



MEDICAL MARKET

GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE ȘI ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ

Revista profesioniștilor din Sănătate

2021 - 2022



**Prof. Univ.
dr. Cristian Gheorghe**

Președintele Societății Române
de Gastroenterologie
și Hepatologie (SRGH)



**Prof. Univ.
dr. Anca Trifan**

Spitalul Clinic Județean
de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași,
UMF „Grigore. T. Popa” Iași



**Prof. Univ.
dr. Mircea Diculescu**

UMF „Carol Davila”,
București, Institutul Clinic
Fundeni, București



**Prof. Univ.
dr. Dan Gheonea**

Rector Universitatea de Medicină
și Farmacie din Craiova



**Prof. Univ.
dr. Ioana Lupescu**

Radiologie, Imagistică Medicală
și Radiologie Intervențională,
Institutul Fundeni,
UMF „Carol Davila” București



**Prof. Univ.
dr. Dan Dumitrașcu**

Profesor la UMF „Juliu Hațieganu”
din Cluj-Napoca



**Prof. Univ. Dr.
Carol Stanciu**

Institutul de Gastroenterologie
și Hepatologie Iași, Spitalul Clinic
Județean de Urgențe „Sf. Spiridon”
Iași, UMF „Grigore. T. Popa” Iași



**Prof. Univ. Dr. Cristina
Cijevschi Prelipcean**

Institutul de Gastroenterologie
și Hepatologie, Iași, UMF Iași,
Disciplina Semiologie Medicală -
Gastroenterologie

NORMIX®
200 mg comprimăte filmate

**Corectează disbioza prin
modularea microbiotei intestinale!**

Alfasigma România S.R.L. - Calea București nr. 14, sector 4, București, România
Tel: +40 21 802 22 20, fax: +40 21 802 22 21, e-mail: info@alfasigma.ro
www.alfasigma.ro

ALFASIGMA

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**

Parcarea Business Park,
Calea Floreasca 168A, Corp 4, Etaj 7, Sector 1, București
Tel/Fax: 007 33294327/321 3328038
www.berlin-chemie.ro

1. Spasmomen[®], Bromură de Otiloniu 40mg, Produs Medic, Decembrie 2019
Acest medicament este obținut prin intermediul procesului de producție industrială.
Acest medicament este produs în cadrul activității de producție din România
carantă. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați
Rețeaua Gastroenterologică Producție.

	Conf. Univ. Dr. Camelia Cojocariu Inst. de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași, UMF „Grigore. T. Popa” Iași
	Conf. Univ. dr. Paul J. Porr Clinica Poliano MedLife Sibiu
	Conf. Univ. Oana Timofte UMF „Grigore T. Popa”, SCJU „Sf. Spiridon” Iași
	Conf. Univ. Dr. Mirela Dănilă Medic primar Gastroenterologie, Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, UMF „Victor Babeș” Timișoara
	Dr. Adriana Nicoleta Cavași Șef lucrări medicină internă, medic primar medicină internă și gastroenterologie UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
	Dr. Cosmin Ciora Medic primar gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni.
	Conf. Univ. Dr. Ana Maria Sîngeap Doctor în științe medicale, medic gastroenterolog
	Dr. Irina Gîrleanu Șef de lucrari UMF Iași, Dr. științe medicale
	Asist. Univ. Dr. Chiriac Stefan MD, PhD, UMF „Grigore T. Popa”, IGH Iași

„Tehnicile de investigare și terapeutice din patologia digestivă au înregistrat un salt imens în ultimii 30 de ani” Interviu cu Prof. dr. Cristian Gheorghe	4
Impactul pandemiei COVID-19 asupra endoscopiei digestive superioare, a colonoscopiei și a ERCP - experiența IGH - Iași	12
Infecția cu Clostridioides difficile în pandemia SARS-CoV2 – experiența IGH Iași	14
Manifestări cutanate în bolile inflamatorii intestinale Ana Cutoiu, Tudor Stroie, Mircea Diculescu	20
Fisura anală	28
Deficitul de Magneziu și patologia digestivă Conf. univ. dr. Paul J. Porr	30
Colitele microscopice Dr. Oana Timofte, Elena Gologan	32
Hepatita cronică virală C: schimbări revoluționare, bariere și soluții adaptate contextului pandemic Sars-Cov-19 Prof. Univ. Dr. Gheonea Dan Ionuț	34
Screeningul hepatocarcinomului Conf. Univ. Dr. Mirela Dănilă	38
COVID-19 și noile provocări din hepatologie Dr. Adriana Nicoleta Cavași	40
Astensor - sursă de energie, detoxifiere și protecție în boala cronică hepatică Dr. Carmen Anton	46
Sindromul metabolic – implicațiile terapeutice ale microbiomului intestinal Prof. Univ. Dr. Cristina Cijevschi Prelipcean	48
„Cursul de corelații anatomo-patologice și clinice va avea un nivel științific foarte ridicat” Interviu realizat cu domnul asistent universitar dr. Cosmin Ciora	50
Puncte cheie în diagnosticul pancreatitei cornice prin CT și IRM Dr. Ioana G. Lupescu	52
Erorile medicale în patologia digestivă Interviu cu Prof. dr. Dan Dumitrașcu	56



Editor
Calea Rahovei, nr. 266-268,
Sector 5, București,
Electromagnetica Business Park,
Corp 60, et. 1, cam. 19
Tel: 021.321.61.23
e-mail: redactie@finwatch.ro

ISSN 2286 - 3443



„Tehnicile de investigare și terapeutice din patologia digestivă au înregistrat un salt imens în ultimii 30 de ani”

Interviu cu Prof. dr. Cristian Gheorghe, Președintele Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie (SRGH) și fost Președinte al Societății Române de Endoscopie Digestivă (SRED)

Vă rog, domnule profesor dr. Cristian Gheorghe să încercați un top al mijloacelor de investigare și terapeutice din arsenalul gastroenterologului de azi, prin care munca sa diferă fundamental de aceea din urmă cu 2-3 decenii.

Începând din 1990, de când îmi desfășor activitatea în Centrul de gastroenterologie și hepatologie al Institutului Clinic Fundeni am fost martorul dezvoltării tehnicilor endoscopice diagnostice și terapeutice și în același timp promotorul multora dintre ele. Astfel, dacă în primii ani de activitate am utilizat fibrogastroscopul și colonoscopul pentru diagnosticul și tratamentul afecțiunilor de tub digestiv, azi nu îmi pot imagina explorarea endoscopică fără sistem video cu rezoluție înaltă, magnificație și cromoendoscopie virtuală, toate acestea schimbând semiologia endoscopică și facilitând activitatea medicului gastroenterolog. La începutul anilor 2000 au fost introduse videocapsula endoscopică și enteroscopia pentru explorarea și terapia afecțiunilor intestinului subțire. De asemenea, tot în acea perioadă am introdus în explorare ecoendoscopia, puncția aspirativă ghidată pentru masele pancreatice, pentru adenopatii abdominale și leziuni submucosale. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP), introdusă în Centrul de gastroenterologie în 1998, a constituit un pas uriaș în intervențiile minim invazive pentru afecțiuni biliopancreatice. În aceeași linie a intervențiilor minim invazive,

aș menționa tehnicile de rezecție endoscopică mucosală și diseecție endoscopică mucosală pentru afecțiuni maligne și premaligne de tub digestiv, introduse în primul deceniu al anilor 2000. Aș mai adăuga tehnicile



de manometrie superioară, dezvoltate în Centrul nostru în aceeași perioadă, fără de care diagnosticul și tratamentul corespunzător al achalaziei și al altor tulburări de motilitate este în prezent inacceptabil. De asemeni, explorarea refluxului gastroesofagian prin tehnici moderne de pHmetrie și impedanță, introduse în Clinică, concomitent cu manometria esofagiană. În ultimii ani, considerând că patologia anoperineală funcțională este extrem de importantă pentru calitatea vieții pacienților, am dezvoltat tehnicile de manometrie anorectală și terapia de bio-feedback pentru incontinență anală și

disinerghism de planșeu pelvin. În ceea ce privește ecografia abdominală, saltul a fost imens în ultimii 30 de ani. Acest „stetoscop al gastroenterologului”, cum a mai fost numit ecografii, permite azi o imagistică de mare acuratețe, prin rezoluția înaltă, prin tehnici de contrast și elastografie, pentru ficat, pancreas, splină, căi biliare și, în ultimii ani, pentru afecțiuni de tub digestiv (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn, diverticuloză). Fără aceste tehnici diagnostice și terapeutice minim invazive, consider că un centru de referință în gastroenterologie nu își poate onora rolul de centru terțiar de diagnostic, terapie, educație și cercetare.

Câți pacienți în stare precanceroasă și câți cu cancer incipient se depistează anual în Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie al Institutului Clinic Fundeni ?

Nu avem o statistică exactă pentru că diagnosticul de leziune premalignă (precanceroasă) este unul dificil, uneori cu stadii evolutive ale leziunii care nu sunt obligatorii să evolueze către cancer (de exemplu, displazie blândă, moderată sau severă) sau diagnostic de boală cu risc crescut de a dezvolta un cancer, supraimpusă (de exemplu, ciroza hepatică, o afecțiune severă, cu stadii evolutive care se întind uneori pe decade, este și ea considerată o afecțiune cu potențial malign și de aceea necesită o urmărire sistematică la 6 luni, cu ecografie hepatică și determinare de alfafetoproteină). Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie din

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

Fundeni este organizat în trei secții. Secția I-a de Gastroenterologie are o preocupare specială pentru afecțiuni pancreatice maligne și premaligne, ca și pentru boli inflamatorii intestinale nespecifice (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn), Secția a II-a de Gastroenterologie, de asemeni cu adresabilitate specială pentru boli inflamatorii intestinale, iar Secția a III-a, numită și de Hepatologie, pentru afecțiuni hepatice, inclusiv evaluare pretransplant și urmărire posttransplant hepatic. Evident însă că pe toate cele 3 secții se internează pacienți cu toate grupele de diagnostic. Numărul de internări cu foaie continuă pe cele 3 secții ale Centrului au fost în 2019 de 10.500 bolnavi, iar în 2020, anul pandemiei, au fost doar 7700 pacienți. Internările cu foaie de zi, multe fiind pentru supravegherea pacienților incluși pentru riscul de cancer digestive, au fost în 2019 de 21.400, iar în 2020 de 11.700. Dintre aceste cazuri de internări cu cancer digestiv, pe primul loc sunt cancerele hepatice și ale căilor biliare, aproape 400 cazuri în 2020, adică 5% din aproximativ 1500 pacienți cu ciroză hepatică. Bolile ficatului, ciroza și hepatitele cronice virale în primul rând, sunt pe locul întâi în topul internărilor în clinică, în toate cele trei secții ale Centrului de Gastroenterologie și Hepatologie.

Cancerle colorectale sunt pe locul 2 între cele mai frecvente cauze de cancer, cu 140 de pacienți, aproximativ 2%. Aș menționa aici că numărul pacienților cu leziuni premaligne și cancer în situ („incipiente”) este reprezentat de polipii adenomatoși. Numărul pacienților cu polipi adenomatoși a fost în 2020 de aproximativ 600, dintre care 50 cu displazie severă (9%) și 20 pacienți cu adenocarcinom asociat polipilor adenomatoși, deci cancer precece extem de puține (3%). În 2019, numărul de pacienți cu polipi adenomatoși internați în Centrul nostru a fost triplu, adică aproape 1600, iar procentele de displazie severă au fost similare. În Laboratorul de Endoscopie Diagnostică și Terapeutică, al cărui coordonator sunt, acești pacienți sunt tratați prin rezecție endoscopică și astfel se efectuează profilaxia cancerului colorectal.

Dintre cele 216 cancer gastrice inter-nate în Centrul nostru în 2020, numai 5 pacienți au fost cu cancer precece, diagnosticați inițial cu ulcer gastric.

Cât este considerat riscul de cancer gastric, de ficat, de pancreas și de colon la un pacient obișnuit pe durata vieții sale?

Estimarea riscului de cancer pentru toată durata vieții (long life risk) este o predicție extrem de importantă și dificil de calculat. Este importantă pentru că acest risc trebuie luat în considerare atunci când sunt propuse programe de screening (adică depistare activă la toată populația fără factori de risc, exceptând vârsta și sexul, dintr-o zonă geografică, țară, regiune, oraș), care să fie cost eficiente. Astfel, se consideră că screeningul la populația standard este indicat dacă un cancer are LLR de cel puțin 5%. Este dificil de calculat, pentru că trebuiesc făcute predicții matematice conform unor formule complexe, care iau în discuție mai mulți factori: incidența bolii în zona respectivă, la o populație dată, de sex și rasă bine stabilite, speranța de viață etc.

În populația generală, în Europa incluzând UK, riscul de cancer digestiv pe parcursul vieții variază în funcție de localizare: în cancerul de colon este de aproximativ 5%, în cancerul de pancreas în jur de 1%, la fel în cancerul gastric și esofagian și de 2% în cel hepatic. Deci, este indicat screeningul populațional numai pentru cancerul colorectal, cu procent de risc de 5%. De la vârsta de 50 de ani până la 75 de ani. Pentru celelate cancer digestive, putem discuta despre supraveghere la grupele cu risc crescut, în speță cancerul esofagian, gastric, hepatic sau pancreatic.

Ce procent din pacienții internați sau investigați în Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie au cancer și ce boli au ceilalți?

În Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, în afara celor trei secții menționate anterior, exista un Departament de Oncologie digestivă, în

care se internează pacienți ce necesită chimioterapie. În afara internărilor din acest departament, în 2020 un procent de 10% dintre internările continue a fost pentru cancer digestive; cele mai frecvente cancer au fost cel hepatobiliar, pe locul doi cancerul colorectal și pancreatic, apoi cancerul gastric și pe locul patru cancerul esofagian. Dintre celelalte afecțiuni non-maligne, în top cinci sunt afecțiunile hepatice (ciroza hepatică, hepatitele cronice și steatoza hepatică), bolile inflamatorii intestinale (rectocolita ulcerohemoragica și boala Crohn), afecțiuni gastro duodenale (ulcere, gastrite), pancreatite acute și cronice, litiaza colecistică și coledociană.

Cat este riscul ereditar la diferite cancer ale tubului digestiv? Ce alte grupe de risc crescut sunt definite în aceasta specialitate?

Cancerle în general sunt sistematizate, după etiologia ereditară sau non ereditară, în cancer sporadice și cancer ereditare. Pentru ambele categorii, factorii de risc sunt importanți, dar pentru cancerle ereditare aceștia pot fi absenți în momentul apariției cancerului.

Factorii de risc sunt diferiți pentru diferitele localizări ale cancerelor digestive.

Cancerul esofagian (atât carcino-mul scuamos cât și adenocarcinomul) este mai frecvent la sexul masculin și riscul crește cu vârsta. Pentru adeno-carcinom, obezitatea (BMI > 30), boala de reflux gastro-esofagian complicată cu sindrom Barrett și displazie reprezintă factori de risc semnificativi. Pentru carcino-mul scuamos, fumatul excesiv, asociat cu consumul de alcool tare, achalasia cu evoluție îndelungată, netratată, stenozele esofagiene post caustice cu evoluție îndelungată sunt factori de risc importanți.

În cancerul gastric, infecția cu Helicobacter pylori este unul dintre cei mai importanți factori de risc. Astfel, 1-2% din cei cu infecție HP și gastrită cronică atrofică cu metaplasie intestinală asociată infecției, vor dezvolta adenocarcinom gastric. Alte condiții premaligne sunt displazia și polipii adenomatoși gastrici (prin

definiție, polipi displazici), ulcerul gastric, stomacul rezecat după mulți ani de evoluție și boala Menetrier. Dieta bogată în alimente conservate prin sărare, afumare, murare și săracă în legume și fructe proaspete, este implicată în apariția cancerului gastric.

Pentru cancerul colorectal, factorii de risc sunt dieta bogată în grăsimi, carne roșie, săracă în fibre vegetale, săracă în legume și fructe proaspete, vârsta (peste 45-50 ani), sedentarismul, istoricul personal sau familial de polipi adenomatoși colorectali sau de cancer colorectal, bolile inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolita ulcerohemoragică și boala Crohn).

În cancerul pancreatic, factorii de risc sunt fumatul, diabetul zaharat tip II, pancreatita cronică, obezitatea.

Pentru cancerul hepatic, ciroza hepatică rămâne factorul determinant, indiferent de etiologie, virală sau non virală.

Din punct de vedere al riscului ereditar, acesta este de asemenea diferit, în funcție de localizare.

În carcinomul esofagian scuamos este descrisă o afecțiune dermatologică rară de tip bulos, tylosis sau sindrom Howel-Evans, în care cancerul este diagnosticat cu o frecvență de 40%; în adenocarcinomul esofagian, date recente evidențiază faptul că 7% dintre tumori apar în aglutinări familiale de sindrom Barrett.

În adenocarcinomul gastric, incidența cancerului gastric ereditar este de 1%, (cancerul gastric ereditar difuz), cu prezența mutației CDH1; pe de altă parte, influența genetică familială în cancerul sporadic ajunge la 10%.

Pentru cancerul colorectal sunt bine cunoscute sindroamele de polipoză colonică familială (FAP, Peutz-Jeghers etc) și sindroamele de cancer colorectal familial non polipozic (sindrom Lynch) și, de asemenea, cancere familiale colorectale. Toate aceste cancere ereditare însumează 20-25%, restul de 75% fiind cancere colorectale sporadice. Pe de altă parte, în aceste sindroame ereditare polipozice sau non polipozice, există un risc crescut dar variabil pentru alte cancere digestive (de stomac sau pancreas).

Dintre cancerele pancreatice, aproximativ 7% sunt familiale, 3% sunt în cadrul sindroamelor ereditare (Peutz-Jeghers, pancreatita cronică familială, melanomul multiplu familial atipic, sindromul Lynch etc) iar restul de 90% sunt sporadice.

Există pentru pacienții din grupele de risc sau diagnosticați cu forme de precancer, un sistem de monitorizare pentru o perioadă relevantă?

Gastroenterologul are în prezent acces la ghidurile societăților europene și americane pentru diagnosticul și urmărirea standardizată a acestor pacienți. De asemenea, SRGH și SRED elaborează în consonanță cu aceste societăți internaționale la care sunt afiliate, ghiduri și recomandă protocoale pentru monitorizarea acestor pacienți. Astfel, spuneam despre supravegherea pacienților cu afecțiuni hepatice, în special ciroza și fibroza hepatică, în contextul infecțiilor virale cu virusuri hepatice B, C și D prin ecografie abdominală și dozare de alfa-proteina la 6 luni; apoi, supravegherea colonoscopică la pacienții cu polipi adenomatoși sau cancere colorectale, de principiu la 1, 3, 5 ani. De asemenea, sunt supravegheați colonoscopic pacienții cu boli inflamatorii intestinale, care, de asemenea, au un risc crescut de cancer colorectal. Pentru pacienții cu ulcer gastric, se recomandă reevaluare endoscopică periodică, la fel ca și celor cu gastrită atrofică cu HP prezent și metaplazie intestinală. Pacienții cu sindrom Barrett de asemenea sunt supravegheați endoscopic la intervale variate, de la 6 luni la 3-5 ani, în funcție de tipul metaplaziei sau displaziei (în cazuri particulare, se efectuează rezecție endoscopică). Pacienții cu chiste pancreatice, pancreatită cronică sau alți factori de risc (familiali, diabet zaharat tip 2 cu debut după 50 de ani, obezitate etc) beneficiază de supraveghere imagistică, inclusiv ecoendoscopie.

Ce deconteaza CNAS?

Există, evident, programe de sănătate decontate de CNAS, de exem-

plu pentru terapia hepatitelor virale cu virusuri B, C și D și pentru unele afecțiuni inflamatorii de tub digestiv (am aici în vedere în special programul de terapie biologică și de imunosupresie pentru bolile inflamatorii intestinale nespecifice). De asemenea, programul de imunosupresie pentru pacienții transplantați și programul de terapie citostatică pentru pacienții cu afecțiuni maligne. Aș mai menționa programul Ministerului Sănătății, AP-ENDO (adică acțiuni prioritare), început acum 5 ani, pentru hemoragiile digestive și paliative în cancere obstructive, care implică achiziționarea de accesorii și medicamente pentru aceste grupe de pacienți; programul este implementat în 15 spitale județene și institute din țară.

Ați demarat un program național de screening pentru cancerul colorectal. Ce rată de succes se înregistrează?

Programul de screening în cancerul colorectal, cu acronimul ROCCAS, este unul pilot, iar organizarea lui a început în decembrie 2018 prin constituirea cadrului general care trebuie să includă legislația screeningului, digitalizarea tuturor înregistrărilor de date, organizarea de cursuri pentru medicii de familie și medicii gastroenterologi /endoscopiști; toate acestea sunt în curs de desfășurare sub egida Uniunii Europene și cu aportul științific al societăților de gastroenterologie SRED și SRGH. Programul ROCCAS va continua până în 2023, în paralel cu ROCCAS 2, care a început în decembrie 2020 și în cadrul căruia va debuta efectiv screeningul. Programul de screening ROCCAS 2 este focalizat pe județele din sudul țării, având în curs de organizare centre de screening la Institutul Clinic Fundeni, Spitalul Militar de Urgență "Carol Davila" din București, Spitalul Clinic Județean din Craiova și Spitalul Clinic Județean din Constanța. Cele 4 centre de screening care au fost eligibile pentru program vor invita în screening persoane între 50-75 de ani, în număr de 50.000 per centru (total 200.000), cu implicarea medicilor de familie din județele respective. Aceștia trebuie să consulte,

să completeze un chestionar de risc și să înmâneze testul de hemoragii oculte fecale de tip imunologic (test FIT, recomandat de UE) persoanelor din grupul țintă. Testul va fi adus apoi la medicul de familie (sperăm într-un procent de 30-50%) și de la acesta va fi preluat de laboratorul abilitat. Deoarece jumătate dintre pacienți trebuie să provină din zone defavorizate, conform indicațiilor stabilite de experții UE (zone rurale, populații paupere), medicii de familie vor fi sprijiniți de către ONG-uri. Dintre subiecții care primesc test FIT, sunt estimați pozitivi 5% și aceștia vor fi îndrumați de către medicul de familie pentru consult gastroenterologic și colonoscopic. În tot acest program de screening organizat, populațional, de tip pilot, avem nevoie de educația medicală adresată populației la risc și aici, în afară de medici de familie și gastroenterologi, un rol important va reveni mass mediei. Aceasta deoarece dorim să creștem numărul celor care vor returna medicului de familie testul FIT efectuat de la un procent estimat de 30- 50 % la unul optim de 80%; pentru participarea la colonoscopie, ținta noastră prin educație este tot de 80%, deși estimăm în momentul actual numai 40%. Dintre cei 5% cu test FIT pozitiv, un procent de până la 35-45 % vor avea leziuni premaligne (polipi adenomatoși și cancere colorectale) diagnosticate la colonoscopie.

Sper să începem efectiv programul de screening cu înmânarea primelor teste FIT în mai-iunie 2021. În momentul de față, așa cum menționam, suntem încă în curs de organizare a cadrului general și teritorial, în paralel la nivelul centrelor pilot. Sper că la finele anului 2023 să raportăm date semnificative din proiect și apoi să extindem screeningul cancerului colorectal la mai multe județe și ulterior la întreaga țară. Menționez că în UE suntem între cele 3 țări care nu au implementat încă acest program de screening și totodată subliniez ideea că țări dezvoltate, cu experiență în screeningul cancerului colorectal, arată că de la debutul programului până la primele rezultate extinse în afara centrelor pilot trece o perioadă de 10 ani. Deci, este un proiect greu,

de lungă durată, în care facem primii pași și pe care îl vom lăsa generației următoare pentru a fi continuat.

Proiectul are pentru întreaga populație a țării și o importanță fașetă educativă. În acest sens, prin implicarea în programul ROCCAS, program gratuit, sistematizat, organizat și finanțat în cea mai mare parte de UE, orice persoană din țară va fi conștientizată de importanța screeningului pentru cancerul colorectal (aflat în prezent pe locul 2 ca incidență și mortalitate în Europa și în România) și va putea să fie supus screeningului la cerere. Efectuăm în momentul actual în Centrul de Gastroenterologie asa-zisul screening oportunist colonoscopic pentru subiecți din grupa de risc mediu, adică de 50 ani și asimptomatici; unii dintre pacienți vin însă pentru colonoscopie cu test FIT pozitiv, dar în mod neorganizat, în afara unui program bine conturat.

Cat de uzual se face testarea pentru depistarea infecției cu Helicobacter Piloni? Post tratament, există protocol de testare fecală?

Testul rapid pentru depistarea infecției HP se face de rutină în timpul endoscopiei, dacă se depistează ulcer gastric și duodenal sau la pacienți simptomatici fără lezini. La cei cu gastrită, diagnosticați prin biopsii prelevate endoscopic, anatomopatologii nostri fac uzual colorații pentru HP, deoarece redactarea buletinului final anatomopatologic impune un diagnostic standardizat. Testarea fecală la 6-8 săptămâni de la terminarea tratamentului anti HP face parte din protocol.

Mijloacele de investigație și terapeutice moderne, care permit mai ales depistarea precoce a bolilor maligne ale tubului digestiv, au redus suferința și au lungit viața multor persoane cu risc. Cum vedeți modul de organizare a sistemului sanitar, pentru a fi mai eficient și mai performant? Cu centre de

excelența regionale, superdotate și cu specialiști pe măsură sau este mai fezabil și mai aproape de pacient dacă toate spitalele cu secții de profil ar putea să ofere astfel de servicii?

Organizarea sistemului de sănătate trebuie să fie una piramidală, cu medicul de familie la baza piramidei, implicat în programe de screening și finanțat pe măsura activității lui, care este de o importanță covârșitoare. Centrele de excelență au o importanță majoră în orice sistem de sănătate, în rezolvarea completă a pacientului, atât pentru afecțiuni oncologice cât și pentru unele afecțiuni non-oncologice complexe (boli inflamatorii intestinale, afecțiuni pancreatice, transplant, afecțiuni hepatice rare, pentru a menționa numai câteva); pentru acest obiectiv, centrul de excelență trebuie să aibă o echipă multidisciplinară care să se întrunească periodic și să ia decizii de management pentru fiecare pacient; echipa trebuie să aibă experiență inclusiv prin număr corespunzător și susținut de intervenții chirurgicale sau endoscopice; este standardizat azi de către societățile științifice europene sau americane numărul de proceduri anuale necesare pentru o intervenție sigură și eficientă, ca de exemplu numărul de duodenopancreatectomii pentru un chirurg și pentru un centru, numărul de esogastrectomii, hepatectomii, de intervenții laparoscopice sau robotice, ca și de intervenții endoscopice de tipul sfincterotomiilor, protezărilor, polipectomiilor dificile sau diseecțiilor endoscopice. De asemenea, echipa implicată în transplant hepatic, pancreatic sau intestinal trebuie să fie una multidisciplinară sigură și eficientă. Dar, nu toate afecțiunile digestive necesită asemenea echipe multidisciplinare și, în acest context, pregătirea personalului medical și dotarea cu echipamente performante sunt esențiale pentru fiecare unitate medicală în parte.

Mulțumim domnului profesor dr. Cristian Gheorghe pentru timpul acordat!

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

OMNi BiOTiC

10

OMNI-BIOTIC 10,
cel mai nou produs
pentru corectarea
dezechilibrelor florei
tale intestinale



CIROZA

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

ACȚIONEAZĂ → **HEPA-MERZ®**



**CU CÂT MAI REPEDE,
CU ATÂT MAI BINE!**

Hepa-Merz® granulat



Ingredient activ / plic
3 g L-ornitină - L-aspartat

Dozaj
Se dizolvă conținutul
a 1-2 plicuri de 1-3 ori
pe zi.

Hepa-Merz® concentrat perfuzabil



Ingredient activ / 10 ml concentrat
5 g L-ornitină - L-aspartat

Dozaj
Până la 4 fiole pe zi. În pre-comă sau
comă până la 8 fiole/24 h,
în funcție de severitatea cazului
(maximum 1 fiolă/oră).

Hepa-Merz®
L-ornitină-L-aspartat

- ✓ scade nivelul de amoniac
- ✓ diminuează simptomele insuficienței hepatice
- ✓ îmbunătățește calitatea vieții pacienților

Impactul pandemiei COVID-19 asupra endoscopiei digestive superioare, a colonoscopiei și a ERCP - experiența IGH - Iasi

**Chiriac Stefan, Stanciu Carol,
Cojocariu Camelia, Sfarti Catalin,
Singeap Ana-Maria, Girleanu Irina,
Cuciureanu Tudor, Huiban Laura, David
Diana, Zenovia Sebastian, Nastasa
Robert, Balan Gheorghe G, Anca Trifan**

Introducere

De la prima detectare a virusului SARS CoV-2 în decembrie 2019 în Wuhan, provincia Hubei, China ⁽¹⁾, au fost diagnosticați peste 29 de milioane de pacienți, rezultând peste 900.000 de decese în întreaga lume ⁽²⁾. În luna februarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a denumit boala cauzată de infecția cu virusul SARS CoV-2 corona-virus 2019 (COVID-19) și, din martie 2020, a declarat-o pandemie ⁽³⁾. Impactul semnificativ al infecției cu virusul SARS CoV-2 a fost atribuit contagiozității înalte a acestuia precum și timpului lung de incubație. Principalele căi de transmisie sunt prin expunerea la picături de aer sau prin contact direct ⁽⁴⁾. Cu toate acestea, transmisia alternativă a fost demonstrată prin particule mici din aer ⁽⁵⁾, precum și prin calea fecal-orală ⁽⁶⁾. Potențialul de transmitere este ridicat în timpul procedurilor generatoare de aerosoli, cum ar fi endoscopia digestivă superioară (EDS) și, prin urmare, prioritizarea acestor proceduri a fost susținută de multe organizații internaționale de endoscopie, cum ar fi Organizația Mondială de Endoscopie (WEO) ⁽⁷⁾, Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală (ESGE), European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA) ⁽⁸⁾, Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) ⁽⁹⁾, American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ⁽⁴⁾ și American Gastroenterological Association (AGA) ⁽¹⁰⁾ iar în țara noastră, de către Societatea Română de Endoscopie Digestivă (SRED) în colaborare cu Asociația Română pentru Chirurgie Endoscopică ⁽¹¹⁾. Aceste societăți au emis recomandări precum utilizarea obligatorie a echipamentului de protecție individuală (EPP), utilizarea unor camere cu presiune negativă, precum și testarea virală bazată pe reacție de polimerizare în lanț (PCR) acolo unde

este disponibilă, crescând astfel substanțial costurile asociate endoscopiei și conducând la o reducere semnificativă a numărului de proceduri ⁽¹²⁾. Recomandările au fost și de amânare a procedurilor non-urgente, pentru a preveni contaminarea și pentru a reduce riscul pentru personalul unității de endoscopie. Mai mult, ghidurile au sugerat reducerea personalului aflat în camera unde se realizează endoscopia și menținerea doar a personalului esențial pentru procedură, crearea de circuite speciale pentru pacienți, monitorizarea temperaturii pacienților și a personalului și aplicarea chestionarelor epidemiologice. Toate aceste măsuri, combinate cu teama pacienților de a contracta infecția SARS-CoV2 din mediul spitalicesc au dus la o scădere dramatică generală a endoscoپیilor digestive la nivel mondial. Impactul acestor măsuri este în prezent evaluat, iar datele disponibile indică o scădere semnificativă a ratei de detecție a cancerului digestiv, dar și o reducere a oportunităților rezidenților de a participa la endoscopia digestivă ⁽¹³⁾.

În România, singurul studiu care evaluează impactul pandemiei COVID-19 asupra endoscopiei digestive a fost realizat în cadrul Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie din Iași. În acest scop au fost comparate două perioade de timp, anume 1 martie - 15 septembrie 2020, în timpul pandemiei COVID-19 și o perioadă similară între 1 martie - 15 septembrie 2019 ⁽¹⁴⁾.

Rezultate

Institutul nostru a urmat recomandările internaționale generale referitoare la reducerea personalului neesențial din camera de endoscopie, utilizarea EPP, monitorizarea temperaturii, crearea de circuite speciale, precum și utilizarea chestionarelor epidemiologice înainte realizării procedurilor endoscopice. Toți pacienții au fost testați pentru infecția cu SARS CoV2 prin PCR și endoscopia a fost amânată până la obținerea unui test negativ, cu excepția procedurilor de urgență. Acestea din urmă au fost realizate indiferent de rezultatul testului SARS CoV2 - PCR, cu mențiunea că în cazul unui test pozitiv procedura a fost

realizată într-o cameră specială cu circuit dedicat pentru a preveni contaminarea personalului și/sau a celorlalți pacienți.

Constatări generale

A existat o reducere de 6,2 ori a numărului total de proceduri ca urmare a pandemiei COVID-19. În perioada pre-COVID-19 s-au efectuat 3608 proceduri endoscopice, cu o medie de 138 pe săptămână. În perioada COVID-19, au fost efectuate doar 582 de proceduri, aproximativ 22 de proceduri pe săptămână. Procentul pacienților de sex masculin și endoscoپیile în regim de urgență au crescut pe perioada pandemiei. Deși numărul absolut de proceduri a scăzut, s-a observat o creștere semnificativă a procentului relativ de EDS și de colangiopancreatografii endoscopice retrograde (ERCP), împreună cu o scădere semnificativă a procentului de colonoscopii și sigmoidoscopii flexibile ca urmare a restricțiilor impuse de pandemia COVID-19. Cea mai semnificativă reducere a fost înregistrată în cazul colonoscopiei, de la 916 la 42 de proceduri, $P < 0,001$, urmată de sigmoidoscopia flexibilă, de la 189 la 14 proceduri, $P = 0,009$, EDS, de la 2269 la 401 proceduri, $P = 0,006$ și ERCP, de la 234 la 125 proceduri, $P < 0,001$.

Implicarea rezidenților

Comparativ cu timpul pre-COVID, în perioada COVID-19 s-a observat o reducere semnificativă a implicării rezidenților în procedurile de endoscopice (40,9% vs 90%, respectiv, $P < 0,001$). Rezidenții nu au mai fost incluși atunci când au fost efectuate proceduri de urgență pentru a minimiza riscul de contaminare și pentru a reduce necesitatea de utilizare a PPI. Decizia includerii rezidenților în proceduri non-urgente a fost luată de către endoscopist de la caz la caz.

EDS și colonoscopia

În ceea ce privește indicațiile pentru EDS și colonoscopie, a existat o creștere semnificativă a procentului de endosco-

pii efectuate pentru hemoragia digestivă superioară (HDS) în perioada COVID-19 comparativ cu perioada pre COVID-19 (42,5% vs 24,4%, respectiv, $P < 0,001$). Mai mult, endoscoopiile efectuate pentru indicații diverse precum epigastralgie, scădere ponderală, controlul ulcerului gastric, polipii sau suspiciunea de cancer au fost semnificativ reduse, în timp ce procedurile indicate pentru anemie, modificarea frecvenței scaunelor, vărsături, disfagie sau de screening pentru prezența varicelor esofagiene au fost neafectate de restricțiile COVID-19. Aceste modificări ale indicațiilor au determinat și modificări în ceea ce privește diagnosticul endoscopic al diverselor condiții. Astfel, deși numărul absolut de cancer digestive a fost redus în mod semnificativ, de la 249 cazuri în perioada pre-COVID-19 la 57 cazuri în timpul pandemiei ($P < 0,001$), s-a observat o creștere procentuală a acestora în perioada COVID-19 (12,5% vs 7,4%, respectiv, $P < 0,001$). Mai mult, ulcerele gastrice și duodenale au fost diagnosticate mai frecvent în timpul pandemiei comparativ cu perioada pre-COVID. Alte afecțiuni, precum gastrita, esofagita, acalazia cardiacă, stenoza benignă esofagiană, boala inflamatorie a intestinului, boala diverticulară sau hemoroizii nu au fost modificate semnificativ. Cu toate acestea, investigațiile cu rezultat normal au fost semnificativ reduse (0,2% vs 2%, $P = 0,006$). În ceea ce privește intervențiile endoscopice efectuate înainte și în timpul perioadei COVID-19, a existat o creștere generală a ligaturii varicelor esofagiene, a dilatării stricturilor esofagiene precum și a plasării protezelor endoscopice pentru neoplasm esofagian și a gastrotomiei endoscopice percutane. Pandemia COVID-19 a determinat o scădere importantă a polipectomiilor și sau a rezecțiilor mucoasei endoscopice (EMR) (0,2% față de 5%, respectiv, $P < 0,001$). De asemenea, oarecum surprinzător, s-a observat o reducere semnificativă a complicațiilor (7,6% vs 19,2%, respectiv $P < 0,001$), împreună cu o rată crescută de succes terapeutic (94,2% vs 90,7%, respectiv, $P = 0,01$) comparativ cu perioada pre-COVID.

ERCP

Modificarea indicațiilor pentru ERCP induse de restricțiile COVID-19 a fost mai puțin dramatică decât în cazul endoscopiei digestive superioare și inferi-

oare. Unele diferențe, deși fără relevanță statistică, au indicat o creștere a procentului de intervenții efectuate pentru cancer pancreatic sau colangiocarcinom consecutiv cu o reducere a extracțiilor de calculi și a tratamentului leziunilor biliare postoperatorii. Ca urmare a creșterii procentului de cazuri dificile, rata de succes a scăzut în perioada COVID-19 comparativ cu timpul pre-COVID (76,3% față de 87,7%, respectiv, $P = 0,006$). Cu toate acestea, a existat și o scădere relativă a complicațiilor, reflectată în special într-o rată de sângerare imediată redusă (7,3% față de 11,6%, respectiv, $P = 0,196$).

Direcție actuală

La acest moment Institutul nostru a realizat pașii necesari reluării activității la un nivel cât mai apropiat de cel anterior pandemiei COVID-19. Posibilitatea testării PCR anterior realizării endoscopiei pentru fiecare pacient, aplicarea judicioasă a recomandărilor cu privire la utilizarea EPP dar și o campanie de informare corectă realizată în cadrul consultațiilor ambulatorii pre-procedurale au permis creșterea numărului endoscoپیilor și a colonoscoپیilor fără a compromite siguranța personalului și nici a pacienților.

Concluzii

Pandemia COVID-19 a determinat reducerea semnificativă a numărului endoscoپیilor digestive superioare și a colonoscoپیilor dar mai modestă a numărului ERCP-urilor. Numărul total de cancer digestive diagnosticate a fost redus ridicând problema potențialelor pierderi ale oportunităților de tratament precoce a cancerului digestiv. Marea majoritate a procedurilor endoscopice au fost realizate în regim de urgență, fiind însă asociate cu mai puține complicații și cu rate mai mari de succes terapeutic.

Impactul real al reducerii numărului procedurilor endoscopice ca urmare a pandemiei COVID-19 se va arăta în decursul timpului însă rezultatele studiului nostru au sugerat că ne vom confrunta cu un număr crescut de cancer avansate și potențial netratabile, asociind un risc ridicat de morbiditate și mortalitate.

Astfel, readucerea la normal a activității în laboratoarele de endoscopie ar trebui să reprezinte o prioritate.

Bibliografie:

- Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Infect Public Health*. 2020; 13⁽⁵⁾: p. 667-673.
- Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 global cases by the center for systems science and engineering (CSSE).. Available from: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382: p. 1199–1207.
- Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, Carrara S, Fugazza A, Di Leo M, Galtieri PA, Pellegratta G, Ferrara EC, Azzolini E, Lagioia M. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc*. 2020; 92⁽¹⁾: p. 192-197.
- Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med*. 2020; 8⁽⁹⁾: p. 914-924.
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020; 158⁽⁶⁾: p. 1518-1519.
- Guda NM, Emura F, Reddy DN, et al. Recommendations for the Operation of Endoscopy Centers in the setting of the COVID-19 pandemic - World Endoscopy Organization guidance document [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. *Dig Endosc*. 2020; 10.1111/den.13777.
- Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy*. 2020; 52⁽⁶⁾: p. 483-490
- Chiu PWY, Ng SC, Inoue H, et al. Practice of endoscopy during COVID-19 pandemic: position statements of the Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE-COVID statements). *Gut*. 2020; 69⁽⁶⁾: p. 991-996.
- Sultan S, Lim JK, Altayar O, Davitkov P, Feuerstein JD, Siddique SM, Falck-Ytter Y, El-Serag HB; AGA Institute. Electronic address: ewilson@gastro.org. AGA Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology*. 2020; 159⁽²⁾: p. 739-758.
- Săftoiu A, Tomulescu V, Tanțău M, Gheorghe C, Dumitru E, Mateescu B, Negreanu L, Jinga M, Seicean A, Ciocîrlan M, Drug V, Mănuș M, Popescu R, Tiu C, Bințișan V, Calu V, Șurlin V, Turcu F, Zaharie F, Ulmeanu D, Brebu D, Nicolau A, Lițescu M, Diaconescu B, Duță C, Copăescu C. SRED-ARCE Recommendations for Minimally Invasive Interventions During the COVID-19 Pandemic in Romania. *Chirurgia (Bucur)*. 2020 May-Jun;115⁽³⁾:289-306. doi: 10.21614/chirurgia.115.3.289. PMID: 32614284.
- Das A. Impact of the COVID-19 pandemic on the workflow of an ambulatory endoscopy center: an assessment by discrete event simulation. *Gastrointest Endosc*. 2020; 10: p. S0016-5107⁽²⁰⁾34426-6.
- Pawlak KM, Kral J, Khan R, Amin S, Bilal M, Lui RN, Sandhu DS, Hashim A, Bollipo S, Charabaty A, de-Madaria E, Rodríguez-Parra AF, Sánchez-Luna SA, Zorniak M, Walsh CM, Grover SC, Siau K. Impact of COVID-19 on endoscopy trainees: an international survey. *Gastrointest Endosc*. 2020; 92⁽⁴⁾: p. 925-935.
- Chiriac S, Stanciu C, Cojocariu C, Sfarti C, Singeap AM, Gireleanu I, Ciucureanu T, Huiban L, David D, Zenovia S, Nastasa R, Balan GG, Trifan A. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Gastrointestinal Endoscopy Activity in a Tertiary Care Center from Northeastern Romania. *Healthcare (Basel)*.

Infecția cu *Clostridioides difficile* în pandemia SARS-CoV2 – experiența IGH Iași

Din 1978, de când *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) a fost recunoscut ca principala cauză a colitei pseudomembranoase, postantibioterapie, numeroase date epidemiologice au arătat că infecția cu *C. difficile* este cea mai frecventă cauză de diaree infecțioasă nosocomială la nivel mondial ^(1,2) și una dintre cele mai frecvente infecții asociate asistenței medicale ⁽³⁾. *C. difficile* poate determina colite (CDI) cu severitate variabilă, de la forme ușoare la forme severe, megacolon toxic, și chiar deces. Termenul *difficile*, ales de către Hall și O'Toole din cauza dificultăților mari în izolarea experimentală și creșterea foarte lentă în mediul de cultură, rămâne de actualitate: diagnosticul poate fi dificil dacă în abordarea unui pacient cu sindrom diareic se omite această etiologie sau în cazul pacienților cu tablou atipic; tratamentul poate fi extrem de dificil în cazul pacienților cu recăderi ale infecției.

**Camelia Cojocariu, Irina Gîrleanu,
Andrei Olteanu, Ștefan Chiriac,
Maria Asaftei, Andrei Drăgan, Laura
Huiban, Cristina Muzică, Tudor
Cuciureanu, Ana Maria Singeap,
Carol Stanciu, Anca Trifan**

Institutul de Gastroenterologie și
Hepatologie, Spitalul Clinic Județean
de Urgență „Sf. Spiridon” Iași

Aspecte epidemiologice ale CDI

Mult timp CDI a fost asociată terapiei cu antibiotice cu spectru larg ^(4,5) și cele mai multe studii privind caracteristicile epidemiologice ale infecției cu *C. difficile* au analizat asocierea CDI cu antibioterapie ⁽⁶⁾. În ultimii ani au fost identificați și recunoscuți numeroși alți factori de risc potențial pentru CDI care ar putea explica incidența crescută a acestei afecțiuni (7,8,9): vârsta înaintată, imunosupresia (asociată sau nu cu transplantul de organe), comorbiditățile, chimioterapia, boala renală cronică, utilizarea inhibitorilor pompei de protoni (IPP), etc. În plus, trebuie subliniat faptul că în ultimii ani ratele de infecție comunitară cu *C. difficile* par a fi în creștere la nivel mondial ⁽¹⁰⁾.

În ultimele două decenii s-a observat o creștere alarmantă la nivel mondial a incidenței CDI dar și al severității formelor clinice de boală, a formelor atipice de prezentare, uneori dificil de diagnosticat ^(7,11). În Statele Unite, CDI este responsabilă de

aproape jumătate de milion de infecții și de peste 30.000 de decese în fiecare an ⁽¹²⁾; în Europa mai mult de 150.000 persoane sunt infectate cu *C. difficile*, infecție asociată cu peste 8.000 de decese anual ⁽¹³⁾. Incidența crescută a CDI, riscul de recurență, tratamentul dificil în recidive este asociat cu costuri economice ridicate, care împovărează orice sistem de sănătate.

Aspecte epidemiologice ale CDI în România

În România, după primul caz publicat în 2011 ⁽¹⁴⁾ am asistat la o creștere progresivă a incidenței CDI, datorită, cu siguranță, a conștientizării medicilor în legătură cu această patologie. În 2014 s-a implementat la nivel național sistemul de supraveghere a CDI, populația țintă fiind reprezentată de toți pacienții internați în unitățile sanitare de stat/private din România ⁽¹⁵⁾. Conform ultimului raport din 2018 numărul cazurilor CDI în 2018 a fost cu 2% mai mare comparativ cu 2017, cu o incidență la 100 pacienți externati de 0,27%, asemănătoare cu cea din 2017 ⁽¹⁵⁾ și mortalitate de 9%. În afara de administrarea de antibiotice în ultimele 3 luni, alți factori de risc importanți asociați CDI au fost reprezentați de spitalizarea în ultimul an (56%), administrarea de IPP (44%), statusul de imunodeprimat (27%) ⁽¹⁵⁾. Factorii de risc au fost asemănători pentru infecțiile cu *C. difficile* asociate asistenței medicale, cât și pentru infecțiile comunitare. Din totalul de cazuri confirmate în 2018,

76% dintre ele au fost raportate ca infecții asociate asistenței medicale, și doar 19% au fost infecții de origine comunitară ⁽¹⁵⁾.

Aspecte epidemiologice ale CDI în pandemia SARS-CoV2

În februarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a numit boala cauzată de infecția cu virusul SARS CoV-2 corona-virus 2019 (COVID-19) și din martie 2020, această infecție a fost declarată pandemie, care a modificat semnificativ multe aspecte ale practicii medicale ⁽¹⁶⁾.

Anul 2020 a fost cu siguranță un an dificil și provocator pentru gastroenterologi, având în vedere că ne-am confruntat cu numeroase manifestări digestive și hepatice ale infecției cu SARS-CoV2, manifestări cu care nu eram obișnuiți până în acel moment și care de multe ori (mai ales la începutul pandemiei) au fost dificil de interpretat și de manageriat.

Cu siguranță infecția SARS-CoV2 afectează în mod deosebit aparatul respirator; deși afectarea aparatului digestiv pare a avea o importanță redusă față de cea respiratorie, simptomatologia digestivă care poate fi determinată de COVID-19 trebuie recunoscută și luată în considerare în timpul pandemiei. În această perioadă unele abordări diagnostice, chiar și terapeutice, au fost modificate și adaptate situației actuale și cu siguranță vor mai



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

suferi modificări, pe măsură ce noi aspecte ale evoluției infecției vor fi descifrate.

Diareea este unul dintre cele mai frecvente simptome digestive întâlnit la pacienții cu infecție SARS-CoV2 cu o prevalență variabilă, de la 11 la 17%^(17,18). SARS-CoV2 poate infecta direct mucoasa gastro-intestinală și se poate reproduce în tractul gastro-intestinal prin fixarea de receptori 2 ai enzimei de conversie ai angiotensinei; celulele de la nivelul intestinului subțire (în special enterocitele proximale și distale) exprimă puternic acești receptori, ceea ce le-ar putea face mai vulnerabile în fața SARS-CoV-2⁽¹⁹⁾. Interacțiunea dintre acești receptori și SARS-CoV2 ar putea duce la disbioză și inflamație ușoară la nivelul tractului gastro-intestinal, responsabile de simptomele digestive ale infecției, în special diareea^(18,20,21).

Sunt multe date care arată că în pandemia COVID-19 diareea poate fi o manifestare extradigestivă a infecției cu SARS-CoV-2. Chiar în pandemie, la pacienții cu simptome sugestive pentru infecția cu COVID-19 care prezintă și diaree, testarea pentru *C. difficile* trebuie efectuată de fiecare dată, deoarece pacienții cu infecție cu SARS-CoV-2 sunt pacienți cu risc ridicat de CDI.

Considerând factorii de risc pentru CDI ar trebui să ne așteptăm la o creștere a CDI în timpul pandemiei COVID-19? Este o întrebare firească având în vedere că pacienții cu infecție SARS-CoV-2 au numeroși factori de risc pentru CDI: ei primesc de regulă tratament cu antibiotice cu spectru larg, sunt spitalizați, cei mai mulți dintre ei sunt pacienți vârstnici, au comorbidități multiple, au statut imunocompromis, etc.

În general, peste 70% dintre pacienții cu COVID-19 primesc antibiotice cu spectru larg (în principal chinolone cu acțiune respiratorie), pentru a trata sau preveni co-infecțiile/supra-infecțiile bacteriene^(22,23) iar un studiu a arătat chiar că peste 90% dintre pacienții cu COVID-19 au primit tratament cu antibiotice⁽²⁴⁾.

Deși CDI poate afecta persoanele de toate vârstele, vârstnicii au risc mai ridicat pentru această infecție^(9,22). Pacienții vârstnici constituie o populație vulnerabilă pentru CDI, deoarece au adesea comorbidități multiple, au spitalizări frecvente și prelungite, primesc mai frecvent antibiotice cu spectru larg (pentru diverse complicații asociate comorbidităților) iar capacitatea lor de apărare împotriva infecțiilor este deprimată⁽⁹⁾. În același timp,

până în prezent, în pandemia COVID-19 cel mai frecvent afectați au fost pacienții vârstnici, care au avut de obicei forme mai severe de boală (necesitând spitalizări prelungite) și care au fost tratați în mod constant cu antibiotice.

Sandu et. al a colectat date din mai multe studii privind utilizarea concomitentă a antibioticelor la pacienții cu COVID-19 în SUA⁽²⁵⁾. Cei mai mulți dintre pacienți au primit terapie antibacteriană empirică cu moxifloxacină, cefoperazonă, sau azitromicină⁽²⁴⁾, antibiotice cunoscute a fi puternic asociate cu CDI iar cazurile de CDI au apărut atât în timpul spitalizării dar și la distanță de externare⁽²⁵⁾.

Un studiu retrospectiv italian a constatat o scădere semnificativă a incidenței CDI asociate asistenței medicale în 2020 comparativ cu ultimii trei ani, reducere explicată prin intensificarea măsurilor igienico-sanitare de la apariția pandemiei⁽²⁾. Cele mai multe date arată însă că în secțiile COVID-19 incidența CDI a fost mai mare în comparație cu secțiile non-COVID-19, dar fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic⁽²⁶⁾.

Având în vedere aceste aspecte ne-am propus să analizăm dacă pandemia COVID-19 a avut un impact asupra caracteristicilor pacienților cu CDI internați în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie (IGH) Iași și de asemenea să evaluăm factorii care pot influența incidența CDI în această perioadă.

Infecția *Clostridioides difficile* în pandemia SARS-CoV2 – experiența IGH Iași

Am analizat datele tuturor pacienților cu CDI internați în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie (spital non COVID-19) în perioada 1 martie – decembrie 2020 (am ales acest interval pentru că de la 1 martie 2020 Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Iași a fost declarat unitate COVID-19 și nu a mai spitalizat niciun pacient cu CDI).

Diagnosticul de CDI s-a bazat pe prezența diareei (≥ 3 scaune apoase în decurs de 24 de ore) asociată toxinei A sau B *C. difficile* (imunotest enzimatic, EIA) în probele de scaun. CDI dobândită în spital a fost definită ca test pozitiv pentru toxinele *C. difficile* la

cel puțin 72 de ore după internarea în spital.

În perioada analizată au fost internați în IGH un total de 3562 pacienți dintre care 447 (12,5%) au fost diagnosticați cu CDI (comparativ cu 110 pacienți cu CDI dintr-un total de 5820 în aceeași perioadă în anul 2019).

76 de pacienți (17,0%) au avut antecedente de infecție cu COVID-19 și în toate cazurile CDI a fost asociată asistenței medicale. Nouăsprezece pacienți (25%) a avut o formă recurentă de CDI. Toți pacienții au primit tratament de vancomicină 125 mg la fiecare 6 ore pe cale orală timp de 10 zile. În grupul care a inclus pacienți cu antecedente de infecție cu COVID-19, la 26 de pacienți (34,2%) doza de vancomicină a fost crescută la 250 mg la fiecare 6 ore timp de 10 zile, iar 28 pacienți (36,8%) au primit vancomicină 500 mg la fiecare 6 ore, deoarece nu au răspuns la doza inițială; în 14 cazuri (18,4%) au fost adăugată vancomicina administrată în clisme. Doi pacienți din grupul COVID-19 au primit fidaxomicină, deoarece nu au răspuns la dozele maxime de vancomicină. Comparativ cu grupul COVID-19, majoritatea pacienților fără antecedente de infecție cu COVID-19 și CDI (302 pacienți, 81,4%) a răspuns la dozele convenționale de vancomicină (125 mg la fiecare 6 ore, timp de 10 zile) și niciun pacient nu a avut nevoie de fidaxomicină.

Analiza multivariată a demonstrat că vârsta mai mare de 60 de ani (OR 2,59, CI 95% 1,452-4,624, P=0,001), domiciliu urban (OR 2,33, CI 95% 1,286-4,221, P=0,005), tratamentul antibiotic anterior (OR 1,90, CI 95% 1,083-3,365, P=0,025), spitalizarea anterioară (OR 2,5, CI 95% 1,263-4,986, P=0,009) și consumul cronic de alcool (OR 2,55, CI 95% 1,459-4,459, P=0,001) au fost factori de risc pentru apariția CDI la pacienții cu antecedente de infecție cu COVID-19.

Discuții

În condițiile actuale ale pandemiei COVID-19 apărută cu mai mult de un an în urmă și având în vedere factorii de risc ai CDI, ne așteptăm la o creștere semnificativă și, de ce nu, chiar endemică a infecției cu *C. difficile*.

Creșterea numărului de cazuri de CDI era de așteptat având în vedere că pacienții cu infecție COVID-19 au numeroși factori de risc pentru aceasta: cele mai mulți sunt pacienți vârstnici, cu comorbidități multiple (unele dintre ele necesitând tratament imunosupresor), au forme mai severe de boală

CoverStainer - soluția complet automată pentru colorația Hematoxină & Eozină

- realizează automat fiecare etapă de lucru în procesul de colorare primară pentru a oferi rezultate de calitate superioară, maximizând eficient întregul proces din laboratorul de patologie. Poate fi folosit inclusiv pentru **PAP**.



- Poate procesa până la 240 de lame pe oră. Suportul de lame poate fi încărcat continuu la interval de 7 secunde. Se pot rula până la 20 de protocoale.

Este complet automat și efectuează următoarele procedee: Încălzire, Deparafinare, Colorare, Montare lamele, Uscare.

- Reactivi ready-to-use, pentru o mai bună stabilitate și repetabilitate a reacțiilor, ce nu produc precipitare înainte sau în timpul run-ului.

Reactivii prezintă circulație constantă în procesul de colorație oferind astfel aceeași calitate superioară de colorare pentru fiecare lamă.

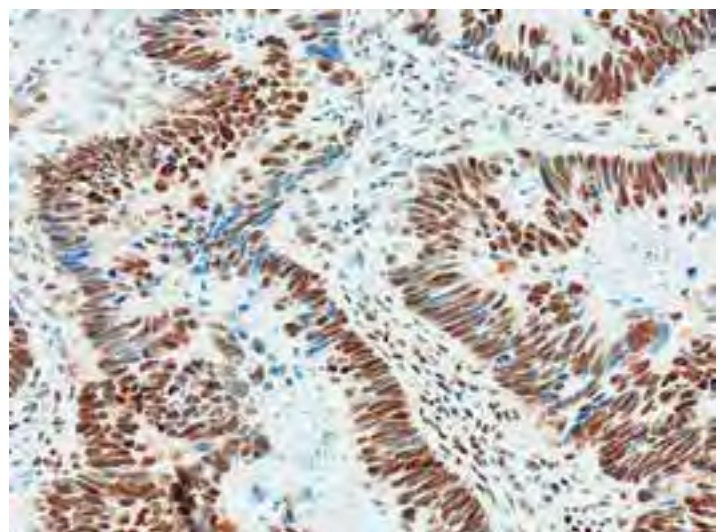
Anticorpi Manuali si RTU DAKO

Fiind prima companie care a produs anticorpi folosiți în IHC, DAKO vine pe piață cu o gamă largă de anticorpi atât pentru platformele automate cât și pentru analiza manuală.

- Anticorpii RTU sunt standardizați și optimizați pentru analiza a 60 probe cu împachetare de 12 ml
- Game de diagnostic complete: **MSI** (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), **GIST** (c-Kit, CD34, SMA, S100), **Soft Tissue** (S100, SMA, CD34, MyoD1, c-Kit, Ki67), etc.

Gama conține și sisteme de vizualizare, anticorpi secundari, reactivi speciali de colorare.

Solicită ofertă sau detalii suplimentare la
office@agilrom.ro



ce necesită spitalizări prelungite (frecvent în unitățile de terapie intensivă) și tratament cu antibiotice, etc.

12,5% dintre pacienții internați în spitalul nostru terțiar în timpul pandemiei COVID-19 au fost diagnosticați cu CDI. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu CDI au avut spitalizări anterioare, dar, doar 17% dintre ei au fost anterior spitalizați pentru infecția cu COVID-19. Numărul pacienților cu CDI în 2020 a fost de peste 4 ori mai mare comparativ cu 2019, dar în interpretarea acestor date trebuie să avem în vedere că până la apariția pandemiei mulți pacienți cu CDI fără patologii gastroenterologice/hepatice asociată erau spitalizați în secțiile de boli infecțioase. De asemenea, numărul mare de cazuri de CDI la pacienți fără antecedente de infecție COVID-19 poate fi explicată de structura cazurilor spitalizate în Institutul nostru (pacienți cu ciroza hepatică, boli inflamatorii intestinale, boli neoplazice, etc), care prin definiție sunt pacienți cu risc crescut pentru infecția cu *C. difficile*.

Toți pacienții cu antecedente de infecție COVID-19 au fost diagnosticați cu CDI asociată asistenței medicale, iar rezultatele noastre sunt diferite de cele ale unui studiu retrospectiv italian în timpul pandemiei care a constatat o scădere semnificativă a incidenței CDI asociate asistenței medicale în 2020, comparativ cu ultimii trei ani ⁽²⁾. Măsurile de igienă, decontaminare, izolare nu par a explica în totalitate concluzia autorilor, deoarece și la noi au fost respectate toate aceste măsuri.

Numărul tot mai mare de CDI nu este singurul motiv de îngrijorare pe plan mondial cu privire la această infecție. În ultimii ani, una dintre provocările clinice la pacienții cu CDI o reprezintă formele recurente, adesea dificil de tratat. CDI recurentă este definită ca un episod de CDI care apare în termen de 8 săptămâni de la un episod anterior ⁽²⁷⁾ și poate fi cauzată de recidiva CDI anterioare cu aceeași tulpină sau infecție de către o tulpină diferită de *C. difficile*.

25% dintre pacienții noștri au avut o formă recurentă de CDI, date asemănătoare cu cele din literatură, care precizează că aproximativ 15-30% dintre pacienții cu CDI cu răspuns inițial la tratamentul antimicrobian prezintă un risc de recurență a infecției și este important de remarcat faptul că acest risc crește semnificativ cu fiecare recurență ⁽²⁷⁾.

Cei mai mulți dintre pacienții cu CDI post infecție COVID-19 nu au răspuns la doza inițială de vancomicină, spre deosebire

de pacienții non- COVID-19, care în 81.4% din cazuri au răspuns la dozele convenționale de vancomicină. La pacienții cu CDI post COVID-19 a fost necesară escaladarea dozelor la 250 (34.2% dintre pacienți) și 500 mg (36.8%) la fiecare 6 ore, fapt ce poate sugera faptul că acești pacienți fac forme mai severe de boală, rezistente la dozele uzuale de vancomicină.

În analiza noastră, ale cărei rezultate nu sunt încă finale, am observat că numărul cazurilor de CDI spitalizate în 2020 în IGH a crescut comparativ cu anul anterior. Vârsta peste 60 de ani, domiciliul în mediul urban, tratamentele antibiotice și spitalizările anterioare au fost factori de risc pentru CDI la pacienții cu antecedente de infecție cu COVID-19, dar aceștia sunt recunoscuți ca principali factori de risc și pentru pacienții non-COVID 19. Escaladarea dozelor de vancomicină pare a fi o particularitate a cazurilor de CDI apărute la pacienții cu status post COVID-19.

Bibliografie

1. Marra RA, Perencevich NE, Nelson ER, et al. Incidence and Outcomes Associated With Clostridium difficile Infections. *JAMA Network Open*. 2020;3⁽¹⁾:e1917597. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.17597
2. Ponce-Alonso M, de la Fuente SJ, Rincón-Carlavilla A, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial Clostridioides difficile infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology* (2020), 1–5 doi:10.1017/ice.2020.454
3. Magill SS, Edwards RJ, Stat M, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *N Engl J Med* 2014 Mar 27; 370⁽¹³⁾: 11981208. doi:10.1056/NEJMoa1306801
4. Huttunen R, Aittoniemi J. Risk factors for mortality in patients with Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1214–1214.
5. Marwick CA, Yu N, Lockhart MC et al. Community associated Clostridium difficile infection among older people in Tayside, Scotland, is associated with antibiotic exposure and care home residence: cohort study with nested casecontrol. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2927–2933.
6. Pereira AJ, McGeer A, Tomovici A, Selmani A, Ayman Chit. A Incidence and economic burden of Clostridioides difficile infection in Ontario: a retrospective population-based study. *CMAJ Open* 2020 Jan-Mar; 8⁽¹⁾: E16–E25.
7. Trifan A, Girleanu I, Cojocariu C, Sfarti C, et al. Pseudomembranous colitis associated with a triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *World J Gastroenterol* 2013; 19⁽⁴²⁾: 7476–7479. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7476.
8. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365: 1693–1704
9. Trifan A, Girleanu I, Stanciu C, Miftode E, Cojocariu C, Singeap AM, Sfarti C, Chiriac S, Ciucureanu T, Stoica O.

Clostridium difficile infection in hospitalized octogenarian patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Feb;18⁽²⁾:315–320. doi: 10.1111/ggi.13186 PMID: 29139189

10. Salaripour M, Johnstone J, Gardam M. Epidemiology of patients hospitalized with Clostridium difficile infection: a comparative analysis of community-associated and healthcare-associated Clostridium difficile infections. *Can J Infect Control*. 2018;33:96–101.
11. Stoica O, Stanciu C, Cojocariu C, Miftode E, Boiculescu L, Trifan A, Girleanu I. Clostridium difficile Infection in Hospitalized Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy. *J Gastrointest Liv Dis*. 2015; 24⁽⁴⁾: 423–428
12. Lessa FC, Mu Y, Bamberg MW, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* 372 (2015) 825e834.
13. Wiuff C, Banks AL, Fitzpatrick F, Cottom L. The need for European Surveillance of CDI, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1050 (2018) 13e25.
14. Cojocariu C, Danciu M, Chiriac S, Trifan A, Stanciu C. A 72-year-old man with diarrhea, hypoproteinemia, edema and ascites. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 314
15. <https://cnsrbt.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/infectii-nosocomiale-1/1225-analiza-evolutiei-infectiei-cu-clostridium-difficile-in-spitalele-din-romania-2018/file>
16. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382: p. 1199–1207 fan-3
17. Malfertheiner P, Bornschein J, Ricciardiello L. COVID-19: Don't Neglect the Gastrointestinal Tract! *Dig Dis* 2020;38:259–260 DOI: 10.1159/000508289
18. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115⁽⁵⁾:766–73.
19. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020; 69⁽⁶⁾:1141–1143
20. Aguila EJT, Cua IHY, Dumagpi JEL. When do you say it's SARS-CoV-2-associated diarrhea? *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35: 1652–1653
21. Wong SH, Lui RNS, Sung JYY. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 35: 744–8.
22. Spigaglia P. COVID-19 and Clostridioides difficile infection (CDI): Possible implications for elderly patients. *Anaerobe* 2020;64:10223
23. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin. Microbiol. Infect.* S1198e743X⁽²⁰⁾ (2020) 30232e30239, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.
24. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. Doi:10.1136/bmj.m1091
25. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, et al. Clostridioides Difficile in COVID-19 Patients. *Emerg Infect Dis* 2020;26⁽⁹⁾: 2272–2274 <https://doi.org/10.3201/eid2609.202126>
26. Bentivegna E, Alessio G, Spuntarelli V, et al. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated Clostridium difficile infection. *Am J Inf Control* 00 (2020) 1–3 <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.010>
27. Song JH, Kim SY. Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liv* 2019;13⁽¹⁾: 16–24

Cynarix

Extrat din frunza de artăroș

...la fix!



Efecte coleretice

Previne congestia canalelor biliare eferente

Favorizează 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 linalizate

+ 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 linalizate

+ 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 disbacteriozelor de naturi 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 - Reprezentanța pentru România - Str. Poet Andrei Mureșanu, nr.5, Sector 1, tel/fax: +4021 230 33 51, e-mail: office@montavit.ro

Manifestări cutanate în bolile inflamatorii intestinale

Bolile inflamatorii intestinale (BII), reprezentate de boala Crohn (BC) și de rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH), sunt afecțiuni cronice, cu evoluție ondulantă, caracterizată prin perioade de acutizare și perioade de remisiune. Chiar dacă principalul organ implicat este tractul digestiv, BII nu trebuie considerate doar boli ale tractului gastro-intestinal, deoarece pot avea de multe ori implicații sistemice și pot afecta diverse alte organe.

Ana Cutoiu ^{1,2}, Tudor Stroie ^{2,3},
Mircea Diculescu ^{2,3}

¹ Spitalul Clinic Colentina, București

² UMF „Carol Davila”, București

³ Institutul Clinic Fundeni, București

Manifestările cutanate din BII sunt frecvente și cuprind un spectru larg de leziuni, ele putând fi de multe ori severe sau debilitante. Unele dintre aceste leziuni pot fi sugestive pentru prezența unei BII subiacente, ducând la screeningul pentru această patologie în absența simptomatologiei gastro-intestinale.

Pielea și mucoasa orală sunt ușor accesibile examinării, la nivelul lor putând fi întâlnite manifestări extraintestinale cutanate la pacienții cu BII. Manifestările cutanate pot debuta fie inaugural, ducând la diagnosticul de BII, fie în același timp cu simptomatologia gastro-intestinală sau oricând în evoluția bolii. Ele se regăsesc la aproximativ 15% dintre pacienții cu BII, însă în special la cei cu BC, unde pot afecta până la 43% dintre pacienți. ^[1,2,3]

Manifestările cutanate din BII sunt grupate în 4 categorii:

1. Leziuni specifice BII care au același substrat histopatologic ca și BII
2. Leziuni reactive inflamatorii, care au mecanism patogen comun, dar nu au același substrat histopatologic ca și BII
3. Leziuni asociate BII, care sunt observate mai frecvent la pacienții cu BII, însă nu au similitudini patologice sau histopatologice cu BII
4. Reacții cutanate induse de tratamentul BII

Manifestările cutanate din BII pot fi clasificate și în funcție de evoluția lor în

raport cu activitatea BII, fiind astfel manifestări care au o evoluție paralelă cu BII, manifestări care pot să urmeze evoluția BII și manifestări cu evoluție independentă de activitatea BII. ^[1,4,5]

1. Manifestări cutanate specifice BII

Acestea sunt leziuni cutanate care au același substrat histopatologic ca și BII. Acestea se regăsesc doar la pacienții cu BC.

Fistulele și fisurile. Încadrarea acestora ca manifestări extraintestinale cutanate ale BII este controversată, ele putând fi considerate doar o extensie a BC. Sunt prezente la aproximativ 36% dintre pacienții cu BC, fiind absente la cei cu RCUH. Sunt întâlnite mai frecvent la pacienții cu afectare colonică față de cei cu afectare de intestin subțire. ^[6]

BC orală se regăsește la 8-9% dintre pacienții cu BC, fiind o extindere a inflamației granulomatoase la nivelul cavității bucale. Se poate prezenta cu leziuni „în piatră de pavaj”, ulceratii profunde limbare, edemație la nivelul buzelor, limbi sau obrajilor sau mucogingivită. ^[6,7]

BC metastatică reprezintă extensia inflamației granulomatoase la site-uri care nu sunt în contiguitate cu tubul digestiv. Chiar dacă se pot localiza oriunde, leziunile metastatice se regăsesc cel mai frecvent la nivelul extremităților sau în zonele intertriginoase. Organele genitale și fața sunt rareori afectate. Leziunile se prezintă ca plăci, noduli, ulceratii, abcese sau fistule, iar severitatea lor nu este corelată cu severitatea afectării gastro-intestinale. Rezecția chirurgicală a segmentului intestinal afectat de BC nu garantează remisia leziunilor cutanate. ^[1,5,6,8]

2. Manifestări cutanate reactive, inflamatorii

Manifestările cutanate reactive sunt generate de BII, însă nu au caracteristici histopatologice comune cu acestea, și pot fi prezente atât la pacienții cu BC cât și la cei cu RCUH.

Eritemul nodos (EN) este cea mai comună formă clinică de paniculită septală, fiind cea mai frecventă manifestare extraintestinală cutanată, afectând aproximativ 4-6% dintre pacienții cu BII. ^[6,9] Acesta are o incidență mai mare la pacienții cu BC față de cei cu RCUH și apare în special la femeile tinere.

Clinic, se caracterizează prin apariția de noduli subcutanați simetrici, de culoare roșie-violacee, dureroși, cu diametrul de 1-5 cm, localizați preponderent pe fața extensoare a extremităților inferioare, în special în zona tibială anterioară.

Diagnosticul poate fi pus clinic, biopsia fiind rareori necesară.

EN urmează în paralel evoluția BII, însă severitatea acestuia nu se corelează cu severitatea puseului de BII. Tratamentul BII duce la remisiunea EN fără a lăsa cicatrice.

Tratamentul constă în măsuri suportive pentru cazurile ușoare, iar pentru cele severe, tratamentul cu corticosteroizi poate fi considerat în prima linie. Cazurile rezistente sau cele cu relapse-uri frecvente pot necesita tratament imunomodulator cu azatioprină sau tratament imunosupresor cu agenți anti-TNF. ^[1,4,6,10,11,12]

Pyoderma gangrenosum (PG). Prevalența acesteia în populația pacienților cu BII se situează între 0.4 și 3%, putând



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; Erupecie cutanată tranzitorie, prurit, eczemă, eritem, transpirații nocturne, acnee; Folliculită; Artralgie; Spasme musculare, dureri de spate, slăbiciune musculară, oboșală, 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



fi mai frecvent întâlnită la pacienții cu RCUH. [1,5,6,10,11,13,14] Pe de altă parte, 50% dintre pacienții cu PG au BII. [15] Aceste leziuni pot să apară fie înainte, în același timp, sau ulterior manifestărilor gastro-intestinale ale BII.

Prezentarea clinică este variabilă. Leziunile sunt frecvent precedate de un traumatism, chiar și unul minim, fenomen cunoscut sub numele de patergie. Leziunea tipică debutează ca o pustulă sterilă cu creștere rapidă datorită necrozei tisulare, urmată de dezvoltarea de ulcere dureroase acoperite de exudat purulent, cu margini subdenvelate violacee. Vindecare se produce cu cicatrici.

Leziunile pot afecta orice parte a corpului, însă se regăsesc mai frecvent în adiacența stomelor și a părții inferioare a membrilor pelvine. [16,17]

Diagnosticul este clinic, însă trebuie avută în vedere excluderea altor condiții asemănătoare precum infecțiile, vasculita necrotizantă, ulcerările vasculare sau malignitățile.

Evoluția PG poate să urmeze activitatea BII sau poate evolua în mod independent.

Pentru leziunile precoce, ușoare, tratamentul constă în administrarea topică sau intralezională de corticosteroizi potenți, inhibitori topici de calcineurină, dapsone topică. [17] Cazurile severe necesită tratament cu corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare, agenții anti TNF având o eficacitate ridicată.

Pyostomatita vegetans (PV) reprezintă o manifestare cutanată rectivă rară, caracterizată prin prezența de pustule, abcese, ulcerări și plăci vegetative localizate predominant la nivelul buzelor și a mucoasei orale. [18] Toate cazurile descrise în literatură sunt asociate cu BII, apărând în general după ce diagnosticul de BII a fost pus, însă uneori simptomatologia gastro-intestinală poate fi minimă și în acest caz, diagnosticul acestor leziuni impune căutarea unei BII. Evoluția PV urmează activitatea BII, tratamentul constând în controlarea BII. [5]

Sindromul Sweet (SS) sau dermatoză acută febrilă neutrofilică se caracterizează prin acumularea neutrofilelor la nivelul cutanat, fiind rareori asociat cu BII. Leziunile au caracter acut și sunt reprezentate de noduli inflamatori, dureroși, roșii-violacei, papule și plăci care pot conflua și se localizează de obicei la ni-

velul membrilor superioare, al feței sau al gâtului și sunt asociate cu febră. [1,19,20] SS urmează în paralel activitatea BII, însă poate să precedă diagnosticul sau poate apărea după colectomie. [21] Tratamentul de primă linie este reprezentat de corticosteroizi sistemici, însă pot fi avute în vedere și terapiile imunosupresoare pentru cazurile rezistente sau cu relapse-uri frecvente. De menționat este faptul că la pacienții cu BII, azatioprina poate să inducă SS. [22,23]

Ulcerările aftoide bucale reprezintă cea mai frecventă manifestare cutanată orală la pacienții cu BII, fiind prezente la aproximativ o treime dintre aceștia. [5] Leziunile se caracterizează prin ulcerări multiple, superficiale, cu halou eritematos, acoperite de exudat fibrinos. Tratamentul constă în tratamentul BII, putând fi însoțit și de tratament local, suportiv. Ulcerările de dimensiuni mari, rezistente la tratament, în special la pacienții fumători, trebuie biopsiate pentru excluderea unui carcinom scuamos.

Poliarterita nodoasă cutanată este o manifestare extraintestinală cutanată rară, caracterizată printr-o vasculită cronică, recurentă, a vaselor mici și medii localizate în dermul reticular al țesutului subcutanat. Evoluția este independentă de BII. [5,6]

Vasculita necrotizantă se caracterizează prin leziuni inflamatorii ale vaselor de sânge, cu necroza peretelui vascular, manifestată clinic ca o purpură palpabilă care evoluează spre ulcerări și gangrenă,

cu localizare tipică la nivelul membrilor inferioare. Este actualmente considerată manifestarea clinică a unui grup de afecțiuni cu etiopatogenii diferite. [24]

Tromboza se datorează faptului că BII conferă un status procoagulant, pacienții cu BII având un risc de 2,8 mai mare pentru tromboembolismul venos. [25]

Epidermoliza buloasă dobandită este o afecțiune autoimună rară, cauzată de apariția anticorpilor de tip IgG direcționați împotriva colagenului de tip VII și se caracterizează prin vezicule subepidermale. [26]

3. Afecțiuni cutanate fără similitudini patogenice sau histopatologice cu BII

În BII se întâlnesc următoarele afecțiuni cutanate fără similitudini patogenice sau histopatologice cu afecțiunea digestivă, precum psoriazis, hidratenita supurativă, rozaceea, dermatita atopică, vitiligo și acrodermatita enteropatică. [1]

Psoriazisul este o boală inflamatorie, cronică, multifactorială care se manifestă prin prezența unor plăci și placarde eritemato-scuamoase, cu scuame fine alb-sidefii pe suprafață, localizate la nivelul extensorilor, trunchiului și scalpului (psoriazis vulgar în plăci – cea mai frecventă formă de psoriazis, asociată cu BII). Asocierea dintre psoriazis și BII se caracterizează



Fig. 1: Psoriazis vulgar în plăci antebrățe bilaterale

prin forme ușoare de afectare cutanată, acesta având un debut independent de cel al bolii intestinale. Asocierea este mai frecventă între psoriazis și BC, iar pacienții cu psoriazis prezintă un risc mai mare de a dezvolta BC sau RCUH. Pacienții cu psoriazis prezintă scăderea diversității și cantității microbiotei intestinale, similar cu pacienții diagnosticați cu BII. Datele din literatură arată aspecte comune atât din punct de vedere al genotipului, cât și clinic și imunologic (axa IL23/Th17) între cele două boli, fapt care este important în dezvoltarea liniilor de tratament benefice ambelor afecțiuni (agenți anti-TNF alfa, inhibitori de IL23).^[27]

Hidradenita supurativă (HS) este o boală inflamatorie, cronică, recurentă și debilitantă care afectează foliculii pilosi din zone bogate în glande apocrine (axilar, inghinal și anogenital), caracterizată clinic prin noduli dureroși, abcese, fistule și vindecare prin cicatrici deformante. HS și BII prezintă caracteristici genetice și imunologice (IL1, IL17, IL23, TNF) comune, asociindu-se mai frecvent cu BC. Un rol important îl are alterarea microbiotei intestinale, care determină răspunsuri imune aberante, fiind la baza teoriei axei intestin-piele.^[28] Adalimumabul (anti-TNF alfa) este un tratament comun ambelor afecțiuni.

Rozaceea este o afecțiune dermatologică inflamatorie, cronică caracterizată clinic prin eritem persistent, papule, pustule, telangectazii și flushing la nivelul feței. Rozaceea se asociază cu ambele afecțiuni digestive, având mecanisme genetice și imunologice comune, precum și asemănări în alterarea florei microbiene intestinale. Obezitatea și fumatul reprezintă factori de risc comuni în ambele boli. Rozaceea apare mai frecvent la pacienții cu RCUH.^[29]

Dermatita atopică este caracterizată prin distrugerea barierei cutanate prin mecanism inflamator mediat imunologic. Clinic, se manifestă prin prurit și leziuni cutanate recurente de tip eczematos. Datele din literatura de specialitate arată o asociere mai frecventă a dermatitei atopice cu BC.^[30]

Vitiligo și acrodermatita enteropatică sunt afecțiuni cutanate

care se asociază cu BII (mai ales cu BC), însă într-un procent mai scăzut.^[31,32]

4. Reacții cutanate la tratamentul BII

Tratamentele folosite în BII sunt asociate cu efecte adverse cutanate.

Medicația clasică folosită pentru BII este reprezentată de 5-aminosalicilați și corticoterapia sistemică, care poate determina leziuni cutanate precum acnee, rozacee, telangectazii, hirsutism și vergeturi. Trebuie specificat faptul că tratamentul corticoid sistemic trebuie evitat în cazurile în care BII asociază psoriazis sever, deoarece duce la agravarea leziunilor cutanate.

Metotrexatul este folosit pentru a menține remisiunea clinică a BII, având drept efecte secundare cutanate apariția ulcerărilor orale și cutanate, alopecie, eritem palmoplantar și vasculită.

În ultimii ani, s-a dezvoltat terapia biologică, folosindu-se din ce în ce mai mult agenții anti-TNF alfa (influximab, adalimumab), însă cu riscul de a apărea la 25% din cazurile tratate efecte adverse cutanate.^[1]

Psoriazisul vulgar în plăci și pustuloza palmoplantară (pustule sterile pe o placă eritematoscuamoasă) (fig 2) sunt reacții cutanate asociate tratamentului cu agenți anti-TNF. Aceste efecte adverse sunt de gravitate medie, nefiind necesară întreruperea tratamentului bi-

ologic, ameliorându-se cu corticoterapie topică.^[33]

Xeroza cutanată se observă la 40% dintre pacienții tratați cu agenți anti-TNF, fiind mai frecventă la cei care prezintă teren atopic.

Pacienții tratați cu anti-TNF pot dezvolta atât alopecie areată, cât și alopecie indusă de leziunile inflamatorii de psoriazis de la nivelul scalpului.

Infecțiile cutanate (bacteriene, virale și fungice) sunt mult mai frecvente la pacienții aflați în tratament cu anti-TNF.^[1]



Fig. 3: Aspect macroscopic melanom nodular

Studiile arată un risc mai crescut pentru apariția cancerelor cutanate (melanom și carcinom cutanat) la pacienții care folosesc agenți anti-TNF. Unii pacienți cu melanom pot prezenta metastaze multiple, apărute brusc după inițierea acestui tip de tratament.^[1] De asemenea, este raportat un risc mai mare de apariție a carcinoamelor cutanate la pacienții în tratament cu Metotrexat.^[34]

Ultima linie de tratament pentru BII este reprezentată de agenții inhibitori de interleukine (anti IL23 - ustekinumab) și de integrine (vedolizumab), care sunt asociați mult mai rar cu efecte adverse cutanate, fiind o modalitate de tratament alternativă pentru pacienții care dezvoltă patologie cutanată secundară tratamentului cu agenți anti-TNF. De asemenea, trebuie avut în vedere că anumiți agenți biologici sunt comuni pentru BII asociate cu psoriazis, precum și faptul că există agenți biologici



Fig. 2: Psoriazis palmoplantar

care se folosesc în tratamentul bolilor cutanate, dar nu au indicație pentru BII (inhibitorii de IL17 folosiți doar în psoriazis).[1,35]

Concluzii

Manifestările cutanate în BII sunt frecvente și cuprind un spectru larg de afecțiuni cu evoluție medie-severă care sunt influențate benefic de tratamentul afecțiunii intestinale de bază, dar care pot fi și augmentate sau chiar determinate de aceste tratamente.

Bibliografie

- Ungureanu L, Cosgarea R, Alexandru Badea M, Florentina Vasilovici A, Cosgarea I, Corina Șenilă S. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Jul;20(1):31-37
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1116-22
- Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):413-427
- Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):417-31
- Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):211.e1-33; quiz 244-6
- Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 7;22(25):5655-67
- Guest GD, Fink RL. Metastatic Crohn's disease: case report of an unusual variant and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2000 Dec;43(12):1764-6
- Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum - review of the literature. *Reumatologia*. 2016;54(2):79-82
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982-92
- Rahvar M, Kerstetter J. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Apr;7(Suppl 1):S44-54
- Apgar JT. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review. *Semin Dermatol*. 1991 Sep;10(3):138-47
- Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J*. 2004 Feb;6(2):88-90
- Polcz M, Gu J, Florin T. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr;5(2):148-51
- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4819-31
- Cosgarea R, Senilă SC, Badea R, Ungureanu L. Pyoderma gangrenosum with spleen involvement. Review of the literature and case report. *J Dermatol Case Rep*. 2016 Nov 13;10(2):26-31
- Wollina U. Pyoderma gangrenosum—a systemic disease? *Clin Dermatol*. 2015 Sep-Oct;33(5):527-30
- Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Mar 1;14(3):E114-7
- Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, Danese S. Disease-related and drug-induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;11(3):203-214
- Marzano AV, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):114-130
- Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul;40 Suppl 2:S253-9
- El-Azhary RA, Brunner KL, Gibson LE. Sweet syndrome as a manifestation of azathioprine hypersensitivity. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1026-30
- Choonhakarn C, Chaowattanapanit S. Azathioprine-induced Sweet's syndrome and published work review. *J Dermatol*. 2013 Apr;40(4):267-71
- Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jun;13(6):381-386
- Nguyen GC, Bernstein CN, Bittou A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Keaton C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):835-848.e6
- Reddy H, Shipman AR, Wojnarowska F. Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Apr;38(3):225-9; quiz 229-30
- Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018 Dec 1;154(12):1417-1423
- Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Davis MD, Wetter DA, Colombel JF, Loftus EV Jr. Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):65-70
- Wang FY, Chi CC. Association of rosacea with inflammatory bowel disease: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(41):e16448
- Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, Lee YAE, Franke A, Degenhardt F, Lieb W, Gieger C, Kabesch M, Nöthen MM, Irvine AD, McLean WHI, Deckert S, Stephan V, Schwarz P, Aringer M, Novak N, Weidinger S. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):130-136
- Vitiligo may be associated with Inflammatory Bowel Disease. *S Shafa, M Borum. Inflamm Bowel Dis, Vol 15, Issue suppl_2, 1 December 2009, Page S9*
- Weissman S, Aziz M, Saleem S, Hassan A, Sciarra M. Acrodermatitis Enteropathica Associated With Inflammatory Bowel Disease. *ACG Case Rep J*. 2019 Aug 29;6(9):e00209
- Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF. TNF Inhibitor-Induced Psoriasis: Proposed Algorithm for Treatment and Management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019 Apr;4(2):70-80
- Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, Haynes K, Chiesa-Fuxench ZC, Zhang J, Chen L, Xie F, Yun H, Osterman MT, Beukelman T, Margolis DJ, Curtis JR, Lewis JD. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol*. 2016 Feb;152(2):164-72
- Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, Khanna R, O'Toole A, Gooderham MJ. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. *Drugs Context*. 2020 Apr 21;9:2020-2-1

TEHNOLOGIE ULTRAFAST™

ÎN DETERMINAREA MARKERILOR HEPATICI


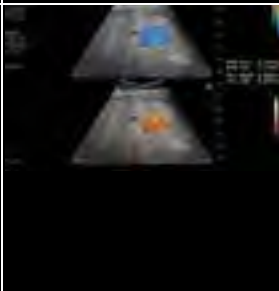

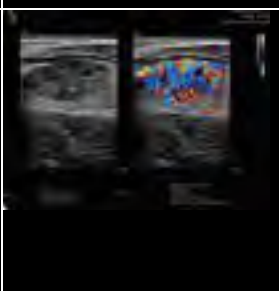


**EVALUAREA
BOLII CRONICE A FICATULUI**
MANAGEMENTUL NON-INVASIV
AL BOLII FICATULUI PE ÎNTREG
CICLUL DE ÎNGRIJIRE

SuperSonic® MACH™ 20 si 30

Sistemele de diagnostic cu ultrasunete SuperSonic® MACH™ 20 si 30 si transductorii de la SuperSonic Imagine 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.

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

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

SUPERSONIC
imagine
prin
PONDERA MEDICAL

EchoTip[®] Ultra

FIDUCIAL NEEDLE

Delivering targeted therapy

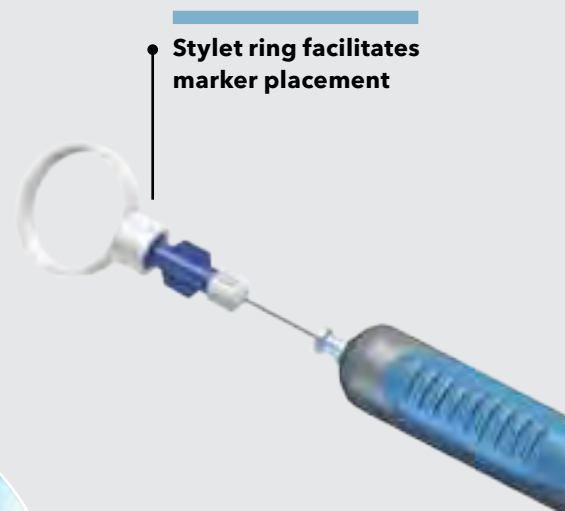
We realized that both endoscopists and radiation oncologists are always looking for better ways to more accurately and efficiently deliver targeted therapy to their patients. That's why we developed the EchoTip Ultra Fiducial Needle. Now, in one procedure, you can place up to four fiducial markers that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

Fiducial markers potentially:

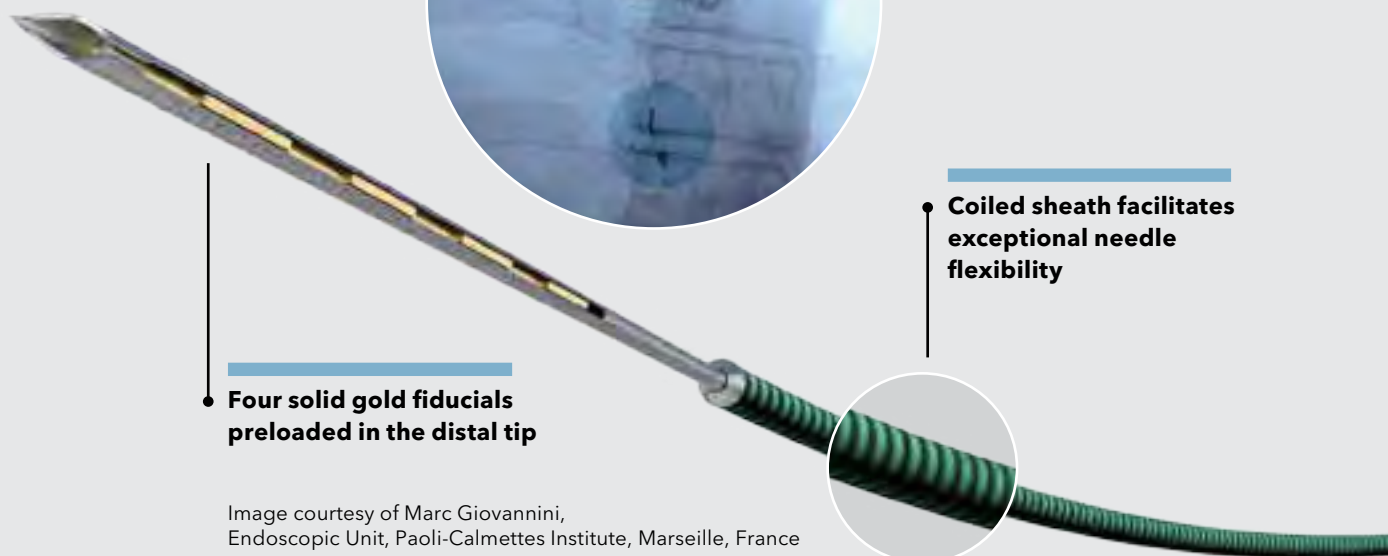
- Increase the accuracy of radiation treatment
- Allow controlled, targeted radiation dose administration which may reduce radiation exposure for the patient
- Provide for improved patient outcomes because you can target the precise area
- Preserve healthy tissue by only targeting diseased tissue

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**



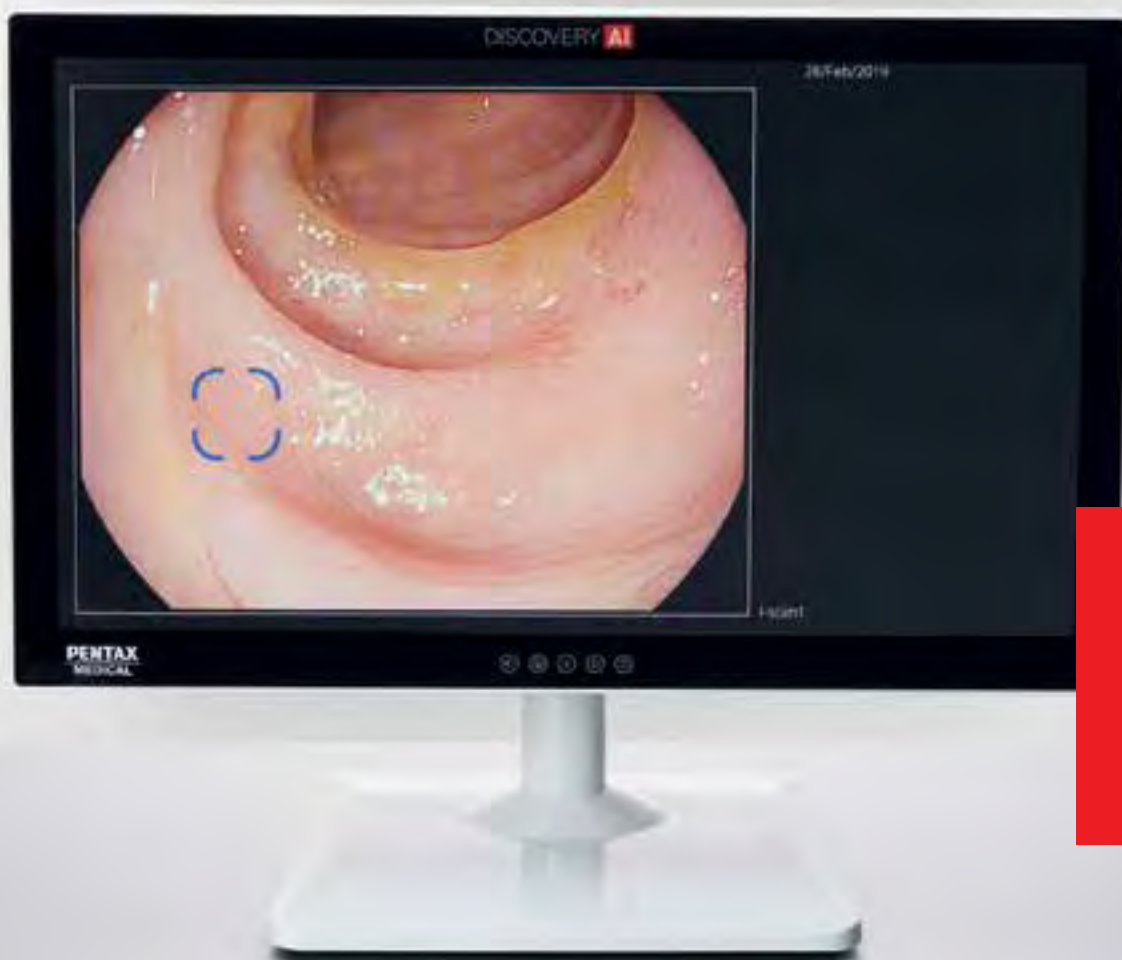
• **Four solid gold fiducials preloaded in the distal tip**

• **Coiled sheath facilitates exceptional needle flexibility**

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

Fisura anală

Fisura anală este o ruptură mică în mucoasa care căptușește anusul, ultima parte a tubului digestiv.

O fisură anală poate să apară în timpul eliminării scaunelor mai consistente sau mai dure. De regulă, fisurile anale produc durere și sângerare în momentul defecației. De asemenea, persoana afectată poate resimți spasme la nivelul sfincterului anal, inelul muscular de la capătul anusului.

Fisurile anale sunt frecvente la copiii mici, dar pot să apară la orice vârstă. Cele mai multe fisuri anale se ameliorează prin măsuri simple precum creșterea aportului de fibre consumate, fapt ce determină ameliorarea constipației, și băile de șezut ce determină relaxarea mușchilor perianali și grăbesc vindecarea. La alte persoane, fisurile anale necesită tratament medicamentos sau, mai rar, chirurgical.

Uneori, fisurile anale sunt confundate cu hemoroizii, vase de sânge inflamate din interiorul sau exteriorul anusului. La fel ca și fisurile anale, hemoroizii pot să apară în urma eliminării scaunelor consistente.

Cauze

Fisurile anale se produc în urma întinderii mucoasei anale peste capacitatea ei normală. Aceasta se produce cel mai frecvent ca urmare a scaunelor dure datorate constipației. Odată aceste rupturi apărute, se produc răniri repetate. Apar spasme ale mușchiului sfincterului anal intern expus în spatele fisurii, care cauzează dureri. În urma spasmelor, marginile fisurilor sunt retractate, ceea ce duce la îngreunarea vindecării lor. La următoarea defecație, spasmul va duce la repetarea ruperii mucoasei. Acest ciclu duce la cronicizarea fisurii anale la aproximativ 40% din pacienții cu această problemă.

Cele mai frecvente cauze ale fisurilor anale sunt:

- Eliminarea scaunelor mari sau tari
- Constipația sau efortul la eliminarea scaunului
- Diareea cronică

- Inflamația din zona anorectală, cauzată de boala Crohn sau alte boli inflamatorii intestinale
- Nașterea

Cauzele mai rare ale fisurilor anale sunt:

- Cancerul anal;
- Infecția cu HIV;
- Tuberculoza;
- Sifilisul;
- Herpesul.

Factori de risc

Printre factorii de risc care favorizează apariția fisurilor anale, se numără:

- Copilăria. Mulți copii dezvoltă fisuri anale în primul an de viață; specialiștii nu știu cu exactitate de ce.
- Înaintarea în vârstă. Adulții în vârstă pot avea fisuri anale, în parte din cauza circulației sangvine deficitare, ceea ce duce la o alimentare cu sânge scăzută la nivelul regiunii rectale.
- Constipația. Efortul din timpul defecației dificile din constipație crește riscul de apariție a fisurilor anale.
- Nașterea. După ce au născut normal (vaginal), femeile au un risc mai mare de a face fisuri anale.
- Boala Crohn. Aceasta boală inflamatorie intestinală cauzează un proces inflamator cronic în tractul intestinal, care predispune la apariția fisurilor anale.
- Actul sexual anal
- Consumul insuficient de fibre

Simptome

- Durerea, uneori severă, în timpul defecației
- Durerea după eliminarea scaunului, care poate dura chiar și câteva ore
- Apariția de sânge deschis la culoare în scaun sau pe hârtia igienică, după defecație
- Mâncărime sau iritație în jurul anusului
- O rană vizibilă pe pielea din jurul anusului

- O umflătură mică sau semn la nivelul pielii din regiunea anală

Complicații

- Vindecarea greoaie. O fisură anală care nu se vindecă în mai puțin de 6 săptămâni se cronicizează și necesită tratamente suplimentare
- Recidive. Persoanele cu fisuri anale sunt mai expuse probabilității de a avea și altele
- Ruptura extinsă la nivelul muchilor învecinați. O fisură anal se poate extinde la sfincterul anal intern, ceea ce duce la vindecarea dificilă a acesteia. O fisură anală nevindecată atrage cerc vicios de disconfort care implică tratament medicamentos și chirurgical pentru a reduce durerea și pentru a trata fisura.

Pentru diagnosticarea fisurii anale, este posibil ca medicul chirurg să facă un tușeu rectal. Dacă această procedură produce prea multă durere pacientului, medicul poate diagnostica fisura anală prin observație.

O fisură anală acută arată ca o rană recentă, la fel ca tăietura în hârtie. În cazul celei cronice, pe lângă rană, se pot observa două umflături sau dilatații separate pe piele, una internă și una externă.

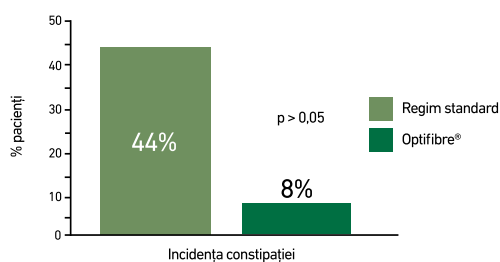
Unele schimbări în stilul de viață ajută la ameliorarea simptomelor, favorizând vindecarea fisurii anale, prevenind recidivele:

- Incluziunea fibrelor în dietă. Un consum zilnic de 25-30 de grame de fibre ajută la înmuierea scaunului, favorizând vindecarea fisurii anale. Printre alimentele bogate în fibre se numără fructele, legumele, nucile și cerealele integrale. De asemenea, se pot lua suplimente cu fibre. Fibrele pot cauza balonare și gaze intestinale, de aceea, consumul lor trebuie să se facă gradual.
- Hidratarea corespunzătoare. Lichidele previn constipația.
- Practicarea unei activități fizice. Este recomandată mișcarea moderată, precum mersul pe jos, 30 de minute, zilnic. Mișcarea susține peristaltismul intestinal și crește irigarea cu sânge în toate părțile corpului, ceea ce ajută la vindecarea fisurii anale.
- Evitarea încordării în timpul defecației. Aceasta poate crea presiune, ceea ce poate duce la apariția de noi rupturi.

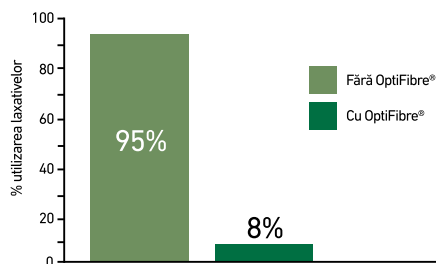
Sursa: www.reginamaria.ro

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.

Deficitul de Magneziu și patologia digestivă

Deficitul de Magneziu (DM) este un fenomen ubiquitar care are, în principiu, două cauze majore: folosirea de îngrășăminte chimice și stresul. Se știe că nitrații și nitriții leagă Mg în sol, încât hrana vegetală este sărăcită în Mg și, deci, consecutiv și cea animală și ca atare cu toții trăim la limita DM. Al doilea factor este stresul sub toate formele sale: fizic (de ex. temperaturi extreme la locul de muncă), biologic (orice boală, chiar și o simplă viroză respiratorie constituie un stres pentru organism; sarcina și alăptarea la femei) și mai ales psihic, fie sub formă unică, puternică (ex. decesul cuiva drag, divorț, șomaj), fie sub formă repetitivă, cotidiană (servici, trafic etc). În țările subdezvoltate se adaugă la acești doi factori principali și subnutriția.



DM apare la toate vârstele, de la sugar până la senior și este mai frecvent la femei (raport de 2:1). Bărbații au un mecanism de protecție care împiedică creșterea magneziuriei peste o anumită limită.

DM este un fenomen, din păcate, subdiagnosticat în România. Cauza principală este diversitatea manifestărilor clinice care, la rândul ei, se explică prin faptul că, ionul de Mg participă la toate procesele importante de membrană și este catalizatorul a peste 300 de reacții biochimice în organism, având, deci, o importanță deosebită în toate metabolismele.

Manifestările clasice ale DM sunt cele neuromusculare la nivelul musculaturii striate, cunoscute sub formă de spasmofilie care, în general, sunt diagnosticate corect, dar uneori tratate incorect, punându-se pe seama doar a deficitului de Ca. DM se manifestă și la nivelul miocardului, de regulă sub forma diverselor tulburări de ritm.

DM se manifestă însă și la nivelul musculaturii netede, cum ar fi spasmul bronșic, cel faringian sau la nivelul vezicii urinare, determinând vezica neurogenă sau enuresis.

În continuare se vor discuta efectele DM asupra musculaturii netede a tubului digestiv, a căilor biliare și a ficatului.

La nivelul esofagului DM determină spasm esofagian, manifestat sub formă de

disfagie. Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) se poate datora unui DM, sau se poate agrava în prezența acestuia. Un studiu pe un lot de 50 de pacienți cu BRGE și DM arată că, tratamentul substitutiv exclusiv cu Mg a vindecat DM în toate cazurile și a dus la dispariția BRGE în 46%.

Mg are rol în secreția gastrică, inhibând-o pe aceasta. În DM, deci, acesta se va însoți de o creștere a secreției clorhidropeptice. S-a putut corela astfel prezența *Helicobacter pylori* cu valori scăzute al Mg gastric și intraeritocitar.

În sindromul de intestin iritabil care este o afecțiune cu o etiopatogeneză complexă și DM este un factor important. DM determină sau agravează spasmul la nivelul colonului și scade pragul de excitabilitate al celulelor, sporind astfel percepția durerii. DM are rol și în constipația cronică idiopatică și după unii autori chiar în colita ulceroasă și boala Crohn.

Diskinezia sfincterului Oddi este o altă afecțiune funcțională, în care DM are rol patogenetic, atât în simptomatologia digestivă, cât și în migrena biliară. Tratamentul substitutiv cu Mg în această afecțiune a dat rezultate pozitive în 61-95%. După colecistectomie în 20—30% reapar simptome biliare după luni sau ani, constituindu-se sindromul de postcolecistectomie. Și în aceste cazuri un tratament substitutiv cu Mg timp de 9 săptămâni și-a dovedit eficiența.

În boala cronică hepatică alcoolică DM este de asemenea implicat – în toate formele ale acesteia: steatoză, steatohepatită, fibroză și ciroză alcoolică, cât și în unele complicații ale acesteia. Se știe că, consumul cronic și exagerat de băuturi alcoolice crește magneziuria și în timp determină apariția DM aproape la toți

bolnavii de etilism cronic. Acesta este agravat de o alimentație deficitară în cele mai multe cazuri, cât și de vărsăturile care pot fi prezente la alcoolici. Din acest motiv se indică un tratament substitutiv cu Mg în toate cazurile de etilism cronic. S-a observat că, deja o abținere de 3 săptămâni poate normaliza valorile Mg seric. Și manifestările atribuite polineuropatiei toxico-carențiale frecvent sunt manifestări ale DM, sau cele două afecțiuni pot coexista. În etilism cronic s-au descris substanțe pseudoopiode cu afinitate pentru receptorii endorfinici, determinând dependența de alcool. DM favorizează acest proces și chiar întreține dependența, formându-se astfel un cerc vicios. În ceea ce privește crizele de delirium tremens, s-a observat că, dacă pe lângă tratamentul de detoxifiere se adaugă și Mg, pacienții tolerează mai ușor sevrajul.

O corelație interesantă s-a observat cu parazitozele digestive. Un DM, chiar tratat corect, nu se poate normaliza în prezența unei parazitoze digestive. De aceea, în orice DM rebel la un tratament substitutiv, administrat corect trebuie căutată și tratată mai întâi o parazitoză digestivă.

În concluzie se poate afirma că, în patologia digestivă DM nu are repercusiuni atât de grave ca în patologia cardio-vasculară, dar totuși o parte a patologiei funcționale digestive se datorează sau se intrică cu un DM. Dovada o constituie faptul că, aceste manifestări dispar după un tratament substitutiv corect cu Mg. Tratamentul corect constă în administrarea po de 500 mg Mg ionic/zi + 180 mg Ca ionic/zi + vitamină B6, timp de cel puțin 6 săptămâni.

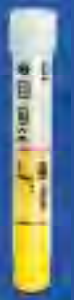
SENTiFIT 270

Sistem automat proiectat special pentru testarea imunologică din materii fecale



Outstanding experiences

Outstanding technology



Excluderea bolilor inflamatorii intestinale

CALia Gold Calprotectină

Măsurarea cantitativă prin metoda imunoturbidimetrică a calprotectinei din materii fecale



Screeningul cancerului colorectal

FOB Gold Hemoragii oculte în fecale

Măsurarea cantitativă prin metoda imunoturbidimetrică a hemoglobinei din materii fecale



Colitele microscopice

Colitele microscopice (CM) sunt o categorie de boli inflamatorii intestinale cronice cu incidență încă subestimată, caracterizate clinic prin diaree apoasă, colonoscopic prin aspect normal sau cvasinormal iar microscopic prin infiltrat limfocitar – colita limfocitară (CL) sau colagenizare submucoasă – colita colagenică (CC). Dincolo de aceste entități definite se descriu și variante incomplete de boală.

Dr. Oana Timofte^{1,2}, Elena Gologan¹

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

² Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie, Iași

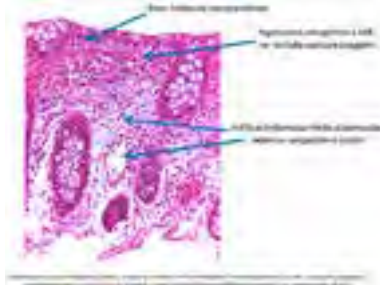
Boala este diagnosticată din ce în ce mai frecvent (incidență estimată la 11,4 la 100000 locuitori/an) și poate evolua cu tablouri clinice variate de la forme ușoare, la forme cronice recurente sau forme severe. Alterarea calității vieții acestor pacienți este un numitor comun de luat în considerare în abordările terapeutice^[1].

Factori de risc. Mai frecventă la persoane vârstnice (media de vârstă la diagnostic - 60 ani) boala poate totuși fi întâlnită la orice vârstă, inclusiv la copii; dintre pacienții cu diaree apoasă cronică 12,8% vor fi diagnosticați cu o CM. De asemenea, boala interesează mai frecvent femeile decât bărbații. Fumatul este un factor de risc cunoscut mai ales pentru CC dar nu este cert dacă oprirea fumatului are vreun rol în remisiunea bolii^[2]. Dovezi clinice arată că CM survin mai frecvent la utilizatorii cronici de inhibitori de pompă de protoni, antiinflamatorii nesteroidice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, fără să existe o relație cauză efect dovedită încă.

Simptomele dominante ale bolii sunt: diaree apoasă fără sânger, cronică, diurnă și nocturnă, defecație imperioasă, tenesme rectale, incontinență fecală. Durerile abdominale, dispepsia gazoasă și scăderea ponderală sunt simptome mai puțin frecvente și estompate comparativ cu cele dominante. Gradul de activitate al bolii este apreciat clinic considerându-se remisiune la <3 scaune/zi cu <1 scaun apos/zi, timp de o săptămână.

Diagnosticul odată suspectat impune colonoscopie cu ileoscopie și biopsii multiple, obligator din colonul descendent, ascendent și ileon.

Confirmarea este microscopică pentru ambele forme atâta vreme cât macroscopic aspectul mucoasei este adesea normal sau poate avea modificări minime nespecifice inflamatorii^[3]. Criteriile microscopice de diagnostic pentru CL sunt: >20 limfocite intraepiteliale/100 celule epiteliale; poate asocia infiltrat inflamator sau eozinofilic. Pentru CC criteriul este îngroșarea prin colagenizare subepitelială >10μ. Pentru



formele incomplete se acceptă ca criterii de diagnostic pentru CL >10 dar <20 limfocite intraepiteliale iar pentru CC o grosime a stratului de colagen >5 dar <10μ^[4].

Markerii inflamatori fecali de tipul calprotectinei nu sunt de utilitate diagnostică în CM.

Diagnosticul diferențial impune de primă intenție un examen coproparazitologic, excluderea bolii celiace și a diareei induse de acizii biliari; deoarece simptomele sunt similare cu cele ale sindromului de intestin iritabil forma cu diaree (SIID) trebuie considerată suspiciunea de CM la pacienții diagnosticați anterior cu SIID dar neresponsivi la tratament.

Tratamentul are ca element central budesonidul ce se va administra pe perioade lungi în ambele forme de boală, atât pentru inducerea, cât și pentru menținerea remisiunii, minim 6 luni după remisiunea clinică (reduce riscul de recădere). Se începe cu 9 mg/zi 6-8 săptămâni apoi se scade lent. În cazul lipsei de răspuns se pot utiliza tiopurine, metotrexat sau biologice. Nu sunt utile: mesalazina, antibiotice, probiotice, regulatoare de peristaltică, corticoterapie sistemică, preparate de bismut sau fixatoare de săruri biliare^[5].

Deoarece boala nu se constituie în factor de risc pentru cancerul colo-rectal, nu se justifică supravegherea colonoscopică a cazurilor confirmate, ci doar supravegherea clinică a pacienților.

Bibliografie selectivă

1. Fernandez-Banares F, Casanova MJ, Arguedas Y, et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 400–426. 2015/11/26.
2. Bergman D, Clements MS, Khalili H, et al. A nationwide cohort study of the incidence of microscopic colitis in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1395–1400.
3. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3122–3127.
4. Fiehn AM, Bjornbak C, Warnecke M, et al. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum Pathol* 2013; 44: 2461–2466.
5. Stephan Miehke, Danila Guagnozzi, Yamile Zabana et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. <https://doi.org/10.1177/2050640620951905>. Article first published online: August 20, 2020.



ZirComBi

Simbiotic vitaminizat

Expertul în refacerea microbiotei intestinale
la pacienții cu **sindrom de intestin iritabil**

Supliment alimentar pe bază de *Bifidobacterium longum* BBS36® (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®


Simbiotic vitaminizat

Expertul în refacerea microbiotei
intestinale **post-antibioterapie sistemică**

Supliment alimentar pe bază de *Bifidobacterium longum* BBS36® (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 Zirfos® sunt suplimente alimentare. Citiți cu atenție prospectele și informațiile de pe ambalaje. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la aceste produse la adresa de e-mail: Drugsafety.alfasigma@addenda.ro

Alfasigma România S.R.L.
Str. Cluceru Udricani, nr. 18, parter și etaj 1, sector 3, București
Tel.: +40 31.805.35.26; +40 31.805.35.27 Fax: 031.805.35.28
e-mail: info.ro@alfasigma.com

ALFASIGMA 

Hepatita cronică virală C: schimbări revoluționare, bariere și soluții adaptate contextului pandemic Sars-Cov-19

La nivel mondial, hepatita cronică virală C (HVC) este o problemă majoră de sănătate publică cu milioane de persoane infectate la nivel global. În 2020, Premiul Nobel pentru medicină a fost acordat cercetătorilor Harvey J. Alter, Charles M. Rice și Michael Houghton care au făcut în 1989 descoperiri fundamentale în identificarea virusului hepatitei C (VHC).



Prof. Univ.
Dr. Gheonea Dan Ionuț
Rector Universitatea de Medicină
și Farmacie din Craiova

De la hepatita non-A și non-B la hepatita C

În 1965 a fost identificat antigenul de suprafață al hepatitei B, cunoscut inițial sub numele de antigen australian. La acel moment acesta a fost considerat ca fiind cauza principală a hepatitei serice. În scopul prevenirii hepatitei post-transfuzionale, au fost dezvoltate teste sensibile pentru AgHBs. În acest fel, cazurile de hepatită post-transfuzională au fost reduse cu 50%. Cu toate acestea, chiar dacă pacienții au primit de la donatori numai sânge care a fost negativ AgHBs, au existat încă unele cazuri de hepatită.

Prima existență a unui virus hepatitic încă necunoscut a fost recunoscută pe deplin în 1975 de Feinstone și colab[1]. S-a constatat că o mulțime de cazuri de hepatită asociată transfuziei nu se corelează cu cele două virusuri ale hepatitei cunoscute, astfel încât boala a fost descrisă ca hepatită „non-A, non-B”. Din studiile efectuate pe cimpanzei, a reieșit că această nouă formă de hepatită a fost cel mai probabil cauzată de un agent mic învelit. Hoofnagle și colab. au început un studiu în care hepatita „non-A, non-B” a fost tratată cu interferon (IFN) -α2b. Rezultatele au arătat că nivelurile serice ale transaminazelor au scăzut rapid la terapia cu IFN [2]. În deceniul următor, în ciuda acestor constatări, au fost necesare cercetări cuprinzătoare de laborator pentru a dezvălui în cele din urmă agentul cauzator de boală. În 1989, Houghton și colab. au clonat și secvențiat genomul virusului

și l-au numit virusul VHC [3]. După aceste descoperiri, au fost elaborate teste sensibile pentru detectarea VHC și transfuzie de sânge au devenit mult mai sigure.

În 1993, analizele filogenetice au demonstrat că VHC ar putea fi clasificat în 6 genotipuri (GT) cu subtipuri importante. Subtipurile 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și 6a sunt studiate în mod explicit, sunt bine definite la nivel mondial și pe grupuri specifice de populație. GT1 și GT3 sunt cele mai frecvente GT (46% și respectiv 30% din toate cazurile de HVC). Genotipurile 2, 4, 5 și 6 sunt raportate pentru 9%, 8%, 1% și 6%. GT7 a fost raportat în 2014, iar recent GT8 a fost găsit la 4 pacienți din India. Astăzi, determinarea exactă a GT și a subtipurilor sale ne oferă valori importante despre prevalența geografică în diferite țări și informații pentru tratamentul anti-VHC țintit. Mai mult, distribuția GT și a subtipurilor sale s-a schimbat în timp. Motivul ar fi emigrarea din regiuni cu distribuție genotipică diferită și abuzul de droguri intravenoase.

Tratament: opțiuni timpurii și actuale

În anii '90 a fost introdus primul regim farmacologic pentru VHC și a constat în monoterapia cu IFN α-2a sau IFN α-2b. După 2 trialuri randomizate controlate (una cu 2 milioane de unități IFN-α2b versus placebo de 3 ori / săptămână timp de 6 luni și cealaltă cu 1 sau 3 milioane de unități IFN-α2b versus placebo de 3 ori pe săptămână timp de 6 luni), IFN-α2b a fost aprobat oficial pentru tratamentul HVC [4,5]. Cu toate acestea, rata mare de recidive, efectele secundare frecvente și rata scăzută a răspunsului viral susținut (SVR), au dus la necesitatea identificării unui alt agent antiviral. Ribavirina a constituit o altă încercare de a trata HVC în monoterapie și a dat rezultate imediate dar nesușinite. Ulterior, combinația

INF-α cu ribavirină în tratamentul HVC a dezvăluit un SVR mai mare sau chiar un clearance viral complet (ratele de răspuns au crescut la 30-40%). În 1999, combinația INF-α cu ribavirină a fost ratificată ca tratament standard al HVC.

Datorită eliminării rapide a medicamentului IFN-α2b (ceea ce implica administrarea de 3 ori pe săptămână) și dependenței puternice de genotipul VHC, un nou produs a fost dezvoltat de companiile farmaceutice: interferonul pegilatα2b (PegIFN-α2b). Acesta a redus frecvența administrării prin încetinirea ratei de distribuție și eliminare a medicamentului. Noua combinație de PegIFN-α2b și ribavirină s-a dovedit a fi opțiunea principală a terapiei HVC pentru următorul deceniu. Studiile au arătat că o serie de efecte secundare au fost legate de terapia cu interferon: neutropenie, alopecie, hipotiroidism, greață, simptome asemănătoare gripei, vărsături, scădere în greutate, chiar depresie și iritabilitate.

Între timp, o mai bună observare a structurii VCH și a ciclului de viață a ghidat cercetarea medicală spre introducerea de noi preparate medicamentoase. În 2011 au fost descoperiți și aprobați pentru tratamentul HVC primii agenți antivirali cu acțiune directă (DAA). A fost o schimbare majoră care a revoluționat managementul pacientului cu HVC. Telaprevir și boceprevir (inhibitori ai proteazei NS3/4A) au fost soluțiile inițiale din clasa DAA pentru HVC. Acești inhibitori de protează au fost adăugați la schemele de PegIFN și ribavirină. Chiar dacă au crescut ratele de răspuns, au avut, de asemenea, efecte secundare semnificative. În 2013, a fost dezvoltat sofosbuvir, primul inhibitor al polimerazei NS5B, care nu a necesitat administrarea asociată a interferonului. DAA au fost produse pentru a viza secvența de codare nestructurală a VHC. În general, fiecare compri-mat include o combinație de agenți tera-

peutici pentru a obține efectul sinergic dorit. Aceste tratamente se administrează pe cale orală pentru o perioadă de 8 -12 săptămâni. Au puține efecte secundare și interacțiuni medicamentoase. Prețul inițial pentru terapie a fost de aproximativ 160.000 \$, însă, odată cu trecerea timpului și creșterea concurenței, costul actual a scăzut de aproximativ 10 ori.

Eliminarea globală a HVC până în anul 2030

Astăzi, odată cu noile oportunități de tratament ale HVC cu vindecare în 95-100% din cazuri și cu un cost în scădere, abordarea micro-eliminării a început să fie principalul accent în ceea ce privește strategia globală de sănătate asupra pacienților cu HVC^[6].

În 2016, OMS (Organizația Mondială a Sănătății) a propus eliminarea HVC până în anul 2030. Obiectivele OMS pentru HVC sunt reducerea incidenței cu 90% și a numărului deceselor cauzate de VHC cu 65% până în 2030^[7]. Această țintă s-a bazat pe: screeningul crescut folosind teste rapide pentru orientarea diagnosticului, îmbunătățirea accesului la tratamentul HVC și consolidarea prevenției prin acțiuni optimizate.

Screening-ul este acum esențial pentru a atinge obiectivul OMS, mai ales ținând cont de faptul că două treimi din populația cu HVC nu sunt conștienți de propria infecție. Conceptul de micro-eliminare pare să fie încă cheia succesului eradicării în multe țări. Aceste proiecte de micro-eliminare au nevoie de sprijin atât financiar, cât și politic, de la companii medicale și farmaceutice, precum și de la societățile civile.

Ținta micro-eliminării este creșterea numărului de pacienți din grupurile defavorizate care ajung să fie testați prin utilizarea unor teste rapide de orientare diagnostică și implicit tratarea pacienților la care este identificată infecția. Transmiterea VHC se încheie atunci când obiectivul de eliminare este atins. Acest deziderat se poate atinge numai atunci când sunt vindecați suficienți oameni din aceste grupuri defavorizate.

Accesul actual la terapiile pentru HVC are încă lacune în atingerea obiectivului său final. Mai mult, în 2020, pandemia SARS-Cov-2 a influențat semnificativ sistemele naționale de sănătate, cu

daune directe asupra obiectivului global de eliminare a VHC până în 2030. Autoritățile ar trebui să acorde prioritate imediată programelor naționale de diagnostic și tratament al hepatitelor virale, deoarece studiile au arătat că o întârziere de 1 an adaugă la nivel global 72.300 de decese și 44.800 de cazuri noi de cancer hepatic produse de HCV până în 2030^[8].

Din acest considerent, dar și datorită necesităților mai sus menționate, în luna septembrie 2020 au luat naștere în Oltenia proiectele de micro-eliminare coordonate de către Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova.

Am debutat cu un proiect unic național de micro-eliminare în mediul urban. În urma consultărilor cu sociologii am ales orașul Orșova. Patru medici de familie au acceptat să participe la acest proiect, după un webinar informativ despre importanța detectării infecției cu VHC, utilizarea testului rapid conceput pentru screeningul infecției cu VHC și interpretarea rezultatelor. Testul utilizat pentru screening este Anti-HCV TEST WB/S/P.

Criteriile de includere în acest proiect sunt reprezentate de: diagnosticul anterior de hepatită virală sau HIV, domicilierea împreună cu o persoană infectată cu VHC, folosirea în comun cu o altă persoană de obiecte de igienă personală care pot veni în contact direct cu sângele, profesii în medii de activitate cu risc de contaminare cu sânge, persoane care au primit transfuzii sangvine, cu intervenții chirurgicale, stomatologice în antecedente sau incluse într-un program de dializă, posesorii de tatuaje sau piercing, persoane care au făcut sex neprotejat cu un partener necunoscut, au folosit vreodată ace pentru injecție sau seringi deja utilizate sau persoane care au locuit vreodată în instituții corecționale sau au fost în închisoare.

Având în vedere larga popularitate de care s-a bucurat proiectul inițial de screening populațional desfășurat în orașul Orșova, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova a decis continuarea acestei inițiative cu screeningul angajaților din mai multe întreprinderi din Craiova, Drobeta Turnu Severin și Mioveni. Până la mijlocul lunii ianuarie au fost testați aproximativ 9000 de pacienți pentru infecția cu VHC prin acest program, identificând peste 50 de pacienți infectați, fără semne și simptome, pacienți care nu

cunoșteau că sunt purtătorii infecției. Marea majoritate dintre acești pacienți au fost incluși în tratament antiviral în centrul universitar Craiova, oferindu-li-se astfel șansa vindecării.

Concluzii

Infecția cu VHC este o problemă de sănătate considerabilă din cauza evoluției spre ciroză, insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular. Fără îndoială, lucrările lui Alter, Rise și Houghton au deschis o nouă eră în explorarea virusurilor hepatitice, ceea ce a schimbat viitorul persoanelor infectate cu VHC. În trecut, suspiciunea și ulterior confirmarea VHC, a explicat o serie de hepatite non-A, non-B cu evoluție negativă. Prin urmare, a devenit posibilă crearea de noi medicamente antivirale care pot salva viața oamenilor. Astăzi, infecția este vindecabilă în marea majoritate a cazurilor datorită progresului revoluționar al terapiei, agenții DAA fiind standardul de îngrijire. Extinderea accesibilității la tratament în țările cu venituri mici și medii reprezintă noul obiectiv internațional. Totodată, inițiativele locale, loco-regionale și naționale în ceea ce privește programele de screening pentru HVC va face posibilă eliminarea până în 2030, în conformitate cu obiectivele OMS.

Bibliografie:

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med.* 1975;292(15):767-70.
2. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1986; 315(25):1575-8.
3. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int.* 2009;29(1):82-8.
4. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1989;321(22):1506-10.
5. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Hepatitis Interventional Therapy Group. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med.* 1989;321(22):1501-6.
6. Jhaveri R. Screening for Hepatitis C Virus: How Universal Is Universal? *Clin Ther.* 2020;42(8):1434-1441.
7. Dore GJ, Bajis S. Hepatitis C virus elimination: laying the foundation for achieving 2030 targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020:1-2. Epub ahead of print.
8. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol.* 2020;7:50168-8278(20)30523-7. Epub ahead of print.



Prof. Dr. Radu Badea

Dept. Ultrasonografie, Clinica Medicala III, IRGH "Prof. Dr. Octavian Fodor", Cluj Napoca
coordonator proiect



Dr. Titus Suteu

Dept. Ultrasonografie, Clinica Medicala III, IRGH "Prof. Dr. Octavian Fodor", Cluj Napoca
coordonator aplicatii

Avem colaborări cu lectori specialiști în domeniul ecografiei pe diferite specialități clinice

A.R.S.U.S.

(Asociația Română pentru Studiul Ultrasonografiei Clinice și Aplicative)
administrare componenta educationala



ASOCIAȚIA ROMÂNĂ
PENTRU STUDIUL
ULTRASONOGRAFIEI
CLINICE ȘI APLICATIVE

Numeris Medical

administrare conturi aplicatie și suport tehnic utilizatori



Webinarul se adresează unei categorii largi de specialități clinice – gastroenterologi, hepatologi, interniști, pediatri, radiologi, medici de familie, chirurghi, având competență în ultrasonografia generală și nu numai.

Creditare program Webinar

Programul beneficiază de 6 credite de Educație Medicală Continuă, acordate de Colegiul Medicilor din România.

Pentru obținerea creditelor EMC este nevoie să fie îndeplinite următoarele criterii:

- să participați online la întreg programul webinarului
- să completați electronic evaluarea manifestării, la link-ul primit la înscriere

Taxa de participare la webinar este de
250 RON.



VAid - Vinno Artificial Intelligence Detection

VAim - Vinno Artificial Intelligence Measurements

DESIGN INOVATIV

FLUX DE LUCRU INTUITIV

TRANSDUCTORI CU
TEHNOLOGIE MONOCRISTAL
fara pini externi, cu plaja de frecvente 1-23 MHz

CONECTIVITATE: WI-FI · LAN · DICOM · BLUETOOTH · USB (stocare si printare)

MODURI DE LUCRU:

- B - 2D
- Color Doppler
- M
- M Anatomic
- Doppler Pulsat
- Doppler Continuu
- Doppler Tesut
- 3D/4D
- CBI-CEUS
- VGuide
- PWV
- VFlow
- elastografie
- calcule si analize Doppler automate
- etc.

platforma software pentru "second opinion", training, service de la distanta

Screeningul hepatocarcinomului

Hepatocarcinomul (HCC), cea mai frecventă tumoră hepatică primitivă malignă, tumoră care reprezintă o cauză frecventă de deces pe glob. Având în vedere că în majoritatea cazurilor HCC apare în contextul unei boli hepatice cronice avansate, cel mai frecvent în contextul cirozei hepatice, supravegherea acestor categorii de pacienți este necesară în vederea depistării precoce și inițierii unei terapii cât mai eficiente. Principala metodă de supraveghere este ecografia abdominală, ecografie pentru structura hepatică, care se recomandă a fi făcută la fiecare 6 luni interval.



Conf. Univ.
Dr. Mirela Dănilă

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

Hepatitele cronice virale (B, C, D) reprezintă cea mai frecventă cauză de afectare hepatică cronică cu evoluție spre ciroză hepatică în absența unei terapii adecvate. Deși în ultimii ani s-au obținut succese importante în tratamentul hepatitelor cronice, cauza virală a afectării hepatice rămâne încă pe primul loc ca și cauză de ciroză hepatică și HCC.

Noile terapii antivirale în hepatita cronică HCV, terapii „Interferon free” și-au dovedit și în practica clinică eficiența excelentă în tratarea infecției cu virus C. Tratarea infecției HCV în stadii avansate de afectare hepatică nu exclude însă complet riscul de HCC astfel încât pentru această categorie de pacienți supravegherea în vederea depistării precoce a HCC trebuie să continue. De asemenea, terapia antivirală în hepatopatiile virale B (cu analogi nucleotidici și nucleozidici) reduce riscul de HCC în boala hepatică avansată dar nu-l înlătură.

Creșterea incidenței sindromului metabolic, a obezității și a diabetului zaharat a dus la creșterea incidenței afectării hepatice în acest context-steatohepatita nonalcoolică (NASH). Steatohepatita alcoolică și nonalcoolică sunt afecțiuni hepatice cronice care în lipsa unor măsuri adecvate de regim de viață și tratament pot evolua spre boală hepatică cu fibroză avansată și ciroză hepatică. Studiile din literatură atrag atenția asupra acestor noi forme de afectare hepatică apreciind că

până în anul 2030 afectarea hepatică în NASH va reprezenta principalul factor de risc pentru HCC.

Hepatocarcinomul este tumora hepatică primitivă malignă care apare în contextul afectării hepatice cronice, în aproximativ 90% din cazuri HCC-ul complicând ciroza hepatică. Prognosticul pacienților cu HCC și eficiența terapiilor specifice depinde de precocitatea diagnosticului, diagnostic care este posibil doar în contextul unei supravegheri și monitorizări regulate a acestor pacienți. Având în vedere acest risc, societățile internaționale (European Association for the Study of the Liver – EASL, American Association for the Study of Liver Diseases - AASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver - APASL) au stabilit protocoale de supraveghere pentru grupele de pacienți cu risc crescut de HCC, supraveghere care se face prin **ecografie abdominală pentru structură hepatică cu sau fără dozarea alfafetoproteinei (AFP)**.

Conform ghidului EASL clasele de risc pentru HCC sunt:

- **Cirozele hepatice indiferent de etiologie** clasa Child Pugh A și B,
- **Pacienții cu ciroză hepatică Clasa Child Pugh C** în așteptarea transplantului hepatic,
- **Pacienții cu hepatită cronică HBV și fibroză avansată (F3),**
- **Pacienții cu hepatită cronică HCV și fibroză avansată (F3) chiar dacă au beneficiat de terapie antivirală și au răspuns la tratament.**

Riscul de HCC variază în funcție de etiologia bolii hepatice fiind crescut în ciroza hepatică HCV (3-8%/an) și respectiv 2% în ciroza hepatică HBV. În NAFLD incidența raportată este foarte heterogenă variind de la 0,25% la 7,6%, multiple studii sugerând apariția HCC și în absența

cirozei hepatice. Cu toate acestea se consideră că nu sunt suficiente argumente pentru screeningul regulat al pacienților cu NAFLD fără ciroză hepatică.

Screeningul constă în aplicarea periodică a unui test diagnostic (în acest caz ecografia) pacienților din categoriile de risc în vederea reducerii mortalității și prelungirea supraviețuirii. Studiile de cost-eficiență sugerează că supravegherea periodică este cost eficientă dacă incidența este $\geq 1,5\%/an$, incidența care este depășită în toate formele etiologice de ciroză hepatică. Referitor la ciroza hepatică clasa Child Pugh C, screeningul este recomandat conform ghidului EASL doar pacienților în așteptarea transplantului hepatic. Pentru pacienții cu ciroză hepatică clasa Child Pugh C care nu sunt incluși în programul de transplant, screeningul nu se recomandă deoarece la acești pacienți prognosticul este determinat de stadiul avansat al cirozei hepatice.

Ecografia ca metodă de screening pentru HCC

Ecografia abdominală este o metodă imagistică frecvent utilizată în diagnosticul și monitorizarea pacienților cu afecțiuni hepatice în special în ciroza hepatică. Ecografia este o metodă de diagnostic aproape unanim acceptată de pacienți, este lipsită de contraindicații și riscuri, poate fi repetată de oricâte ori este necesar și nu în ultimul rând este o metodă ieftină.

La pacienții cu ciroză hepatică, urmare a modificărilor importante ce asociază această boală, structura hepatică este mult modificată. Având în vedere acest context, recomandarea ghidului este ca supravegherea să fie făcută de un **ecografist cu**



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

experiență în evaluarea ficatului cirotic.

Astfel sensibilitatea ecografiei ca metodă de screening pentru HCC variază destul de larg (58-89%) pe de o parte datorită contextului specific cirozei hepatice anterior menționat dar și a experienței examinatorului și calității echipamentului ecografic.

Intervalul de timp între ecografiile de screening este de 6 luni și este susținut de timpul de dublare tumorală cunoscându-se că HCC este în general o tumoră cu creștere lentă.

În ecografia abdominală HCC apare ca o formațiune cel mai frecvent hipoeconică (Fig.1) când este de dimensiuni mici, bine delimitată, dar poate fi și hipereconică (Fig.2) sau neomogenă (Fig.3). În lipsa supravegherii, depistarea HCC este de cele mai multe ori în stadii avansate, asociat frecvent cu tromboză portală malignă (Fig.4-HCC cu tromboză portală).

Deși rolul ecografiei ca metodă de screening este susținut de multiple stu-

dii din literatură, ecografia nu permite stabilirea diagnosticului cert de HCC. În practica clinică atunci când depistăm un nodul în contextul cirozei hepatice suspiciunea majoră este de HCC dar diagnosticul trebuie confirmat printr-o examinare imagistică cu substanță de contrast (computer-tomografie-CT, rezonanță magnetică nucleară RMN cu contrast sau ecografie cu substanță de contrast – CEUS).

Introducerea contrastului în ecografie a reprezentat un pas important în examinarea ecografică, permițându-se astfel caracterizarea vascularizației unei formațiuni hepatice prin urmărirea comportamentului în cele trei faze (arterială, portal venoasă și tardivă) și astfel natura formațiunii tumorale.

Hepatocarcinomul are un comportament tipic în examinarea cu contrast inclusiv în CEUS – formațiune care captează contrastul ecografic în faza arterială (Fig.5) și prezintă fenomenul de spălare în faza tardivă (Fig.6).

La fel ca și examinarea ecografică standard, examinarea ecografică cu contrast are multiple avantaje față de CT sau RMN - este o metodă mai ieftină, neiradiantă iar substanța de contrast folosită în ecografie nu se elimină renal (se elimină pe cale respiratorie) și deci nu este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală. Dezavantajul examinării CEUS este că nu permite o stadializare a HCC (diseminare locală sau la distanță), pentru stadializare se va folosi examinarea CT sau RMN.

Testele serologice - dozarea alfa-fetoproteinei (AFP) serice, a desgamacarboxiprotrombinei (DCP) au fost evaluate în screeningul HCC dar nu s-au dovedit a fi de utilitate în depistarea precoce și nu se recomandă ca metode de screening. Asocierea la screeningul ecografic a dozării periodice a AFP serice poate crește sensibilitatea screeningului – o valoare crescută a AFP poate sugera apariția unui nodul de HCC.

În concluzie

- pentru depistarea precoce a HCC se recomandă monitorizarea pacienților cu risc crescut prin ecografie pentru structura hepatică la fiecare 6 luni interval, de ecografist cu experiență;
- asocierea la ecografia de screening a dozării AFP serice poate crește eficiența screeningului;
- după depistarea la screening a unei formațiuni tumorale hepatice/nodul, confirmarea diagnosticului de HCC se face printr-o metodă imagistică cu substanță de contrast.

Bibliografie selectivă:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 182–236
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018.
3. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med 1996;101:422–434.
4. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Hepatol 2003;39:1076–1084.
5. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64:1388–402.
6. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Berretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. ClinGastroenterolHepatol 2007;5:938–945.

COVID-19 și noile provocări din hepatologie

Pandemia COVID-19 a devenit o imensă provocare nu numai pentru specialitățile de boli infecțioase, pneumologie, terapie intensivă, dar și pentru celelalte specialități medicale. COVID-19 nu mai poate fi privit unilateral ca o afecțiune pur respiratorie, ci trebuie considerat ca o disfuncție multiorganică. Deși afectarea hepatică este de cele mai multe ori ușoară, totuși hipertransaminazemia poate indica o evoluție către forme severe de COVID-19.



**Dr. Adriana
Nicoleta Cavași**

Șef lucrări medicină internă,
medic primar medicină internă
și gastroenterologie
UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Impactul infecției SARS-CoV-2 asupra pacienților cu boli hepatice cronice sau cu transplant hepatic nu poate fi neglijat.

Principalele provocări din domeniul hepatologiei cauzate de această pandemie sunt reprezentate de: afectarea hepatică din cadrul COVID-19; consecințele COVID-19 la pacienții cu boli hepatice preexistente; influența afecțiunilor hepatice asupra evoluției COVID-19 și managementul pacienților cu afecțiuni hepatice în perioada pandemiei ⁽¹⁾.

Etiopatogeneza leziunilor hepatice din COVID-19

Afectarea hepatică asociată COVID-19 se definește ca orice leziune hepatică care apare în cursul evoluției sau terapiei COVID-19 la pacienți cu sau fără boli hepatice preexistente.

În patogeneza leziunilor hepatice sunt implicate mecanisme directe (citotoxicitate cauzată de replicarea virală activă la nivel hepatic) și mecanisme indirecte (furtuna citokinică din cadrul sindromului de răspuns inflamator sistemic, leziunile hepatice induse medicamentos,

hepatita ischemică secundară hipoxiei, endotelitei, coagulopatiei sau insuficienței ventriculare drepte și exacerbarea unei afecțiuni hepatice preexistente) ⁽²⁾.

Atașarea SARS-CoV-2 de celula gazdă este mediată de interacțiunea dintre proteina Spike din învelișul viral cu receptorii ACE2 (enzima de conversie a angiotensinei) de pe membrana celulară. Proteina Spike este clivată de către o serin-protează transmembranară (TMPRSS2) și genomul viral este internalizat în citosol. ARN-ul viral este transcris și apoi procesat în 16 proteine nestructurale (nsp1-16), care reprezintă cărămizile de bază ale complexului de replicare-transcriere virală. Proteina nsp6 inhibă degradarea virală și favorizează formarea autofagozomilor cu exocitoza acestora și eliberarea de virioni. La nivelul reticulului endoplasmatic are loc transcrierea unor porțiuni din mRNA-ul viral și sinteza proteinelor structurale și accesorii din nucleocapsida și învelișul viral, iar la nivelul aparatului Golgi, aceste componente se vor asambla în virioni care vor fi eliberați extracelular.

Distribuția ubiquitară a receptorilor ACE2 explică afectarea multisistemică în cadrul infecției SARS-CoV2 - plămâni, intestin, cord, rinichi, pancreas, ficat, mușchi, sistem nervos.

Expresia receptorilor ACE2 la nivel hepatic este predominantă la nivelul colangiocitelor (60%, similar celulelor alveolare) și doar de 3% la nivelul hepatocitelor. Această distribuție nu explică pattern-ul modificărilor enzimatic din

leziunile hepatice asociate COVID-19 (hepatocitoliză și coleastăză minimă/absentă). Este posibil ca expresia receptorilor ACE2 de la nivelul hepatocitelor să fie stimulată în anumite condiții: hipoxia, citokinele inflamatorii, fibroza/ciroza hepatică, unele medicamente ⁽³⁾.

Steatoza hepatică descrisă la pacienții COVID-19 s-ar explica prin disfuncția mitocondrială, stressul reticulului endoplasmatic, hiperactivitatea căii de semnalizare mTOR și efectul secundar al unor medicamente (corticosteroizii). Prezența intracelulară hepatică a SARS-CoV-2 determină disfuncția mitocondriilor și perturbarea beta-oxidării acizilor grași cu apariția steatozei microveziculare. Proteina Spike induce stressul reticulului endoplasmatic și stimulează lipogeneza de novo la nivel hepatocitar. Hiperactivitatea căii de semnalizare mTOR este fie consecința directă a infecției hepatocitului cu SARS-CoV-2, fie a stimulării indirecte prin IL-6 din cadrul furtunii de citokine. Inducția lipogenezei este crucială pentru supraviețuirea SARS-CoV2, deoarece asigură generarea componentelor membranare veziculare necesare pentru replicarea virală. Pacienții cu obezitate și diabet zaharat au o hiperactivitate a căii mTOR hepatice, indusă de insulină și glucoză și aceasta ar explica riscul de evoluție severă a infecției COVID-19 la această categorie de pacienți. Pacienții COVID-19 au o concentrație serică crescută a MCP-1 (proteina chemotactică monocitară), citokină implicată în patogeneza steatohepatitei ^(4,5).

SC ULTRASOUND SERVICE SRL

Oferă servicii de înaltă calitate în domeniul ECOGRAFELOR:



- Verificări și reparații ecografe de orice tip;
- Reparăm sonde mecanice, electronice, liniare, transvaginale prin recondiționarea lentilelor acustice;
- Sonde volumetric 3D/4D General Electric Voluson (RAB 2-5L, RAB 4-8D, RIC 5-9D, etc);
- Comercializăm ecografe noi și SH reuzinate;
- Livrăm sonde noi pentru următoarele ecografe: Medison / Kretz Technic, Aloka/Hitachi, Toshiba, Philips, ATL, HP Siemens/ Acuson, Esaote, Biomedica.



- La achiziționarea unui ecograf aplicăm sistemul buy-back pentru orice tip de ecograf.

Prețuri promoționale și facilități deosebite de plată.

Aviz MS nr. 2439/26.05.2008

Insuficiența ventriculară dreaptă, insuficiența respiratorie, șocul septic și insuficiența cardio-circulatorie sunt principalele cauze ale hepatitei ischemice sau hipoxice. Hipoxia de durată determină necroza hepatocitelor pericentrolobulare din zona 3. Sindromul de detresă respiratorie acută asociat COVID-19 induce hepatită hipoxică prin următoarele mecanisme: disfuncție ventriculară dreaptă secundară hipoxemiei și hipercapniei, ventilația mecanică și valorile ridicate ale PEEP, terapia vasoconstrictoare a instabilității hemodinamice, complicațiile tromboembolice pulmonare care agravează insuficiența ventriculară dreaptă. Cu toate acestea, creșterea transaminazelor nu depășește 5 x ULN (limita superioară a normalului) și nu îndeplinește criteriile diagnostice de hepatită hipoxică. Sunt implicate probabil mecanisme compensatorii care asigură un aport adecvat de oxigen la nivel hepatic (3, 5).

Transmiterea fecal-orală este o cale alternativă de transmitere a infecției SARS-CoV-2 și axa intestin-ficat reprezintă o cale potențială de infectare a ficatului. Enterocitele ileale și colonice exprimă receptori ACE2 și TMPRSS2, proteinele esențiale pentru atașarea SARS-CoV-2. Infecția intestinală perturbă bariera epitelială și vasculară intestinală și determină translocarea hepatică a coronavirusului via vena portă. Virionii SARS-CoV2 excitați din hepatocite și colangiocite ajung în bilă și din nou în intestin, generându-se un cerc vicios care întârzie eliminarea coronavirusului. Persoanele cu boli hepatice preexistente sunt mai susceptibile pentru apariția manifestărilor gastrointestinale –grețuri, vărsături și diaree (6).

Leziunile hepatice induse de medicamente reprezintă o cauză frecventă a leziunilor hepatice asociate COVID-19, susținută de prezența steatozei hepatice microveziculare și a inflamației portale și lobulare. Medicamentele antivirale utilizate în terapia COVID-19 sunt metabolizate hepatic. Paracetamolul determină necroză hepatocelulară doar prin supradozaj. Hidroxiclorochina cauzează rar hipertransaminazemie, probabil prin hipersensibilitate. Azitromicina poate cauza leziuni hepatocelulare la un interval de 1-3 săptămâni de la administrare. Remdesivir a fost asociat cu hepatocitoliza la 5-23 % dintre pacienți și cu hiperbi-

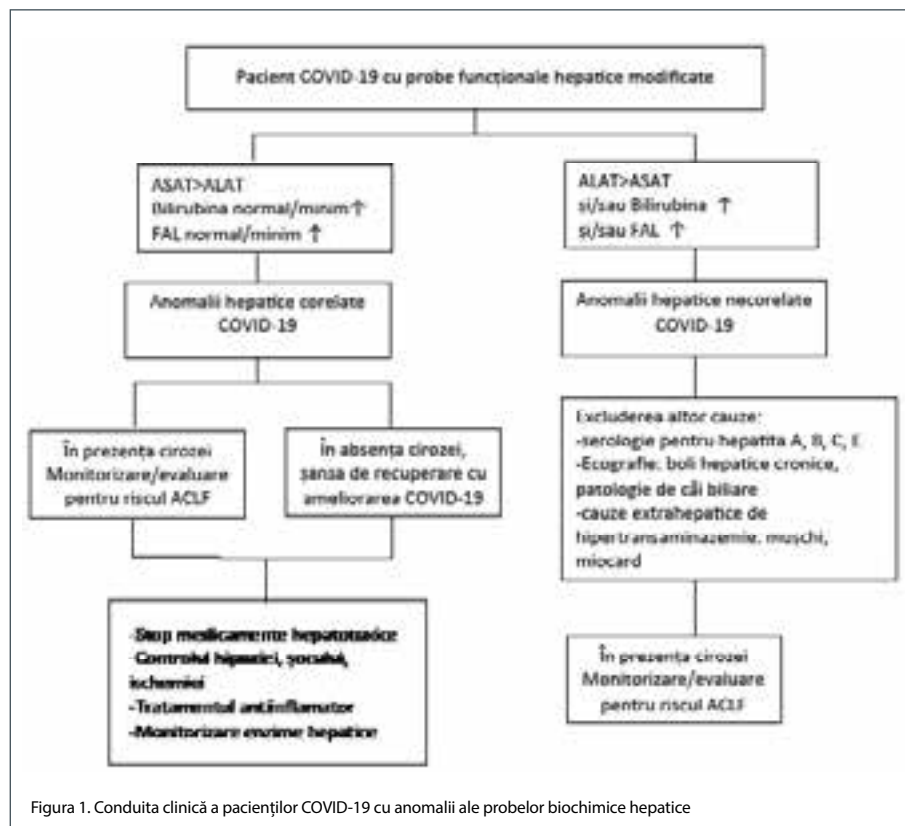


Figura 1. Conduita clinică a pacienților COVID-19 cu anomalii ale probelor biochimice hepatice

lirubinemie la 10%. Lopinavir/Ritonavir a determinat creșterea transaminazelor la 4.8% dintre utilizatori, iar Favipiravir la 2.6-7.6%. Corticoterapia utilizată pentru controlul răspunsului inflamator sistemic induce steatoza hepatică, crește riscul de reactivare a virusului hepatitic B și favorizează apariția peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ciroză decompensată. Tocilizumab poate fi implicat în creșterea transaminazelor, reactivarea virusului hepatitic B și rar în hiperbilirubinemie; nu se recomandă în ciroza hepatică decompensată (2, 3).

Tromboza venelor splanhnice - vena portă, vena mezenterică superioară, vena splenică și venele hepatice este o complicație extrem de rară în COVID-19. Patogeneza acestor leziuni se explică prin endotelita difuză (atașarea virusului de receptorii ACE2 ai celulelor endoteliale), creșterea concentrației factorilor procoagulanți F VIII, FvW și fibrinogen indusă de furtuna de citokine și microveziculele circulante protrombotice (7).

Factorii de risc pentru leziunile hepatice asociate Covid-19 sunt: formele moderate și severe de boală (mai ales în formele critice, pacientul este expus la multiple agresiuni în secțiile de terapie intensivă – medicație, instabilitate hemo-

dinamică, furtună citokinică, ventilație mecanică), sexul masculin, vârsta, bolile hepatice preexistente, medicamentele și produsele herbale (8).

Diagnosticul leziunilor hepatice asociate COVID-19

Diagnosticul de laborator

Atât pacienții cu sau fără boli hepatice preexistente pot prezenta creșterea transaminazelor în contextul COVID-19; mai multe studii au raportat o proporție de 14-58% printre pacienții spitalizați. Proporția este mai ridicată în rândul pacienților cu forme severe COVID-19. Creșterea enzimelor este de cele mai multe ori ușoară și nu depășește 5 x ULN, cu dominanța ASAT. Creșterile pronunțate sunt extrem de rare și prin urmare insuficiența hepatică nu este caracteristică COVID-19. Modelul de creștere enzimatică diferă de cel din hepatitele asociate cu virusurile hepatotrope. Hipertransaminazemia se corelează cu prognosticul mai sever al COVID-19, dar printre cauzele de deces nu se regăsește insuficiența hepatică, ci insuficiența respiratorie acută, insuficiența cardiacă acută, disfuncția

renală acută, șocul. Chiar dacă modificările enzimice hepatice nu reflectă o boală hepatică severă, totuși trebuie luate în considerare deoarece indică un risc crescut de progresie severă în cadrul COVID-19.

Chiar dacă expresia ACE2 este mai ridicată la nivelul colangiocitelor, modelul colestatic de creștere enzimatică se întâlnește rar.

Hipoalbuminemia este prezentă în formele severe de COVID-19. Scăderea albuminemică și a trombocitelor asociată cu creșterea feritinei, IL-6 și ASAT/ALAT sugerează o afectare hepatică semnificativă în cadrul COVID-19.

Alterarea probelor funcționale hepatice la pacienții COVID-19 nu este întotdeauna consecința COVID-19 și se recomandă excluderea altor etiologii: hepatita medicamentoasă, hepatite virale A, B, C, E, CMV, cauze extrahepatice de creștere a transaminazelor (leziune musculară, cardiacă) ⁽⁹⁾.

În figura 1 este reprezentată conduita clinică pentru pacienții COVID-19 cu anomalii ale probelor funcționale hepatice ⁽⁸⁾.

S-au propus următoarele criterii pentru testarea RT-PCR SARS-CoV-2 la pacienții cu anomalii ale probelor biochimice hepatice, chiar în absența manifestărilor respiratorii și a febrei:

- pacienții spitalizați cu creșterea transaminazelor, mai ales ASAT
- pacienți cu boli hepatice cronice care prezintă o creștere a transaminazelor de cel puțin 3 ori valoarea bazală cu sau fără icter
- pacienți cu decompensarea cirozei hepatice ⁽¹⁰⁾.

Modificări histopatologice hepatice

Sunt nespecifice și constau în: steatoza microveziculară și macroveziculară, necroze focale dar cu absența necrozelor parenchimatose extinse, infiltrat inflamator limfocitar de grad ușor portal și lobular, tromboze vasculare portale sau sinusoidale ⁽¹¹⁾.

Bolile hepatice cronice și COVID-19

Prevalența bolilor hepatice cronice într-un număr de 2043 de pacienți COVID-19 a variat între 3%-11% (meta-analiza la 11 studii).

Pacienții cu boli hepatice cronice nu

sunt mai susceptibili la infecția SARS-CoV-2 decât populația generală, însă au un risc sporit de afectare hepatică în cursul infecției COVID-19. Anumite afecțiuni hepatice preexistente predispun la infecții severe COVID-19 cu o rată crescută a mortalității ⁽¹²⁾.

Pacienții cu hepatită cronică virală B sau C nu prezintă agravarea leziunilor hepatice în cursul infecției SARS-CoV-2, însă anumite terapii (tocilizumab, corticoterapia) pot cauza replicarea activă a virusului B. Tratatamentul antiviral B și C nu influențează riscul sau severitatea COVID-19 ⁽¹³⁾.

Pacienții cu ficat gras nonalcoolic și cei cu steatohepatită, datorită prezenței sindromului metabolic (diabet zaharat, obezitate, hipertensiune arterială) au un risc de 4-6 ori mai crescut de forme severe COVID-19. Producția exagerată de citokine din formele severe de COVID-19 agravează steatoza hepatică ⁽¹⁴⁾.

Pacienții cu ciroză hepatică prezintă un risc crescut de infecție SARS-CoV2, de evoluție severă a bolii COVID-19 și de decompensare a cirozei. Un sfert din pacienții cirolici cu decompensare recentă nu au manifestări respiratorii specifice COVID-19. Rata mortalității COVID-19 crește progresiv cu clasa Child-Pugh fiind de 24% în clasa A, 43% în clasa B și de 63% în clasa C. Mortalitatea se atribuie bolii pulmonare în proporție de 79% și bolii hepatice în 12% ⁽⁹⁾.

Tratatamentul imunosupresor al hepatitei autoimune și al celor transplantate hepatic ar expune acești pacienți la infecția SARS-CoV-2, dar nu s-a observat o prevalență crescută a formelor severe COVID-19. Explicația ar fi efectul de prevenire a răspunsului inflamator sistemic de către terapia imunosupresoare. În schimb, tratamentul imunosupresor prelungeste durata de clearance a coronavirusului din organism și acești pacienți devin o sursă de contaminare pe o durată prelungită ⁽¹⁴⁾.

Probabil în viitorul apropiat, ca urmare a efectelor pandemiei COVID-19, vom asista la o creștere a cazurilor de hepatită cronică virală B și C și a bolii hepatice asociată consumului de alcool. Aceasta se va datora redirectionării fondurilor destinate vaccinării, screening-ului, monitorizării și tratamentului antiviral B și C către cheltuielile prioritare cu infecția SARS-CoV-2 care în prezent devin prioritare. Nu putem

neglijă efectul crizei globale economice secundară pandemiei cu pierderea de locuri de muncă și accentuarea problemelor legate de consumul de alcool și droguri și implicit creșterea incidenței bolii hepatice alcoolice și a hepatitelor cronice virale ⁽¹⁵⁾.

Recomandările EASL de management a pacienților cu boli hepatice cronice pe durata pandemiei COVID-19 ⁽¹⁶⁾

Ficatul gras nonalcoolic (NAFLD)

Izolarea socială din perioada pandemiei predispozează la sedentarism și creșterea consumului de alimente procesate cu agravarea sindromului metabolic.

Se recomandă prevenirea progresiei NAFLD prin: nutriție adecvată, scădere ponderală și managementul corespunzător al diabetului zaharat. Referitor la tratamentul hipertensiunii arteriale nu s-a observat un risc crescut al infecției sau severității COVID-19 la utilizatorii de inhibitori ai enzimei de conversie sau blocanți ai receptorilor de angiotensină.

Se vor interna precoce toți pacienții cu NAFLD care se infectează cu SARS-CoV-2 ⁽¹⁶⁾.

Hepatitele cronice virale

Se va continua terapia antivirală B sau C inițiată anterior indiferent de prezența sau absența infecției SARS-CoV-2. În absența COVID-19 se vor putea iniția tratamentele antivirale B sau C, dar în infecția virală B se va evita utilizarea interferonului (nu se cunoaște încă impactul acestuia pe COVID-19). În prezența COVID-19, chiar și în formele asimptomatice sau ușoare, se va amâna inițierea tratamentului antiviral B sau C până la negativarea RT-PCR SARS-CoV2.

Pacienții care prezintă o reactivare a replicării virale B secundară COVID-19 au indicație de inițiere a terapiei antivirale B.

Se va lua în considerare utilizarea de antivirale B în situația infecției cronice virale B, ocultă sau vindecată, la pacienții COVID-19 care vor fi tratați cu tocilizumab, corticosteroizi sau alte imunosupresoare ⁽¹⁶⁾.

Boala hepatică asociată consumului de alcool

Consumul cronic de alcool crește susceptibilitatea individuală la sindromul de detresă respiratorie acută secundar COVID-19. Izolarea socială predispune la consum ridicat de alcool. Chiar dacă corticosteroizii au efect benefic în formele severe de COVID-19, dozele mari utilizate în terapia hepatitei alcoolice ar putea avea efecte negative – risc crescut de infecție și forme severe COVID-19⁽¹⁶⁾.

Hepatita autoimună

Nu se recomandă reducerea dozei de imunosupresoare cu intenția de prevenire a infecției SARS-CoV-2, dar aceasta este necesară în anumite circumstanțe - limfopenie și suprainfecții bacteriene/fungice din formele severe COVID-19.

Corticoterapia are efecte favorabile la pacienții COVID-19 cu necesar de suport respirator, însă pacienții aflați pe doze înalte de cortizonice sunt mai susceptibili la infecție și evoluție severă COVID-19. Pentru a reduce la minim expunerea la glucocorticoizii sistemici, se recomandă inducerea remisiunii hepatitei autoimune, în absența cirozei, cu budesonid.

Pacienții aflați pe terapie cu corticosteroizi, care dezvoltă ulterior COVID-19, vor fi menținuți pe o doză corespunzătoare de cortizon pentru a preveni insuficiența corticosuprarenaliană. Dexametazona poate fi utilizată la persoanele spitalizate și cu necesar de suport ventilator⁽¹⁶⁾.

Ciroza hepatică

Pacienții cirofici sunt vulnerabili pe durata pandemiei, atât datorită consecințelor infecției SARS-CoV-2 cât și perturbărilor standardelor de îngrijire cauzate de pandemie.

Infecția cu noul coronavirus la această categorie, predispune la decompensarea cirozei, la forme severe de COVID-19 cu rată înaltă a deceselor.

Toți pacienții cirofici la care apare decompensarea sau ACLF vor fi prioritizați pentru testarea SARS-CoV-2 chiar și în absența manifestărilor respiratorii.

Se vor respecta ghidurile de profilaxie a peritonitei bacteriene spontane, a hemoragiei variceale și a encefalopatiei hepatice pentru a preveni decompensările și internarea.

Se recomandă internarea pacienților cu ciroză hepatică și infecție SARS-CoV-2.

Utilizarea terapiei vasoconstrictoare

în ciroza decompensată (hemoragia variceală sau sindromul hepatorenal) prin efectul de creștere a presiunii arteriale pulmonare și de reducere a debitului cardiac ar putea avea efecte nedorite în prezența formelor severe/critice COVID-19⁽¹⁶⁾.

Candidații la transplant hepatic

Pacienții cu ciroză decompensată, aflați pe lista de transplant hepatic, au un risc de evoluție severă și deces în urma infecției SARS-CoV-2 și au indicația de izolare socială strictă.

Pe durata pandemiei poate fi perturbată activitatea de transplant: o proporție crescută de donori infectați cu SARS-CoV-2, indisponibilitatea de locuri libere pe secțiile de terapie intensivă. Se vor prioritiza la transplant pacienții cu prognostic nefavorabil pe termen scurt: insuficiența hepatică acută, ACLF, scor MELD înalt (inclusiv cu adăugarea punctelor excepționale), hepatocarcinom la limita superioară a criteriilor Milan. Nu se utilizează greaf hepatică de la donori pozitivi SARS-CoV-2⁽¹⁶⁾.

Pacienții transplantați hepatic

Anxietatea și frica de Covid-19 ar reduce complianța la terapia imunosupresoare și favorizează absenteismul de la vizitele medicale periodice.

Nu se recomandă reducerea dozei de imunosupresoare cu scopul de a preveni infecția SARS-CoV-2. Reducerea este indicată doar în circumstanțe speciale: limfopenia indusă medicamentos și suprainfecțiile bacteriene/fungice din formele severe de COVID-19.

Pacienții transplantați cu infecție SARS-CoV-2 au indicația de internare.

În prezența terapilor antivirale (hidroxiclorochină, inhibitori de proteaze) se vor monitoriza concentrațiile serice ale inhibitorilor de calcineurină și a inhibitorilor mTOR.

Factorii de risc pentru evoluția severă COVID-19 la pacienții transplantați hepatic sunt: boli maligne subjacente, sarcopenia, disfuncția grefei și comorbiditățile metabolice⁽¹⁶⁾.

Hepatocarcinomul

Este necesară prioritizarea la screeningul hepatocarcinomului a pacienților cu factori de risc: valoare ridicată a alfa-fetoproteinei, ciroza hepatică avansată, hepatita cronică virală B, NASH/diabet zaharat.

Tratamentul sistemic inițiat la paci-

enții cu hepatocarcinom, se va sista temporar în prezența infecției SARS-CoV-2. Reluarea terapiei se va efectua la un interval de cel puțin 3 zile de absență a febrei și a simptomatologiei respiratorii.

Orice formă de terapie a hepatocarcinomului (tratamentul locoregional – ablația percutanată cu radiofrecvență sau microunde, chemo/radio - embolizarea transarterială, rezecția chirurgicală și transplantul hepatic) se va amâna cel puțin 2 săptămâni de la debutul simptomelor COVID-19 și terapia se va efectua după cel puțin 3 zile de absență a febrei și a acuzelor respiratorii (16, 17).

Procedurile diagnostice/terapeutice utilizate în hepatologie

Procedurile endoscopice (endoscopia digestivă superioară, colonoscopia, colangiografia endoscopică retrogradă) prezintă un risc crescut de diseminare a noului coronavirus. Se recomandă testarea SARS-CoV-2 a pacienților anterior de efectuarea acestor examinări. Pacienții cu testare negativă și în zonele cu incidență scăzută a infecției SARS-CoV-2 vor efectua endoscopia digestivă superioară (pentru screening și tratament al varicelor esofagiene) sau colangiografia endoscopică retrogradă (dilatata steinozelor biliare sau plasare/inlocuire de stenturi biliare la pacienți cu colangită sclerozantă primitivă sau stenoză biliară posttransplant hepatic). La pacienții cu testare pozitivă se vor efectua proceduri endoscopice doar în urgențe: hemoragie variceală și angiolitită.

Biopsiile hepatice se vor efectua doar la pacienții SARS-CoV-2 negativi și indicația va fi diferențiată în funcție de incidența infecției în aria geografică respectivă: în zonele cu incidență joasă se vor efectua pentru gradarea și stadializarea NAFLD, hepatitelor cronice și în hipertransaminazemiile de cauză neprecizată, iar în zonele cu incidență crescută se rezervă doar pentru creșterile de cauză neprecizată a ALAT >5 x ULN, la suspicinea de rejet posttransplant hepatic și în tumorile hepatice suspecte de malignitate⁽¹⁶⁾.

Considerații referitoare la terapiile farmacologice ale COVID-19 și leziunile hepatice

Remdesivir se utilizează ca agent antiviral și nu prezintă un impact semnificativ asupra probelor hepatice. Nu se utilizează în ciroza hepatică decompensată

și nici la valori ASAT/ALAT > 5 x ULN.

Tocilizumab, anticorp monoclonal anti IL-6, poate determina creșteri ușoare ale transaminazelor, de obicei asimptomatice și autolimitate. Din cauza riscului de reactivare a infecției virale B, este necesară evaluarea markerilor specifici și inițierea terapiei antivirale B.

Corticosteroidii utilizați la pacienții cu hepatită alcoolică, hepatită autoimună și la cei transplantați hepatic pentru a preveni rejețul, prezintă riscul de agravare a evoluției COVID-19. Pe de altă parte, reducerea dozei de corticosteroizi ar expune acești pacienți la riscul de reactivare a hepatitei autoimune sau la rejețul grefei. Nu se recomandă reducerea dozei de imunosupresoare la acești pacienți. Introducerea dexametazonei în tratamentul COVID-19 a redus decesele cu 1/3 la pacienții ventilați mecanic și cu 1/5 la pacienții aflați pe oxigenoterapie.

Anticoagularea

Pacienții COVID-19 și cei cu boli hepatice avansate prezintă o stare de hipercoagulabilitate cu risc crescut de evenimente trombotice. Heparinele cu greutate moleculară joasă au efecte favorabile la pacienții COVID-19 și cu boală hepatică avansată nu numai pentru efectul anticoagulant, dar și datorită efectului antifibrotic ⁽¹⁶⁾.

Abrevieri:

COVID-19: coronavirus disease 2019 boala COVID-19

SARS-CoV-2: noul coronavirus 2 cauzator al sindromului de detresă respiratorie acută severă

ULN: upper limit of normal limita superioară a normalului

ACLF: acute-on-chronic-liver-failure insuficiență hepatică acută suprapusă pe cronică

ACE: enzima de conversie a angiotensinei

Bibliografia

1. Cabibbo G, Rizzo G, Stornello C, Craxi A. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepatol* 2021; 28:4-11
2. Metaweia M, Yousif W, Moheb I. COVID-19 and liver: an A-Z literature review. *Dig Liv Dis* 2021; 53: 146-152
3. Nardo A, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liv Intern* 2020; 00: 1-13
4. Pan L, Huang P, Xie X, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Dig Liv Dis* 2021; 53: 153-157
5. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, et al. Hepatic consequences of COVID-19

infection. Lapping or biting? *Eur J Int Med* 2020; 77: 18-24

6. Lei H, Ding Y, Nie K, et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 133: 111064
7. Singh B, Kaur P, Maroules M. Splanchnic vein thrombosis in COVID-19: A review of literature. *Dig Liv Dis* 2020; 52: 1407-1409
8. Anirvan P, Bharali P, Gogoi M, et al. Liver injury in COVID-19: The hepatic aspect of the respiratory syndrome-what we know so far. *World J Hepatol* 2020; 12: 1182-1197
9. Fix O, Reddy R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to liver disease in adults. www.uptodate.com, last updated jan 25, 2021
10. Moon A, Webb G, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020; 73: 705-708
11. Brito C, Barros F, Lopes E. Mechanisms and consequences of COVID-19 associated liver injury: What can we affirm? *World J Hepatol* 2020; 12: 413-422
12. Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int* 2020; 40: 1316-1320
13. Reddy R. SARS-CoV-2 and the liver: Considerations in hepatitis B and hepatitis C infections. *Clinical Liver Disease* 2020; 5: 191-194
14. Kushner T, Cafardi J. Chronic liver disease and COVID-19: alcohol use disorder/ alcohol-associated liver disease, nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, autoimmune liver disease, and compensated cirrhosis. *Clinical Liver Disease* 2020; 5: 195-199
15. Pawlotsky J. COVID-19 and the liver-related deaths to come. *Nature Reviews Gastroenterol & Hepatol* 2020; 17: 523-525
16. Boettler T, Marjot T, Newsome P, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Reports* 2020; 2: 100169
17. Praveen S, Ashish K, Anikhindi S, et al. Effect of COVID-19 on pre-existing liver disease: What hepatologist should know? *J Clin Experim Hepatol*, in press doi.org/10.1016/j.jceh.2020.12.006

Concluzie

Hipertransaminazemia ușoară se observă frecvent la pacienții COVID-19 și cu toate că nu necesită terapie, prezența acesteia indică un potențial de evoluție severă a bolii respiratorii. Pacienții cu unele boli hepatice cronice (ciroza hepatică, ficatul gras nonalcoolic) sunt mai vulnerabili la infecția SARS-CoV-2, atât în ceea ce privește riscul de infecție cât și prognosticul

sever. COVID-19 este un factor de risc important pentru decompensarea cirozei hepatice și ACLF. Pacienții aflați sub terapie imunosupresoare (hepatita autoimună, transplantății hepatic) au un risc crescut de infecție, fără a manifesta forme severe de boală. Este necesară monitorizarea probelor funcționale hepatice pe durata infecției cu noul coronavirus atât la pacienții cu ficat normal cât și la cei cu afecțiuni hepatice cronice.

Astenor - sursă de energie, detoxifiere și protecție în boala cronică hepatică

La Școala de Vară de Gastroenterologie din 20-23.04.2021, eveniment online sub egida gastroia-si.ro, compania **BIESSEN PHARMA** a fost prezentă cu Simpozionul „Astenor - Sursă de vitalitate, detoxifiere și protecție în boala cronică hepatică”, temă prezentată de D-na Dr. Carmen Anton.



Șef lucrări
Dr. Carmen Anton

UMF „Grigore T. Popa”, Iași
Medic primar gastroenterologie
și medicină internă
Spitalul „Sf. Spiridon” IGH, Iași

Ficatul are un rol esențial în sănătatea organismului uman, având în vedere că îndeplinește, în combinație cu alte organe, peste 500 de funcții vitale, printre care cea metabolică, de sinteză, secretorie, excretorie, de stocaj și detoxifiere. Ficatul consumă 20-30% din necesarul de energie și oxigen, fiind considerat „uzina metabolică” a organismului.

Astenor asigură susținerea energetică și hepatică a organismului uman prin combaterea fatigabilității și detoxifiere hepatică. Oboseala și astenia fizică sunt, de asemenea, simptome frecvent întâlnite în infecția cu COVID-19 și ale sindromului post-COVID-19. Printre patologiile în care fatigabilitatea este unul dintre simptome se numără: bolile hepatice, bolile infecțioase, bolile metabolice, apneea de somn, hipotiroidismul, hipertirodismul, insuficiența suprarenală, diabetul zaharat. **Detoxifierea hepatică** este necesară la toți pacienții cu boli hepatice – hepatite, steatoză hepatică, ciroză hepatică, etc., dar și celor cu polimedicatie, cu atât mai mult în contextul actual, când are loc o auto-suplimentare cu vitamine și minerale.

Astenia funcțională - un cumul de simptome

Cuvântul „astenie” provine din grecescul „asthenos” care înseamnă o stare de oboseală a organismului care poate antrena insuficiențe funcționale multiple. Astenia funcțională se poate manifesta sub diferite aspecte, afectând pacientul atât din punct de vedere fizic, cât și psihic, intelectual și sexual prin oboseală musculară, intelectuală (diminuarea atenției, dificultăți de concentrare, pierderea memoriei), altera-

rea percepției asupra mediului înconjurător (intoleranță la zgomote, la lumină, tulburări auditive, vizuale, vertij), scăderea vitalității (lipsă de inițiativă, inhibiție, însingurare), alterări de personalitate (hipersensibilitate la mediu, iritabilitate, pierderea controlului emoțional), dureri variate (toracice, cefalee, dureri abdominale), tulburări de somn.

Polimedicatia și detoxifierea hepatică

Pacienții cu boli cronice au o schemă de tratament complexă. În plus, cu scopul creșterii imunității, asistăm la o auto-poli-suplimentare cu vitamine și minerale, conducând la necesitatea detoxifierii hepatice.

Arginina, ca și constituent de bază al Astenorului, asigură susținerea energetică și hepatică a organismului prin intervenția atât în CICLUL KREBS, cât și în CICLUL UREEI.

- În Ciclul Ureei (ureogenetic) are loc detoxifierea amoniacului, cu formare de uree
- În Ciclul Krebs are loc formarea de energie prin molecula ATP



Dacă în Ciclul Ureei amoniacul nu este transformat suficient de repede în uree, Ciclul Krebs este perturbat și nu mai are loc producția de energie, iar cele două cicluri sunt strâns interconținuate și depind de aportul de arginină.

Arginina, unic precursor de OXID NITRIC

Oxidul nitric (NO), prin acțiunea vasodilatatoare, îmbunătățește fluxul sanguin și, astfel, asigură un aport superior de oxigen și de nutrienți la nivelul microcirculației musculare și hepatice.

Oxidul nitric (NO) produce o varietate de efecte, la nivelul mai multor sisteme:

- **Sistem digestiv** - acțiune asupra mucoasei gastrice: efect antiinflamator și antioxidant, stimulează secreția de mucus și accelerează vindecarea leziunilor
- **Sistem vascular** - efect vasodilatator, reglează fluxul sanguin și tensiunea arterială, reglează tonusul vascular la nivelul microcirculației
- **Tract urinar** - crește fluxul sanguin și filtrarea glomerulară, diureza și natriureza
- **Sistem imunitar** - reduce replicarea agenților infecțioși, controlează imunomodularea și răspunsurile imune
- **SNC** - potențează transmisia sinaptică, reglează morfogeneza și plasticitatea neuronală, fluxul sanguin cerebral
- **Sistem reproducător feminin** - reglează maturarea foliculară și ovulația, facilitează fertilizarea în trompele uterine
- **Sistem reproducător masculin** - este mediator al erecției, reglează funcția testiculară, crește eficacitatea tratamentului în prostatita cronică

Profil de pacient

- Pacienți cu boli hepatice: hepatite, steatoză hepatică alcoolică/non-alcoolică, ciroză hepatică complicată cu encefalopatie hepatică, etc.
- Pacienți cu boli gastrointestinale: boala de reflux gastroesofagian, gastrită, ulcer, boala Crohn, SII, etc.
- Pacienți cu tratamente cronice: cardiaci, cu afecțiuni respiratorii, diabetici
- Pacienți din sfera obstetrică-ginecologică: premenopauză, menopauză
- Pacienți din toate specialitățile, post-chirurgical
- Pacienți în convalescență, după boli epuizante: boli infecțioase, boli respiratorii cu efort de tuse sau dispnee inspiratorie, viroze sezoniere, etc.
- Pacienți cu simptome datorate stilului de viață și vârstei: diete restrictive sau tulburări de apetit, dereglări ale ciclului somn-veghe, suprasolicitare fizică și psi-

hică, tulburări de memorie, sarcopenie – declinul masei musculare, „picioare grele”, tromboză venoasă, oboseală musculară însoțită de crampe musculare.

Arginina îmbunătățește evoluția bolilor hepatice și gastrointestinale

Cortegiul simptomatic al funcției de detoxifiere deficitară este polimorf: oboseală extremă, inapetență, scădere ponderală, greață, febră, frisoane, edeme ale membrilor inferioare și ascită, echimoze, hemoragii (varice esofagiene) prin nivelul scăzut de sinteză a factorilor de coagulare datorate hipertensiunii portale, icter, urini hiperchrome, hepatalgii, pierderea memoriei, scăderea capacității de concentrare, insomnie, cu nivel mai scăzut de metabolizame a medicamentelor, pe fondul scăderii imunității.

Arginina intervine, indiferent de vârstă, în tratamentul simptomatic al asteniei secundare bolilor cronice, pe fondul consumului cronic de medicamente, detoxifică organismul și susține buna funcționare a metabolismului cu aportul de energie, astfel încât asigură o bună calitate a vieții pentru pacientul cu boli cronice. Este eficientă în astenia vârstnicilor, utilă în cazul memoriei deficitare, tulburărilor de somn și ale celor psihologice.

Arginina este indicată la pacienții în convalescență, după boli epuizante, mari consumatoare de energie cum sunt bolile infecțioase - COVID-19, rujeolă, scarlatină, varicelă, oreion, mononucleoză infecțioasă, tuse convulsivă, etc., boli neurologice, boli respiratorii cu efort de tuse sau dispnee inspiratorie și boli cardiace.

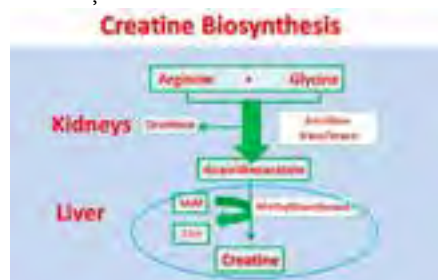
Fatigabilitatea este cel mai frecvent simptom „post-discharge”, întâlnindu-se la pacienții care au fost internați în TI sau la cei internați de rutină în secții, dar și la bolnavii externati.

Astenia fizică – cel mai frecvent simptom post-COVID-19

Journal of the American Medical Association (JAMA) a publicat în iulie 2020 un raport din Italia care a concluzionat că cea mai mare parte a foștilor pacienți cu COVID-19 spitalizați, externati și care aveau teste negative pentru infecție, au continuat să prezinte probleme de sănătate la câteva luni după recuperarea lor aparentă. Un nou studiu, realizat de Natalie Lambert și Survivor Corps, pe 1567 pacienți, a confirmat că oboseala este cel mai comun simptom, din 98 simptome post-COVID-19, întâlnit la toți pacienții.

Arginina susține biosinteza de creatină în celula musculară

Rolul creatinei este acela de a facilita reciclarea ATP ce furnizează energia necesară la nivel celular, pentru producerea contracțiilor musculare.



Creșterea rezervei de ATP îmbunătățește performanța musculară, crește randamentul fizic, accelerează recuperarea, îmbunătățește masa musculară.

Arginina are efecte benefice la pacienții cu declin accelerat al masei musculare, din cauza repausului prelungit, stimulează sinteza de proteine și contribuie la reducerea oboselei musculare.

Astenor Forte crește rezervele energetice ale organismului, cu următoarele efecte:

- Detoxifiant hepatic prin fixarea amoniului în ciclul ureei
- Efecte benefice cardiovasculare (și nu numai) prin sinteza de NO
- Stimulează producția de energie
- Crește rezervele energetice ale organismului pentru depășirea stărilor de epuizare, convalescență și crește capacitatea de vindecare a arsurilor și plăgilor
- Contribuie la recuperarea energetică a organismului (ciclul Krebs)
- Chelator de metale grele
- Solubilizează colesterolul în bilă
- Crește și susține performanța musculară
- Ameliorează tensiunea și durerea musculară în condiții de fibromialgie
- Crește performanțele cognitive, atenția și concentrarea

Astenor Forte este soluția optimă pentru recuperarea rapidă a organismului în convalescență în sensul combaterii oboselei, simptom frecvent întâlnit și în sindromul post-COVID-19 dar asigură și o recuperare rapidă a organismului după bolile infecțioase epuizante, cu efort de tuse și dispnee inspiratorie.

Formă de prezentare: cutie cu 20 fiole sticlă a 10 ml soluție orală

Caracteristici: fără interacțiuni medicamentoase, aromă de prună, nu are efect dopant la sportivi

Posologie: copii peste 12 ani și adulți: 1-3 fiole pe zi, după masă; cură de 3 luni, minim 10 zile/lună

Astenor Energy susține procesele metabolice fiziologice, fiind totodată soluția optimă pentru detoxifierea hepatică, inclusiv pentru pacienții cu COVID-19, dată fiind schema complexă de tratament, susține funcționarea normală a sistemului imunitar și menține sănătatea psihică.

Formă de prezentare: cutie cu 20 fiole plastic a 10 ml soluție orală.

Caracteristici: fără interacțiuni medicamentoase, fără efect dopant pentru sportivi, fără zahăr.

Posologie: copii peste 11 ani și adulți: 1-2 fiole pe zi, la mesele principale; cură de 3 luni, minim 10 zile/lună.

În concluzie, Astenor asigură susținerea hepatică și energetică a organismului uman prin combaterea fatigabilității și detoxifiere hepatică, fiind o recomandare terapeutică de succes dovedită în bolile hepatice cronice.

Bibliografie

1. Magierowski M., Magierowska K., Kwicien S. et al. Gaseous Mediators Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in the Mechanism of Gastrointestinal Integrity, Protection and Ulcer Healing. *Molecules* 2015. 2(20):9099-9123
2. Maria Emília Rabelo Andrade. Arginine supplementation reduces colonic injury, inflammation and oxidative stress of DSS-induced colitis in mice, *Journal of Functional Foods* Volume 52, January 2019, Pg. 360-369
3. Monti LD, Galluccio E, Villa V et al. "Decreased diabetes risk over 9 year after 18-month oral L-arginine treatment in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome (extension evaluation of L-arginine study)", *European Journal of Nutrition*, 2018 Dec;57(8):2805-2817
4. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605.
6. Lambert, N. J. & Survivor Corps. COVID-19 "Long Hauler" Symptoms Survey Report. Indiana University School of Medicine; 2020 <https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf>
7. Paneroni M, Simonelli C, Saleri M, et al. Muscle strength and physical performance in patients without previous disabilities recovering from COVID-19 pneumonia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020 Nov 11. doi: 10.1097/PHM.0000000000001641

Sindromul metabolic – implicațiile terapeutice ale microbiomului intestinal



Prof. Univ. Dr. Cristina Cijevschi Prelipcean

Inst. de Gastroenterologie și Hepatologie, Iași, UMF Iași, Disciplina Semiologie Medicală - Gastroenterologie, Medic primar gastroenterologie și MI

Prevalența

Prevalența generală a NAFLD la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este de 55,5%.

Prevalența globală a NASH la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este de 37,3%.

Dintre pacienții cu NAFLD și diabet zaharat de tip 2 care suferă biopsie hepatică, 17% au fibroză avansată.



MAFLD: un nou termen în patologie?

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) este un nou concept al „ficatului gras” propus în 2020 ⁽¹⁾.

Experții au ajuns la concluzia că NAFLD nu reflectă cunoștințele actuale și că disfuncția metabolică asociată cu boala ficatului gras „MAFLD” este mai apropiată de realitate.

De la NAFLD la MAFLD

MAFLD: o boală nouă, dar „veche” în același timp.

MAFLD este prezentă dacă steatoza hepatică este însoțită fie de obezitate, fie de supraponderalitate (IMC > 25 kg / m² în alb și > 23 kg / m² la indivizi asiatici), diabet zaharat de tip 2 sau dovezi ale dereglării metabolice.

Pentru definirea disfuncției metabolice ar trebui să fie prezenți cel puțin doi factori de risc metabolic:

- circumferința taliei $\geq 102 / 88$ cm la bărbații și femeile albe sau $\geq 90 / 80$ cm la bărbații și femeile asiatic;
- prediabet;
- inflamație cu nivel crescut de PCR serică;
- tensiunea arterială sau tratamentul medicamentos specific;

- scăderea nivelului de colesterol HDL;
- creșterea nivelului de trigliceride plasmatic;
- evaluarea modelului homeostaziei (HOMA) - scorul de rezistență la insulină $\geq 2,5$;
- factorii eterogeni duc la MAFLD, inclusiv etnie, sex, obiceiuri alimentare, predispoziție genetică, vârsta, **microbiota intestinală** și starea metabolică.



Axa ficat-intestin

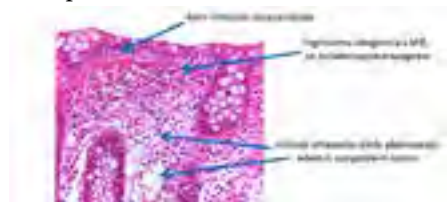
Ficatul și intestinul comunică prin tractul biliar, vena portă și mediatorii sistemici, comunicarea fiind bidirecțională.

Ficatul transportă săruri biliare și molecule antimicrobiene (imunoglobulina A și angiogenină) în lumenul intestinal prin tractul biliar.

Produșii de metabolism microbieni din intestine se translocă la ficat prin vena portă 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 ușurării de difuzare a mediatorilor sistemici în capilarele sanguine, acești factori pot influența pozitiv bariera intestinală (de exemplu, butirat) sau negativ (de exemplu, acetaldehidă).



Ce este nou în patogeniza NAFLD?

Scăderea nivelului de acizi grași cu lanț scurt (SCFA), afectează integritatea epitelului de la nivelul colonului și determină o permeabilitate crescută.

Disbioza crește producția de etanol, crește nivelul de metaboliți precum trimetilamina, crezol, indol și lipopolisaharide (LPS) ce pot avea apoi acces la ficat prin circulația portală.



Microbiota intestinală și sindromul metabolic: NAFLD

Studiile pe animale au demonstrat că disbioza intestinală poate fi o potențială cauză în boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD).

Speciile de *Proteobacteria* sunt în număr ridicat în NAFLD și NASH.

Speciile bacteriene din NAFLD/NASH, diabet și obezitate:

- Abundența de specii bacteriene anaerobe, producătoare de butirat (*F.prausnitzii*, *R.intestinalis*, *A.muciniphila*) este redusă în diabetul zaharat de tip 2 și obezitate;
- Abundența de *E.coli* este crescută în diabetul zaharat de tip 2 și NAFLD/NASH.

Efectele prebiotice, probiotice și ale simbiotice la pacienții cu NAFLD:

Concluziile unei meta-analize care a inclus 27 studii și care a evaluat eficiența prebiotocelor, probiotice și a simbiotice la pacienții cu NAFLD sunt:

- Fiecare tip de tratament a redus indicele de masă corporală (IMC) și transaminazele (ALT), însă scăderea a fost mai pronunțată în studiile cu prebiotice.
 - Prebioticele \downarrow IMC = 0,54 kg / m² (IC 95%, 0,87 până la 0,21; P < 0,001)
 - Prebioticele \downarrow ALT cu 9,75 U / L (IC 95%, 15,77 la 3,72; P < 0,001)
- Fiecare tip de tratament a redus nivelul

trigliceridelor și AST, însă scăderea a fost mai pronunțată în studiile cu prebiotice.

- ▶ Prebioticele ↓ AST cu 5,73U / L (95% CI, 8,05 - 3,41; P < 0,001)
- ▶ Prebioticele ↓ TAG cu -10.1 mg/dL; 95%CI, -18.0 to -2.3; P < 0.001

Efectele intestinale ale prebioticelelor, probioticelelor și simbioticelelor au fost atribuite următoarelor mecanisme:

- întârzierea absorbției de macronutrienți
- interacțiunile cu acizii biliari
- absorbția acizilor grași cu lanț scurt

Îmbunătățirea funcției de barieră intestinală contribuie la pierderea în greutate, îmbunătățind funcția hepatică, determinând un efect antiinflamator și hipolipidemic.

Impactul microbiotei asupra nivelului de colesterol

- SCFA pot fi utilizați ca precursori ai sintezei colesterolului, dar efectul hipocolesterolemic general pare să fie asociat cu conversia colesterolului în acizi biliari;
- LDL-C este ținta principală pentru managementul dislipidemie și reducerea riscurilor cardiovasculare;
- Actorii noi precum microbiota intestinală introduc mai multă complexitate în această boală multifactorială, dar permit o nouă perspectivă asupra patogenității și dezvoltarea de noi abordări terapeutice de prevenire și profilaxie.



O meta-analiză care a cuprins 20 trialuri randomizate-controlat, a inclus 607 pacienți având patologii diferite:

- dislipidemie
- obezitate și supraponderabilitate
- diabet zaharat tip 2

Concluzii:

- suplimentarea cu ITF a redus LDL-colesterol, fără a influența celelalte obiective;
- în cadrul analizei subgrupului cu DZ2, suplimentarea cu ITF a fost asociată:
 - ▶ concentrație scăzută a insulinei a jeun (P<0.0001)

- ▶ creștere HDL-colesterol (P = 0,05)
- ▶ tendință de reducere a glucozei a jeun (P = 0,09).

Obezitate

- Scăderea procentului de bacterii benefice:
 - ▶ Bifidobacterii;
 - ▶ Faecalibacterium prausnitzii (anti-inflamator)
 - ▶ Roseburia intestinalis (sinteza de butiric)
 - ▶ Akkermansia muciniphila (bariera intestinală-mucus)
 - ▶ Creșterea procentului de bacterii cu potențial patogen:
 - ▶ Desulfovibrio spp
 - ▶ Bacteroides – Prevotella
- Disbioza intestinală a fost asociată cu tulburări metabolice și inflamatorii
- Creșterea permeabilității intestinale determină translocare bacteriană sau metaboliți bacterieni, cum ar fi lipopolizaharidele (LPS) care ajung la ficat prin vena portă
- LPS circulante pot declanșa inflamații cu grad scăzut și pot induce o acumulare excesivă de grăsime hepatică
- Abundența speciilor de Bacteroides, Clostridium, Desulfovibrio sau Atopobium spp. sunt asociate pozitiv cu concentrațiile de LPS din plasmă și ficat
- Akkermansia muciniphila spp. sau Lactobacillus intestinalis sunt influențate negativ de nivelurile LPS
- Abundența speciilor de Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Ruminococcus bromii and Roseburia sp. este invers corelată cu mai multe stări patologice
- Sursa de dezvoltare a acestor tulpini este administrarea de prebiotice care sporesc selectiv dezvoltarea lor in situ
- Componentele dietetice cu potențial relevant includ următoarele clase de prebiotice: galacto-oligozaharide, fructo-oligozaharide și inulină

Concluzii

- Prebioticele în patologia hepatică pot să:
 - ▶ modulează microbiota intestinală determinând reducerea lipogenezei hepatice și scăderea concentrației serice a enzimelor hepatice⁽¹⁾
 - ▶ reduc inflamația intestinală și hepatică⁽²⁾
 - ▶ cresc sațietatea⁽³⁾
 - ▶ contribuie la pierderea în greutate⁽⁴⁾
- Independent de schimbarea stilului de viață, suplimentarea dietei cu prebiotice reduce steatoza confirmată histologic la pacienții cu NASH;

- Microbiota intestinală este un factor major care contribuie în patogeniza obezității și a altor tulburări metabolice;
- Abundența speciilor de Bacteroides, Clostridium, Desulfovibrio sau Atopobium spp. sunt corelate pozitiv cu concentrațiile de LPS în plasmă și ficat;
- A. muciniphila este asociată cu un status metabolic sănătos și rezultate clinice mai bune după restricții calorice la adulți supraponderali/obezi;
- Administrarea de inulină îmbogățită cu oligofrucoză la pacienții obezi are următoarele beneficii:
 - ▶ Scade masa adiposă
 - ▶ Scade nivelul plasmatic de lactat și nivelul de fosfatidilcolină
 - ▶ Scade nivelul CRP plasmatic
 - ▶ Scade nivelul de calprotectină fecală
 - ▶ Restabilește abundența de A. muciniphila, reducând endotoxemia metabolică și tulburările asociate.

1. Younossi ZM; J. Hepatol. 2019, 71: 793–801
2. 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
3. Tilg, H., Effenberger, M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 17, 387–388 (2020).
4. Cotter TG, Rinella M, NAFLD 2020: The State of the Disease, Gastroenterology (2020)
5. J. Clin. Med. 2020, 9, 2648
6. Byrne CD, Targher G. What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment?. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(2):70-71
7. Aron-Wisnewsky, J., Vigliotti, C., Witjes, J. et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 17, 279–297 (2020).
8. Aron-Wisnewsky, J., Vigliotti, C., Witjes, J. et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 17, 279–297 (2020).
9. Loman, B. R., Hernández-Saavedra, D., An, R., & Rector, R. S. (2018). Probiotic and probiotic treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Nutrition Reviews 2018 Vol. 0(0):1–18
10. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2890
11. Nathalie M. Delzenne et al Volume 65, Issue 1, Special Issue: Metabolic Inflammation, January 2021
12. Cathy Lordan, Dinesh Thapa, R. Paul Ross & Paul D. Cotter (2020) Potential for enriching next-generation health-promoting gut bacteria through prebiotics and other dietary components, Gut Microbes, 11:1, 1-20,
13. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2890
14. Villette R, (2020) Front. Pharmacol. 11:278.
15. European Journal of Clinical Nutrition (2016), 1–12
16. Faria Ghetti et al., J Gastrointestin Liver Dis, September 2019 Vol. 28 No 3: 279-287

„Cursul de corelații anatomo-patologice și clinice va avea un nivel științific foarte ridicat”

Interviu realizat cu domnul asistent universitar dr. Cosmin Ciora, medic primar gastroenterologie, Spitalul Clinic Fundeni.

Stimate domnule doctor, vă rog să ne descrieți în general ce obiective urmărește Cursul de corelații anatomice și patologice clinice?

Cursul are ca scop prezentarea unor cazuri clinice interesante și se adresează în principal medicilor de familie, medicilor gastroenterologi și anatomopatologi pe care vrem să-i familiarizăm cu cele mai noi elemente apărute în domeniile abordate. Sunt prezentate deasemenea patologii mai rare pe care ei le văd ocazional și de care este bine să fie conștienți că există. Prezentările au rolul de a permite totodată și colegilor mai tineri să fie cunoscuți de participanți (din păcate acum doar online) pentru că ideea clinicii noastre este că suntem o echipă, iar fiecare are rolul lui bine definit aici. Ceea ce facem atât noi cât și cei care vin după noi este o muncă de calitate. Acest curs permite participarea unor discipline complementare: gastroenterologia cu anatomia patologică, fără de care nu se mai poate pune un diagnostic în 2021. Ne dorim ca la un moment dat, dacă situația ne va permite, să colaborăm și cu radiologia intervențională și chirurgia pentru că se discută din ce în ce mai mult despre munca în echipă, iar aceasta este un deziderat pentru noi.

Vă rog să-mi spuneți câți participanți se înscriu la acest curs care a ajuns acum la a 3a ediție?

La prima ediție a fost o participare numeroasă, peste 200 de participanți și a fost un real succes deși a fost organizat din scurt. A doua ediție, cea de anul trecut, a fost chiar anul pandemiei. Inițial am vrut să renunțăm, dar când am trimis anunțul preliminar (încă nu fusese declarată pandemia), deja se înscriuseră câteva zeci de persoane și interesul era foarte mare, așa că am luat decizia să organizăm cursul online. Noutatea a fost că am făcut în așa fel încât speakerii să participe „live” pentru că este alt fel de interactivitate, bineînțeles păstrând toate regulile de distanțare și protecție. Am avut peste 200 de participanți, iar anul acesta ne-am gândit să încercăm să organizăm un eveniment

hibrid, o parte dintre participanți în sală și o parte online. Dacă condițiile nu ne vor permite, vom rămâne la varianta online.



Ce medici specialiști au participat cu preponderență la curs?

Au fost împărțiți cam în mod egal, o treime gastroenterologi, o treime medici de familie și o treime anatomopatologi. Pe lângă aceștia care erau marea majoritate, au mai participat și chirurghi.

În ceea ce privește activitatea din cadrul secției de gastroenterologie de la Fundeni, în condițiile de pandemie, cum s-a desfășurat aceasta (în special investigațiile de tip endoscopic)?

Practic au fost două etape. În etapa inițială a fost un șoc pentru toată lumea; nu numai la noi, ci și la nivel mondial, s-a luat decizia să se amâne, pe cât este posibil, toate procedurile care nu sunt urgențe medicale, iar toți pacienții au fost testați cu teste PCR. Aceasta a continuat destul de multă vreme. Experiența internațională s-a modificat în timp. Pacienții nu pot aștepta la nesfârșit, numărul lor a început să crească, iar atunci s-a luat decizia ca aceste proceduri să se facă pentru indicații foarte bine stabilite. Acum medicii fiind toți vaccinați sunt protejați și astfel testarea nu se mai face prin metoda PCR. Testarea se face cu teste rapide pentru toți pacienții care vin pentru investigații endoscopice. În principiu sunt internați și externați în aceeași zi, sunt programați pe ore – e mult mai practic și se evită aglomerația.

Înainte de pandemie aveam câteva zeci de proceduri pe zi, ajungeam chiar și la o sută de proceduri pe zi. În prima parte a pandemiei am avut foarte puțini pacienți, aveam poate câteva sute de proceduri pe lună. Acum avem cam 30-40 de proceduri pe zi.

Ce s-a întâmplat cu pacienții care ar fi avut nevoie de aceste proceduri dar nu le-au efectuat pentru că le-a fost frică să vină la spital în pandemie?

Înainte de pandemie, majoritatea procedurilor se adresau pacienților care veneau pentru screening, pentru prevenție, acum se prezintă doar cei care au probleme serioase. S-a schimbat patologia foarte mult, în loc de boli funcționale, acum lucrăm cu foarte mulți pacienți cu cancer, unii dintre ei cu stadii avansate. Afecțiunile pe care le tratăm necesită evaluări la câteva luni. Aceste evaluări au dispărut, oamenii nu au mai venit de frică, iar când au revenit, au venit cu boli în stadii mai avansate. Din păcate, anul trecut nu a mai fost vorba de prevenție.

Ați avut cazuri de Covid în secție? Cum le-ați gestionat?

Da, am avut. Inițial, toți pacienții care au avut Covid au fost transferați la spitalele desemnate exclusiv pentru aceasta boală. Am avut circuite dedicate acestor pacienți. Acum avem posibilitatea ca pacienții care nu găsesc un loc de transfer să fie tratați și la noi, în saloane special amenajate. Noi am colaborat foarte bine cu Spitalul Colentina (clinica de gastroenterologie) care e spital suport Covid și are specialiști foarte bine pregătiți în patologia digestivă.

În final vă rog să ne spuneți în câteva cuvinte care este tematica din acest an a Cursului de Corelații anatomice și patologice clinice?

Anul acesta va fi o ediție deosebită dedicată bolilor rare și surprizelor de diagnostic. O să fie o ediție cu un nivel științific foarte ridicat, iar prezentările, dacă ar fi în limba engleză, ar putea participa la orice conferință internațională. Este vorba despre boli rare, boli pe care și noi le întâlnim ocazional, dar acum au apărut foarte multe cazuri într-o perioadă scurtă de timp. Anul acesta salut participarea colegilor gastroenterologi și anatomopatologi din Moldova de dincolo de Prut atât în calitate de participanți cât și de speakeri.

Vă mulțumesc pentru timpul acordat și vă doresc succes în continuare.

Entecavirum

Entecavir Sanience 0,5 mg comprimate filmate

Alegerea eficientă și sigură pentru tratamentul hepatitei B cronice



- 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 farmacoterapeutică:** 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 **adultți** cu: **boală hepatică compensată** și dovezi de replicare virală activă, valori serice persistent 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 persistent 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-Turcotte-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. **Acidoza 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 virusologic 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 virusologic. 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. Data primei autorizări: aprilie 2018.

Puncte cheie în diagnosticul pancreatitei cornice prin CT și IRM

Pancreatita cronică (PC) reprezintă o inflamație progresivă a țesutului pancreatic care duce în timp la alterări ireversibile de arhitectură anatomică și de funcții pancreatice⁽¹⁻⁴⁾.



Dr. Ioana G. Lupescu

Radiologie, Imagistică Medicală și Radiologie Intervențională, Institutul Fundeni UMF „Carol Davila” București

Anatomo-patologie. Histopatologic țesutul pancreatic normal este parțial înlocuit de țesut fibrotic ce nu conține acini și este mai puțin vascularizat^(1,3).

Etiologie. În 75% din cazuri în producerea PC este incriminat alcoolismul. În restul cazurilor un rol important este jucat de: hiperlipidemie, hiperparatiroidism, traumatisme, pancreas divisum, fibroza chistică, malnutriție proteică. În PC, există risc crescut pentru grefarea adenocarcinomului pancreatic⁽¹⁻⁴⁾.

Simptomatologia clinică este dominată de dureri epigastrice, scădere ponderală, steatoree (80% din cazuri), diabet (58% din cazuri).

Metode imagistice: sunt reprezentate de ecografie, computer tomografie (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), colangiopancreatografie retrogradă endoscopică, ecoendoscopie^(1,3).

Metoda imagistică de elecție: este reprezentată de IRM cu secvențe de co-

langiopancreatografie-RM; în pancreatitele complicate, evaluarea CT reprezintă metoda de ales datorită timpului redus de examinare, a rezoluției spațiale excelente, fiind cea mai performată în detecția calcificărilor intrapancreatice și intraductale.

CT. Aspectele CT în PC la examinarea nativă și postcontrast pot cuprinde (Fig.1) dilatație moniliformă Wirsung; calcificări intraductale/la nivelul țesutului pancreatic; chisturi pancreatice; pseudo-chist intra-/ peripancreatic; aspect atrofic al țesutului pancreatic; lărgirea focală/ difuză a pancreasului; dilatație moderată de CBP; fenomene de HTP (splenomegalie; tromboză de venă splenică); formarea de pseudoanevrisme arteriale; îngroșarea fasciilor peripancreatice; conturi pancreatice șterse-în modificări inflamatorii acute suprapuse pancreatitei cornice; rar ascită și/ sau revărsat pleural^(1,6).

IRM. Evaluarea IRM (secvențe ponderate T1 fat/sat, T1 cu TE in/out of phase, T2, examinare în mod dinamic 3D Fame/Vibe postGd achiziție multifazică) și de tip wisungografie-RM/colangio-pancreatografie-RM (CPRM) pun în evidență modificările morfologice și de semnal ale țesutului pancreatic și ale ductului pancreatic (Fig.2): scăderea semnalului țesutului pancreatic în ponderație T1 FS (da-

torită modificărilor fibrotice și a scăderii conținutului de proteine din acini); scăderea încărcării cu contrast secundară modificărilor fibrotice, în evaluarea dinamică postcontrast injectat iv; aspect de hipertrofie focala pseudotumorală / hipotrofie/atrofie modificările ductului pancreatic (aspect moniliform); imagini lacunare intraductale (calculi-litiază de Wirsung/ sludge); chisturi/pseudo-chisturi de pancreas aspectul arborelui biliar⁽²⁻⁴⁾. Utilizarea difuziei (b-800 s/mm²) și analiza hărții ADC arată coeficienți de difuzie mai scăzuți (valori medii de 1.52+/-0.13x10⁻³) în pancreatita cronică decât la subiecții normali (1,78+/-0.07x10⁻³), ca urmare a fibrozei, inflamației și a reducerii țesutului pancreatic exocrin⁽⁵⁾.

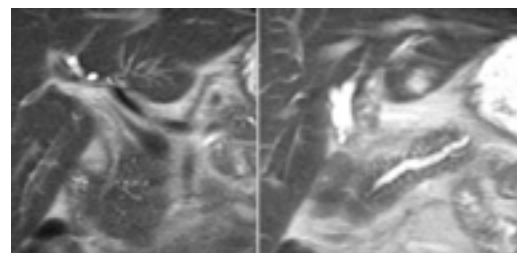


Fig.2. Pancreatită cronică pseudotumorală-evaluare IRM, în ponderație T2 (CPRM-ssFSE Te scurt) în plan coronal:

Aspect hipertrofic al capului pancreatic cu semnul penetrației ductale pozitiv, dilatație de duct pancreatic cu aspect de stenoză și obstrucție în regiunea cefalică pancreatică.

Semnele IRM precoce din PC cuprind vizualizarea a două sau mai multor ramificații canaliculare la nivelul cozii sau corpului pancreatic; discrete modificări de contur cu prezența de fine neregularități parietale la nivelul Wirsungului. În stadiile avansate de boală IRM evidențiază: dilatația și tortuozitatea Wirsungului; alternanța de stenoze și dilatări ce îi conferă un aspect moniliform; calculi intraductali. Canaliculele aferente ductului pancreatic pot prezenta un aspect de dilatație, porțiunea proximală îmbrăcând un aspect diverticular sau o dilatație globală în ciomag^(3,4). Îngustarea focală cu dilatație în aval a Wirsungului poate constitui



Fig.1. Pancreatită cronică calcificată- evaluare CT cu contrast: multiple calcificări micronodulare dispersate la nivelul țesutului pancreatic; dilatație moniliforme de duct Wirsung; aspect hipofixant la nivelul țesutului pancreatic.

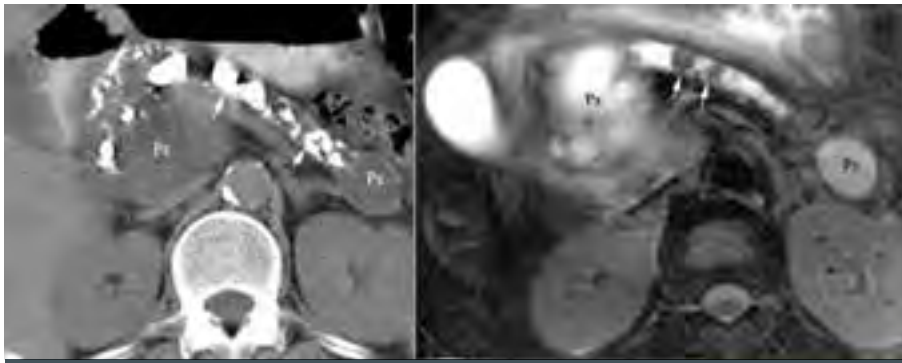


Fig.3. Pancreatită cronică cu litiază de Wirsung (săgeți), calcificări și două pseudochisturi, unul în regiunea caudală și altul la nivelul regiunii cefalo-istmice pancreatice- comparație CT, IRM în ponderație T2.

singurul semn evidențiable pe secțiunile de CPRM din pancreatita cronică^(1-4,6).

Pseudochistul (PS) pancreatic poate apare în cursul evoluției PC. Poate fi unic sau multiplu.

Complicațiile vasculare din PC sunt reprezentate de: pseudoanevrisme și tromboză venoasă.

Fistulele au ca mecanism penetrația fluidului pancreatic prin cavități și organe ducând la apariția ascitei pancreatice sau a unui revărsat pleural. Complicațiile de tip fistulos se văd cel mai bine pe secvențele hiperponderate T2 tip ssFSE cu TE lung⁽³⁾.

Chistul simplu adevărat

Definiție. Leziune cu conținut lichidian delimitat de un perete subțire format din celule ductale.

Frecvent, chistul simplu este solitar și are incidență mai mică decât cea a pseudochistului.

Poate apare: la 10% din pacienții cu boală polichistică cu transmitere autosomal dominantă; în 30% din cazurile cu boală von Hippel Lindau; în anumite cazuri de fibroza chistică (3,6).

Pseudochistul pancreatic

Definiție: colecție fluidă incapsulată delimitată de țesut fibros/granulație.

Clasificare. Pseudochistul pancreatic poate fi de tip necrotic (postpancreatită

acută) sau de retenție comunicante cu ductul Wirsung (Fig.3).

Localizare: în 2/3 din cazuri PS pancreatic este localizat în pancreas; alte localizări posibile: intraperitoneală, retroperitoneală, subcapsulară -ficat, splină, rinichi), mediastinală (fuzat prin hiatusul esofagian/ hiatusul aortic/ foramen Morgagni), în regiunea cervicală. Poate comunica cu stomacul și duodenul.

CT: conținut cu densitate fluidă /parafluidă (0-30 UH), neiodofil/ perete propriu; calcificările parietale sunt extrem de rare; acumulările aerice semnifică infecțare- abcedare⁽¹⁾.

IRM. PS necomplicat poate fi unilocular (94%) sau multilocular, în izosemnal T1 și T2 cu lichidul cefalorahidian (LCR); uneori aspect heterogen prin prezența de detritusuri celulare, cheaguri hematice sau aer^(2-4,6).

Complicații: ruptura, hemoragia, pseudochistul arterializat, infecția, obstrucția intestinală.

Diagnostic diferențial: se face cu chistadenomul/chistadenocarcinomul pancreatic, carcinomul pancreatic necrotic, diverticulul duodenal, anevrism^(1,4,6).

Ce vrea să știe clinicianul?

Criteriile de încadrare imagistică în pancreatita cronică; complicațiile: pseudochist, pseudoanevrism, obstrucție biliară; excluderea unui carcinom pancreatic.

Diagnostic diferențial

Carcinomul pancreatic: atrofia de pancreas și dilatația de duct Wirsung se produc distal de nodulul tumoral; se pot asocia semnele de infiltrație și invazie tumorală în structurile anatomice de vecinătate.

Pancreatita acută: colecții peri/-intra-pancreatice/fuzate la distanță de loja pancreatică, îngroșarea fasciilor perirenale; nu există semne de atrofie a țesutului pancreatic.

Neoplasm papilar mucinos intraductal: dilatație a ductului pancreatic sau a unui/unor canalicul (e) aferent (e) ductului Wirsung, cu individualizarea unei/unor lacuna (e) gadofile, corespunzătoare polipului/polipilor endocanalari.

Erori tipice

În formele pseudotumorale de pancreatită cronică sau în cele autoimune, diagnosticul poate fi eronat formulat în favoarea unui carcinom pancreatic.

Bibliografie

1. Dahnert. W. Radiology review manual. Ed.7, Lippincott Williams • Wilkins, 2011: 690-692, 719-721.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120(3):682-707.
3. Van Hoe L, et al. MR-cholangiopancreatography Atlas with Cross-Sectional Imaging Correlation, Springer 2006, 320-349.
4. Lupescu I.G, Cuzino D. Rezonanță magnetică hepato-bilio-pancreatică. Ed.Carol Davila, 2003, 188-192.
5. Ichikawa T et al. Diffusion-weighted MRI of the pancreas, in extracranial applications of diffusion-weighted MRI, Cambridge University Press, 2011, 57-58.
6. Lupescu I, Popa G. CT and MRI in chronic pancreatitis: what the radiologist should know? ECR 2013. DOI 10.1594/ecr2013/C-1392

Indicații

- Hepatite cronice cu virus B și C, coinfecție VHB-Delta, VHB/VHC-HIV
- Consum excesiv de alcool
- Sindrom metabolic: insulinorezistență, obezitate, dislipidemie, HTA, diabet zaharat
- Bilanț hepatic perturbat
- Tranzaminaze normale, dar factori de risc metabolic prezenți
- Steatoză sau ficat gras depistate ecografic

FibroMax cuprinde 5 teste: FibroTest, ActiTest, SteatoTest, NashTest și AshTest

Rolul evaluării fibrozei hepatice în hepatita cronică cu VHC

- ▶ FibroMax este un instrument de valoare a fibrozei hepatice la începutul tratamentului fără interferon, ce ghidează medicul în alegerea schemei și a duratei de tratament, dar și în privința monitorizării ulterioare a pacientului.
(Aliment Pharmacol Ther. 2016)
- ▶ FibroMax este un test pentru identificarea cirozei sau a unui stadiu de fibroză avansat în cazul pacienților recent diagnosticați, fără evaluări anterioare și fără semne clinice (pacienți la risc).
(BMJ Open 2015)
- ▶ FibroMax este un instrument de evaluare a regresiei fibrozei sau a riscului de a progresa. Chiar și după vindecarea virusologică a VHC, pacientul poate rămâne cu un risc de evoluție a fibrozei în prezența comorbidităților.
(Aliment Pharmacol Ther. 2018)
- ▶ FibroMax este util în screeningul populației generale. La persoanele de 40 de ani, fără factori de risc identificați, prevalența observată a fibrozei hepatice avansate este de aproximativ 3%.
(Lancet Gastroenterol. Hepatol 2017)
- ▶ Pacienții de sex masculin, cu ALD (boală hepatică alcoolică) sau NAFLD (ficat gras de cauză non-alcoolică), vârsta peste 30 ani, cu sau fără alte comorbidități, prezintă un risc crescut de progresie a fibrozei hepatice.
(J. Hepatol 2012)

FibroMax identifică riscurile pentru pacienții cu fibroză avansată

Scopul principal al terapiei fără interferon este vindecarea infecției, respectiv obținerea unui răspuns virusologic susținut (RVS).

Un RVS este în general asociat cu normalizarea rapidă a enzimelor hepatice, îmbunătățirea sau dispariția activității necrotico-inflamatorii hepatice (evaluată cu ActiTest) și regresia fibrozei (evaluată cu FibroTest).

- ▶ Pacienții cu fibroză severă (scorul METAVIR F3) sau ciroză (F4) rămân cu risc de complicații majore, în principal cancerul primitiv hepatic, chiar și după RVS.
(Aliment Pharmacol Ther. 2018)
- ▶ În comparație cu pacienții netratați sau non-responderi, riscul de cancer primitiv hepatic și mortalitatea hepatică sunt reduse în mod semnificativ după obținerea RVS, dar nu complet eliminate pentru pacienții cu RVS la stadiul de ciroză.
(FibroTest stadiu F4 METAVIR).
- ▶ Cofactorii de morbiditate hepatică cum ar fi sindromul metabolic, consumul excesiv de alcool și/sau infecția concomitentă cu virusul hepatitei B (HBV), adaugă un risc de persistență a fibrozei severe care poate fi reevaluată prin FibroMax.

FibroMax la inițierea tratamentului fără interferon permite:

Trierea pacienților cu VHC în vederea alegerii schemei terapeutice adecvate și a duratei tratamentului (stadiu F3F4 vs F0F1F2).

Identificarea pacienților cu fibroză avansată care necesită monitorizare post RVS.

Identificarea pacienților cu steatoză metabolică care vor necesita monitorizare ulterioară cu FibroMax.

Erorile medicale în patologia digestivă

În avanpremieră la reuniunea online „Erori în Gastroenterologie - Spring Edition” din 8 aprilie 2021, am stat de vorbă despre erorile din medicină cu coordonatorul evenimentului, dr. Dan Dumitrașcu, profesor la UMF „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca, Vice-Rector pentru relații internaționale și controlul calității, Șeful Departamentului 2 de Medicină internă din Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, Specialist în Medicină Psihosomatică la Institutul Internațional de Medicină Psihosomatică.

Care poate fi definiția erorii din actul medical?

Erorile medicale sunt omenești. Sunt acele acțiuni care se abat de la normele unanim acceptate la un moment dat, pentru că în timp, de-a lungul secolelor și în ultima vreme vorbim de decenii, medicina a făcut progrese mari. În urmă cu 100 de ani bolile se tratau cu medicamente care erau acceptate de lumea medicală la vremea aceea, dar azi, dacă am continua să prescriem acele terapii s-ar considera că suntem în eroare. Prin urmare, așa spune că eroarea este o abatere de la tratamentul normal al pacientului într-o anumită perioadă. Normalul pe care noi ne bazăm azi în tratamentul pacientului este acela dat de dovezi, trăim în epoca medicinei bazată pe dovezi. Tratamentul pacienților nu trebuie să se facă decât după dovezi și doar acolo unde acestea nu există, tratăm pacientul după experiență sau după flerul medical al fiecăruia.

Eroarea nu este totuna cu greșeala, deși noi le confundăm. Eroarea presupune o abatere sistematică de la corectitudine, pe când greșeala este o abatere accidentală de la corectitudine. În limbaj curent însă noi le suprapunem, cele două noțiuni.

Este eroare medicală oricând un pacient este nemulțumit?

Când pacientul este nemulțumit aceasta poate sau nu să fie consecința unei erori. Aici am putea vorbi mai degrabă de o eroare în comunicarea cu pacientul. Pacienții sunt frecvent nemulțumiți pentru că fie au alte așteptări de la actul medical sau au alte pretenții. Este de datoria medicilor să ex-



plice pacienților ce se poate face și ce nu se poate face, pentru că altfel pacienții pot fi nemulțumiți chiar și după un tratament ireproșabil din partea medicului. În România se întâmplă mai rar dar în Europa de vest și în America pacienții se declară nemulțumiți inclusiv pentru a obține eventuale despăgubiri de malpraxis din partea asigurătorului la care este afiliat medicul.

Care sunt erorile medicale posibile?

Sunt erori de diagnostic și erori de tratament. Pe lângă acestea, în practica medicală apar erori de comunicare cu pacientul, situații în care nu se explică acestuia ce diagnostic are și ce se poate obține în urma tratamentului. De asemenea, mai există fraudă științifică, care este o eroare în gândirea medicului.

Erorile în diagnostic apar în mai multe situații, care țin de factori obiectivi și

de factori subiectivi. Factorul obiectiv poate să fie cazul unei boli foarte rare, poate chiar o boală nouă, cum este cazul virusului Sars-Cov2, în care la început s-a crezut că este o pneumonie iar apoi s-a văzut că este o boală de sistem. Deci, uneori facem erori pentru că nu cunoaștem totul despre boala pacientului. Alteori, eroarea decurge din faptul că modul de prezentare a bolii este atipic și se întâmplă să atribuim un diagnostic unui pacient care de fapt are alt diagnostic dar boala s-a prezentat atipic și s-a interpretat greșit.

Erorile subiective aparțin medicului, de cele mai multe ori pentru că acesta nu și-a însușit suficiente cunoștințe medicale. Din păcate, ne confruntăm în prezent cu deteriorarea calității pregătirii absolvenților de medicină din toată țara. Avem o inflație de facultăți de medicină și o inflație de studenți, peste care se suprapune o inflație de cadre medicale, toate acestea ducând la scăderea nivelului general de pregătire al medicilor proaspăt absolvenți. Dacă dorim să iasă medici pe bandă rulantă, aceștia vor fi inevitabil mai slab pregătiți. Deci, unele erori se datorează nivelului de pregătire deficitar. Alte erori sunt din cauza judecății greșite a unor informații, indicii legate de boala pacientului, informații care unui medic curios și grijuliu nu-i scapă, dar pe care alt medic mai dezinteresat și suficient nu le ia în considerare. În al 3-lea rând, se comit erori datorită personalității medicului, cum este cazul celor care vânează doar boli rare sau cancere sau care se preocupă în exces de o anumită patologie și în consecință o diagnostichează în exces. Sunt medici care au anumite convingeri, de exemplu, medici care cred că cele mai multe boli sunt ca-

uzate de paraziți și de la această apreciere decurg foarte multe erori de diagnosticare și apoi de tratament.

Mai sunt erori subiective care uneori pot fi justificate. De exemplu, criza de timp, catastrofe naturale sau alte situații care generează aglomerări mari la medic, toate acestea producând o stare accentuată de oboseală, chiar epuizare a medicului, mai ales în gardă. În aceste cazuri, se produc greșeli de raționament sau de recunoaștere, fără ca medicul să fie slab pregătit, oboseala fiind un factor favorizant de eroare.

Cum pot fi evitate sau diminuate erorile?

Se spune că fiecare medic are colțul lui din cimitir. Personal, cred că erorile nu pot fi evitate. Important este ca medicul să înțeleagă și să-și asume o greșeală și să nu o repete. Totuși, nici măcar acest lucru nu se realizează întotdeauna: sunt medici care repetă toată viața aceleași greșeli. Doctotul Guyatt, părintele medicinei bazate pe dovezi, a afirmat că sunt medici care comit timp de 25 de ani în cariera lor aceleași erori și o consideră experiență medicală. Deci, o cauză a unor greșeli repetate este aceea că unii medici tind să devină limitați, suficienți, nu citesc ce se mai întâmplă în lumea medicală, ca să afle care sunt progresele din medicină. O cauză a erorilor medicale este deci neîmpărtășirea cunoștințelor, care inevitabil se uită sau se perimează. Un medic poate să știe multe lucruri cu care se confruntă mai des dar poate să uite cunoștințe de bază, dobândite în facultate, la materii la care poate a luat notă maximă. Aceste cunoștințe trebuie deci împărtășite și completate, reordonate periodic.

Deci, nu cred că se pot evita greșelile. Dar, trebuie să fim conștienți de acest lucru și, cu modestie și umilință, să încercăm mereu să le evităm, iar dacă totuși greșim, să recunoaștem, să acceptăm că am greșit, este un prim pas în a nu mai greși. Un medic trebuie să-și îmbunătățească permanent pregătirea, să se mențină permanent în formă, odihnit, sănătos, pentru că medicul, dacă el însuși este bolnav, nu poate să ia decizii bune. Medicul, pentru a reduce riscul de eroare, trebuie să realizeze un echilibru între timpul petrecut cu pacientul și timpul în care își actualizează cunoștințele medicale, pentru că medicina este într-un progres vertiginos.

Ce instituții veghează la verificarea și instruirea personalului medical?

Corpul medical încearcă să-și păstreze în formă membrii, profesioniștii sănătății, pentru a se evita greșelile. Pentru acest lucru, există colegiul medicilor care se preocupă de programele de educație continuă și le validează dar care și sancționează erorile, când apar. Dar, viața este diversă și nu totdeauna ce am întâlnit în cursurile de la facultate coincide cu ce se întâmplă în viața reală. Bolnavul din salon nu corespunde prototipului de bolnav din tratatul de medicină. Cu excepția unor semne patognomonice, mulți pacienți cu exact aceeași boală nu au exact aceleași simptome. De aceea, este nevoie să avem un algoritm de gândire și mai este importantă și experiența, care ne ajută să distingem între două cazuri aparent identice dar care de fapt pot fi foarte diferite. Experiența este foarte necesară în medicina bazată pe dovezi. Chiar dacă avem programe de pregătire continuă, conferințe în toată lumea, acum și online, tot acest schimb de informații și experiență pot să diminueze erorile medicale dar nu să le excludă complet.

Cum protejează legea medicul în caz de malpraxis?

Eu sunt medic și medicii se protejează între ei. De aceea, ceea ce spun acum va fi privit cu scepticism de către răuvoitori. Având în vedere că noi toți suntem conștienți că putem greși și tocmai pentru că știm asta, avem tendința să fim indulgenți cu medicii care comit greșeli neintenționate. Nu avem nicio indulgență când se fac erori din nepăsare, din nepricepere crasă.

Legea malpraxisului este corectă, pentru că protejează medicul în cazul unor erori cu care toți medicii se întâlnesc măcar o dată în carieră. Pe de altă parte, există această dorință a mass-mediei de a insista asupra greșelilor și, în schimb, de a menționa prea discret reușitele medicale, creând per ansamblu impresia unui adevărat dezastu în sistemul sanitar. Orice știre despre un caz medical nefericit poziționează apriori medicul în poziția de vinovat, până să se vadă mai bine despre ce este vorba. Tendința de a blama pe medic este generală și asta de fapt înseamnă, de cele mai multe ori, lipsă de documentare din partea jurnaliștilor și foamea de senzational. În antichitate, medicul era omorât dacă un pacient cu rang important nu putea fi salvat. În prezent,

așteptăm o altă atitudine, atât din partea pacienților cât și din partea medicilor, care ar trebui să fie buni colegi cu medicul care poate a greșit. În România, conform statisticilor, medicii sunt invidiați dar în același timp sunt cel mai puțin respectați.

Ce așteptări sunt de la seminarul pe care îl organizați în luna aprilie?

Pe lângă educarea continuă pozitivă și constructivă a personalului medical și sanitar, este bine să arătăm și unde se pot face greșeli și erori. Trebuie să spun că în organizarea acestei reuniuni m-am inspirat de la Uniunea Europeană de Gastroenterologie, societate medicală în care dețin de câțiva ani anumite funcții administrative. Având acces la publicațiile lor, inclusiv cele online, am remarcat acolo o rubrică permanentă de erori în gastroenterologie, în foileton. Manifestarea din 8 aprilie este a 2-a de acest tip în România. Prima reuniune s-a axat exclusiv pe erori de diagnosticare în patologia digestivă, în care, așa cum vă spuneam, între 100 de pacienți cu exact aceeași boală nu găsești 2 pacienți cu exact aceleași simptome. În acest an, vom vorbi despre erori în terapia bolilor digestive, pentru că tratamente există, le știm, dar totuși putem greși, fie pentru că diagnosticul este greșit sau insuficient nuanțat, fie pentru că tratamentul aplicat nu este cel indicat. Sau terapia este corectă dar pacientul nu o respectă întru totul. Dar, o altă categorie de greșeli medicale, de care nu am pomenit deloc, o constituie acelea comise de medici aflați la limita șarlataneriei și care promovează terapii alternative fără substrat științific, neverificate și de altfel fără rezultate.

În medicină, 100 de cazuri reușite pălesc în fața unui singur eșec?

Asta cam așa este. Un foarte bun ORL-ist din Cluj, care a operat cu succes 1000 de cazuri de diferite afecțiuni din sfera ORL, a avut nefericirea ca un singur pacient să-i moară datorită faptului că bolnavul avea un sept nazal foarte subțire, care s-a fisurat la operație. Aceste cazuri, extrem de rare, sunt accidente, nu erori medicale, însă doctorul a fost urmărit toată viața în justiție pentru această neșansă. De asemenea, un distins profesor de ginecologie, referindu-se la riscul de deces din sala de nașteri, spunea că oamenii trebuie să înțeleagă că nașterea este un act fiziologic cu risc mortal pentru mamă sau făt.

GASTROPATHOLOGY



Corelații anatomopatologice și clinice în gastroenterologie

23 Aprilie 2021
ONLINE

Avem plăcerea de a vă invita la a treia ediție a cursului de patologie clinică, ce se va desfășura ONLINE în data de 23 Aprilie 2021. Evenimentul va fi organizat sub egida Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie din cadrul Institutului Clinic Fundeni, a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București și a Asociației de Patologie Digestivă.

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

Vă așteptăm cu drag în 23 Aprilie 2021.

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

Organizator:



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

Secțiunea Română de Gastroenterologie și Hepatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Al. I. Cuza” Iași
Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Dr.
Spătaru/Clinic Independentă Tringhe „Al. Spiridon”

Secțiunea Română de Gastroenterologie și Hepatologie
Academia de Științe Medicale
Facultatea de Medicină și Farmacie Iași - 1911

ȘCOALA DE VARĂ DE GASTROENTEROLOGIE

📺 EVENIMENT VIRTUAL / 20-23 APRILIE 2021

gastroiasi.ro



CREDITAT EMC

srgh
1981

SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE GASTROENTEROLOGIE
ȘI HEPATOLOGIE



📞 Telefon: 0724 056 524
info@congres-gastro.ro

40
AL 40-LEA CONGRES NAȚIONAL
DE GASTROENTEROLOGIE,
HEPATOLOGIE
ȘI ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ

GASTRO 2021
13 - 15 mai, Mamaia

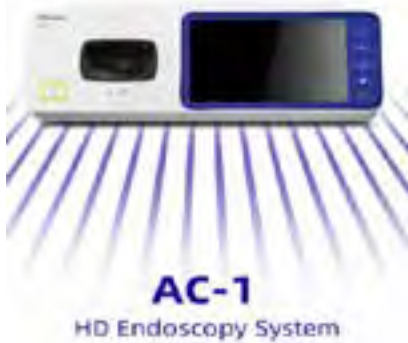
HIBRID - ONLINE

PENTRU PARTICIPANȚII CE VOR PARTICIPA ONLINE LA CEL DE-AL 40-LEA CONGRES NAȚIONAL DE GASTROENTEROLOGIE
HEPATOLOGIE ȘI ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ CE SE VA DESFĂȘURA ÎN PERIOADA 13-15 MAI 2021 TAXA ESTE GRATUITĂ
DACĂ SUNTEȚI MEMBRU SRGH SAU SRED
[HTTPS://SRGH.RO/PLATA-COTIZATIE](https://srgh.ro/plata-cotizatie)
[HTTP://WWW.SRED.RO/USERS/RO/NEW](http://www.sred.ro/users/ro/new)



AOHUA

AOHUA PHOTOELECTRICITY



VIDEO GASTRO/COLONOSCOPIE

AC-1 Sistem ALL IN ONE
Transmisie laser / sursa LED
FULL HD CMOS CBI PLUS
pret special de la 19.800 Eur + TVA

VIDEO GASTRO/COLONOSCOPIE

AQ200

Sistem complet procesor imagine cu
sursa de lumina LED/ pompa aer apa
Gastrosco / Colonosco / Aspirator
Tester de etanseitate automat
Reddot design award
Transmisie laser
FULL HD 1080P60 / CMOS
CBI PLUS / PIP / RFID
pret special de la : 28.900 Eur + TVA

ACCESORII : pense biopsie / ace injectare
stenturi / perii curatare / inele bandare



medfarm.ro



GE 29 3.0 03/2021/A-RO

Slim Colonoscopes

Introducing the fully brushable water jet channel as standard

STORZ
KARL STORZ – ENDOSKOPE
THE DIAMOND STANDARD

KARL STORZ SE & Co. KG, Dr.-Karl-Storz-Straße 34, 78532 Tuttlingen/Germany
KARL STORZ Endoscopia Romania srl, Str. Prof. Dr. Anton Colorian, nr. 74, Sector 4, Bucuresti/Romania
www.karlstorz.com