprezintă o contraindicație pentru efectuarea transplantului hepatic.

Deși tehnicile de îngrijire ale acestor pacienți s-au îmbunătățit de-a lungul timpului, supraviețuirea pe termen lung nu a crescut. Majoritatea deceselor pacienților transplantați are loc în primele 3 luni post-transplant secundar infecțiilor.

Bibliografie

1. F.S. Cardoso et al. Acute liver failure: An up-to-date approach. *Journal of Critical Care*. 2017;39:25-30.
2. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*. 1970;3:282-98. PMID: 4908702.
3. EASL. Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017; 66:1047-1081.
4. F.S. Cardoso et al. Variation in the Care of Acute Liver Failure: A Survey of Intensive Care Professionals. *GE Port J Gastroenterol*. 2021. <https://doi.org/10.1159/000516672>.
5. R.T. Stravitz et al. Bleeding Complications in Acute Liver Failure. *Hepatology*. 2018; 67 (5): 1931-1942.
6. S.M. Chavez et al. Acute liver failure due to herpes simplex virus: diagnostic clues and potential role of plasmapheresis. *Medicine*. 2021; 100:35.
7. S. Busani et al. Two Fatal Cases of Acute Liver Failure Due to HSV-1 Infection in COVID-19 Patients Following Immunomodulatory Therapies. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(1):e252-5.
8. E.R. Ramos Figueira et al. Creatinine-lactate score predicts mortality in non-acetaminophen-induced acute liver failure in patients listed for liver transplantation. *BMC Gastroenterol* (2021) 21:252 <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01830-5>.
9. M. R. Kappus. Acute Hepatic Failure and Nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2020;35:30-35
10. D. Tomescu et al. Haemoadsorption by CytoSorb® in patients with acute liver failure: A case series. *The International Journal of Artificial Organs*. 2021; 44(8): 560-564.
11. R. Kumar et al. Liver transplantation in acute liver failure: Dilemmas and challenges. *World J Transplant*. 2021; 11(6): 187-202.

Injuria hepatică asociată infecției cu virusul SARS-CoV-2 - actualități în tratament și management clinic

hepatic injury associated with SARS-CoV-2 virus infection - clinical treatment and management news

From the initial report of COVID-19 pneumonia, SARS-CoV-2 infection has been responsible for the death of over 5.7 million people worldwide. Coronaviruses represent a virulent class of pathogens which have affected in the past mammals and avian species. The pathogenesis of SARS-CoV-2 is complex, and includes the involvement of renin-angiotensin aldosterone system, and ACE-2 receptor expression. Clinical and paraclinical data from recent studies regarding SARS-CoV-2 related liver injury reported the association between the severity of COVID-19 and the severity of liver injury, the latter being a major cause of death associated with COVID-19, especially in the presence of acute liver failure. Early detection and routine examination of abnormal liver tests should be imposed in disease protocol, leading to a better management of this viral agent. Although hepatoprotective drugs have not been proven effective in mild liver injury cases, agent selection and combination of therapeutic schemes should be imposed in moderate to severe cases or most important in the presence of acute liver failure. Early prevention and treatment of COVID-19 associated liver injury has encountered a number of research obstacles but the development of breakthrough therapies with dual role (antiviral and to address the liver injury) will have impact on the current management.



Asist. Univ.
Dr. Roman Adina

Medic specialist Gastro.,
Sp. Clinic Jud. Mureș, UMF,
Științe și Tehnologie "George
Emil Palade" Târgu Mureș

Din momentul raportării inițiale a pneumoniei COVID-19, infecția cu virusul SARS-CoV-2 a fost direct răspunzătoare pentru decesele a peste 5,7 milioane de oameni la nivel mondial, reprezentând astfel un risc major de sănătate publică prin severitatea complicațiilor asociate.^[1] Principalul organ țintă este bineînțeles plămânul și întregul sistem respirator, cu simptomatologie clinică variată care include febra, astenia, fatigabilitatea și tusea seacă.^[2]

Studiile au indicat că infecția SARS-CoV-2 poate cauza o afectare multiorganică, incluzând într-un procent semnificativ și injuria hepatică. Injuria hepatică este mai frecventă la pacienții cu afectare hepatică pre-existentă (patologii precum ciroza hepatică multifactorială, hepatitele cronice virale, hepatitele autoimune, trombozele în sistemul venos port sau boala metastatică hepatică) dar a fost raportată în incidență crescută și la pacienții fără afectare hepatică

pre-existentă. Durata și severitatea injuriei hepatice a fost direct corelată cu medicația specifică pe de o parte, dar și cu severitatea infecției SARS-CoV-2 sau prezența altor comorbidități.^[3,4]

Patogeneza infecției SARS-CoV-2

Coronavirusurile reprezintă o clasă virulentă de patogeni care au afectat pe parcursul evoluției speciile de mamifere și aviare. În trecut, au fost identificate șase tipuri de specii virale distribuite la nivel global precum coronavirusul human OC43, coronavirusul uman HKU1, coronavirusul uman 229E, coronavirusul uman NL63, coronavirusul cu sindrom respirator sever acut (SARS-CoV) și coronavirusul cu sindrom respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV).^[5]

Din punct de vedere al replicării virale, primul și cel mai esențial pas este recunoașterea celulei gazdă. Studiile efectuate în timpul pandemiei SARS-CoV au pus în evidență interacțiunile cheie dintre proteina spike (S) și enzima 2 de conversie a angiotensinei (ACE-2). Studiile de infecțiozitate ale SARS-CoV-2, bazate pe predecesorul său, au indicat afectarea primordiale a celulelor posesoare de receptor ACE-2. Inițial,

replicarea virală a fost bazată pe fenomenul de autofagie dependentă de proteine precum ATG5 sau ATG7.^[6,7]

Studiile mai recente au subliniat importanța mutațiilor induse de SARS-CoV-2 asupra proteinei NSP6, care au condus la formarea de autofagozomi prin inhibarea fuziunii fagozom-lizozom. În momentul în care proteinele necesare replicării virale suferă procesul de translație și replicare, virionul se localizează la nivelul aparatului Golgi, anterior eliberării celulare.^[8,9]

Sistemul renină-angiotensină aldosteron (SRAA) este responsabil pentru inducerea unei cascade coordonate de regulare a funcțiilor cardiovasculare și renale, iar ACE-2 este direct asociat cu regularea locală a SRAA, prin conversia angiotensinei II în peptide vasodilatatoare și anti-trofice. Deoarece expresia receptorului ACE-2 este vitală pentru tropismul viral, a fost stabilită legătura directă cu simptomatologia multiorganică pulmonară, cardiovasculară, renală, a tractului respirator superior și hepatică.^[10]

Din punct de vedere al imunității adaptative, clearance-ul imun al SARS-CoV-2 se bazează în special pe activitatea celulelor de tip Th1 via secrețiilor extensive de IL-2, IL-10, IFN-gamma, respectiv TNF-Alpha/Beta. Acest mediu de citokine activează macrofagele și cauzează proliferare citoto-



ZirComBi

Favorizează și susține
echilibrarea microbiotei intestinale!

Supliment alimentar pe bază de *Bifidobacterium longum* BB536* (4 miliarde per plic), *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (1 miliard per plic) și vitamina B6 (clorhidrat de piridoxină, 1,4 mg*).

*100% valoare nutritivă de referință.



Zir-FOS®

Pentru reechilibrarea
microbiotei intestinale

Supliment alimentar pe bază de *Bifidobacterium longum* BB536* (5 miliarde per plic), fructo-oligozaharid Actilight și complex de vitamine B* (B1=1,1 mg; B2=1,4 mg; B6=1,4 mg; B12=2,5 µg).

*100% valoare nutritivă de referință.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. ZirComBi și Zir-FOS sunt un suplimente alimentare. Citiți cu atenție prospectele și informațiile de pe ambalaje. Suplimentele alimentare nu înlocuiesc o dietă variată și echilibrată și un stil de viață sănătos. A nu se depăși doza recomandată pentru consumul zilnic. A nu se lăsa la îndemâna copiilor. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată sau reclamație cu privire la aceste produse la adresa de e-mail: contact@addenda.ro.

Alfasigma România S.R.L.
str. Cluceru Udricani, nr. 18, parter și etaj 1, sector 3, București
tel.: 031.805.35.26, 031.805.35.27; fax: 031.805.35.28
e-mail: info.ro@alfasigma.com

ALFASIGMA 

Grupul de patologii hepatice	Cauze hepatice/primare de injurie hepatică acută (Transplantul hepatic poate fi o opțiune terapeutică)	Cauze extrahepatice/insuficiență hepatică secundară, sau insuficiență hepatică acută suprapusă unei patologii hepatice preexistente (Transplantul hepatic nu este o opțiune terapeutică)
Insuficiență hepatică acută	Toxic medicamentoasă Hepatitis virală acută Insuficiența hepatică acută indusă de toxine Sindromul Budd-Chiari Autoimună Asociată sarcinii	Hepatitis ischemică Boli sistemice: Sindroame hemofagocitice Sindroame metabolice Boli infiltrative Limfom Infecții (ex. malarie)
Boală hepatică preexistentă manifestată ca un fenotip al insuficienței hepatice acute	Prezentare clinică fulminantă a bolii Wilson Boală hepatică autoimună Budd-Chiari Reactivare HBV	Rezecție hepatică pentru cancer primar sau secundar hepatic Hepatitis alcoolică

xică a limfocitelor T, inițiind clearance-ul patogenic. Răspunsul de tip umoral limitează astfel infecțiile ulterioare prin neutralizarea anticorpilor.^[11]

La pacienții care au prezentat încărcătură virală crescută, a fost demonstrată evaziunea virală a sistemului răspuns imun, care a condus la o creștere a producției de citokine și a unui răspuns tardiv CD4+/CD8+, care determină inflamația patogenică cunoscută sub numele de “furtună citokinică”^[12]

Patogeneza injuriei hepatice asociate virusului SARS-CoV-2

Datele clinice și paraclinice precum și studiile efectuate până în prezent referitoare la injuria hepatică asociată virusului SARS-CoV-2, au pornit de la premisa diagnostică de asociere dintre severitatea COVID-19 și severitatea injuriei hepatice, injuria hepatică fiind în prezent o cauză majoră de deces COVID-19, în special în prezența insuficienței hepatice acute.^[13]

Cei mai comuni indicatori ai disfuncției hepatice la pacienții COVID-19 au fost nivelul transaminazelor serice, al bilirubinei și a albuminei serice. În studii de cohortă multicentrice, niveluri crescute ale alaninaminotransferazei serice (ALT) au fost raportate în aproape 40% din pacienții critici COVID-19, iar asocierea dintre nivelul ALT și prezența răspunsului inflamator sistemic evidențiat prin niveluri crescute ale valorilor IL-2, IL-7, IL-10, TNF-alpha a fost semnificativ statistică.^[14]

Printre manifestările clinice asociate disfuncției hepatice, în special la pacienții aflați în perioada de recuperare post infecție SARS-CoV-2 a fost raportată hiperpigmentarea tegumentară. Această hiperpigmentare, raportată inițial în studiile

efectuate pe cohorte de pacienți din China, a fost asociată mecanismelor consecutive disfuncției hepatice prin hipofuncția sistemului adrenal cu creșterea secundară a secreției de melanină, creșterea nivelului de estrogen seric care stimulează conversia tirozinei în melanină și creșterea secundară a nivelului de fier seric.^[15]

Printre mecanismele patogenetice asociate injuriei hepatice se numără toxicitatea virală directă, lipsa controlului asupra “furtunii de citokine”, toxicitatea indusă medicamentos în urma administrării tratamentului antiviral specific. De asemenea, grupurile populaționale la risc includ pacienții cu ciroză hepatică, hepatitis cronică virală B, transplantul hepatic, iar managementul clinic al pacienților COVID-19 poate fi considerat de asemenea o posibilă sursă etiopatogenică (oxigenoterapia, hemofiltrarea).^[16]

Metode curente de diagnostic și diagnostic diferențial în injuria hepatică asociată SARS-CoV-2

În diagnosticul etiologic al injuriei hepatice, în special în cazurile în care injuria hepatică este predominantă comparativ cu evoluția clinică, sau ca și prim pas în efectuarea diagnosticului diferențial, efectuarea puncției biopsie hepatice a fost imperios necesară.

Studiile anatomopatologice efectuate pe o serie de autopsii la pacienții COVID-19 cu injurie hepatică asociată au relevat modificări structurale precum necroză centrolobulară, asociată injuriei hipoxice, dar și detecția ARN-SARS-CoV-2 în parenchimul hepatic. Analiza histologică amănunțită au indicat că prezența apoptozei, a mitozelor celulare și a infiltratelor inflamatorii de tip mixt în zona periportală asociată

injuriei ductulare hepatice au fost tipice. De asemenea, au fost raportate cazuri cu insuficiență hepatică rapid progresivă cu prezența hepatitei panacinare, necroza zonei 3 portale și hemofagocitozei focale asociate direct infecției virale SARS-CoV-2 la momentul puncției biopsiei hepatice.^[17,18]

Asocierea COVID-19 cu injuria hepatică a devenit astfel o problemă clinică de mare importanță în managementul infecției SARS-CoV-2. Detecția și tratamentul precoce al injuriei hepatice s-au dovedit importante în managementul acestui agent viral.

Examinarea de rutină și precoce a probelor serice incluzând probele hepatice, testarea markerilor virali comuni, a factorilor inflamatori (precum IL-6, Proteina C reactivă, procalcitonina) sau a factorilor de coagulare sau sângerare s-a impus în protocoalele de management și tratament COVID-19.^[19,20]

În cazul în care la pacienții COVID-19 a fost documentată absența anormalităților probelor hepatice anterior internării, iar aceste modificări apar gradual în timpul tratamentului administrat, injuria hepatică toxic-medicamentoasă trebuie avută în vedere ca factor etiologic principal. Diagnosticul injuriei hepatice toxic-medicamentose trebuie să combine date anamnestice pentru excluderea altor posibile patologii hepatice pre-existente, și o evaluare atentă de cauzalitate. Dacă această relație este pusă în evidență, se va lua în considerare reducerea dozelor sau discontinuarea terapiei.^[21]

În vederea reducerii impactului injuriei hepatice la pacienții critici COVID-19, cu diferite grade de hipoxemie, este demonstrat beneficiul administrării terapiei cu oxigen pentru a preveni hepatita hipoxică. Astfel, la pacienții cu hipoxie, hipoxemia poate fi corectată prin administrarea de oxigen 5-6 L/min, prin ventilație mecanică, controlul căilor aeriene sau oxigenare membranară extracorporeală, iar la pacienții cu insuficiență circulatorie, drogurile vasoactive pot fi folosite ca și suport al resuscitării hidrice și pentru îmbunătățirea perfuziei tisulare.^[22]

În lipsa acestor complicații amenințătoare de viață la pacienții cu forme ușoare sau moderate de boală, screening-ul precoce al disfuncției hepatice, aplicat anterior și pacienților nediagnosticsați COVID-19 trebuie inițiat, rezultatele acestui screening influențând prognosticul pacientului. Astfel ghidul european al asociației EASL (European Association of the Study of Liver) și protocolul de diagnostic diferențial al cauzelor secundare de injurie hepatică acu-

Testarea imunologică pentru afecțiunile tractului gastrointestinal

SENTIFIT® 270



SENTIFOB®



Sisteme automate special proiectate pentru testarea cantitativă, imunoturbidimetrică, din materii fecale



- Excluderea bolilor inflamatorii intestinale

CALia Gold
Calprotectină

Măsurarea calprotectinei din materii fecale



- Screeningul pacienților asimptomatici pentru cancerul colorectal
- Testarea pacienților simptomatici cu suspiciune de hemoragie digestivă

FOB Gold
Hemoragii oculte în fecale

Măsurarea hemoglobinei umane din materii fecale

Outstanding experiences

Outstanding technology

tă va trebui urmărit precoce și la pacienții diagnosticați SARS-CoV-2. [23]

Figura 1. Cauze primare și secundare de injurie hepatică acută și evaluarea necesarului de transplant - adaptat după ghidul de practică clinică al asociației EASL [23]

Managementul actual terapeutic al injuriei hepatice asociate SARS-CoV-2

Utilizarea medicamentelor cu acțiune hepatoprotectoare nu a fost asociată cu o îmbunătățire a prognosticului pacienților COVID-19 în studiile retrospective efectuate, iar pacienții cu anormalitate a probelor hepatice ușoară nu necesită în general administrarea de medicamente hepatoprotectoare. [24]

Pentru pacienții cu injurie hepatică acută, monitorizarea trebuie să fie efectuată îndeaproape, iar selecția medicației hepatoprotectoare poate include chiar și 2 preparate disponibile. Pentru suplimentarea protecției hepatice, dar cu o disponibilitate poate mai redusă pe teritoriul României, se pot utiliza medicamente hepatoprotective anti-oxidante și de detoxifiere hepatică precum glutatoniul redus, acidul glycyrrhizinat, injecțiile cu izoglycyrrhizinat de magneziu, medicamente de protecție a celulei membranare hepatice precum silibinina și bicycolul, dar și medicamentele colinergice de tipul acidului ursodeoxicolic sau S-adenozilmetionină. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică acută, se recomandă tratamentul etiologic, simptomatic și suportiv, conform recomandărilor ghidurilor in vigoare. [25]

În cazul apariției efectelor secundare administrării terapiei antivirale specifice COVID-19, incluzând injuria hepatică, medicația ar trebui discontinuată, iar ca și alternativă terapeutică s-a recomandat inițial administrarea de plasmă umană convalescentă cu efect direct antiviral. Datorită datelor limitate în literatură referitor la efectul asupra injuriei hepatice, recomandarea ulterioară a inclus administrarea de anticorpi monoclonali terapeutici, cu efect dual, atât asupra infecției SARS-CoV-2 cât și asupra injuriei hepatice indusă medicamentos. [26]

Concluzii

Prevenția și tratamentul injuriei hepatice asociate COVID-19 a întâlnit diverse obstacole precum lipsa unei definiții clare

a acestei subclase de patologii, date clinice referitoare la etiologia și mecanismul clar al acestei injurii și lipsa unor metode de tratament cu eficiență crescută.

Astfel dezvoltarea și utilizarea de noi terapii, în special a celor bazate pe anticorpi monoclonali, pot reprezenta un punct de interes al cercetării științifice, cu impact asupra management-ului injuriei hepatice asociate SARS-CoV-2.

Referințe

1. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Cai Y, Ye L-P, Song Y-Q, Mao X-L, Wang L, Jiang Y-Z, et al. Liver injury in COVID-19: Detection, pathogenesis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 14;27(22):3022–36.
3. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19;368:m606.
4. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428–30.
5. The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding | eLife [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://elifesciences.org/articles/51230>
6. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
7. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
8. Cottam EM, Maier HJ, Manifava M, Vaux LC, Chandra-Schoenfelder P, Gerner W, et al. Coronavirus nsp6 proteins generate autophagosomes from the endoplasmic reticulum via an omegasome intermediate. *Autophagy*. 2011 Nov;7(11):1335–47.
9. A Defective Viral Particle Approach to COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8774189/>
10. Wiese OJ, Allwood BW, Zemlin AE. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): A spark that sets the forest alight? *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110231.
11. Chaple AR, Vispute MM, Mahajan S, Mushtaq S, Muthuchelvan D, Ramakrishnan MA, et al. Relational interaction between T-lymphocytes and SARS-CoV-2: A review. *Acta Virol*. 2021;65(2):107–14.
12. . Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379121002044>
13. Wang G, Luo FM, Liu D, Liu JS, Wang Y, Chen H, et al. Differences in the clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients in the epicenter and peripheral areas of the pandemic from China: a retrospective, large-sample, comparative analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Feb 24;21(1):206.
14. Yu D, Du Q, Yan S, Guo X-G, He Y, Zhu G, et al. Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management. *Virology Journal*. 2021 Iunie;18(1):121.
15. Anirvan P, Narain S, Hajizadeh N, Aloor FZ, Singh SP, Satapathy SK. Cytokine-induced liver injury in coronavirus disease-2019 (COVID-19): untangling the knots. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 1;33(15 Suppl 1):e42–9.
16. Chu H, Peng L, Hu L, Zhu Y, Zhao J, Su H, et al. Liver Histopathological Analysis of 24 Postmortem Findings of Patients With COVID-19 in China. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 3];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.749318>
17. Mohammed SA, Eid KM, Anyiam FE, Wadaaallah H, Muhamed MAM, Morsi MH, et al. Liver injury with COVID-19: laboratory and histopathological outcome—systematic review and meta-analysis. *Egyptian Liver Journal*. 2022 Ianuarie;12(1):9.
18. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2021 Jan 1;82(1):159–98.
19. Liver & kidney function indexes in COVID 19 patients | IDR [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.dovepress.com/abnormal-indexes-of-liver-and-kidney-injury-markers-predict-severity-i-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>
20. Pazgan-Simon M, Serafińska S, Kukla M, Kucharska M, Zuwała-Jagiełło J, Buczyńska I, et al. Liver Injury in Patients with COVID-19 without Underlying Liver Disease. *J Clin Med*. 2022 Jan 8;11(2):308.
21. Ohta Y, Nishida K, Sasaki E, Kongo M, Ishiguro I. Attenuation of disrupted hepatic active oxygen metabolism with the recovery of acute liver injury in rats intoxicated with carbon tetrachloride. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1997 Feb 1;95(2):191–207.
22. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017 May;66(5):1047–81.
23. The risks of liver injury in COVID-19 patients and pharmacological management to reduce or prevent the damage induced | Egyptian Liver Journal | Full Text [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://eglj.springeropen.com/articles/10.1186/s43066-021-00082-y>
24. Mechanism of drug-induced liver injury and hepatoprotective effects of natural drugs | Chinese Medicine | Full Text [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13020-021-00543-x>
25. Strategy for the control of drug-induced liver injury due to investigational treatments/drugs for COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v27/i48/8370.htm>

41

Al -lea

CONGRES NAȚIONAL
DE GASTROENTEROLOGIE,
HEPATOLOGIE
ȘI ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ



GASTRO 2022

Ediție Hibrid

În limita locurilor
disponibile respectând
restricțiile în vigoare

30 iunie - 2 iulie

Hotel Crowne Plaza București



www.congres-gastro.ro
info@congres-gastro.ro
tel.: 0724 056 526

srgh
1958

SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE GASTROENTEROLOGIE
ȘI HEPATOLOGIE



Pancreatita acută – o formă rară de prezentare a limfomului Burkitt

Acute pancreatitis – a rare form of presentation of Burkitt lymphoma

Abstract: Pancreatita acută este cel mai frecvent determinată de litiiza biliară și consumul de băuturi alcoolice. Prezentarea ca formă de pancreatită acută a unei tinere de 34 de ani la care examenul imagistic a identificat prezența a multiple formațiuni nodulare diseminate la nivelul mai multor organe s-a dovedit a fi o formă rară de debut a unui limfom Burkitt.



**Dr. Loredana
Gabriela Goran**

Medic specialist
Gastroenterologie, Asistent
Universitar „UMF Carol Davila”,
Doctor în Științe Medicale

Acute pancreatitis is most commonly caused by gallstones and alcohol consumption. The presentation as a form of acute pancreatitis of a 34-year-old woman in whom the imaging examinations identified the presence of multiple nodular formations disseminated at the level of several organs proved to be a rare form of onset of a Burkitt's lymphoma.

Introducere

Incidența pancreatitei acute în țările europene variază de la 4.6 – 100 cazuri la 100.000 de locuitori, consumul de băuturi alcoolice și litiiza biliară fiind printre cele mai frecvente cauze de pancreatită acută [1]. Deși mulți alți factori au fost incriminați ca fiind implicați în etiologia pancreatitei acute, se pare că mecanismul procesului inflamator la nivel pancreatic este același [2]. În ciuda progreselor terapeutice din ultimii ani, formele severe de pancreatită acută sunt asociate cu o mortalitate crescută [3].

Prezentarea cazului

O pacientă în vârstă de 34 de ani, fără antecedente personale patologice, se prezintă în clinica noastră pentru dureri abdominale difuze, greață, vărsături alimentare și alterarea progresivă a stării generale. Examenul obiectiv a evidențiat subfebrilitate, tegumente și mucoase pa-

lide, abdomen sensibil la palpare în epigastru, hepatomegalie și splenomegalie, fără a se identifica adenopatii superficiale palpabile. Analizele de laborator au arătat anemie moderată normocromă normocitară (Hb = 8,4 g/dL), trombocitopenie (124.000/mm³), lipaza și amilaza serică mult crescute (> 3 x LSN), citoliză hepatică și coleastăză hepatică, LDH crescut (1357U/L), hiperuricemie, sindrom inflamator, markeri virali (AgHBs și Ac anti VHC) negativi.

Ecografia abdominală a identificat hepatomegalie importantă, cu ecostructură neomogenă prin prezența unor multiple imagini nodulare, hipoecogene, unele cu halou periferic (Figura 1), pancreas neomogen predominant la nivel cefalic, cu contur imprecis delimitat, lamă de lichid de ascită perihepatic, interileale și periuterin; de asemenea, la nivelul fosei iliace stângi s-a identificat o imagine neomogenă cu diametrul de 59,5/33 mm. Colecistul, calea biliară principală și căile biliare intrahepatice au fost fără modificări patologice.

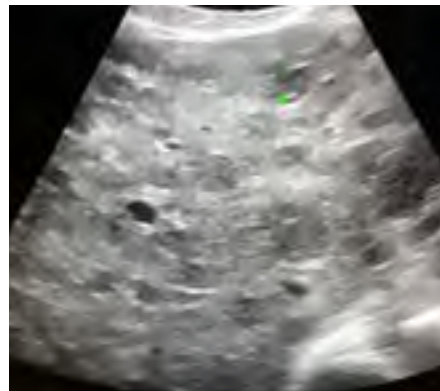


Figura 1 – Ultrasonografie abdominală – multiple imagini nodulare, hipoecogene

Tomografia computerizată abdominală cu substanță de contrast descrie

modificări inflamatorii la nivel pancreatic și confirmă prezența nodulilor hipodensi diseminați la nivel hepatic, precum și prezența a mai multor noduli la nivel uterin și a unui chist la nivelul ovarului stâng.

Rezonanța magnetică nucleară abdomino-pelvină identifică numeroase formațiuni hipovascularizate, cu restricție de difuzie și aspect de determinări secundare la nivel hepatic, pancreatic, renal, gastric și la nivelul măduvei oase (Figura 2).



Figura 2 – Rezonanță magnetică nucleară – formațiuni multiple la nivel hepatic, pancreatic, renal și uterin

Se efectuează endoscopie digestivă superioară care arată prezența a mai multor formațiuni polipoide la nivelul antrului gastric, bulbului duodenal și duodenului din care s-au prelevat biopsii (Figura 3).

Examenul histopatologic al biopsiilor prelevate din formațiunile polipoide de la nivel gastric și duodenal au identificat un aspect compatibil cu limfom malign non-Hodgkin difuz, iar examenul imunohistochimic a stabilit diagnosticul de limfom Burkitt, diagnostic confirmat și de biopsia hepatică efectuată ulterior. S-a



Figura 3 – Endoscopie digestivă superioară – formațiuni polipoide la nivel duodenal

inițiat chimioterapie conform protocoalelor terapeutice în vigoare, evoluția pacientei fiind una favorabilă.

Discuții

Prezentarea clinică a unui limfom Burkitt ca tablou de pancreatită acută este foarte rară, în literatură fiind descrise câteva cazuri la adulți și mai multe cazuri la populația pediatrică. La copii au fost descrise 15 cazuri de limfom Burkitt care au avut ca debut o formă de pancreatită acută,

dintre care 14 cazuri erau la primul diagnostic și 1 caz a fost în contextul recăderii bolii [4]. Am identificat în literatură un caz asemănător cu cel prezentat mai sus, fiind vorba de un pacient de 9 ani diagnosticat cu pancreatită acută, dar care prezenta formațiuni nodulare diseminate la nivelul mai multor organe și la care diagnosticul de limfom Burkitt a fost stabilit în urma biopsiilor prelevate de la nivel gastric [5]. De asemenea, a mai fost descris un caz de pancreatită acută ca formă de prezentare a limfomului Burkitt la un pacient la care diagnosticul a fost stabilit post-mortem [6].

Concluzii

Limfomul Burkitt afectează multiple organe și sisteme, dar forma de prezentare clinică ca tablou de pancreatită acută este extrem de rară și poate ar trebui luat în considerare ca diagnostic diferențial al pancreatitei acute, mai ales la populația pediatrică.

Bibliografie

1. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017.
2. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009.
3. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2020.
4. Lee ACW, Li CH. Burkitt Lymphoma Presenting as Acute Pancreatitis: Report of 3 Cases and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;
5. G. V, E. F, G. M, V. D, F. R. D, M. G. M, et al. A burkitt lymphoma case mimicking acute pancreatitis in a 9-year old child. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;
6. Bacchi LM, Ucella I, Amancio TT, Gonçalves M de C, Palhares RB, Siqueira SAC. Burkitt lymphoma mimicking acute pancreatitis. *Autops Case Reports*. 2012;

41st AL ANUL CONGRES NAȚIONAL DE GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE ȘI ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ

GASTRO 2022

Ediție Hibrid în limita locurilor disponibile respectând restricțiile în vigoare

30 iunie - 2 iulie

Hotel Crowne Plaza București

www.congresgastro.ro
info@congresgastro.ro
tel: 0734 952 576

srgh

THE XIth NATIONAL CONGRESS OF COLOPROCTOLOGY

ORGANIZED BY ROMANIAN SOCIETY OF COLOPROCTOLOGY **RSACP**

WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

17th - 19th March 2022, Bucharest, ROMANIA, Crowne Plaza Hotel

SAVE THE DATE **HIBRID**

President: Prof. Cristian Georghe MD PhD FRCS

SCIENTIFIC SECRETARY TEAM: Victor Tomulescu MD PhD, Secretary of RSC, Dan Cioculescu MD PhD, Prof. Roger Dumitru MD PhD

Main topics:

- colorectal cancer
- rectal cancer
- polyps and polypoidosis
- perianal pathology
- non-specific inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative hemorrhagic rectocolitis)
- functional colonic and pelvic floor pathology

www.coloproctologiecongres.ro 0724 056 526 coloproctologie@gmail.com

Actualități etiopatogenice, diagnostice și terapeutice ale sindromului disfagic esofagian

Etiopathogenic, diagnostic and therapeutic new approaches of esophageal dysphagic syndrome

From the multitude of causes generating dysphagia, with adreability in the ENT speciality, we choose to present some new information about postcaustic stenosis and esophageal cancer. The new concept of functional dilation by using the dynamic stent is the valid option in the treatment of postcaustic esophageal stenosis as a mean of avoiding surgery, much more aggressive.

**Prof. univ. Dr. Elena Ioniță,
Dr. Ioniță Iulică,
Dr. Gheorghe Eduard – Andrei**

Spitalul Județean de Urgență Craiova

Esofagul, organ musculo-membranos de tranzit al bolului alimentar, situat în fața corpilor vertebrali (C6-T10,11), traversează regiunile cervicală, toracală și abdominală.

Cunoscută ca faza a treia a deglutiției, traversarea bolului alimentar de-a lungul esofagului poate fi perturbată în următoarele circumstanțe:

- Cauze intrinseci:

- prezența corpilor străini;
- procese inflamatorii și sechele cicatriciale (stricturile postchirurgicale și postiradiere, stricturile cicatriciale postcaustice, sindromul Plummer-Vinson);
- tumori esofagiene - aproape întotdeauna maligne;
- modificări anatomice (compresiuni extrinseci, membrane conjunctive, diverticuli);
- tulburări motorii (spasmul esofagian difuz, cardiospasmul sau acalazia).

- Cauze extrinseci:

- adenopatii cervicale, mediastinale
- cancer de trahee, glandă tiroidă
- anomalii congenitale (fistula traheo-esofagiană, disfagia lusoria/obstrucția esofagului prin anomalia vasculară a arterei subclaviculare drepte, calazia/relaxare cardio-esofagiană),

d. conectivite sistemice (sclerodermia și dermatomiozita).

Simptomatologia este reprezentată de greutatea la deglutiție.

Din multitudinea de cauze generatoare de disfagie, cu adresabilitate în specialitatea ORL, am ales, prezentarea de actualități pentru stenozele esofagiene postcaustice și cancerul esofagian.

Stenozele esofagiene postcaustice

În literatura de specialitate, tratamentul conservator nonchirurgical endoscopic al stenozelelor esofagiene benigne postcaustice consistă în dilatații cu bujii Savary sau prin balon și asamblarea unei proteze endoesofagiene (stent), cu scopul restabilirii lumenului esofagian.

O trecere în revistă a literaturii disponibile privind dilatațiile endoscopice ale stricturilor esofagiene, cu o atenție deosebită asupra posibilelor complicații și conversiei chirurgicale, se impune.

Dilatatoarele cu diametru fix, cu împingere, sunt cele mai riscante pentru exercitarea unei forțe longitudinale, spre deosebire de cele ale balonului, care exercită o forță radială la momentul expansiunii.

Comparativ, ca eficacitate a acestor două tehnici, dilatatoarele cu balon sunt mai eficiente și mai puțin traumatice întrucât asigură o forță radială uniformă. Deloc de neglijat, dilatarea balonului se realizează sub viziune directă.

Dezavantajul este că un balon este de unică folosință, de aceea este mult mai scump.

Dacă luăm în considerare numărul de dilatații pe pacient, numărul mediu al dilatațiilor cu dilatatoare cu diametru fix $A = \pi r^2$ (bujii Savary-Gilliard) este mai mare decât la dilatatoarele cu balon cu expansiune radială.

Dilatarea endoscopică a esofagului este asociată cu un risc scăzut de complicații. Nu s-au putut determina factori prognostici importanți.

Cea mai frecventă complicație potențială este sângerarea, iar perforația este cea mai gravă. Perforația esofagiană rămâne cea mai temută complicație pentru dilatarea structurilor esofagiene. S-a estimat o rată mai mare de perforații pentru bujii Savary-Gilliard decât pentru dilatarea balonului¹

Metoda de dilatare esofagiană a lui Savary-Gilliard s-a dovedit sigură, eficiență și cu complicații minime, 0,5% din perforații au fost observate, în conformitate cu majoritatea autorilor care acceptă între 0,3% și 8% pentru dilatarea cu bujii.²

De dată recentă, pentru stricturile esofagiene benigne refractare la tratamentele dilatatorii, s-a extins plasarea temporară a stentului.

Primele dispozitive utilizate, stenturile metalice autoexpansibile, au asociat o rată de complicație ridicată, prin hiperplazie tisulară și rată de migrație semnificativă.³

S-a trecut la stenturi din plastic autoexpansibile. Cu acestea, rata clinică de succes, conform unor recenzii recente, este de 45-52% pentru tratamentul stricturnilor esofagiene benigne (la 172 și, respectiv, la 130 de pacienți), iar rata de migrație a stentului este semnificativă, de 24-31%.⁴

Mai recent, a fost introdus stentul biodegradabil.

S-au publicat doar rapoarte de caz și un număr mic de studii de cohortă privind utilizarea stenturilor biodegradabile, pe eșantioane populaționale mici, arătând o rată de recurență a disfagiei de 50-75% la șase luni de urmărire, și reclamând restentarea.⁵

Recent (2013), o serie de cazuri retrospective a șapte pacienți cu stricturi esofagiene caustice a inclus doi copii (5 și 14 ani) care au fost tratați cu un stent biodegradabil. Ambele au necesitat dilatații multiple post-stent din cauza disfagiei recurente.⁶

Introducea stenturilor dinamice fără presare prin stenoză și „dilatarea” intermitentă efectuată de alimentele înghițite - idee atractivă ce reduce presiunea continuă a dispozitivului și riscul de migrare. Experiența publicată în 2011 a inclus 80 de copii cu vârste cuprinse între 3 luni și 10 ani, cu stenoză esofagiană postcaustică cu rată de succes mare.⁷

Cum versiunea comercială va fi disponibilă în curând pe piață, noul concept de dilatație funcțională prin utilizarea stentului dinamic este opțiunea valabilă în tratamentul stenozelor esofagiene postcaustice ca mijloc de a evita intervenția chirurgicală, fără puțință de tăgadă, mult mai agresivă.

Cancerul esofagian

În ciuda progreselor înregistrate în diagnosticul și tratamentul cancerului esofagian, prognosticul acestei maladii rămâne, din păcate, rezervat, acesta fiind una dintre cele mai agresive tumori solide; global, supraviețuirea medie la 5 ani este apreciată la 10%.

Incidența cancerului esofagian în rândul tuturor malignităților se află pe locul 6 la nivel mondial.⁸

Majoritatea pacienților cu această formă de cancer sunt vârstnici, țarați și malnutriți și consultă medicul de cele mai multe ori tardiv, cu boala avansată loco-

regional sau chiar cu metastaze la distanță necunoscute în momentul examinării.

Malignitățile esofagiene au un prognostic deosebit de slab, deoarece fiind simptomatice doar în stadii avansate, sunt diagnosticate tardiv, etapă în care rezecția și vindecarea definitivă nu sunt o opțiune terapeutică întrucât mai mult de jumătate sunt prezente cu metastaze îndepărtate sau boală nerezecabilă.⁹

Chirurgia este prima opțiune la bolnavii cu cancer rezecabil, fără evidență de invazie sistemică sau contraindicații chirurgicale; dar este o intervenție agresivă, cu riscuri semnificative - mortalitate 5% în centre specializate. În plus, controlează cu greu invazia loco-regională și reclamă terapii adjuvante chimioradioterapice pentru metastazele oculte/controlul recidivei locale.

Din aceste cauze indicația esofagectomiei se reduce treptat în cazul neoplasmelor în stadii precoce sau avansate locoregional, făcând loc metodelor minim invazive endoscopice combinate cu radioterapia sau paliatia, cu reale avantaje prin eliminarea riscului chirurgical.

Atunci când este identificată o tumoră invazivă, stadializarea se efectuează cu o combinație de mai multe modalități:

Procesul începe de obicei cu tomografia computerizată (torace, abdomen și pelvis) folosind contrast intravenos pentru a evalua orice limfadenopatie sau metastaze distale.

O altă opțiune este de a efectua PET / CT hibrid pentru a identifica metastazele oculte - lucru important în evitarea intervenției chirurgicale inutile /ineficiente la astfel de pacienți.

Ecografia endoscopică permite cea mai bună evaluare a invaziei tumorale și implicarea regională a ganglionilor limfatici în comparație cu CT, PET sau o combinație a celor două.

Constatar CT posibile

Perete esofagian cu îngroșare circumferențială cu densități tisulare și iodofile neomogenă, cu zone de necroză, stenozante, cu infiltrarea grăsimii adiacente și invazia peretelui posterior al traheei, ștergerea spațiului de clivaj cu traheea și crosa aortei, invazie pleură/ pericard / sau diafragm/corpi vertebrali, adenopatii mediastinale, metastaze hepatice, peritoneale, schelet toraco-abdominal și glandele suprarenale.

Esofagoscopia

Esofagoscopia efectuată cu tub rigid evidențiază la nivelul esofagului cervical aspect tumoral conopidiform obstructiv.



În localizarea pe esofagul toracic cu stenoză esofagiană postcaustică neoplasmul are aspect infiltrativ, blocând parțial lumenul esofagului.

La hiatusul diafragmatic aspectul macroscopic este infiltrativ.

ESCC - Factori de risc

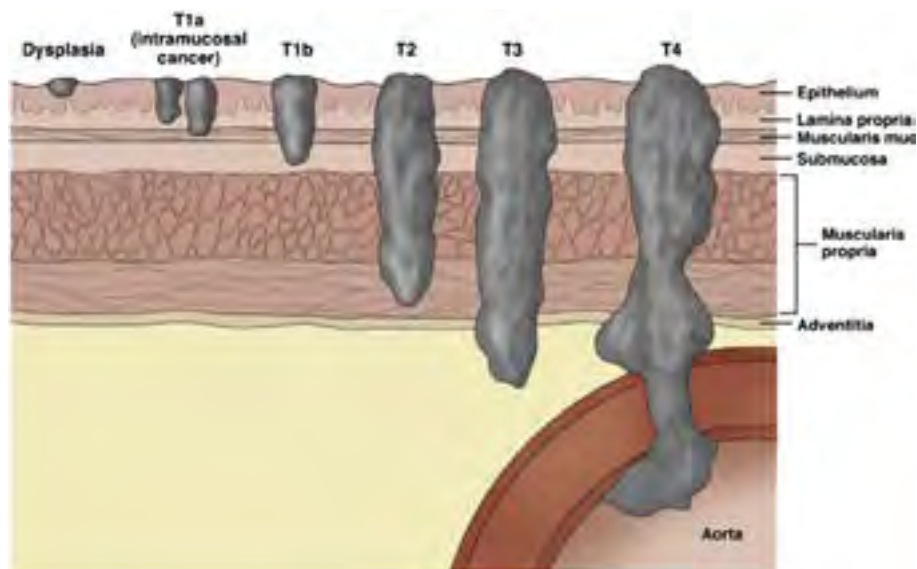
Deficiențe nutriționale cu lipsa antioxidanților ce vin cu o dietă consistentă în fructe și legume (mai exact, deficiențe în vitaminele A, C și E, și zinc, folat și seleniu).

În țările industrializate, consumul de alcool (> 140 g / săptămână) și consumul de tutun sunt factori de risc cunoscuți, cu efect sinergic la pacienții care abuzează de amândouă.¹⁰

Achalazia este asociată cu ESCC, cauzată probabil de efectele stazei cronice și inflamației la nivelul esofagului. De fapt, pacienții cu achalazie sunt de 28 de ori mai pasibili de a dezvolta cancer esofagian decât omologii lor neafecțați.

Ingestia caustică (accidentală la copii și intenționată la adolescenți și adulți), a fost legată de ESCC. Incidența între 2% și 30%, cu o rată de apariție de 1000 de ori mai mare decât la persoanele cu vârstă medie. (fiziopatologic - inflamația cronică/regenerare a mucoasei scuamoase a esofagului; dezvoltarea displaziei apare peste câteva decenii; cu toate acestea, ESCC se poate dezvolta la cei a căror ingestie a apărut recent, cu 1 an înainte.)¹¹

Tiloza - afecțiune moștenită autosomal-dominantă cunoscută de predispușterea ESCC, cu pacienții care dezvoltă,



de obicei, și hiperkeratoză palmo-plan-tară- mutație a genelor pe 17q25.1 - În prezența acestei mutații, pacienții afectați au între 50% și 100% șanse de dezvoltare a ESCC (Societatea Americană pentru Endoscopie Gastrointestinală recomandă endoscopia de screening la fiecare 3 ani la indivizii cu mutația identificată).¹²

Adenocarcinomul esofagian

EAC este în creștere în lumea occidentală. O analiză a bazei de date SEER. J Gastroenterol Hepatol 2016. - în ultimii 30 de ani, proporția de pacienți cu EAC aproape s-a dublat, de la 35% la 61%.¹³

EAC - Factori de risc

Legătură clară între GERD și EAC și expunerea cronică la distanță a esofagului la acid.

Se crede că prin procesul de vindecare a esofagitei erozive, apare metaplazia și duce la formarea unei căptușeli columnare premaligne a esofagului.

Dincolo de implicațiile mecanice ale corpului obez (de exemplu, formarea herniei hiatale) efectul net al expunerii crescute la acid a esofagului distal este cert.¹⁴

Spre deosebire de ESCC, legătura dintre EAC și consumul de alcool nu este clar stabilită.¹⁵

Esofagul Barrett

Esofagul lui Barrett este definit ca o schimbare în epiteliul normal scuamoas al esofagului distal la un tip columnar,

aspectul clasic endoscopic al mucoasei fiind de culoare somon.¹⁶

Stadializarea

Reclamă descrierea gradului invaziei tumorale (T), numărul de ganglioni regionali implicați (N) și orice metastaze (M) la distanță.

Există o diviziune semnificativă clinic între tumorile esofagiene care implică submucoasa (T1b) și cele care sunt limitate la stratul mucos (T1a, T0).

La pacienții cu displazie de grad înalt / carcinom in-situ (T0) sau carcinom intramucosal (T1a), riscul de implicare a ganglionilor limfatici este scăzut. A fost demonstrat că pacienții cu tumori T0 au, în esență, 0% șanse de metastaze ale ganglionilor limfatici; în cei cu leziuni T1a, riscul este de numai 1% până la 2%.¹⁷

Stadializarea tumorii (T) în cancerul esofagian (Rubenstein JH, Shaheen NJ- Epidemiology, diagnosis and management of esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2015; 149 (2): 307

La pacienții cu displazie de grad înalt / carcinom in-situ (T0) sau carcinom intramucosal (T1a), tratamentul curativ este EMR.

T1b ESCC reclamă o terapie mai agresivă, cu esofagectomie.

Din păcate, doar unul din patru EAC diagnosticate astăzi în Statele Unite este în stadiu incipient și susceptibil de terapie endoscopică, și acestea sunt de obicei găsite în timpul screeningului/examinării mai degrabă decât la investigarea simptomelor.¹⁸

Tratament direcționat de către stadiu.

Pentru tumorile intramucoase (T0-T1a), rezecția endoscopică este diagnostică și curativă (Cele mai multe astfel de tumori în stadiu incipient sunt identificate ca făcând parte dintr-un program endoscopic de screening / supraveghere în cadrul esofagului Barrett).

Tehnici pentru rezecția acestor leziuni includ:

EMR (rezecția endoscopică mucoasă) - tehnică piecemeeal și

ESD - diseecția submucoasă endoscopică TEHNICĂ, ce elimină o leziune în bloc

Cele mai frecvente situri de metastaze observate în cancerul esofagian depind de histologia tumorii:

ESCC se extinde în interiorul toracelui, în timp ce EAC tinde să se răspândească în abdomen și poate fi văzut în ficat și peritoneal, scheletul toracoabdominal și glandele suprarenale.

Pentru tumorile care implică straturile mai profunde ale esofagului (T2 și nu numai) și / sau cu implicare nodală, terapia neoadjuvantă este recomandată (de obicei un regim bazat pe platină) sau combinația chimioterapie și radiații.¹⁹

Mai mult, o combinație de chimioterapie și iradiere (chimioradioterapie) sunt mai eficiente decât oricare dintre aceste două modalități singure.

Mecanismul principal prin care chimioterapia și radiațiile lucrează în sinergie este prin mărirea daunelor provocate de radiații prin încorporarea medicamentului chimioterapeutic în ADN / ARN, urmat de inhibarea procesului de reparare a ADN-ului după radiație.²⁰

Când au fost identificate metastaze la distanță, opțiunile de tratament sunt sever limitate și focalizarea se schimbă spre paliere. Supraviețuirea medie poate fi de doar 9 până la 10 luni în ciuda tratamentului chimioterapeutic.

O măsură paliativă care poate facilita nutriția, dar permite, de asemenea, confortul aportului oral continuu este plasarea stentului esofagian. Stenturi metalice expandabile care sunt plasate endoscopic, cu sau fără ghidare fluoroscopică.²¹

În cele din urmă, hrănirea enterală se poate realiza prin utilizarea unui tub de gastrostomie endoscopică percutanată

sau tub de gastrostomie plasată radiologic la acei pacienți care nu sunt candidați pentru plasarea stentului esofagian sau nu au reușit această modalitate din cauza mării tumorii.

În plus, percutanat tuburile de gastrostomie endoscopică sunt plasate frecvent pentru pacienți în așteptarea de radioterapie din cauza odinofagiei care însoțește adesea acest tratament.

Viitorul diagnosticului și terapiei

Utilizarea NBI pe scară largă cu precizarea mai fiabilă a prezenței displaziei, permițând astfel o abordare biopsică mai direcționată, și detecția precoce a carcinomului cu celule scuamoase superficiale și a adenocarcinomului în esofagul Barrett urmate de rezecția endoscopică a acestor leziuni (EMR/ESD).²²

Utilizarea endomicroscopiei cu laser volumetric și a endomicroscopiei confocale cu laser, ambele ar permite, teoretic, diagnosticul și tratamentul displaziei esofagiene în aceeași procedură.²³

Se speră ca studiile viitoare și extinderea disponibilității acestor modalități va continua să îmbunătățească nu numai depistarea, dar și rezultatele la pacienții cu malignitate esofagiană în stadiu precoce.

Bibliografie:

- Alshammari J, Quesnel S, Pierrot S, Couloigner V. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2011;75(11):1376–9. Lan LC, Wong KK, Lin SC, Sprigg A, Clarke S, Johnson PR, et al. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures in infants and children: 17 years' experience and a literature review. *Journal of pediatric surgery*. 2003;38(12):1712–5.
- Pieczkowski S, Woynarowski M, Landowski P, Wilk R, Daukszewicz A, Toporowska-Kowalska E, et al. Endoscopic therapy of oesophageal strictures in children - a multicentre study. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2016;11(3):194–9. Cakmak M, Boybeyi O, Gollu G, Kucuk G, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, et al. Endoscopic balloon dilatation of benign esophageal strictures in childhood: a 15-year experience. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2016;29(2):179–84.
- van Boeckel P.G., Siersema P.D. Refractory esophageal strictures: what to do when dilation fails. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13:47–58. Siersema P.D. Stenting for benign esophageal strictures. *Endoscopy*. 2009;41:363–373. J Hirdes M.M., Vlegaar F.P., Siersema P.D. Stent placement for esophageal strictures: an update. *Expert Rev Med Devices*. 2011;8:733–755. Thomas T., Abrams K.R., Subramanian V., Mannath J., Ragunath K. Esophageal stents for benign refractory strictures: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2011;43:386–393.
- Repici A., Hassan C., Sharma P., Conio M., Siersema P. Systematic review: the role of self-expanding plastic stents for benign oesophageal strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1268–1275. [PubMed] [Google Scholar]
- Canhoto M., Barbeiro S., Silva F., Arroja B., Gonçalves C., Cotrim I. Benign refractory esophageal stenosis treated with biodegradable stent: 18 months follow-up. *GE J Port Gastroenterol*. 2013;20:229–231. Basha J., Appasani S., Vaiphei K., Gupta V., Singh K., Kochhar R. Biodegradable stents: truly biodegradable with good tissue harmony. *Endoscopy*. 2013;45:E116–E117. Karakan T., Utku O.G., Dorukoz O., Sen I., Colak B., Erdal H. Biodegradable stents for caustic esophageal strictures: a new therapeutic approach. *Dis Esophagus*. 2013;26:319–322.
- Karakan T., Utku O.G., Dorukoz O., Sen I., Colak B., Erdal H. Biodegradable stents for caustic esophageal strictures: a new therapeutic approach. *Dis Esophagus*. 2013;26:319–322.
- Marlene Abreu, Isabel Nunes, Susana Corujeira, Marta Tavares, Eunice Trindade, and Jorge Amil Dias - Caustic Esophageal Stenosis: A Case Report of Endoscopic Dilatation With a Dynamic Stent Caustic Esophageal Stenosis: A Case Report of Endoscopic Dilatation With a Dinamic Stent – *GE Port J Gastroenterol*. 2016 Jul-Aug; 23(4):218-223
- Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015;64(3):381–7.
- Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v46–v49, 2010.
- Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(6):822–7.
- Jain R, Gupta S, Pasricha N, et al. ESCC with metastasis in the young age of caustic ingestion of shortest duration. *J Gastrointest Cancer* 2010;41(2):93–5.
- Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, et al. Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol* 1996;132(6):640–51.
- Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: a SEER database analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016.
- Souza RF, Krishnan K, Spechler SJ. Acid, bile, and CDx: the ABCs of making Barrett's metaplasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295(2):G211–8.
- Wu AH, Wan P, Bernstein L. A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(8):721–32.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140(3):e18–52 [quiz: e13].
- Dunbar KB, Spechler SJ. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2012;107(6):850–62 [quiz: 863].
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140(3):e18–52 [quiz: e13].
- Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6(5):112–20. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschoot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014;32(5):385–91.
- Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm— general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(2):86–100.
- Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer—pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2395–403. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, et al. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993;329(18):1302–7.
- Sharma P, Bergman JJ, Goda K, et al. Development and validation of a classification system to identify high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow band imaging. *Gastroenterology* 2016; 150(3):591–8. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1566–72.
- Wang KK, Carr-Locke DL, Singh SK, et al. Use of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in gastrointestinal applications. A consensus report based on clinical evidence. *United European Gastroenterol J* 2015;3(3):230–54. Wolfson HC, Sharma P, Wallace MB, et al. Safety and feasibility of volumetric laser endomicroscopy in patients with Barrett's esophagus (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015;82(4):631–40.

Prevenția salvează vieți!

Implicarea UMF Craiova în screeningul populațional din regiunea Oltenia

Cancerul colorectal este cea mai frecventă neoplazie malignă din sfera gastrointestinală și ocupă la nivel mondial locul trei ca incidență și locul doi ca mortalitate. Ultimele date despre impactul acestei patologii asupra populației generale arată că în anul 2020 cancerul colorectal a fost responsabil de peste 1.900.000 de cazuri nou diagnosticate și peste 900.000 de decese [1].



Prof. Univ. Dr.
Dan-Ionuț Gheonea

Universitatea de Medicină
și Farmacie din Craiova



Asist. Univ. Dr.
Victor-Mihai Sacerdoțianu

Universitatea de Medicină
și Farmacie din Craiova

Cancerul colorectal afectează mai frecvent sexul bărbătesc și este mai des diagnosticat la persoanele peste 50 ani.

Simptomatologia acestui cancer variază în funcție de stadiu, dar cel mai frecvent, în cazul în care se află într-o fază incipientă, nu determină manifestări clinice. Totuși, dacă acest cancer este diagnosticat precoce, tratamentul are rol curativ iar prognosticul este unul bun. Din păcate, cancerul colorectal este diagnosticat frecvent în stadii avansate, motiv pentru care atât la nivel mondial cât și în țara noastră a fost nevoie de inițierea unor programe de screening care să contracareze această tendință.

Screeningul

Acesta reprezintă orice tip de activitate cu scop preventiv ce contribuie la menținerea sau îmbunătățirea stării de sănătate și la reducerea morbidității și mortalității determinate de o anumită afecțiune. Deși screeningul unei populații poate fi destul de costisitor, acesta este

argumentat de faptul că afecțiunea vizată are o incidență crescută în populația evaluată și totodată de faptul că în absența acestei activități, boala ar fi diagnosticată în stadii avansate, foarte greu de tratat, mult mai consumatoare de resurse umane și financiare [2].

Screeningul cancerului colorectal are ca scop identificarea timpurie a acestor tumori maligne, într-un stadiu limitat, la persoanele asimptomatice, în vederea creșterii ratei de curabilitate. În cazul în care pacientul nu este diagnosticat cu cancer colorectal, aceste programe de screening creează oportunitatea de a preveni apariția acestuia prin diagnosticul și tratarea anumitor leziuni denumite polipi colonici și/sau rectali. Polipii colonici cel mai frecvent sunt de tip adenomatos și preced apariția cancerului. Prin diagnosticul și rezecția acestor leziuni pre-maligne se reușește scăderea riscului de apariție al cancerului colorectal.

Studiile au arătat că în SUA, implementarea programului de screening al cancerului colorectal a dus la o scădere a incidenței cu 25,5% și respectiv cu 52,4% a mortalității prin această boală [3].

În România, pentru populația din regiunea Sud-Vest Oltenia, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova a

implementat din luna noiembrie a anului 2020 acțiunea denumită „Servicii medicale performante de prevenție, diagnostic și tratament endoscopic în cancerul colorectal” care are ca scop informarea și conștientizarea importanței participării la screening a persoanelor cu domiciliul în județele Dolj, Olt, Gorj, Vâlcea și Mehedinți. Proiectul își propune participarea la screening a peste 50.000 persoane în vederea identificării celor cu risc de cancer colorectal. Furnizarea de servicii medicale precum endoscopia digestivă inferioară (colonoscopia) va fi recomandată celor cu rezultat pozitiv la testul de hemoragii oculte sau celor identificați ca având risc crescut de cancer colorectal ca urmare a anamnezei efectuate de medicul de familie, în total peste 2000 de persoane. Grupul țintă este reprezentat de persoane cu vârsta cuprinsă între 50 și 74 de ani.

Programul de screening se bazează pe efectuarea unui test pentru depistarea hemoragiilor oculte din materiile fecale – testul FIT (FIT - Fecal Immunochemical Test), care detectează cantități mici de sânge în proba din scaun. Este un test simplu, neinvaziv, care se poate realiza acasă, în condiții de igienă proprie. Acesta nu necesită o pregătire anterioară specifică, nu este influențat de consumul de alimente și se poate efectua oricând. Screeningul include și o colonoscopie indicată celor cu rezultat pozitiv la testul FIT și totodată reprezintă investigația recomandată pentru cel care prezintă un risc mare de a dezvolta cancer colorectal, conform chestionarului de risc completat de către medicul de familie.

În cadrul acestui proiect de screening, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova în colaborare cu Asociația

Mereu pentru Europa și cei 40 de medici de familie care au acceptat până în acest moment participarea în acest program au reușit informarea a peste 20.000 de persoane din regiunea Sud-Vest Oltenia.

Dintre aceste persoane, peste 6000 au fost deja înrolate în platforma online, cca 2000 au efectuat testul FIT iar peste 75% au avut rezultat negativ. Pacienții care au avut rezultatul testului FIT pozitiv au fost îndrumați către următorul test, colonoscopia, procedură efectuată cu echipamente de ultimă generație, în incinta Centrului de Prevenție din cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Craiova, de către medici specialiști gastroenterologi cu experiență în endoscopia digestivă diagnostică și terapeutică.

Rezultatele colonoscopiilor efectuate până în acest moment în cadrul proiectului de screening arată că peste 83% din cei evaluați au fost diagnosticați cu polipi colonici iar marele avantaj a fost că aproape toate aceste leziuni premaligne au fost rezecate în timpul aceleiași proceduri, astfel că pentru o perioadă destul de mare de timp pacientul nu va mai avea nevoie de o astfel de explorare. Alte leziuni depistate în timpul colonoscopiei au fost hemoroizi interni și/sau externi la 87%, diverticuli colonici necomplikați la peste 25% iar la 2% s-a depistat o boală inflamatorie intestinală pentru care pacienții au primit deja tratamentul adecvat în cadrul Centrului Dedicat Pacienților cu Boli Inflamatorii Intestinale (IBD-UMFCV) din cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Craiova.

În ceea ce privește impactul direct al acestui program de screening, un procent de 7,4% dintre cei care au ajuns să efectueze colonoscopia au fost diagnosticați cu cancer colorectal după prelevarea de biopsii și examinarea acestora de către un medic anatomopatolog. După ce a fost



THE 9TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY POSTPONED FOR 2-3 JUNE 2022

pus diagnosticul, următoarea etapă a fost să i se asigure pacientului investigații suplimentare pentru stabilirea extensiei bolii. Majoritatea procedurilor endoscopice au fost efectuate cu sedare, sub stricta supraveghere a medicului anesteziat.

Acest program de screening al cancerului colorectal va dura până în luna decembrie a anului 2023.

Microeliminarea HCV

Un alt program de screening implementat de Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, aflat în derulare în județul Vâlcea, poartă denumirea de „Microeliminarea HCV în județul Vâlcea. Hepatita C nu așteaptă!” și presupune testarea populației din zona de interes pentru infecția cu virusul hepatitic C. Peste 3000 de persoane au fost până acum testate iar marele beneficiu al celor care au fost depistați pozitivi este că sunt deja în tratament antiviral, care are o rată de succes de peste 95% în eliminarea acestui virus, într-un timp foarte scurt, de doar 8 săptămâni [4].

Alte județe precum Dolj, Gorj, Mehedinți și Argeș au beneficiat deja de aceste

programe de screening, în total un număr de peste 40.000 de persoane fiind testate pentru infecția cu virusul hepatitic C.

Populația din zona Sud-Vest Oltenia trebuie să fie corect informată despre aceste acțiuni, cu atât mai mult cu cât diagnosticul și tratamentul pentru toți participanții eligibili sunt gratuite.

References:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Steele RJ. Screening and surveillance-principles and practice. Br J Radiol. 2018;91(1090):20180200. DOI: 10.1259/bjr.20180200.
3. Levin TR, Corley DA, Jensen CD, Schottinger JE, Quinn VP, Zauber AG, et al. Effects of Organized Colorectal Cancer Screening on Cancer Incidence and Mortality in a Large Community-Based Population. Gastroenterology. 2018;155(5):1383-91.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.017.
4. Kalidindi Y, Jung J, Feldman R, Riley T, III. Association of Direct-Acting Antiviral Treatment With Mortality Among Medicare Beneficiaries With Hepatitis C. JAMA Network Open. 2020;3(7):e2011055-e. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11055.

Rolul ecografiei cu substanță de contrast (CEUS) în caracterizarea tumorilor hepatice

Ecografia abdominală este o investigație larg folosită în practica medicală, examinarea ecografică a abdomenului fiind parte a examinării clinice în gastroenterologie și hepatologie. Este o metodă indispensabilă ce urmează după o anamneză și un examen clinic.



Conf. Dr. Mirela Dănilă

Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, UMF „Victor Babeș” Timișoara

Ecografia este o metodă accesibilă, lipsită de contraindicații, repetabilă și cu o bună sensibilitate în depistarea formațiunilor tumorale în special cu localizare la nivel hepatic. Aspectul formațiunilor tumorale în ecografia standard este variabil (hipo, hiperecogen, inomogen) la fel ca și dimensiunile lor dar de cele mai multe ori puțin predictibil pentru natura malignă sau benignă a formațiunilor.

Introducerea contrastului în ecografie și a examinării ecografice cu substanță de contrast (CEUS) a permis caracterizarea formațiunilor tumorale în special hepatice și stabilirea naturii lor – benignă sau malignă- evitându-se de multe ori investigații costisitoare (RMN), sau iradiante (CT), uneori limitate de utilizarea contrastului la pacienții cu insuficiență renală.

Tehnica ecografiei cu contrast

Substanțele de contrast folosite la ora actuală în ecografie sunt substanțe de contrast de generația a-II-a dintre care cea mai folosită în Europa este SonoVue, Bracco Italy. Aceste substanțe sunt constituite dintr-un înveliș fosfolipidic și conțin în interior ca și gaz - sulfura de hexafluorid.

Avantajele contrastului ecografic:

- Contrastul ecografic este un contrast strict intravascular,
- Se pot folosi injecții repetate,
- Lipsa aproape totală a reacțiilor adverse. Eliminarea gazului din agentul de contrast ecografic se face predominant pe cale respiratorie, de aceea acești agenți de contrast nu sunt contraindicați în insuficiența renală.

Ecografia cu contrast este precedată întotdeauna de o ecografie standard, doar formațiunile bine vizibile în ecografia

standard pot fi caracterizate la CEUS!

După depistarea formațiunii hepatice se injectează intravenos, în vena cubitală, o cantitate de 2,4 ml de soluție SonoVue (cantitatea poate varia în funcție de tipul de ecograf folosit) urmată de injectarea de 10 ml de ser fiziologic, urmărindu-se comportamentul formațiunii în cei trei timpi vasculari.

Pentru a evita distrugerea bulelor de gaz, examinarea necesită un ecograf cu un soft special ce permite examinarea cu un index mecanic scăzut.

Datorită vascularizației duble a ficatului, vom avea în examinările cu contrast 3 timpi: arterial, venos portal și tardiv sau parenchimos.

Timpii examinării la CEUS		
Timpii	Debut	Sfârșit
timpul arterial	10-20 s	25-35 s
timpul venos	30-45 s	120 s
timpul parenchimos	120s	Până la dispariția microbulelor din țesut

În funcție de aspectul captării în cei 3 timpi formațiunile hepatice pot fi încadrate în maligne sau benigne.

Formațiunile tumorale hepatice maligne prezintă în majoritatea cazurilor spălare în faza portală și-/sau tardivă, comportament ce le diferențiază de tumorile hepatice benigne. Sensibilitatea examinării CEUS în diferențierea malign/benign fiind foarte bună (93%), comparabilă cu examinările CT sau RMN cu contrast, ghidul European privind utilizarea contrastului ecografic în examinarea ficatului recomandă examinarea CEUS ca primă imagistică cu contrast în evaluarea formațiunilor tumorale hepatice depistate întâmplător.



Fig. 1 Hemangiom hepatic

Aspecte la CEUS în tumori hepatice benigne

Hemangiomul hepatic este cea mai frecventă tumoră hepatică benignă. În ecografia standard poate avea un aspect tipic – formațiune hiperecogenă, bine delimitată, de cele mai multe ori până la 3 cm diametru. Hemangiomul atipic însă prin aspectul lui la ecografia standard necesită de cele mai multe ori o examinare cu contrast (CEUS, RMN sau CT).

La CEUS, hemangiomul este o formațiune care captează contrastul în faza arterială din periferie spre centru (captare centripetă) aspectul fiind hipercaptant în timpul portal și tardiv (Fig. 1).

Sensibilitatea ecografiei cu contrast în diagnosticul hemangiomului este de aproximativ 90% cu o foarte bună specificitate (98%).

Hiperplazia nodulară focală (HNF) este a doua cea mai frecventă tumoră hepatică benignă. Depistarea ei este de cele mai multe ori întâmplătoare, la o examinare ecografică de rutină. Aspectul în ecografia standard nu este specific, diagnosticul putând fi stabilit prin CEUS cu o sensibilitate de 88-85% din cazuri.

La examinarea CEUS, HNF este o formațiune hipercaptantă în faza arterială, captarea fiind cel mai frecvent din centru spre periferie. Aspectul hipercaptant se menține și în faza portală iar în faza tardivă formațiunea este hiper sau isocaptantă.

Adenomul hepatic este o tumoră benignă rară depistată mai frecvent la femei fiind corelată de cele mai multe ori cu consumul de anticoncepționale. Este depistată întâmplător, în context asimpto-

Fig. 2 Hepatocarcinom



Fig. 3 Metastaze hepatice hipovasculare



matic, în ecografia standard putând avea un aspect hiper-, sau hipoecogen, de dimensiuni variate. Diagnosticul se stabilește printr-o examinare imagistică cu contrast.

La CEUS adenomul apare ca o formațiune hipercaptantă în faza arterială, în faza portală formațiunea este hiper-, sau isocaptantă iar în faza tardivă poate prezenta uneori spălare (washout) ridicând problema diagnosticului diferențial cu formațiunile maligne.

Deși atât adenomul cât și hiperplazia nodulară focală sunt tumori hepatice benigne, diferențierea între cele 2 tipuri de formațiuni este necesară deoarece supravegherea este diferită -în cazul adenomului existând posibilitatea complicațiilor (hemoragie prin ruperea adenomului, malignizare).

Ariile de „fatty free” sau zonele lipsite de încărcare grasă în contextul steatozei hepatice pot fi diferențiate de formațiunile tumorale hepatice propriu-zise cu o sensibilitate de aproximativ 95% la CEUS. Aceste arii vor capta contrastul ecografic similar cu restul parenchimului hepatic.

Aspecte la CEUS

în tumori hepatice maligne

Hepatocarcinomul (HCC) este tumora hepatică primitivă malignă care apare cel mai frecvent în contextul cirozei hepatice sau a unei hepatite cu fibroză severă. Aceste condiții patologice necesită supraveghere prin ecografie la 6 luni interval în vederea depistării precoce a HCC.

Depistarea unui nodul hepatic/tumoră hepatică pe fondul unei boli hepatice cronice avansate ridică suspiciunea de HCC, confirmarea diagnosticului necesitând o examinare imagistică cu contrast sau biopsie (în absența cirozei hepatice).

Diagnosticul de HCC în contextul

cirozei hepatice este în primul rând un diagnostic imagistic, CEUS fiind o metodă imagistică recunoscută de Ghidul EASL privind managementul HCC pentru caracterizarea nodurilor depistați în contextul cirozei hepatice.

La examinarea CEUS, HCC este de cele mai multe ori o formațiune hipervasculară care captează rapid și intens contrastul ecografic în faza arterială. Acest aspect hipercaptant se poate menține și în faza portală, spălarea-trăsătură caracteristică formațiunilor maligne-, este în HCC tardivă și de mică intensitate (Fig.2).

În ultimii ani mai multe studii au analizat sensibilitatea examinării CEUS în diagnosticul HCC, unele raportând sensibilități comparabile cu ale examinărilor CT și RMN cu contrast.

Într-un studiu de tip metaanaliză sensibilitatea CEUS în diagnosticul HCC a fost de 88%.

Pentru creșterea specificității examinării CEUS în diagnosticul HCC a fost pus la punct de către Colegiul American de Radiologie un algoritm - ACR CEUS LI RADS menit să ofere un raport cât mai standardizat al examinării CEUS.

Colangiocarcinomul este tumora hepatică primitivă malignă cu punct de pornire celulele ductelor biliare.

La examinarea CEUS colangiocarcinomul periferic poate avea în faza arterială un comportament variabil dar în faza tardivă spălarea este întotdeauna prezentă (aspect hipocaptant față de parenchimul din jur) și intensă în comparație cu aspectul hepatocarcinomului.

Metastazele hepatice sunt cea mai frecventă malignitate a ficatului. Sunt determinări secundare în contextul unor cancere

digestive dar și în alte tumori maligne primare: mamar, pulmonar, melanoame, etc

Ecografia cu contrast este o metodă foarte sensibilă în depistarea și caracterizarea metastazelor hepatice.

Pentru stadializarea unei tumori maligne, chiar și atunci când rezultatul examinării CEUS este concludent, o imagistică secțională (CT sau RMN) va fi întotdeauna necesară.

La CEUS se pot descrie 2 tipuri de metastaze hepatice:

- Metastaze hipervasculare care în faza arterială prezintă hipercaptare urmată de o spălare rapidă și intensă încă din faza portală precoce.
- Metastaze hipovasculare – în faza arterială prezintă o captare periferică „rim like” și ulterior spălare (washout) rapidă în faza portală (Fig. 3) și intensă în faza tardivă.

Sensibilitatea examinării CEUS în diagnosticul metastazelor hepatice este foarte bună (în jur de 90%), comparabilă cu examinările CT sau RMN cu contrast

Examinarea ecografică cu substanță de contrast și-a dovedit utilitatea și în evaluarea altor formațiuni hepatice (abces, hematom hepatic) dar și a altor organe intraabdominale (vezica biliară, pancreas, splină, rinichi, tub digestiv).

În concluzie

Examinarea CEUS este o metodă foarte utilă în caracterizarea formațiunilor hepatice permițând diferențierea cu o foarte bună sensibilitate între tumorile hepatice benigne și maligne.

Este o imagistică rapidă ce poate fi efectuată imediat după o examinare ecografică standard.

Avantajul major al examinării CEUS este lipsa aproape totală de contraindicații, examinarea fiind lipsită de iradiere, poate fi repetată ori de câte ori este necesar.

Limitele examinării CEUS sunt aceleași ca și în cazul ecografiei standard și sunt legate de buna vizualizare a organului examinat dar și de experiența examinatorului.

Bibliografie

1. Dietrich CF et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultraschall in Med* 2020; 41: 562–585
2. Friedrich-Rust M, Klopffleisch T, Nierhoff J, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: a meta-analysis. *Liver Int* 2013;33:739-755.
3. Roxana Sirii, I. Sporea, Daniela Larisa Săndulescu, et al. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of liver hemangiomas - results of a Romanian multicentre study. *Med Ultrason*. 2015 Dec;17(4):444-50.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236
5. Hanna RF, Miloshev VZ, Tang A, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:71-90

Examinarea endoscopică în diagnosticul și monitorizarea bolilor inflamatorii intestinale

Endoscopy in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease

Endoscopy is an important tool for inflammatory bowel disease (IBD). It is a key procedure for the diagnosis of IBD and differentiation between IBD phenotypes that lead to treatment guidance including proper choice of the therapeutic agents and decision in treatment optimisation or de-escalation. Endoscopic techniques such as chromoendoscopy improve visualisation of the mucosa and facilitate targeted biopsies in IBD surveillance for dysplasia.



As. Univ. Dr.
Corina-Gabriela Meianu

Secție Gastroenterologie și
Hepatologie II, Institutul Clinic
Fundeni, UMF „Carol Davila”



Prof. Univ.
Dr. Mircea Diculescu

Șef Secție Gastroenterologie și
Hepatologie II, Institutul Clinic
Fundeni, UMF „Carol Davila”

Introducere

Bolile inflamatorii intestinale (BII) sunt patologii cronice, având etiologie necunoscută care determină o reacție inflamatorie la nivelul tubului digestiv, mediată imunologic, la un organism cu predispoziție genetică, ca răspuns la factorii locali și de mediu. BII cuprind două entități: boala Crohn (BC) și rectocolita ulcerohemoragică (RCUH), care se diferențiază prin topografia leziunilor, comportament fenotipic și răspunsul la tratament. RCUH afectează exclusiv colonul, de obicei pornește de la nivelul rectului și poate progresa pancolic cu leziuni continue ce afectează caracteristic exclusiv mucoasa colonică, dar care evolutiv și în formele severe pot afecta și straturile submucosale (Figura 1). BC poate afecta toate segmentele tubului digestiv de la cavitatea bucală la regiunea perianală și de-

termină leziuni transmurale, discontinue ce evoluează până la formarea de ulcere profunde și care se pot complica cu abcese, stenoze sau fistule (Figura 2) [1]. Endoscopia digestivă joacă un rol pivotal în diagnosticul și managementul pacientului cu BII. La pacienții cu simptomatologie de tub digestiv inferior, colonoscopia completă, cu intubarea valvei ileo-cecale, vizualizarea ileonului terminal și prelevarea de biopsii poate determina diagnosticul și topografia leziunilor, diagnosticul diferențial între BC și RCUH, stabilirea fenotipurilor de boală, severitatea afectării și caracterul de cronicitate al leziunilor prin interpretarea histopatologică a fragmentelor biopsice. Endoscopia digestivă superioară poate arăta afectare de tub digestiv înalt în cazul BC la pacienții simptomatici. De asemenea, endoscopia digestivă este o metodă obiectivă de evaluare a răspunsului BII la tratamentele medicale și chirurgicale și metodă de screening a cancerului colorectal (CCR) la pacienții cu RCUH și afectare colonică în cadrul BC.

Diagnosticul endoscopic al BII

Conform ECCO, Organizația Europeană de BII, nu există un test de referință pentru diagnosticul BII. Acesta se bazează în urma analizării rezultatelor obținute din examenul anamnetic, clinic, investigațiile paraclinice ca teste serologice, examinări endoscopice, histopatologice și imagistice.

Endoscopia digestivă inferioară (colonoscopia, sigmoidoscopia flexibilă)

La pacienții cu suspiciune clinică de BII, evaluarea inițială trebuie să includă o colonoscopie completă cu intubarea valvei ileo-cecale și examinarea ileonului terminal. Colonoscopia completă permite vizualizarea directă a leziunilor și permite prelevarea de biopsii. Atunci când există suspiciunea de BII se recomandă prelevarea a două biopsii din fiecare dintre cele cinci segmente anatomice colonice, inclusiv de la nivelul rectului și ileonului terminal. Biopsiile trebuie recoltate din zonele afectate de leziuni cât și din zonele cu mucoasă normală. Nu există leziuni tipice endoscopice de diferențiere între BC și RCUH. Cea mai utilă caracteristică endoscopică pentru RCUH este distribuția continuă a leziunilor cu limită netă de demarcație între zona afectată și zona de mucoasă normală, iar pentru diagnosticul de BC orientează discontinuitatea leziunilor, prezența de fistule, stenoze și afectare perianală [2,3]. Există situații în care RCUH poate fi eronat diagnosticată ca BC cum ar fi prezența ileitei de backwash în care ileonul terminal poate prezenta leziuni inflamatorii în forme de RCUH pancolonice cu leziuni severe la nivelul colonului drept și cecului.

În situația colitelor fulminante este contraindicată colonoscopia totală și se recomandă rectosigmoidoscopia fără pregătire prealabilă pentru a evita riscul de perforație și de megacolon care poate crește în cazul administrării pregătirii pre-procedurale.

Înainte stabilirii unui diagnostic de certitudine de BII în urma examinării endoscopice trebuie excluse diagnosticele diferențiale care pot mima endoscopic aspectul de BII. Tuberculoza intestinală afectează cu precădere colonul drept, cecul și valva ileo-cecală cu prezența de ulcere transversale comparativ cu aspectul liniar și de „piatra de pavaj” întâlnit în BC. Colita segmentară asociată cu diverticuloza se caracterizează endoscopic prin respectarea rectului și leziuni inflamatorii limitate la zonele cu prezența de diverticuli, colita ischemică prezintă leziuni segmentare cu respectarea rectului, frecvente la nivelul colonului stâng și flexurii splenice, iar colita asociată cu antiinflamatoarele nonsteroidiene poate determina leziuni pancolonice, dar are o predilecție pentru colonul drept, leziunile incluzând ulceratii și/sau stenoze. Colitele infecțioase pot mima prin aspectul endoscopic o BII, diagnosticul diferențial fiind facilitat de coproculturi în fața unui sindrom diareic și prelevarea de biopsii cu excluderea caracterului de cronicitate [4,5,6]. Colita CMV se poate asocia cu BII, în special cu RCUH, este caracterizată de ulcere adânci cu zone de denudare mucosală, diagnosticul putând fi confirmat histopatologic prin prelevarea de biopsii de la nivelul ulcerelor. Colita cu *Clostridium difficile* (*C. Difficile*) are ca aspect tipic endoscopic prezența de pseudomembrane atunci când apare independent de BII, dar ea poate fi asociată cu BII, situație în care prezența pseudomembranlor poate fi absentă, fiind importante în acest caz coproculturile cu detecția toxinelor A/B C. Diff [7,8].

Endoscopia digestivă superioară

Endoscopia digestivă superioară nu este recomandată ca procedură de rutină inițială pentru diagnosticul pacienților cu BC. Aceasta va fi efectuată în caz de simptomatologie prezentă de tub digestiv superior ca epigastralgiile, greața, vărsăturile, scăderea ponderală. Se recomandă prelevarea de cel puțin două biopsii din esofag, stomac și duoden. Leziunile endoscopice care pot fi prezente constau în ulceratii aftoide, eritem, stricturi, fistule. La populația pediatrică BC izolată se întâlnește mai frecvent decât la adult, în concluzie la acest grup populațional endoscopia digestivă superioară este utilizată ca metodă de evaluare inițială [9,10].

Videocapsula endoscopică (VCE)

VCE este o metodă sigură și eficientă de evaluare a intestinului subțire. Caracterul non-invaziv este un avantaj comparativ cu enteroscopia, iar abilitatea de detecție a leziunilor incipiente îi oferă o sensibilitate mai mare față de investigațiile imagistice secționale. Leziunile tipice de BC de la nivelul intestinului subțire care pot fi vizualizate cu ajutorul VCE constau în eritem, eroziuni, ulceratii și stricturi [11]. VCE nu trebuie folosită la pacienții cu stenoze intestinale din cauza riscului de retenție. În aceste cazuri se recomandă evaluări imagistice prealabile și capsulă de patență. Unul din dezavantajele VCE este imposibilitatea prelevării de biopsii care îngreunează diagnosticul de BC având în vedere că leziunile întâlnite pot mima alte patologii cum ar fi consumul de antiinflamatoare nonsteroidiene, dar este o metodă utilă în evaluarea extensiei bolii ca alternativă la investigațiile imagistice secționale și atunci când există suspiciunea clinică de BII cu examene colonoscopice și de endoscopice digestivă superioară normale.

Scoruri endoscopice în BII

RCUH

Componenta endoscopică a scorului Mayo, scorul Mayo endoscopic (MES) este cel mai frecvent utilizat în practica clinică și în trialurile clinice. MES evaluează inflamația pe baza unei scale cu 4 puncte de severitate (0,3) astfel: (0) aspect endoscopic normal, (1) eritem, pattern vascular diminuat și friabilitate mucosală, (2) eritem marcat, absența pattern-ului vascular, friabilitate și eroziuni, (3) ulceratii, sângerare spontană [12]. Răspunsul clinic este definit ca o reducere a MES cu ≥ 3 puncte și cu o scădere de 30% față de valoarea inițială. Remisiunea endoscopică este definită de o valoare a MES ≤ 2 și fără niciun scor individual >1 . Vindecarea mucosală este reprezentată de o valoare a MES de 0 sau 1. Totuși, variabilitatea interobservator pentru MES poate avea variații importante. Valoarea MES este dată de calcularea acestuia la nivelul zonei colonice cu cea mai mare afectare de boală [13]. Scorul MES modificat (MMES) împarte colonul în 5 segmente și

scorul fiecărui segment colonic este adăugat și multiplicat de extensia maximă a inflamației și împărțit la numărul de segmente cu prezența de inflamație pentru a da valoarea finală a MMES. Indexul de Severitate Endoscopică a RCUH (UCEIS) este un soc validat de evaluare a activității endoscopice în RCUH și evaluează 3 aspecte endoscopice la nivelul celui mai afectat segment colonic: aspectul vascular, sângerarea, eroziunile și ulcercele. Deși UCEIS a fost dezvoltat ca urmare a variațiilor mari interobservator întâlnite și este fidel corelat cu impresia subiectivă a pacientului, acesta nu este folosit în practica clinică secundar lipsei familiarității [14].

BC

Există trei scoruri endoscopice validate pentru BC: Indexul de Severitate Endoscopică în BC (CDEIS), Scorul Endoscopic Simplificat pentru BC (SES-CD), scorul Rutgeerts endoscopic pentru evaluarea recurenței postoperatorii. CDEIS evaluează activitatea BC (de la 0 la 44 puncte) la nivelul celor 5 segmente digestive (rect, sigmoid, colon transvers, ascendent și ileon terminal) și cuantifică leziunile mucozale specifice ca ulcercele și stenozele și extensia bolii [15]. Scorul CDEIS este dificil de utilizat și necesită training și experiență în estimarea extensiei suprafețelor afectate de boală și a ulceratiilor, de asemenea de expertiză în diferențierea ulcerțiilor superficiale de cele profunde. CDEIS necesită timp îndelungat pentru calcul, în consecință nu este utilizat în practica clinică sau în trialurile clinice. Scorul SES-CD a fost dezvoltat pentru nevoia de simplificare a scorului CDEIS. SES-CD include 4 variabile, fiecare considerate în cele 5 segmente digestive (dimensiunea ulcerelor, extensia suprafeței ulcerate, extensia suprafeței afectate de boală și prezența de stenoze). SES-CD se corelează fidel cu scorul CDEIS. Scorul Rutgeerts este considerat gold-standard pentru prognosticul de recurență postoperatorie în BC. Acesta gradează leziunile la nivelul anastomozei ileo-colonice și de la nivelul ileonului neo-terminal. Valori ale scorului Rutgeerts de 2, 3 și 4 sunt predictive pentru recăderea postoperatorie. Scorul Rutgeerts modificat detaliază gradul I2 în I2a (leziuni limitate la nivelul anastomozei ileo-colonice) care nu sunt predictive pentru recidiva postoperatorie și I2b (leziuni moderate la nivelul ileonului neo-terminal) [16].



Figura 1. Rectocolita ulcerohemoragica severă. Mayo endoscopic 3 puncte



Figura 2. Boala Crohn colonică. Ulcere longitudinale. Aspect „piatra de pavaj”; Pseudopolipi

Endoscopia digestivă în monitorizarea BII

Evaluarea răspunsului la tratament

Reevaluarea endoscopică în BII se recomandă în cazul puseelor de boală, persistența activității bolii cu lipsă de răspuns la tratament, simptomatologie inexplicabilă sau înaintea schimbării medicației [2]. La pacienții în remisiune clinică ca metodă de monitorizare pot fi folosite metode non-invasive cum ar fi calprotectina fecală. Calprotectina fecală este un biomarker fundamental cu utilizare frecventă în diagnosticul și monitorizarea BII cu corelare puternică cu activitatea endoscopică a BII cu o sensibilitate de 85% și o specificitate de 75% în detecția BII active. Totuși, sensibilitatea și specificitatea calprotectinei fecale sunt mai scăzute în BC cu afectare de intestin subțire decât în BII cu afectare colonică [17]. Pentru pacienții cu RCUH cu răspuns clinic la tratament, vindecarea mucosală poate fi evaluată prin endoscopie sau prin calprotectina fecala la 3-6 luni. Pentru BC răspunsul endoscopic sau transmural la medicație trebuie efectuat la 6-12 luni [18,19]. Vindecarea mucosală a devenit un target terapeutic la pacienții cu BII. În RCUH aceasta este asociată cu evoluție favorabilă a bolii prin menținerea îndelungată a remisiunii clinice, a remisiunii clinice fără corticoterapie și prin scăderea riscului de colectomie [20]. Nu există o definiție validată a vindecării mucosale în BII. Organizația Internațională pentru Studiul Bolilor Inflamatorii Intestinale (IOIBD) definește

vindecarea mucosală în RCUH ca absența firabilității, a sângerării, a eroziunilor și a ulcerărilor în toate segmentele colonice, iar pentru BC vindecarea mucosală este caracterizată prin absența ulcerelor [21].

Monitorizarea riscului de cancer colorectal

Colonoscopia de screening trebuie efectuată la 8 ani de la debutul simptomatologie pentru toți pacienții cu BII colonică pentru excluderea modificărilor displazice. Pentru BII limitată la nivelul rectului fără evidențe de afectare inclusiv microscopică proximal de acesta, includerea în programul de screening nu este necesară. Colonoscopia de screening este cel mai bine efectuată atunci când RCUH este în remisiune, altfel leziunile de boală activă pot masca leziuni displazice. Pentru pacienții care asociază colangita sclerozantă primitivă (CSP) colonoscopia de screening trebuie inițiată odată cu diagnosticul de CSP și continuată anual [22]. Pacienții cu risc înalt (stricturi, displazie detectată în ultimii 5 ani, CSP, colită extinsă cu inflamație activă, severă) trebuie urmăriți endoscopic anual. Pacienții cu risc intermediar

(colită extinsă cu inflamație ușoară, moderată, pseudopolipi inflamatori, istoric familial de CCR la rude de gradul I diagnosticate la vârsta de 50 ani sau peste, trebuie să fie evaluați la fiecare 2-3 ani, iar pacienții care nu sunt încadrați în grupele de risc înalt sau intermediar necesită urmarire colonoscopică la fiecare 5 ani. Cromoendoscopia cu biopsii țintite are

cea mai bună rată de detecție a displaziei. Dacă se folosește doar lumina albă trebuie prelevate biopsii multiple pe 4 cadrane din 10 în 10 cm și biopsii țintite din orice leziune vizibilă. Atunci când biopsiile aleatorii confirmă displazie mucosală low-grade fără evidențierea unei leziuni vizibile, endoscopia cu cromoenoscopia cu repetarea biopsiilor trebuie efectuată în următoarele 3 luni de la examinarea inițială [2,22].

Endoscopia terapeutică în BII

Endoscopia poate fi folosită pentru tratamentul stenozelor și fistulelor în BII. Indicația pentru dilatarea endoscopică cu balon o reprezintă stenozele scurte <4 cm, cu inflamație minimă inclusiv stenozele unice postchirurgicale din BC și stenozele ileoanale de pouch. Dilatarea cu balon este o metodă sigură cu risc scăzut de perforație aproximativ la 3%. Fistulele asociate stenozelor reprezintă o contraindicație pentru dilatarea endoscopică [23]. Pentru BC fistulizantă procedurile endoscopice terapeutice includ sutura endoscopică, clipuri over-the scope, fistulotomia endoscopică.

Concluzii

Endoscopia joacă un rol important în diagnosticul BII, monitorizarea răspunsului la tratament, prevenția complicațiilor legate de boală, cum ar fi CCR. Tehnicile noi endoscopice se dezvoltă în sensul tratamentului terapeutic endoscopic cu evitarea intervențiilor chirurgicale.

Referințe:

- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
- Christian Maaser, Andreas Sturm, Stephan R Vavricka, et al., ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 13, Issue 2, February 2019, Pages 144–164K, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1101–1121.e1-e13
- Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:27–31
- Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszk MC. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2245–2252
- Aftab AR, Donnellan F, Zeb F, Kevans D, Cullen G, Courtney G. NSAID-induced colopathy. A case series. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19:89–91
- Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, Chermesh I, Al-Rifai A, Schoepfer A, Bosani M, et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis.* 2010;4:194–198
- Iida T, Ikeya K, Watanabe F, Abe J, Maruyama Y, Ohta A, Teruyuki S, Sugimoto K, Hanai H. Looking for endoscopic features of cytomegalovirus colitis: a study of 187 patients with active ulcerative colitis, positive and negative for cytomegalovirus. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1156–1163
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:795–806
- Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:249–254
- Kornbluth A, Colombel JF, Leighton JA, Loftus E; ICCE. ICCE consensus for inflammatory bowel disease. *Endoscopy.* 2005;37:1051–1054
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al., A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007 Feb;132(2):763-86. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038. Epub 2006 Dec 20. PMID: 17258735.
- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011 Oct;141(4):1194-201. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.054. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21723220.
- Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015 May;9(5):376-81. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv047. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25770163.
- Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut.* 1989 Jul;30(7):983-9. doi: 10.1136/gut.30.7.983. PMID: 2668130; PMCID: PMC1434265.
- Andreas Sturm, Christian Maaser, Emma Calabrese, et al., ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 13, Issue 3, March 2019, Pages 273–284, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>
- Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27:299–306
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al., SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1383-95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492. PMID: 20393175
- Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;14(9):1245-1255.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.015. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26829025.
- Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1245-1255.e8
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:763–786
- Magro, Fernando, et al. „Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders.” *Journal of Crohn's and Colitis* 11.6 (2017): 649-670.
- Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, Shen B. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc.* 2016;30:5434–5443



**THE 9TH EUROPEAN CONGRESS OF
ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY**
POSTPONED FOR 2-3 JUNE 2022

SRATI 2022

11 - 15 MAI

Eveniment hibrid
Platforma v-SRATI 2022 & Centrul Internațional
de Conferințe, Sinaia

AL 48-LEA CONGRES AL SOCIETĂȚII ROMÂNE
DE ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

AL 16-LEA CONGRES ROMÂNNO-FRANCEZ
DE ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

AL 14-LEA SIMPOZION ROMÂNNO-ISRAELIAN
DE ACTUALITĂȚI ÎN ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

AL 21-LEA CONGRES AL ASISTENȚILOR
DE ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

AL 9-LEA SIMPOZION „ROMÂNIA DODOLOAȚĂ” AL SOCIETĂȚILOR
DE ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ DIN ROMÂNIA ȘI MOLDOVA

Entecavirum

Entecavir Sanience 0,5 mg comprimate filmate

Alegerea eficientă și sigură pentru tratamentul hepatitei B cronice



Fabricat în Spania

- Preț de referință pe sublista C1, coplată ZERO pentru pacienții asigurați
- Studiu de Bioechivalență cu design „cross-over” realizat în Spania

Denumirea comercială a medicamentului: Entecavir 0,5 mg comprimate filmate. DCI – entecavir. Compoziția: un comprimat conține 0,5 mg entecavir. Grupa farmaco-terapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AF10. Indicații terapeutice: este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB) la adulți cu: boală hepatică compensată și dovezi de replicare virală activă, valori serice persistente crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și dovezi histologice de inflamație activă și/sau fibroză; boală hepatică decompensată la pacienți netratați anterior cu nucleozide cu infecție cu VHB cu AgHBe pozitiv și AgHBe negativ. De asemenea, Entecavir Sanience este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu VHB la pacienți copii și adolescenți netratați anterior cu nucleozide, cu vârsta între 2 și <18 ani și boală hepatică compensată care au dovezi de replicare virală activă și valori serice persistente crescute ale ALT sau dovezi histologice de inflamație moderată până la severă și/sau fibroză. Doze și mod de administrare: Boală hepatică compensată: Pacienți netratați anterior cu nucleozide: doza recomandată la adulți este 0,5 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. Pentru pacienții care nu răspund la tratament cu lamivudină: doza recomandată la adulți este de 1 mg în priză unică zilnică, care trebuie administrată în condiții de repaus alimentar. Boală hepatică decompensată: Doza recomandată pentru pacienții adulți cu boală hepatică decompensată este de 1 mg o dată pe zi, care trebuie luată fără alimente. Copii și adolescenți: La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 32,6 kg trebuie să se administreze un comprimat de 0,5 mg, o dată pe zi, cu sau fără alimente. Vârșnici: nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Doza trebuie ajustată în conformitate cu funcția renală a pacientului. Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare Insuficiența renală: se recomandă ajustarea dozelor. Exacerbarea hepatitei: în cazul hepatitei cronice B, exacerbarea prin creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale ALT. Pacienții cu boală hepatică decompensată: în special la cei cu boală Child-Turcot-te-Pugh (CTP) clasa C, s-a observat o frecvență mai mare a evenimentelor adverse hepatice grave (indiferent de cauzalitate), comparativ cu frecvența la pacienții cu funcție hepatică compensată. Acidoză lactică și hepatomegalia severă cu steatoză: în cazul utilizării analogilor nucleozidici, s-a raportat producerea acidozei lactice (în lipsa hipoxemiei), asociată, de regulă, cu hepatomegalie și steatoză hepatică. Rezistența și precauții specifice la pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină: Răspunsul virologic trebuie monitorizat frecvent la populația care nu a răspuns la lamivudină și trebuie efectuate teste adecvate de rezistență. Copii și adolescenți: S-a observat o rată mai mică de răspuns virologic. În cazul pacienților infectați concomitent cu HIV/VHB, tratamentul cu entecavir nu trebuie utilizat în lipsa administrării HAART. Fertilitatea, sarcina și alăptarea: Nu există date adecvate privind utilizarea entecavir la gravide. Nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Nu există date privind efectul entecavirului asupra transmisiei VHB de la mamă la nou-născut. Ca urmare, trebuie utilizate măsuri adecvate pentru a preveni infectarea neo-natală cu VHB. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Entecavir Sanience. Reacții adverse: cele mai frecvente reacții adverse indiferent de severitate, cel puțin posibil legate de administrarea entecavirului, au fost cefaleea, fatigabilitatea, amețelile și greața. Exacerbarea hepatitei în timpul și după întreruperea terapiei cu entecavir a fost, de asemenea, raportată. Data autorizării: aprilie 2018.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PR.
Pentru informații complete consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.
Acest material promoțional este dedicat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Sanience S.R.L.
Str. Fr. Chopin nr. 14, Sect. 2, București
info@sanience.ro



Flexible SILVER SCOPE® TROIDL Rectoscope

New possibilities in rectoscopy

STORZ
KARL STORZ – ENDOSKOPE