

dar includ și folosirea alocării aleatorii a tratamentului. Acest design furnizează cea mai bună protecție împotriva confuziei măsurate și nemăsurate cauzate de eroarea sistematică de selecție a tratamentului (un aspect important al validității interne). Cu toate acestea, studiul randomizat poate să nu aibă o validitate externă bună (capacitatea de generalizare) dacă procesul de recrutare a pacienților din studiu a dus la excluderea multor pacienți întâlniți în practica clinică.

Consumatorii de dovezi medicale trebuie să fie conștienți de faptul că studiile randomizate variază mult în ceea ce privește calitatea și aplicabilitatea lor în practică. Procesul de design al unui asemenea studiu pentru a câștiga aprobarea U.S. Food and Drug Administration (FDA) pentru un medicament sau pentru un aparat investigațional trebuie să îndeplinească cerințele de reglementare, lucru care poate duce la o populație și la un design ale studiului care diferă substanțial de ceea ce medicii practicieni ar găsi ca fiind cel mai util.

METAANALIZA

Prefixul grec *meta* semnifică ceva aflat într-un stadiu mai tardiv sau mai înalt al dezvoltării. Metaanaliza este cercetarea care combină și rezumă dovezile disponibile din punct de vedere cantitativ. Chiar dacă ocazional a fost folosită pentru a examina studiile nerandomizate, metaanaliza este utilizată în mod tipic pentru a rezuma toate studiile randomizate care examinează o anumită terapie. Ideal, studiile nepublicate ar trebui identificate și incluse pentru a evita eroarea de publicare (de exemplu, studiile „negative“ dispărute care pot să nu fie publicate). Mai mult, cele mai bune metaanalize obțin și analizează datele la nivel individual ale fiecărui pacient, din toate studiile, mai degrabă decât să lucreze doar cu datele sumare din rapoartele publicate ale fiecărui studiu. Însă nu toate metaanalizele publicate furnizează dovezi pe care ne putem baza într-o anumită problemă, astfel că metodologia acestora ar trebui cercetată cu atenție pentru a asigura proiectarea și analiza studiului adecvate. Rezultatele unei metaanalize bine conduse au probabilitatea să fie cele mai persuasive, dacă ele includ cel puțin câteva studii randomizate, adecvat efectuate, la scară largă. Metaanaliza poate să ajute în special la detectarea beneficiilor, când studiile individuale au o putere statistică inadecvată (de exemplu, beneficiile terapiei trombolitice cu streptokinază în cazul unui infarct miocardic acut demonstrate de ISIS-2 în 1988 au fost evidente de la începutul anilor 1970 cu ajutorul metaanalizei). Însă, în cazurile în care studiile disponibile sunt mici sau cu putere statistică redusă, metaanaliza nu ar trebui privită ca un remediu pentru deficiența datelor din studiile primare.

Metaanalizele se concentrează în mod tipic pe măsurătorile sumare ale beneficiului relativ al tratamentului, precum raporturile cotelor (*odds ratios*) sau riscurile relative. Medicii ar trebui să examineze de asemenea la ce reducere a riscului absolut (RRA) ar trebui să se aștepte în urma terapiei. Un parametru sumar util al beneficiului absolut al tratamentului este numărul necesar de tratat (*number needed to treat* – NNT) pentru a preveni apariția unui rezultat de tipul efect advers (de exemplu, decesul, infarctul). NNT este simplu definit ca $1/RRA$. De exemplu, dacă o terapie ipotetică a redus ratele de mortalitate pe o perioadă de cinci ani de la 33% (beneficiul relativ al tratamentului) la 12% (brațul cu martori) și apoi la 8% (brațul cu tratament), RRA ar fi de $12\% - 8\% = 4\%$, iar NNT ar fi $1/0,04$, sau 25. Așadar, ar fi necesară tratarea a 25 de pacienți timp de cinci ani pentru a preveni un deces. Dacă tratamentul ipotetic a fost aplicat pe o populație cu risc scăzut, să zicem, cu o mortalitate de 6% la cinci ani, beneficiul relativ al tratamentului de 33% ar reduce mortalitatea absolută cu 2% (de la 6% la 4%), iar NNT pentru aceeași terapie la acest grup de pacienți cu risc scăzut ar fi de 50. Chiar dacă nu întotdeauna sunt făcute explicit, comparațiile estimărilor NNT din diferite studii ar trebui să stea la baza duratei de monitorizare a pacienților folosite pentru a crea o asemenea estimare.

GHIDURILE DE PRACTICĂ CLINICĂ

Conform definiției date de Institutul de Medicină în 1990, ghidurile de practică clinică sunt „afirmații dezvoltate sistematic pentru a ajuta la deciziile practicianului și ale pacientului privind îngrijirea medicală pentru anumite circumstanțe clinice“. Această definiție subliniază mai multe trăsături esențiale ale dezvoltării ghidurilor moderne. Prima, ghidurile sunt create prin folosirea instrumentelor de tip MBD. În special, nucleul procesului de dezvoltare este reprezentat de o căutare sistematică în literatură urmată de o analiză a literaturii relevante acreditate. A doua, ghidurile, de obicei, sunt axate pe o anumită afecțiune clinică (de exemplu, diabetul zaharat de tip 2, angina pectorală stabilă) sau pe o intervenție de îngrijire medicală (de exemplu, screeningul cancerului). A treia, obiectivul principal al ghidurilor

constă în îmbunătățirea calității îngrijirii medicale prin identificarea practicilor de îngrijire care ar trebui implementate în mod obișnuit, pe baza dovezilor de înaltă calitate și a rapoartelor beneficiu/dezavantaj mari pentru intervențiile medicale. Ghidurile au avut scopul de a „ajuta“ procesul decizional, și nu de a defini explicit ce decizii ar trebui luate într-o anumită situație, în parte deoarece dovada singură nu este niciodată suficientă pentru procesul decizional clinic (de exemplu, decizia de a intuba și de a administra antibiotice pentru pneumonie unui pacient în stadiu terminal, unui pacient cu demență sau unei mame, altfel sănătoase, în vârstă de 30 de ani).

Ghidurile sunt documente narative realizate de comisii de specialiști, a căror compoziție este determinată adesea de organizații profesionale interesate. Aceste liste variază în gradul în care ele reprezintă toate părțile implicate. Documentele de tip ghid constau într-o serie de recomandări de management specifice, o indicație sumară a cantității și a calității dovezilor care stau la baza fiecărei recomandări, o evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul recomandării și o discuție narativă a recomandărilor. Multe recomandări, pur și simplu, reflectă consensul experților din comisie, deoarece dovezile din literatură sunt absente. Pasul final al realizării ghidului este o evaluare *inter pares*, urmată de o revizuire finală ca răspuns la criticile oferite. Pentru a îmbunătăți fiabilitatea și încrederea în ghidurile de bună practică, Institutul de Medicină a făcut recomandări metodologice pentru dezvoltarea ghidurilor.

Ghidurile de practică sunt strâns legate de procesul de îmbunătățire a calității în medicină prin identificarea celor mai bune practici bazate pe dovezi. Asemenea practici pot fi folosite pe post de indicatori ai calității. Exemplele includ proporția pacienților cu infarct miocardic acut care au primit aspirină în urma internării în spital și proporția de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută tratați cu inhibitor de enzimă de conversie (IEC).

CONCLUZII

În această eră a MBD, este tentant să ne gândim că toate deciziile dificile cu care se confruntă medicii au fost sau vor fi curând rezolvate și integrate în ghidurile de practică și în momenturile computerizate. Cu toate acestea, MBD furnizează practicienilor un set de instrumente ideale mai degrabă, decât un set de instrumente finale care să-i ajute la gestionarea tratamentului pacienților. Mai mult, chiar și cu asemenea dovezi, întotdeauna este necesar să ne amintim că răspunsul la terapie în cazul pacientului „standard“, reprezentat de rezumatul rezultatelor studiilor clinice, poate să nu fie mereu identic cu cel al pacientului cu care se confruntă medicul în clinică sau în spital. În plus, metaanalizele nu pot genera dovezi când nu există studii randomizate adecvate, iar majoritatea situațiilor cu care medicii se confruntă în practică niciodată nu vor fi testate detaliat printr-un studiu randomizat. Pentru viitorul previzibil, abilitățile clinice excelente de analiză, experiența susținută de instrumente cantitative bine gândite și aprecierea clară a rolului jucat de preferințele fiecărui pacient în îngrijirea lui medicală vor continua să aibă o mare importanță în practica medicinei clinice.

4

Screeningul și prevenirea bolilor

Katrina Armstrong, Gary J. Martin

Un obiectiv esențial al îngrijirii medicale este prevenirea sau detectarea bolii cât mai devreme, astfel încât intervenția să fie mai eficientă. În acest sens, s-a făcut un progres imens în ultimii 50 de ani. Testele de screening sunt disponibile pentru multe dintre bolile uzuale și înglobează abordări biochimice (de exemplu, colesterolul, glucoza), fiziologice (de exemplu, tensiunea arterială, curbele de creștere), radiologice (de exemplu, mamografie, osteodensitometrie) și citologice (de exemplu, examenul citologic Babeș-Papanicolaou). Intervențiile preventive eficiente au dus la scăderi importante ale mortalității din cauza multor boli, în special a infecțiilor. Intervențiile preventive includ consilierea privind comportamentele riscante, vaccinările, medicația și, în anumite cazuri relativ rare, intervenția chirurgicală. Serviciile preventive (care includ testele de screening, intervențiile preventive și consilierea) sunt diferite de alte intervenții medicale, deoarece sunt administrate proactiv persoanelor sănătoase în loc să

fi administrate ca răspuns la un simptom, un semn sau un diagnostic. Așadar, decizia de a recomanda un test de screening sau o intervenție preventivă necesită o cantitate mare de dovezi legate de faptul că testarea și intervenția sunt atât practice, cât și eficiente.



Deoarece strategiile de screening și de prevenție de la nivelul populației trebuie să aibă un risc extrem de scăzut încât să aibă un raport beneficiu/risc acceptabil, abilitatea de a ținti indivizii cu o probabilitate mai mare de a dezvolta boala ar putea să ducă la aplicarea unui set larg de posibile abordări și la creșterea eficienței. În prezent există multe tipuri de date care pot prezice incidența bolii în cazul unei persoane asimptomatice. Datele genomice au primit cea mai multă atenție până în acest moment, cel puțin în parte, deoarece mutațiile de la nivelul genelor cu penetranță ridicată au implicații clare în prevenția medicală (Cap. 84). Femeile cu mutații la nivelul *BRCA1* sau *BRCA2*, cele două gene importante ale susceptibilității la cancerul de sân identificate până în prezent, au un risc crescut (de 5-20 de ori) de cancer de sân sau ovarian. Recomandările de screening și de prevenție includ ovariectomia profilactică și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a sânelor, ambele fiind considerate cu prea multe dezavantaje pentru femeile cu un grad mediu de risc. Unele femei optează pentru mastectomie profilactică pentru a-și reduce în mod impresionant riscul de cancer de sân. Chiar dacă proporția bolilor uzuale explicată de genele cu penetranță mare pare să fie relativ mică (5-10% din majoritatea bolilor), mutațiile din genele rare cu grad moderat de penetranță și variantele genelor cu grad mic de penetranță contribuie, de asemenea, la precizarea riscului de boală. Posibilitatea secvențierii întregului exom/genom este probabil să grăbească răspândirea acestor teste în practica clinică și poate transforma furnizarea îngrijirii preventive.

Alte forme de date „omice“ au, de asemenea, potențialul de a furniza informație predictivă, inclusiv proteomica și metabolomica. Aceste domenii sunt la începutul dezvoltării și mai au mult până să fie implementate în practica clinică. Imagistica și alte date clinice pot fi, de asemenea, integrate într-o paradigmă stratificată a riscurilor pe măsură ce cresc dovezile despre capacitatea predictivă a acestor date și despre fezabilitatea colectării lor. Desigur, toate aceste date pot fi utile și în precizarea riscului de daune din strategiile de screening și de prevenție, precum riscul unei mamografii fals pozitive. Până la etapa în care această informație poate fi încorporată în strategiile de screening și de prevenție personalizate ar putea îmbunătăți și furnizarea și eficiența serviciilor medicale.

Pe lângă progresele din predicția riscului, există alți câțiva factori care ar mai putea să promoveze importanța screeningului și a prevenției în viitorul apropiat. Noile modalități de imagistică s-au dezvoltat cu promisiunea de a detecta modificările de la nivel celular și subcelular, crescând mult probabilitatea ca detectarea precoce să îmbunătățească rezultatele. Înțelegerea în creștere rapidă a căilor biologice care stau la baza inițierii și progresiei multor boli comune are potențialul de a transforma dezvoltarea intervențiilor preventive, inclusiv a chimioprofilaxiei. Mai mult, screeningul și prevenția oferă promisiunile de a îmbunătăți sănătatea și de a reduce costurile tratamentului bolii, problemă de interes național în condițiile creșterii continue a costurilor serviciilor medicale.

Acest capitol va prezenta principiile de bază ale screeningului și ale prevenției din acordarea asistenței primare. Recomandările pentru anumite afecțiuni precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și cancerul sunt furnizate în capitolele dedicate acelor subiecte.

PRINCIPIILE DE BAZĂ ALE SCREENINGULUI

Principiile de bază ale screeningului populațiilor pentru o boală au fost publicate de Organizația Mondială a Sănătății în 1968 (Tabelul 4-1).

În general, screeningul este cel mai eficient când este aplicat afecțiunilor relativ comune, care poartă o povară mare a bolii (Tabelul 4-2). Cele cinci cauze principale de mortalitate din Statele Unite sunt bolile cardiace, neoplasmale maligne, accidentele, bolile cerebrovasculare și boala pulmonară obstructivă cronică. Așadar, multe strategii de screening sunt axate pe aceste afecțiuni. Din perspectiva sănătății globale, aceste afecțiuni au prioritate, dar și malarie, malnutriția, SIDA, tuberculoza și violența poartă o povară mare a bolii (Cap. 2).



Existența unui tratament eficient pentru faza incipientă a bolii s-a dovedit dificilă pentru multe boli frecvente. De exemplu, chiar dacă boala Alzheimer este a șasea cauză principală de deces din SUA, nu există tratamente curative și nicio dovadă că tratamentul precoce îmbunătățește rezultatele. Lipsa dotărilor pentru diagnostic și tratament este o provocare specială pentru țările în curs de dezvoltare și poate schimba strategiile de screening, incluzând dezvoltarea

TABELUL 4-1 PRINCIPIILE SCREENINGULUI

Afecțiunea ar trebui să reprezinte o problemă de sănătate importantă.
Ar trebui să existe un tratament pentru afecțiune.
Dotările pentru diagnostic și tratament ar trebui să fie disponibile.
Ar trebui să existe un stadiu latent al bolii.
Ar trebui să existe un test sau o examinare pentru afecțiunea dată.
Testul ar trebui să fie acceptabil pentru populație.
Istoria naturală a bolii ar trebui înțeleasă adecvat.
Ar trebui să existe o politică stabilită cu privire la cei care beneficiază de tratament.
Costul descoperirii unui caz ar trebui pus în balanță cu costul medical total.

abordărilor de tipul „vezi și tratează“, precum cele folosite la acest moment pentru screeningul cancerului cervical din unele țări. Faza latentă sau preclinică lungă în care tratamentul precoce crește șansa de vindecare este o caracteristică a multor cancere; de exemplu, polipectomia previne progresia către cancerul de colon. În mod similar, identificarea precoce a hipertensiunii arteriale sau a hiperlipidemiei permite intervenții terapeutice care reduc riscul pe termen lung de evenimente cardiovasculare sau cerebrovasculare. În schimb, screeningul cancerului pulmonar s-a dovedit în timp mai provocator, deoarece majoritatea tumorilor nu sunt vindecabile la momentul la care pot fi detectate pe radiografia toracică. Însă durata fazei preclinice depinde și de nivelul rezoluției testului de screening, iar această situație s-a schimbat odată cu dezvoltarea tomografiei computerizate (CT) toracice. Examinarea CT toracică cu doză redusă de radiații poate detecta tumorile mai devreme, iar recent s-a demonstrat că reduce mortalitatea cancerului pulmonar cu 20% la fumătorii cu un istoric de fumat de cel puțin 30 de pachete-an. Intervalul scurt dintre capacitatea de a detecta boala cu un test de screening și dezvoltarea bolii incurabile contribuie, de asemenea, la eficacitatea limitată a screeningului prin mamografie în reducerea mortalității cauzate de cancerul la sân în rândul femeilor la premenopauză. În mod similar, detectarea precoce a cancerului de prostată poate să nu ducă la o diferență în rata mortalității, deoarece boala este adesea indolentă, iar morbiditățile rivale, precum boala coronariană, pot, în cele din urmă, să determine mortalitate (Cap. 100). Această incertitudine despre istoria naturală este reflectată și în controversa despre tratamentul cancerului de prostată, contribuind și mai mult la punerea sub semnul întrebării a screeningului pentru această boală. În cele din urmă, programele de screening pot atrage costuri economice semnificative, care trebuie luate în considerare în contextul resurselor disponibile și al strategiilor alternative pentru îmbunătățirea rezultatelor din domeniul sănătății.

METODELE DE MĂSURARE A BENEFICIILOR PENTRU SĂNĂTATE

Deoarece screeningul și intervențiile preventive le sunt recomandate persoanelor asimptomatice, acestea sunt ținute la un standard înalt pentru a li se demonstra, înainte de implementare, un raport risc/beneficiu favorabil. În general, principiile medicinei bazate pe dovezi se aplică pentru a demonstra eficacitatea testelor de screening și a intervențiilor preventive, unde studiile randomizate controlate (SRC) cu obiectiv mortalitatea sunt standardul de aur. Însă, deoarece adesea SRC nu sunt fezabile, studiile observaționale, precum cele de tip caz-martor, au fost folosite pentru a evalua eficacitatea unor asemenea intervenții ca screeningul pentru cancerul colorectal. Pentru anumite strategii, cum este screeningul pentru cancerul de col uterin, singurele date disponibile sunt datele ecologice care demonstrează scăderi semnificative ale mortalității.

TABELUL 4-2 RISUL CUMULATIV PE VIAȚĂ

Cancerul de sân pentru femei	10%
Cancerul de colon	6%
Cancerul de col uterin pentru femei ^a	2%
Violența domestică pentru femei	Până la 15%
Fractura de șold pentru femeile albe	16%

^aPresupunând o populație care nu a fost supusă screeningului.

Indiferent de designul studiului folosit pentru a evalua eficacitatea screeningului, este foarte important ca obiectivul primar să fie incidența sau mortalitatea bolii, mai degrabă decât durata de supraviețuire cu boala. Acest lucru este important, deoarece eroarea sistematică de timp de devansare (*lead time bias*) și eroarea sistematică de durata supraviețuirii (*length time bias*) pot crea impresia unei îmbunătățiri a supraviețuirii cu boală de la un test de screening, când, de fapt, acolo nu este un efect concret. Eroarea de timp de devansare apare deoarece screeningul identifică un caz înainte ca acesta să se manifeste clinic, creând astfel percepția că un pacient a trăit mai mult după diagnosticare, pur și simplu, prin mutarea datei diagnosticării mai devreme și nu prin mutarea datei decesului mai târziu. Eroarea de durată apare deoarece screeningul are o probabilitate mai mare de a identifica boala cu progresie lentă decât pe aceea cu progresie rapidă. Așadar, într-o perioadă limitată, o populație supusă screeningului va avea o proporție mai mare de cazuri cu progresie lentă și va părea că are o supraviețuire cu boala mai bună decât o populație netestată.

Sunt utilizate variate obiective pentru a evalua câștigul posibil din intervențiile de screening și preventive.

1. *Impactul absolut și relativ al screeningului asupra incidenței sau mortalității bolii.* Diferența absolută în incidența sau în mortalitatea bolii între un grup supus testului de screening și unul care nu a trecut prin screening permite comparația mărimii beneficiului în cadrul serviciilor preventive. O metaanaliză a unor studii suedeze despre mamografie (vârste între 40 și 70 de ani) a găsit că ar deceda cu 1,2 mai puține femei din 1 000 din cauza cancerului de sân dacă acestea ar fi supuse screeningului pe o perioadă de 12 ani. Prin comparație, aproximativ trei vieți din 1 000 ar fi salvate de cancerul de colon într-o populație (cu vârste între 50 și 75 de ani) supusă anual screeningului prin testul pentru hemoragie ocultă în fecale (THOF) pe o perioadă de 13 ani. Pe baza acestei analize, screeningul cancerului de colon poate salva, de fapt, mai multe vieți în cazul femeilor decât mamografia. Cu toate acestea, impactul relativ al THOF (reducerea cu 30% a deceselor din cauza cancerului de colon la adulți) este similar cu impactul relativ al mamografiei (reducere cu 14-32% a deceselor provocate de cancerul de sân), subliniind importanța ambelor comparații, relativă și absolută.
2. *Numărul subiecților supuși screeningului pentru prevenirea bolii sau a decesului unui individ.* Inversul diferenței absolute în mortalitate este reprezentat de numărul de subiecți care ar avea nevoie să fie supuși screeningului sau să beneficieze de o intervenție pentru a preveni un deced. De exemplu, ar fi necesar ca 731 de femei cu vârste între 65 și 69 de ani să fie supuse screeningului cu absorbtometrie duală cu raze X (DEXA) (și tratate corespunzător) pentru a preveni o fractură de șold pe fondul osteoporozei.
3. *Creșterea speranței medii de viață pentru o populație.* Creșterile previzionate ale speranței de viață pentru numeroase intervenții de screening și preventive sunt listate în **Tabelul 4-3**. Însă ar trebui observat că această creștere a speranței de viață este o medie care se aplică întregii populații și nu unei singure persoane. În realitate, majoritatea vastă a populației nu are niciun beneficiu în urma unui test de screening sau a unei intervenții preventive. Totuși, un mic subgrup de pacienți va beneficia din plin. De exemplu, testele Papanicolaou nu aduc niciun beneficiu celor 98% dintre femeile care nu dezvoltă niciodată cancer de col uterin. Însă celor 2% care ar fi dezvoltat cancer cervical, cu ajutorul testării Papanicolaou, li se pot adăuga până la 25 de ani de viață. Unele studii sugerează că un câștig de o lună la speranța de viață este un scop rezonabil pentru o strategie de screening sau de prevenție la nivelul populației.

EVALUAREA RISCURILOR SCREENINGULUI ȘI ALE PREVENȚIEI

La fel ca în cazul majorității aspectelor îngrijirii medicale, intervențiile de screening și de prevenție includ și posibilitatea unor rezultate nefavorabile. Acestea includ efectele adverse ale medicațiilor preventive și ale vaccinărilor, testele de screening fals pozitive, supradiagnosticarea bolii prin testele de screening, anxietatea, expunerea la radiații în cazul unor teste de screening și disconfortul produs de anumite intervenții sau teste de screening. Riscul apariției efectelor secundare ale medicației preventive este analog folosirii medicației în administrările terapeutice și este luat în considerare în procesul de aprobare al *Food and Drug Administration* (FDA). Efectele adverse ale vaccinurilor recomandate în prezent sunt limitate, în principal, la disconfort și reacții imune minore. Cu toate acestea, îngrijorarea cu privire la asocierile dintre vaccinări și efectele adverse grave continuă să limiteze acceptarea multor vaccinuri, în ciuda absenței datelor care susțin natura cauzală a acestor asocieri.

TABELUL 4-3 CREȘTEREA MEDIE ESTIMATĂ A SPERANȚEI DE VIAȚĂ PENTRU O POPULAȚIE

Intervenție de screening sau preventivă	Creșterea medie
Mamografie:	
Femei, 40-50 de ani	0-5 zile
Femei, 50-70 de ani	o lună
Teste Papanicolaou, vârsta 18-65 de ani	2-3 luni
Convingerea unui fumător cu vârsta de 35 de ani să renunțe la fumat	3-5 ani
Începerea exercițiilor fizice regulate pentru un bărbat cu vârsta de 40 de ani (30 min. de trei ori pe săptămână)	9 luni-2 ani

Posibilitatea unui test fals pozitiv apare la aproape toate testele de screening, chiar dacă definiția a ceea ce constituie un răspuns fals pozitiv variază adesea de la caz la caz. Pentru unele teste precum mamografia și CT toracică de screening apare un rezultat fals pozitiv când este identificată o anomalie care nu este malignă, dar necesită o biopsie diagnostică sau o monitorizare pe termen scurt. Pentru alte teste precum Papanicolaou, rezultatul fals pozitiv apare deoarece testul identifică o gamă largă de stări potențial pre-maligne, din care doar un mic procent ar putea progresa vreodată spre un cancer invaziv. Acest risc este strâns legat de riscul de supradiagnosticare în care testul de screening identifică o boală care nu s-ar fi manifestat clinic în viața pacientului. Evaluarea gradului de supradiagnosticare printr-un test de screening este foarte dificilă, dată fiind necesitatea monitorizării pe termen lung a unei populații care nu a fost supusă screeningului pentru a determina incidența reală a bolii în timp. Estimările recente sugerează că este posibil ca aproximativ 15-25% dintre cancerurile de sân identificate prin screening mamografic și 15-37% dintre cancerurile de prostată identificate prin testarea antigenului specific al prostatei să nu se manifeste clinic niciodată. Testele de screening au, de asemenea, potențialul de a crea anxietate nedorită, în special în combinație cu rezultatele fals pozitive. Chiar dacă multe studii au relevat anxietate mărită în procesul de screening, există puține date care să sugereze că aceasta are consecințe nefavorabile pe termen lung, incluzând comportamentul la un screening ulterior. Testele de screening care folosesc radiații (de exemplu, mamografia, CT toracică) se adaugă la expunerea cumulată de radiații pentru fiecare individ supus screeningului. Cantitatea totală de radiație de la oricare dintre aceste teste este foarte mică, dar impactul general al expunerii repetate la surse multiple încă rămâne să fie determinat. Anumite intervenții profilactice (de exemplu, vaccinările) și testele de screening (de exemplu, mamografia) pot duce la disconfort pe durata administrării, dar, din nou, există puține dovezi ale consecințelor adverse pe termen lung.

CÂNTĂRIREA BENEFICIILOR ȘI A RISCURILOR

Decizia de a implementa o strategie de screening și de prevenție la nivelul unei populații necesită cântărirea beneficiilor și a riscurilor, inclusiv a impactului economic al strategiei. Costurile includ nu doar prețul intervenției, ci și timpul pierdut de la muncă, costurile din aval, datorate rezultatelor fals pozitive sau efectelor adverse, și alte daune potențiale. Eficiența costurilor este evaluată, de obicei, prin calculul costului per an de viață salvat, cu ajustarea calității impactului pe care îl au asupra vieții diferite intervenții și stări patologice (ani de viață ajustați în funcție de calitatea vieții – QALY). În mod tipic, strategiile care costă de la <50 000 până la 100 000 de dolari per QALY salvat sunt considerate „profitabile“ (**Cap. 3**).

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) este un corp independent de experți în îngrijirea preventivă care furnizează recomandări bazate pe dovezi pentru serviciile preventive bazate pe o evaluare a raportului beneficiu/risc (**Tabelele 4-4 și 4-5**). Deoarece există multiple organizații consultative care furnizează recomandări pentru strategiile de screening și cele preventive, înțelegerea dintre organizații variază mult între servicii. De exemplu, toate grupurile consultative sprijină testele de screening pentru hiperlipidemie și pentru cancerul colorectal, în timp ce consensul este redus pentru screeningul cancerului de sân în cazul femeilor de 40-50 de ani și este aproape inexistent pentru screeningul cancerului de prostată. Deoarece ghidurile sunt actualizate doar periodic, diferențele dintre organizațiile consultative pot reflecta datele care erau disponibile la momentul în care ghidul era emis. De exemplu, numeroase organizații au emis, recent, recomandări care susțin screeningul pentru cancerul pulmonar în rândul fumătorilor, pe baza rezultatelor Studiului de Screening Național pentru Plămâni (*National Lung Screening Trial* – NLST) publi-

TABELUL 4-4 TESTE DE SCREENING RECOMANDATE DE U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE PENTRU ADULȚII CU RISC MEDIU

Boala	Testul	Populația	Frecvența	Capitolul
Anevrism aortic abdominal	Ecografie	Bărbații de 65-75 de ani care au fumat vreodată	O dată	
Abuzul de alcool	Testul de identificare a tulburărilor induse de alcool	>18 ani	Necunoscută	467
Cancer de sân	Mamografie cu sau fără examinarea clinică a sânelui	Femeile de 50-75 de ani	La fiecare 2 ani	
Cancer de col uterin	Testul Papanicolaou	Femeile de 21-65 de ani	La fiecare 3 ani	100
	Testul Papanicolaou și testare pentru HPV	Femeile de 30-65 de ani	La fiecare 5 ani dacă HPV e negativ	
Chlamydia/gonoree	Testul de amplificare al acidului nucleic din urină sau din lichidul colului uterin	Femeile active sexual cu vârsta sub 25 de ani	Necunoscută	213
Cancer colorectal	Testarea sângelui ocult în fecale	50-75 de ani	În fiecare an	100, 110
	Sigmoidoscopie	50-75 de ani	La fiecare 5 ani	
	Colonoscopie	50-75 de ani	La fiecare 10 ani	
Depresie	Întrebări de screening	Toți adulții	Periodic	
Diabet zaharat	Glicemia <i>à jeun</i>	Adulții cu hipertensiune	La fiecare 3 ani	417
Hepatita C	Anticorpii anti-VHC urmați de PCR de confirmare	Adulții născuți între 1945 și 1965	O dată	
HIV	Radioimuno-analiză sau test rapid pentru HIV urmat de test de confirmare	15-65 de ani	O dată	
Hiperlipidemie	Colesterol	Bărbații de peste 35 de ani	La fiecare 5 ani	291e
		Femeile de peste 45 de ani	La fiecare 5 ani	
Hipertensiune arterială	Tensiunea arterială	Toți adulții	Periodic	298
Violența partenerului intim	Întrebări de screening	Femeile aflate la vârsta fertilă	Necunoscută	
Obezitate	Indicele de masă corporală	Toți adulții	Necunoscută	
Osteoporoză	DEXA	Femeile >65 de ani sau >60 de ani cu factori de risc	Necunoscută	425

Abrevieri: DEXA, absorbtimetria cu energie duală cu raze X; VHC, virusul hepatic C; HPV, virusul papiloma uman; PCR, reacția de polimerizare în lanț.

Sursa: adaptat după U.S. Preventive Services Task Force 2013. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/adultrec.htm>.

cat în 2011, în timp ce USPSTF nu a analizat screeningul cancerului pulmonar până în 2014.

Pentru multe teste de screening și intervenții preventive, balanța beneficiilor și a riscurilor poate fi incertă pentru populația cu risc mediu, dar favorabilă pentru indivizii cu risc mai crescut de boală. Chiar dacă vârsta este cel mai folosit factor de risc pentru determinarea recomandărilor de screening și de prevenție, USPSTF propune, de asemenea, câteva teste de screening în populațiile cu alți factori de risc pentru boală (de exemplu, sifilis). În plus, prezența unui risc crescut de boală susține frecvent inițierea screeningului la o vârstă mai mică decât cea recomandată pentru populația cu risc mediu. De exemplu, când există un istoric familial semnificativ de cancer de sân sau de colon, este prudent să inițiem screeningul

cu 10 ani înainte de vârsta la care cel mai tânăr membru al familiei a fost diagnosticat cu cancer.

Deși consișământul informat este important din punctul de vedere al tuturor aspectelor medicale, luarea deciziei împreună poate fi o abordare foarte importantă în cazul deciziilor privind serviciile preventive, când raportul beneficiu/risc este incert pentru o anumită populație. De exemplu, multe grupuri de experți, inclusiv USPSTF, recomandă o discuție individualizată în legătură cu screeningul cancerului de prostată, deoarece procesul decizional este complex și se bazează foarte mult pe aspecte personale. Anumiți bărbați pot refuza screeningul, în timp ce alții vor fi mai înclinați să accepte riscurile unei strategii de detectare precoce. Analizele recente sugerează că în cazul multor bărbați e mai bine să nu fie supuși screeningului cancerului de prostată, deoarece observarea atentă a fost strategia preferată

TABELUL 4-5 INTERVENȚIILE PREVENTIVE RECOMANDATE PENTRU ADULȚII CU RISC MEDIU

Intervenția	Boala	Populația	Frecvența	Capitolul
Imunizarea adultului				148, 149
Tetanos-difterie		>18 ani	La fiecare 10 ani	
Varicelă		Doar cei susceptibili, >18 ani	Două doze	
Rujeolă-oreion-rubeolă		Femeile, la vârsta fertilă	O doză	
Pneumococ		>65 de ani	O doză	
Gripă		>50 de ani	Anual	
Virusul papiloma uman		Băieții de peste 21 de ani	Dacă nu s-a făcut anterior	
		Fetele de peste 26 de ani		
Herpes-zoster		>60	O singură dată	
Chimioprofilaxie				
Aspirină	Boală cardiovasculară	Bărbații de 45-79 de ani Femeile de 55-79 de ani		
Acid folic	Defectele tubului neural la copii	Femeile care planifică sau sunt apte pentru o sarcină		
Tamoxifen/raloxifen	Cancer de sân	Femeile cu risc crescut de cancer de sân		
Vitamina D	Fracturi/căderi	>65 de ani cu risc crescut de căderi		

când au fost luați în considerare anii de viață ajustați în funcție de calitatea vieții. Un alt exemplu de proces decizional comun implică alegerea tehnicilor de screening pentru cancerul de colon (Cap. 100). În studiile controlate, folosirea THOS anual reduce decesele din cauza cancerului de colon cu 15-30%. Sigmoidoscopia flexibilă reduce decesele cauzate de cancerul de colon cu până la 60%. Colonoscopia oferă același beneficiu sau unul mai mare decât sigmoidoscopia flexibilă, dar folosirea ei implică costuri și riscuri suplimentare. Aceste proceduri de screening nu au fost comparate direct în aceeași populație, dar costul estimat pentru societate este similar: 10 000-25 000 de dolari *per an* de viață salvat. Așadar, chiar dacă unii pacienți pot prefera ușurința pregătirii, durata mai mică și riscul mai scăzut al sigmoidoscopiei flexibile, alții pot prefera sedarea și acuratețea colonoscopiei.

CONSILIEREA PRIVIND COMPORTAMENTELE SĂNĂTOASE

Când luăm în considerare impactul serviciilor preventive, este important să recunoaștem că fumatul și consumul de alcool, dieta și exercițiile fizice reprezintă majoritatea factorilor care influențează decesele care pot fi prevenite din țările dezvoltate. Poate că cea mai mare măsură preventivă de îngrijire a sănătății este de a ajuta pacienții să renunțe la fumat (Cap. 470). Însă eforturile din aceste domenii implică frecvent schimbări de comportament (de exemplu, pierderea în greutate, activitatea fizică, folosirea de centuri de siguranță) sau gestionarea comportamentelor de dependență (de exemplu, consumul de tutun și de alcool) care sunt adesea recalcitrante la intervenții. Chiar dacă acestea sunt probleme provocatoare, dovezile susțin puternic rolul consilierii de către personalul din domeniul medical (Tabelul 4-6) în efectuarea modificării sănătoase a comportamentului. Campaniile educaționale, schimbările politicilor publice și intervențiile de la nivelul comunității s-au dovedit, de asemenea, părți importante ale unei strategii eficiente pentru abordarea acestor factori în anumite situații. Chiar dacă USPSTF a găsit dovezi concludente pentru a recomanda un set relativ mic de activități de consiliere, consilierea în domenii precum activitatea fizică și prevenirea leziunilor (inclusiv purtarea centurilor de siguranță și a căștilor pentru bicicliști și motocicliști) a devenit o parte obișnuită din practica asistenței primare.

IMPLEMENTAREA SCREENINGULUI ȘI A PREVENȚIEI BOLILOR

Implementarea strategiilor de screening și de prevenție a bolilor în practică este dificilă. Există câteva tehnici care pot ajuta medicii în furnizarea acestor servicii. Un dosar electronic de sănătate configurat adecvat poate furniza sisteme de reamintire care îi ajută pe medici să urmărească și să descopere recomandările. Unele sisteme le permit pacienților accesul sigur la dosarul lor medical, furnizând mijloace suplimentare pentru

TABELUL 4-6 CONSILIEREA PREVENTIVĂ RECOMANDATĂ DE USPSTF

Subiectul	Capitolul de referință
Consumul de alcool și de droguri	467, 468e
Consilierea genetică pentru testarea BRCA1/2 în rândul femeilor cu risc crescut de mutații nocive	
Nutriția și dieta	
Infecțiile cu transmitere sexuală	163, 226
Expunerea la soare	75
Consumul de tutun	470

a îmbunătăți aderența la screeningul obișnuit. Sistemele care furnizează asistenților medicali și altor tipuri de personal medical recomandările uzuale sunt eficiente pentru prevenția fumatului și pentru imunizări. Agenția pentru Cercetare și Calitate în Domeniul Sănătății și Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor au dezvoltat scheme tehnologice și instrumente electronice ca parte a programului lor „Pune Prevenția în Practică” (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/tools.htm>). Multe dintre aceste instrumente folosesc categoriile de vârstă pentru a ajuta implementarea ghidurilor. Recomandările specifice vârstei pentru screening și consiliere sunt listate în Tabelul 4-7.

Mulți pacienți merg la consultație pentru îngrijirea continuă a bolii cronice, iar această vizită la medic furnizează oportunitatea de a include o „măsură de prevenție” pentru alte probleme de sănătate. De exemplu, unei paciente examinate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau a diabetului zaharat i se poate include un screening pentru cancerul de sân într-o consultație și o discuție despre screeningul pentru cancerul de colon la următoarea vizită. Alți pacienți pot răspunde mai bine unei vizite clar definite care să abordeze toate intervențiile de screening și de prevenție relevante. Din cauza vârstei sau a patologiilor asociate, în cazul anumitor pacienți poate fi indicat să fie abandonate anumite activități de screening și de prevenție, chiar dacă există mai puține date despre momentul potrivit în care să se renunțe la aceste intervenții. Pentru multe teste de screening, beneficiul screeningului nu este obținut până la 5-10 ani de urmărire, iar în general există puține date care să susțină continuarea screeningului pentru majoritatea bolilor la vârste de peste 75 de ani. În plus, pentru pacienții cu boli avansate și cu speranță de viață limitată, există un beneficiu considerabil în mutarea atenției de la procedurile de screening la afecțiunile și intervențiile cu o probabilitate mai mare de a influența calitatea și durata vieții.

TABELUL 4-7 CAUZELE DE MORTALITATE SPECIFICE VÂRSTEI ȘI OPȚIUNILE PREVENTIVE CORESPONDENTE

Grupa de vârstă	Cauzele principale de mortalitate specifice vârstei	Intervențiile de screening preventive de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
15-24 de ani	<ol style="list-style-type: none"> Accident Omucidere Sinucidere Malignitate Boală cardiacă 	<ul style="list-style-type: none"> Consilierea cu privire la folosirea în mod obișnuit a centurii de siguranță, a căștilor de bicicletă/motocicletă/ATV (1) Consilierea privind dieta și activitatea fizică (5) Discuția despre pericolele cauzate de consumul de alcool în timpul condusului, al înotului, al plimbării cu barca (1) Evaluarea și actualizarea situației vaccinării (tetanos, difterie, hepatită B, rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă, meningită, HPV) Întrebări legate de folosirea și/sau de posesia de arme (2, 3) Evaluarea istoricului de abuz de substanțe, inclusiv de alcool (2, 3) Screening pentru violența domestică (2, 3) Screening pentru depresie și/sau pentru ideea de sinucidere/omucidere (2, 3) Testul Papanicolaou pentru screeningul cancerului de col uterin după vârsta de 21 de ani (4) Luarea în discuție a autoexaminării pielii, a sânilor și a testiculelor (4) Recomandarea evitării radiației UV și a utilizării cremelor cu ecran de protecție solar (4) Măsurarea tensiunii arteriale, a înălțimii, a greutății corporale și indicelui de masă corporală (5) Discuția despre riscurile pentru sănătate ale consumului de tutun, cu accent pe problemele estetice și economice, pentru a îmbunătăți ratele de renunțare în rândul fumătorilor tineri (4, 5) Screening pentru clamidioză și gonoree și consiliere contraceptivă pentru femeile active sexual, discuția despre prevenția bolilor cu transmitere sexuală Testarea pentru hepatita B și sifilis dacă există un comportament cu risc crescut sau orice alt istoric de boală cu transmitere sexuală Testarea pentru HIV Vaccinarea antigripală anuală continuă

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 4-7 CAUZELE DE MORTALITATE SPECIFICE VÂRSTEI ȘI OPȚIUNILE PREVENTIVE CORESPONDENTE (CONTINUARE)

Grupa de vârstă	Cauzele principale de mortalitate specifice vârstei	Intervențiile de screening preventive de luat în considerare pentru fiecare populație specifică
25-44 de ani	<ol style="list-style-type: none"> Accidente Malignitate Boală cardiacă Sinucidere Omucidere HIV 	<p><i>La fel ca cele listate mai sus, plus următoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Discuția despre statutul de fumător, încurajarea renunțării la fumat la fiecare vizită (2, 3) Obținerea istoricului familial detaliat de malignități și includerea timpurie în programul de screening/prevenție dacă pacientul are un risc semnificativ crescut (2) Evaluarea tuturor factorilor de risc cardiac (inclusiv screeningul pentru diabet zaharat și hiperlipidemie) și luarea în considerare a prevenției primare cu aspirină pentru pacienții cu riscul de accident vascular la 5 ani >3% (3) Evaluarea abuzului cronic de alcool, a factorilor de risc pentru hepatita virală sau a altor riscuri pentru dezvoltarea bolii hepatice cronice Luarea în considerare a screeningului individualizat pentru cancer de sân prin mamografie la vârsta de 40 de ani (2)
45-64 de ani	<ol style="list-style-type: none"> Malignitate Boală cardiacă Accident Diabet zaharat Boală cerebrovasculară Boala cronică a căilor respiratorii inferioare Hepatită cronică și ciroză Sinucidere 	<ul style="list-style-type: none"> Luarea în considerare a screeningului pentru cancer de prostată cu PSA și examen prin tușeu rectal anual la vârsta de 50 de ani (sau posibil mai devreme în cazul afroamericanilor sau al pacienților cu istoric familial) (1) Începerea screeningului pentru cancer colorectal la vârsta de 50 de ani prin testarea pentru hemoragia ocultă în fecale, sigmoidoscopie flexibilă sau colonoscopie (1) Reevaluarea și actualizarea situației vaccinării la vârsta de 50 de ani și vaccinarea tuturor fumătorilor împotriva <i>S. pneumoniae</i> la vârsta de 50 de ani (6) Luarea în considerare a screeningului pentru boală coronariană la pacienții cu risc crescut (2, 5) Luarea în considerare a screeningului pentru hepatita C la adulții născuți între 1945 și 1965 (7) Vaccinarea împotriva virusului varicella-zoster la vârsta de 60 de ani Începerea screeningului prin mamografie de la vârsta de 50 de ani
≥65 de ani	<ol style="list-style-type: none"> Boala cardiacă Malignitatea Boala cerebrovasculară Boala cronică a căilor respiratorii inferioare Boala Alzheimer Gripă și pneumonie Diabet zaharat Boală renală Accidente Septicemie 	<p><i>La fel ca cele listate mai sus, plus următoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Discuția despre statutul de fumător, încurajarea renunțării la fumat la fiecare vizită (1, 2, 3, 4) Ecografie o singură dată pentru AAA la bărbații de 65-75 de ani care au fost fumători vreodată Luarea în considerare a testării funcționale pulmonare pentru toți fumătorii cu istoric lung, pentru a evalua dezvoltarea bolii pulmonare obstructive cronice (4, 6) Screeningul tuturor femeilor la postmenopauză (și al tuturor bărbaților cu factori de risc) pentru osteoporoză Continuarea vaccinării antigripale anuale și vaccinarea împotriva <i>S. pneumoniae</i> la vârsta de 65 de ani (4, 6) Screeningul pentru demență și depresie (5) Screeningul pentru probleme vizuale și auditive, de siguranță a locuinței și pentru abuzul vârstnicilor (9)

Notă: Numerele din paranteze se referă la zonele de risc din coloana mortalității influențate de intervenția specificată.

Abreviații: AAA, anevrism al aortei abdominale; ATV, vehicul pentru orice tip de teren; HPV, virusul papiloma uman; PSA, antigenul specific prostatei; UV, ultraviolete.

5 Principiile farmacologiei clinice

Dan M. Roden

Medicamentele sunt elementul fundamental al terapiei moderne. Totuși, în rândul medicilor și în comunitatea laică, este bine recunoscut faptul că rezultatele terapiei medicamentoase variază mult între indivizi. Deși această variabilitate a fost percepută ca un atribut impredictibil, și deci inevitabil, al terapiei medicamentoase, nu este cazul. Scopul acestui capitol este de a descrie principiile farmacologiei clinice care pot fi folosite pentru uzul în siguranță și optim al medicamentelor disponibile și nou-descoperite.

Medicamentele interacționează cu molecule-țintă specifice, producând efectele lor benefice și adverse. Lanțul evenimentelor dintre administrarea unui medicament și producerea acestor efecte în organism poate fi divizat în două componente, ambele contribuind la variabilitatea acțiunilor medicamentului. Prima componentă cuprinde procesele care determină furnizarea medicamentului la (și îndepărtarea lui de la) țintele moleculare. Descrierea rezultantă a relației dintre concentrația medicamentului și timpul de acțiune este denumită *farmacocinetică*. A doua componentă a variabilității acțiunii medicamentului cuprinde procesele care determină această variabilitate în ciuda livrării echivalente a medicamentului la locu-

rilor de acțiune ale acestuia. Această descriere a relației dintre concentrația medicamentului și efectul său este denumită *farmacodinamică*. Așa cum se va discuta în cele ce urmează, variabilitatea farmacodinamică poate apărea ca rezultat al variabilității funcționării moleculei-țintă în sine sau al variabilității în contextul biologic larg în care se produce interacțiunea dintre medicament și țintă pentru a obține efectele medicamentului.

Două obiective importante ale disciplinei farmacologiei clinice sunt (1) de a furniza o descriere a condițiilor în care acțiunile medicamentelor variază în rândul subiecților umani și (2) de a determina mecanismele de la baza variabilității, cu scopul de a îmbunătăți terapia cu medicamentele disponibile, precum și de a viza noi mecanisme ale medicamentelor care pot fi eficiente în tratamentul bolilor umane. Primii pași în această disciplină au fost descrierile empirice ale influenței bolii asupra acțiunilor medicamentoase și ale indivizilor sau ale familiilor cu sensibilități neobișnuite la efectele adverse ale medicamentelor. Aceste constatări descriptive importante sunt înlocuite, în prezent, de înțelegerea mecanismelor moleculare care stau la baza variabilității acțiunii medicamentelor. Așadar, efectele bolii, administrarea concomitentă a mai multor medicamente sau factorii familiali implicați în modularea acțiunii medicamentului pot fi reinterpretate acum ca variabilitate în exprimarea sau în funcționarea genelor specifice ale căror produse determină farmacocinetica și farmacodinamica. Totuși, adesea interacțiunea personală a pacientului cu medicul sau cu alt furnizor de servicii medicale identifică mai întâi variabilitatea neobișnuită

timpul șofatului. Hipofuncția vestibulară bilaterală poate fi (1) idiopatică și progresivă, (2) parte a unei afecțiuni neurodegenerative sau (3) iatrogenă, cauzată de medicația ototoxică (cel mai frecvent gentamicina sau alte antibiotice aminoglicozide). Alte cauze includ schwannomul vestibular bilateral (neurofibromatoza de tip 2), bolile autoimune, sideroza superficială, infecțiile sau tumorile meningiene. Poate să apară și la pacienții cu polineuropatie periferică; la aceștia, la dezechilibru pot să contribuie atât pierderea vestibulară, cât și afectarea propriocepției, rezultând vestibulopatie bilaterală.

Constatările la examinare includ diminuarea *acuității vizuale dinamice* (vezi mai sus) din cauza pierderii vederii stabile atunci când capul este în mișcare, răspunsuri anormale la impulsul capului în ambele direcții și semnul Romberg pozitiv. Răspunsurile la testarea calorică sunt reduse. Pacienții cu hipofuncție vestibulară bilaterală trebuie îndrumați către terapie de reabilitare vestibulară. Medicația supresoare vestibulară nu trebuie folosită, întrucât va intensifica dezechilibrul. Evaluarea de către un neurolog este importantă nu doar pentru a confirma diagnosticul, ci și pentru a evalua orice alte anomalii neurologice asociate care ar putea clarifica etiologia.

AFECȚIUNILE VESTIBULARE CENTRALE

Leziunile centrale care cauzează în mod normal vertij implică, de obicei, căile vestibulare din trunchiul cerebral și/sau din cerebel. Acestea pot apărea în urma unor leziuni discrete, precum accidentul vascular cerebral ischemic sau hemoragic (Cap. 446), demielinizarea (Cap. 458) sau tumorile (Cap. 118), ori a unor afecțiuni neurodegenerative care implică vestibulocerebelul (Cap. 448). Degenerarea cerebeloasă subacută poate fi cauzată de procese imune, inclusiv paraneoplazice. Tabelul 28-1 evidențiază caracteristicile importante ale anamnezei și ale examinării care ajută la identificarea afecțiunilor vestibulare centrale. Vertijul central acut este o urgență medicală, întrucât poate fi vorba despre un AVC ischemic sau hemoragic potențial letal. Tuturor pacienților suspecți de disfuncție vestibulară centrală trebuie să li se efectueze IRM cerebrală, iar pacientul trebuie trimis pentru evaluare neurologică completă.

AMEȚEALA PSIHOSOMATICĂ/VERTIJUL

Factorii psihologici joacă un rol important în amețeala cronică. În primul rând, amețeala poate fi o manifestare somatică a unei afecțiuni psihiatrice, precum depresia majoră, anxietatea sau tulburarea de anxietate (Cap. 456e). În al doilea rând, pacienții pot dezvolta anxietate sau simptome vegetative ca o consecință sau ca o comorbiditate a unei afecțiuni vestibulare independente. O formă particulară a acesteia a fost denumită *vertijul postural fobic*, *vertijul psihofiziologic* sau *amețeala subiectivă cronică*. Acești pacienți au o senzație cronică (de ordinul lunilor sau mai mult) de amețeală și de dezechilibru, o sensibilitate crescută a propriei mișcări și a mișcării vizuale (de exemplu, filme), și o intensificare particulară a simptomelor la mișcarea prin medii vizuale complexe, precum supermarketuri (vertij vizual). Deși poate exista un istoric de afecțiune vestibulară acută (de exemplu, nevrita vestibulară), examinarea neuro-otologică și testarea vestibulară sunt normale sau indică un deficit vestibular compensat și faptul că amețeala subiectivă în curs nu poate fi explicată printr-o afecțiune vestibulară primară. Tulburările de anxietate sunt comune mai ales la pacienții cu amețeală cronică și contribuie substanțial la morbiditate. Prin urmare, tratamentul cu medicație anxiolitică [inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)] și terapia cognitiv-comportamentală pot fi de ajutor. Terapia de reabilitare vestibulară este și ea benefică uneori. Medicația supresoare vestibulară în general trebuie evitată. Această afecțiune trebuie suspectată când pacienții afirmă: „Amețeala mea este atât de rea încât îmi este frică să ies din casă” (agorafobie).

TRATAMENT VERTIJUL

Tabelul 28-2 oferă o listă cu medicațiile folosite uzual pentru suprimarea vertijului. Așa cum s-a amintit, aceste medicamente trebuie rezervate pentru controlul pe termen scurt al vertijului activ, de exemplu, în primele câteva zile ale unei nevrite vestibulare acute, sau în cazul atacurilor bolii Ménière. Sunt mai puțin utile în amețeala cronică și, cum s-a menționat anterior, pot împiedica compensarea centrală. O excepție este aceea că benzodiazepinele pot atenua amețeala psihosomatică și anxietatea asociată, deși ISRS sunt preferabile, în general, în cazul acestor pacienți.

TABELUL 28-2 TRATAMENTUL VERTIJULUI

Agentul ^a	Doza ^b
Antihistaminice	
Meclizină	25-50 mg de 3 ori pe zi
Dimenhidrinat	50 mg de 1-2 ori pe zi
Prometazină	25 mg de 2-3 ori pe zi (poate fi administrat și rectal sau i.m.)
Benzodiazepine	
Diazepam	2,5 mg de 1-3 ori pe zi
Clonazepam	0,25 mg de 1-3 ori pe zi
Anticolinergice	
Scopolamină transdermic ^c	Plasture
Terapie fizică	
Manevre de re poziționare ^d	
Reabilitare vestibulară	
Altele	
Diuretice și/sau dietă hiposodată (1 000 mg/zi) ^e	
Medicamente antimigrenoase ^f	
Metilprednisolon ^g	100 mg zilnic în zilele 1-3; 80 mg zilnic în zilele 4-6; 60 mg zilnic în zilele 7-9; 40 mg zilnic în zilele 10-12; 20 mg zilnic în zilele 13-15; 10 mg zilnic în zilele 16-18, 20, 22.
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei ^h	

^aToate medicamentele listate sunt aprobate de FDA, dar multe dintre ele nu sunt aprobate pentru tratamentul vertijului. ^bDoza orală uzuală de start (în cazul în care nu se indică altceva) la adulți; se poate ajunge la o doză mai crescută de întreținere prin creștere graduală. ^cDoar pentru răul de mișcare. ^dPentru vertijul paroxistic pozițional benign. ^ePentru boala Ménière. ^fPentru migrena vestibulară. ^gPentru nevrita vestibulară acută (început în primele trei zile de la debut). ^hPentru vertijul psihosomatic.

Terapia de reabilitare vestibulară promovează procesele de adaptare centrală care compensează pierderea vestibulară și, de asemenea, poate ajuta la obișnuirea cu sensibilitatea la mișcare și cu alte simptome ale amețelii psihosomatice. Abordarea generală este folosirea unei serii gradate de exerciții care provoacă progresiv stabilizarea privirii și echilibrul.

29

Oboseala

Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

Oboseala este unul dintre cele mai frecvente simptome din medicina clinică. Este o manifestare remarcabilă a mai multor sindroame sisteme, neurologice și psihiatrice, deși la o minoritate substanțială de pacienți nu va fi identificată cauza precisă. Oboseala se referă la trăirea umană inerent subiectivă a sfârșelii fizice și psihice, a lenevirii și a epuizării. În contextul medicinei clinice, oboseala este definită tipic și practic ca dificultatea inițierii sau a menținerii activității mentale ori fizice voluntare. Aproape toți cei care s-au îmbolnăvit vreodată de o infecție autolimitată au experimentat această simptomatologie aproape universală, iar oboseala ajunge la medic, de obicei, doar când fie are o cauză neclară, fie severitatea este disproporționată față de ceea ce se aștepta de la factorul declanșator asociat. *Oboseala* trebuie distinsă de *slăbiciunea musculară*, o reducere a forței neuromusculare (Cap. 30); majoritatea pacienților care se plâng de oboseală nu sunt cu adevărat slabi când le este testată forța musculară directă. Prin definiție, oboseala este distinctă și de *somnolență* și de *dispneea de efort*, deși pacienții pot folosi cuvântul oboseală pentru a descrie cele două simptome. Sarcina cu care se confruntă medicii când un pacient prezintă oboseală este să identifice cauza care stă la baza ei, dacă există, și să dezvolte o colaborare terapeutică

al cărei scop este să-i scutească pe pacienți de investigații diagnostice scumpe și inutile și să îi îndrume spre terapia eficientă.

EPIDEMIOLOGIE ȘI CONSIDERAȚII GLOBALE



Variabilitatea definițiilor oboselii și a instrumentelor de anchetă utilizate în diferite studii face dificilă obținerea unor cifre precise despre povara globală a oboselii. Prevalența punctuală a oboselii a fost de 6,7%, iar prevalența pe parcursul vieții a fost de 25% într-un studiu amplu efectuat de Institutul Național de Sănătate Mintală asupra populației generale din SUA. În clinicile de asistență primară din Europa și din SUA, între 10 și 25% dintre pacienți au acuzat simptome de oboseală prelungită (prezentă timp de peste o lună) sau cronică (prezentă de peste 6 luni), dar oboseala a fost motivul principal pentru prezentarea la medic doar în cazul unei minorități de pacienți. Într-o anchetă comunitară a femeilor din India, 12% au raportat oboseală cronică. În schimb, prevalența sindromului de oboseală cronică, așa cum este definit de Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din SUA, este scăzută (Cap. 446e).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Bolile psihiatrice Oboseala este o manifestare somatică comună a multor sindroame psihiatrice majore, incluzând depresia, anxietatea și tulburările somatoforme. Simptomele psihiatrice sunt raportate la mai mult de trei sferturi dintre pacienții cu oboseală cronică inexplicabilă. Chiar și la pacienții cu sindroame sistemice sau neurologice în care oboseala este recunoscută independent ca o manifestare a bolii, simptomatologia sau boala psihiatrică simultană pot fi în continuare o sursă importantă de interacțiune.

Bolile neurologice Pacienții care se plâng de oboseală spun adesea că se simt slabi, dar, după examinarea atentă, slăbiciunea musculară obiectivă este vizibilă rareori. Dacă se constată, slăbiciunea musculară trebuie localizată apoi la nivelul sistemului nervos central, al sistemului nervos periferic, al joncțiunii neuromusculare sau al mușchiului și trebuie efectuate investigațiile de urmărire corespunzătoare (Cap. 30). *Fatigabilitatea* forței musculare este o manifestare cardinală a unor tulburări neuromusculare precum miastenia gravis și poate fi distinsă de oboseală prin găsirea diminuării evidente clinic a cantității de forță pe care un mușchi o generează după contracția repetată (Cap. 461). Oboseala este unul dintre cele mai frecvente și mai plicticoase simptome raportate în scleroza multiplă (SM) (Cap. 458), care afectează aproape 90% dintre pacienți; oboseala din SM poate persista între crize și nu se corelează neapărat cu activitatea bolii identificată la examinarea prin rezonanță magnetică (IRM). Oboseala este identificată din ce în ce mai mult și ca o caracteristică dificilă a multor alte boli neurodegenerative, incluzând boala Parkinson, disautonomiile centrale și scleroza laterală amiotrofică. Oboseala post-AVC ischemic este o entitate bine descrisă, dar puțin înțeleasă, cu o prevalență foarte variată. Oboseala episodică poate fi un simptom premonitor al migrenei. Ea este, de asemenea, un rezultat frecvent al traumatismului cranio-cerebral, apărând adesea în asociere cu depresia și cu tulburările de somn.

Tulburările de somn Apneea obstructivă în somn este o cauză importantă a somnolenței diurne excesive asociată cu oboseala și ar trebui investigată prin polisomnografie peste noapte, în special la cei cu sforăit accentuat, cu obezitate sau cu alți predictori ai apneei obstructive în somn (Cap. 319). Nu se știe dacă privarea cumulată de somn, comună în societatea modernă, contribuie la oboseala evidentă din punct de vedere clinic (Cap. 38).

Tulburările endocrine Oboseala, uneori în asociere cu slăbiciunea musculară adevărată, poate fi un simptom care anunță hipotiroidia, în special în contextul pierderii părului, al xerodermiei, al intoleranței la frig, al constipației și al creșterii ponderale. Oboseala asociată cu intoleranța la căldură, cu transpirația și cu palpațiile este tipică hipertiroidiei. Insuficiența suprarenaliană se poate manifesta, de asemenea, cu oboseală inexplicabilă ca simptom primar sau remarcabil, adesea asociată cu anorexie, scădere ponderală, greață, mialgii și artralгии; hiponatremia și hiperpotasemia pot fi prezente la momentul diagnosticării. Hipercalcemia ușoară poate provoca oboseală, care poate fi relativ vagă, în timp ce hipercalcemia severă poate duce la letargie, stupor și comă. Atât hipoglicemia, cât și hiperglicemia pot determina letargie, adesea în

asociere cu confuzie; diabetul zaharat cronic, în special DZ de tip 1, este, de asemenea, asociat cu oboseala, independent de glicemie. Oboseala poate însoți și boala Cushing, hipoadosteronismul și hipogonadismul.

Bolile hepatice și renale Atât insuficiența hepatică cronică, cât și boala renală cronică pot provoca oboseală. Peste 80% dintre pacienții hemodializați se plâng de oboseală, ceea ce o face să fie unul dintre cele mai frecvente simptome raportate de pacienții cu boală renală cronică.

Obezitatea Obezitatea este asociată cu oboseala și cu somnolența, independent de prezența apneei obstructive în somn. Pacienții obezi care suportă o intervenție chirurgicală bariatrică experimentează ameliorarea somnolenței diurne mai devreme decât ar fi de așteptat dacă ea ar fi fost doar rezultatul pierderii în greutate și al rezoluției apneei în somn. O serie de alți factori comuni la pacienții obezi probabil contribuie de asemenea, inclusiv depresia, inactivitatea fizică și diabetul.

Malnutriția Deși oboseala poate fi o caracteristică a manifestării malnutriției, și starea de nutriție poate fi o comorbiditate importantă și contribuie la oboseală în cazul altor boli cronice, inclusiv în oboseala asociată cu cancerul.

Infecțiile Infecțiile, atât acute, cât și cronice, duc, în general, la oboseală ca parte a sindromului infecțios mai larg. Evaluarea unei infecții nediate diagnosticate drept cauza oboselii inexplicabile, și în special a oboselii prelungite sau cronice, ar trebui să fie ghidată de istoric, de examenul fizic și de factorii de risc infecțioși, acordând o atenție deosebită riscului de tuberculoză, de HIV, de hepatite cronice B și C, de endocardită. Mononucleoza infecțioasă poate cauza oboseală prelungită care persistă săptămâni sau luni după boala acută, însă infecția cu virusul Epstein-Barr este doar foarte rar cauza oboselii cronice inexplicabile.

Medicamentele Multe medicamente, consumul de droguri și sevrul la droguri și consumul cronic de alcool pot duce la oboseală. Medicamentele care mai probabil sunt cauza în acest context includ antidepresivele, antipsihoticele, anxioliticele, opioidele, agenții antispaștici, agenții anticonvulsivanti și beta-blocantele.

Afecțiunile cardiovasculare și pulmonare Oboseala este unul dintre cele mai solicitante simptome ale pacientului raportate în insuficiența cardiacă congestivă și în boala pulmonară obstructivă cronică și afectează negativ calitatea vieții.

Malignitatea Oboseala, în special în asociere cu scăderea ponderală neintenționată inexplicabilă, poate fi un semn de afecțiune malignă ocultă, dar aceasta este identificată rareori drept cauzală la pacienții cu oboseală cronică inexplicabilă în absența altor semne sau simptome semnalate. Fatigabilitatea asociată cancerului este experimentată de 40% dintre pacienți la momentul diagnosticării și de peste 80% dintre pacienți mai târziu în cursul bolii.

Hematologie Anemia cronică sau progresivă se poate prezenta cu oboseală, uneori în asociere cu tahicardie de efort și cu dispnee. Anemia poate contribui la oboseală în cazul bolii cronice. De asemenea, valoarea scăzută a feritinei serice în absența anemiei poate provoca oboseală, reversibilă la substituția fierului.

Afecțiunile sistemice inflamatoare/reumatologice Oboseala este o acuză importantă în numeroase afecțiuni inflamatoare cronice, inclusiv în lupusul eritematos sistemic, polimialgia reumatică, artrita reumatoidă, boala inflamatoare intestinală, vasculita asociată cu anticorpii anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA), sarcoidoza și sindromul Sjögren, dar, de obicei, nu este un simptom izolat.

Sarcina Oboseala este foarte frecvent raportată de femei în toate etapele sarcinii și postpartum.

Tulburări de cauză neclară Sindromul de oboseală cronică (Cap. 446e) și fibromialgia (Cap. 396) încorporează oboseala cronică, ca parte a definiției sindromului, atunci când este prezentă în asociere cu o serie de alte criterii de includere și de excludere, așa cum sunt discutate în detaliu în capitolele destinate lor. Fiziopatologia fiecăreia este necunoscută. Oboseala cronică idiopatică este folosită pentru a descrie sindromul de oboseală cronică inexplicabilă, în absența caracteristicilor clinice suplimentare suficiente ca să indice criteriile diagnostice pentru sindromul de oboseală cronică.

ABORDAREA PACIENTULUI: Oboseala

Pentru a putea defini și evalua sindromul, pentru a determina dacă „oboseala” este denumirea potrivită, dacă simptomele sunt acute sau cronice și dacă oboseala este în primul rând mentală, fizică sau combinată, cu scopul de a ghida evaluarea și tratamentul ulterior, este esențială anamneza detaliată, concentrată pe calitatea, tiparul, evoluția în timp, simptomele asociate și factorii de atenuare ai oboselii. Evaluarea sistemelor trebuie să încerce să distingă oboseala de somnolența diurnă excesivă, de dispneea de efort, de intoleranța la efort și de slăbiciunea musculară. Prezența febrei, a frisoanelor, a transpirației nocturne sau scăderea în greutate ar trebui să ridice suspiciunea de infecție sau de neoplazie ocultă. Este obligatorie trecerea în revistă atentă a medicamentelor pe bază de prescripție, a celor fără rețetă, a celor pe bază de plante medicinale, a drogurilor recreaționale și a consumului de alcool. Trebuie investigate circumstanțele din preajma debutului simptomelor și factorii declanșatori. Istoricul social este foarte important, cu atenția acordată stresului muncii și orelor petrecute la serviciu, rețelei de suport social și problemelor din familie, incluzând cercetarea violenței din partea partenerului intim. Trebuie puse întrebări și despre obiceiurile de somn și despre igiena somnului. Efectul oboselii asupra funcționării zilnice este important pentru înțelegerea experienței pacientului și pentru evaluare, recuperare și succesul tratamentului.

Examenul obiectiv al pacienților care se confruntă cu oboseala este ghidat de anamneză și de diagnosticul diferențial. Trebuie efectuată examinarea detaliată a stării mentale, acordându-se o atenție deosebită simptomelor de depresie și de anxietate. Este necesară examinarea neurologică precisă pentru a determina dacă este prezentă slăbiciunea musculară obiectivă. Acesta este, de obicei, un exercițiu simplu, deși, ocazional, pacienții cu oboseală au dificultăți în a susține efortul de a opune rezistență și, uneori, afirmă că generarea puterii depline necesită un efort mental substanțial. În cadrul testelor de confruntare, sunt capabili să genereze putere deplină doar o scurtă perioadă, înainte de a ceda brusc în fața examinătorului. Acest tip de slăbiciune este denumită deseori și slăbiciune cu cedare (colaps după contracția inițială bună) și poate să fie sau să nu fie asociată cu durerea. Acest lucru este în contrast cu slăbiciunea cauzată de leziunile din tracturile motorii sau din unitatea motorie inferioară, în care rezistența pacientului poate fi depășită într-o manieră lină și constantă, iar puterea maximă nu poate fi generată niciodată. Ocazional, pacientul poate prezenta slăbiciune cu fatigabilitate, în care puterea sa este deplină când este testată prima dată, însă slăbește la evaluarea repetată fără o perioadă de odihnă. Slăbiciunea cu fatigabilitate, care indică, de obicei, o problemă a transmiterii neuromusculare, nu prezintă niciodată o slăbire bruscă, observată uneori la pacienții cu oboseală. Dacă prezența sau absența slăbiciunii musculare nu poate fi determinată prin examinarea fizică, un test auxiliar util poate fi electromiografia (EMG) cu studiul conducerii nervilor.

La examinarea fizică generală trebuie căutate semnele de boală cardio-pulmonară, de malignitate, de limfadenopatie, de organomegalie, de infecție, de insuficiență hepatică, de afecțiuni renale, de malnutriție, de anomalii endocrine și de boală a țesutului conjunctiv. Deși diagnosticul în urma examinării fizice generale poate fi relativ redus în contextul evaluării oboselii cronice inexplicabile, elucidând cauza în 2% dintre cazurile dintr-o analiză prospectivă, randamentul evaluării detaliate a stării neuropsihiatrice și mentale este probabil mult mai mare, dezvăluind o posibilă explicație a oboselii la până la 75-80% dintre pacienții din anumite serii. Mai mult decât atât, ritmul examinării fizice poate duce la o analiză aprofundată și sistematică a acuzelor pacientului și ajută la construirea unei alianțe terapeutice bazate pe încredere.

Analizele de laborator pot decela cauza oboselii cronice în doar aproximativ 5% dintre cazuri. Dincolo de câteva teste standard de screening, evaluarea de laborator ar trebui să fie ghidată de anamneză și de examenul obiectiv; testarea extensivă ar trebui evitată în cazul

urmăririi clinice frecvente, deoarece este mai probabil să ducă la rezultate fals pozitive care necesită apoi explicații și investigații inutile. O abordare rațională a screeningului include hemoleucograma (pentru anemie, infecție și malignitate), electroliții (inclusiv sodiu, potasiu și calciu), glucoza, funcția renală, funcția hepatică și funcția tiroidiană. De asemenea, pot fi luate în considerare și testele pentru depistarea HIV și pentru funcția suprarenalelor. Ghidurile publicate referitoare la sindromul de oboseală cronică recomandă și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) ca parte a evaluării mimării, dar, dacă valoarea nu este foarte mare, este puțin probabil ca o astfel de testare nespecifică, în absența altor caracteristici, să clarifice situația. Examinarea de rutină cu un test de anticorpi antinucleari (ANA) izolată nu este probabil informativă și este, de asemenea, frecvent pozitivă la titruri scăzute la adulții altfel sănătoși. Alte investigații suplimentare, cum ar fi scanările prin imagistică ale întregului corp, nu sunt indicate de obicei, deoarece, pe lângă inconvenientele, riscul posibil și cost, ele pot releva constatări incidentale fără legătură, care pot prelungi inutil diagnosticarea.

TRATAMENT OBOSEALA

Prima prioritate a tratamentului este de a trata afecțiunea sau afecțiunile subiacente ale oboselii, deoarece acesta poate fi curativ în anumite contexte și paliativ în altele. Din nefericire, în multe boli cronice, oboseala poate fi refractară la tratamentele tradiționale modificatoare ale bolii și în aceste cazuri este important să se evalueze și alți potențiali factori care contribuie, deoarece cauza poate fi multifactorială. Tratamentul antidepresiv (**Cap. 466**) poate fi util în oboseala cronică atunci când sunt prezente simptomele depresiei și poate fi cel mai eficient în contextul unei abordări multimodale. Totuși, la rândul lor, antidepresivele pot provoca oboseală și ar trebui întrerupte dacă nu sunt în mod clar eficiente. Terapia cognitiv-comportamentală s-a dovedit utilă în contextul sindromului de oboseală cronică, precum și al oboselii asociate cancerului. Kinetoterapia graduală, în care exercițiile fizice, de obicei mersul pe jos, sunt crescute treptat, cu atenție la frecvența cardiacă pentru a evita suprasolicitarea, s-a dovedit a îmbunătăți modest perioada de mers și indicatorii de oboseală autoraportată la pacienții din Marea Britanie cu sindrom de oboseală cronică, în studiul amplu randomizat controlat din 2011, PACE (*Pacing, graded Activity, and Cognitive behaviour therapy; a randomised Evaluation*). Psihostimulentele, precum amfetaminele, modafinilul și armodafinilul pot ajuta la stimularea vigilenței și a concentrării și pot reduce somnolența diurnă excesivă în anumite contexte clinice, care, la rândul lor, pot ajuta la ameliorarea simptomelor oboselii, însă doar la o mică parte dintre pacienți. Însă psihostimulentele s-au dovedit inutile în studiile randomizate pentru tratarea oboselii din cazul leziunilor cerebrale posttraumatice, al bolii Parkinson și al SM.

Dezvoltarea unei terapii mult mai eficiente a oboselii este împiedicată de cunoașterea limitată a bazei biologice a acestui simptom. Probele sugerează că citokinele proinflamatoare, precum interleukina 1 β și factorul de necroză tumorală α , ar putea media oboseala la unii pacienți; astfel, antagoniștii citokinelor reprezintă o posibilă viitoare abordare.

PROGNOSTIC

Este mai probabil decât oboseala cronică inexplicabilă ca oboseala acută, suficient de semnificativă pentru a necesita evaluarea medicală, să ne conducă la o cauză medicală, neurologică sau psihiatrică, identificabilă. Evaluarea oboselii cronice inexplicabile conduce cel mai frecvent la diagnosticarea unei afecțiuni psihiatrice sau rămâne chiar inexplicabilă. Identificarea unei etiologii anterioare nedignificate grave sau potențial fatale este rară în urmărirea longitudinală a pacienților cu oboseală cronică inexplicabilă. Rezoluția completă a oboselii cronice inexplicabile este neobișnuită, cel puțin pe termen scurt, dar abordările terapeutice multidisciplinare pot duce la ameliorări simptomatice care pot îmbunătăți substanțial calitatea vieții.

CARACTERISTICI CLINICE

Fibroza chistică (FC) este o exocrinopatie autozomal recesivă care afectează multiple țesuturi epiteliale. Produsul genetic responsabil de FC [regulatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică, *en. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)] funcționează ca un canal anionic în membranele plasmatiche apicale (luminale) ale celulelor epiteliale și reglează volumul și compoziția secreției exocrine. Înțelegerea din ce în ce mai complexă a geneticii moleculare a CFTR și a biochimiei proteinei membranare a facilitat descoperirea de medicamente pentru FC, câțiva agenți noi avansând către faza de testare clinică.

Manifestări respiratorii Morbiditatea și mortalitatea importante asociate cu FC sunt atribuite compromiterii respiratorii, caracterizată prin secreții pulmonare abundente, hipervâscoase și aderente, care obstruează căile respiratorii mici și mijlocii. Secrețiile căilor respiratorii în FC sunt extrem de dificil de îndepărtat și din sputa FC este cultivată în mod obișnuit o floră bacteriană complexă care include *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Pseudomonas aeruginosa* (printre alți agenți patogeni). Inflamația pulmonară puternică în contextul mucusului îngroșat și al infecției bacteriene cronice conduce la leziuni tisulare colaterale și agravează mai departe declinul respirator. Microorganismele precum *P. aeruginosa* prezintă un mod stereotip de patogeneză; evenimentul de colonizare precoce generează adesea infecția pulmonară pe tot parcursul vieții cu aceeași tulpină genetică. De-a lungul multor ani *P. aeruginosa* evoluează în plămâni cu FC, adoptând un fenotip mucoid (atribuit eliberării produsului exocelular alginat) care conferă avantaj selectiv pentru agentul patogen și prognostic nefavorabil pentru gazdă. Infecția cu alte organisme bacteriene cum ar fi *Burkholderia cepacia* indică de asemenea o perspectivă pulmonară mai puțin favorabilă. Strategiile de eradicare a organismelor precum *P. aeruginosa* precoce în cascada patogenică au avut succes și se consideră că îmbunătățesc semnificativ prognosticul dacă sunt susținute.

Manifestări pancreatice Denumirea completă a bolii, *fibroza chistică a pancreasului*, se referă la distrugerea tisulară profundă a pancreasului exocrin, cu cicatrizare fibrotică și/sau cu înlocuirea țesutului gras, cu proliferare chistică, pierderea țesutului acinar și eliminarea arhitecturii pancreatice normale. Ca și în plămân, secrețiile exocrine aderente obstruează ductele pancreatice și afectează producția și scurgerea enzimelor digestive spre duoden. Sechelele insuficienței pancreatice exocrine includ malabsorbția cronică, creșterea redusă, insuficiența de vitamine liposolubile, nivelurile crescute de tripsinogen seric imunoreactiv (un test diagnostic utilizat în screeningul nou-născuților) și pierderea din masa celulelor insulare pancreatice. Diabetul zaharat asociat cu FC este o manifestare la peste 30% dintre adulții cu boală și este probabil de natură multifactorială (atribuit distrugerii progresive a pancreasului endocrin, rezistenței la insulină din cauza hormonilor de stres și a altor factori).

Leziunile altor organe Ca și în plămâni și în pancreasul din FC, secrețiile groase și aderente compromit numeroase alte țesuturi exocrine. Obstrucția canalelor biliare intrahepatice și fibroza parenchimatosa sunt observate frecvent în probele anatomopatologice, cu ciroză multilobulară la 4-15% dintre pacienții cu fibroză chistică și insuficiență hepatică semnificativă ca o manifestare rezultantă în rândul adulților. Conținutul lumenului intestinal este dificil de excretat deseori, conducând la ileus meconial (o manifestare la aproximativ 10-20% dintre nou-născuții cu FC) sau la sindrom obstructiv intestinal distal la persoanele vârstnice. Bărbații prezintă în mod tipic involuția completă a canalelor deferente și infertilitate (în ciuda funcționării spermatogenezei), aproximativ 99% dintre cei cu FC fiind infertili. Etiologia acestui defect anatomic dramatic în sistemul urogenital masculin nu este înțeleasă, dar poate reprezenta o anomalie de dezvoltare secundară obstrucției secretorii a canalului deferent. Anomaliile secrețiilor tractului genital feminin probabil contribuie la o incidență crescută a infertilității printre femeile cu FC. Dovada radiografică de sinuzită apare la cei mai mulți pacienți cu FC și este asociată cu agenți patogeni asemănători cu cei recuperați din căile respiratorii inferioare, sugerând că sinusul poate servi drept rezervor pentru însămănțarea bacteriană.

PATOGENEZĂ

Regulatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR) CFTR este o proteină membranară integrală care funcționează ca un canal anionic epitelial. Molecula de aproximativ 1480 de aminoacizi codează un conduct pasiv pentru transportul de clor și de bicarbonat prin membranele plasmatiche ale țesuturilor epiteliale, cu direcția fluxului de ioni dependentă de forța motrice electrochimică. CFTR de tip poartă implică pendularea între o configurație deschisă și una închisă ce este sporită prin hidroliza adenozin-trifosfatului (ATP). Fluxul de anioni mediat de CFTR nu implică transportul activ împotriva gradientului de concentrație, dar utilizează energia furnizată de hidroliza ATP ca o caracteristică centrală a mecanochimiei canalului de ioni și a funcționării de tip poartă.

CFTR este situat în membranele plasmatiche apicale ale celulelor acinare și ale altor celule epiteliale în care reglează cantitatea și compoziția secreției glandelor exocrine. În numeroase epiteliu eliberarea de clor și de bicarbonat este urmată în mod pasiv de fluxul de apă, permițând mobilizarea și eliminarea produselor exocrine. De-a lungul mucoasei respiratorii, CFTR este necesar pentru a asigura o profunzime suficientă a stratului de lichid periciliar, permițând extensia ciliară normală și transportul mucociliar. Celulele căilor respiratorii cu deficit de CFTR prezintă puțin lichid periciliar, provocând colapsul ciliar și incapacitatea de a curăța mucusul acoperitor (**Video 313-1**). În glandele submucoase ale căilor respiratorii CFTR este puternic exprimat în acini și poate participa atât la formarea mucusului, cât și la extruziunea secreției glandulare pe suprafața căii respiratorii (**Fig. 313-1**). În alte glande exocrine caracterizate prin desființarea transportului mucusului (de exemplu, canalele și acinii pancreasului, canalele biliare, lumenul intestinal) au fost implicate mecanisme patologice similare. În aceste țesuturi se presupune că o forță motrice pentru secreția apicală de clor și/sau de bicarbonat promovează eliberarea mediată de CFTR de lichid și de electroliți în lumen, care conferă reologia adecvată a mucinelor și a altor produse exocrine. Insuficiența acestui mecanism perturbă hidratarea și transportul normal al secreției glandulare și este văzută în general ca o cauză probabilă a obstrucției ductale, cu leziune tisulară concomitentă.

Inflamația și remodelarea pulmonară Căile respiratorii în FC sunt caracterizate printr-un răspuns inflamator neutrofilic neîntrerupt, agresiv cu eliberarea de proteaze și de oxidanți care conduc la remodelarea căilor respiratorii și la bronșiectazii. Inflamația pulmonară intensă este în mare măsură determinată de infecția respiratorie cronică. Macrofagele rezidente în plămâni cu FC amplifică elaborarea citokinelor proinflamatoare, care contribuie la reactivitatea imunitară înăscută și adaptativă. Anomaliile dependente de CFTR ale compoziției lichidului de la suprafața căilor respiratorii (de exemplu, pH-ul) au fost raportate ca factori care contribuie la deficiențele în distrugerea bacteriilor din plămâni cu FC. Rolul CFTR ca mediator direct al reactivității inflamatorii și/sau al remodelării pulmonare reprezintă un domeniu de cercetare important și de actualitate.

GENETICA MOLECULARĂ

Secvențierea ADN a CFTR de la pacienți (și de la alte persoane) din întreaga lume a dezvăluit aproape 2 000 de variante de alele; însă doar aproximativ 10% dintre acestea au fost bine caracterizate ca mutații cauzatoare de boală. Recunoașterea transversii unei singure nucleotide sau altor polimorfisme cu relevanță causală prezintă adesea o provocare semnificativă. Sursa privind CFTR2 (www.cftr2.org/) descrie variantele genetice cu un rol etiologic clar.

Defectele CFTR cunoscute a provoca boala sunt clasificate adesea pe baza mecanismului molecular. De exemplu, mutația comună F508del [terminologia denotă dispariția unui singur rest de fenilalanină (F) la poziția 508 a CFTR] conduce la o anomalie de pliere recunoscută de căile de control al calității celulare. CFTR codând F508del păstrează parțial funcția canalului ionic, dar maturarea proteinei este oprită în reticulul endoplasmatic și CFTR nu reușește să ajungă la membrana plasmatică. Alternativ, CFTR F508del este orientată greșit și suferă degradare asociată reticulului endoplasmatic prin proteazom. Mutațiile CFTR care perturbă maturarea proteinei sunt denumite defecte de clasă a II-a și sunt de departe cele mai frecvente anomalii genetice. F508del singură reprezintă aproximativ 70% dintre alelele CFTR defecte în SUA, unde aproximativ 90% dintre persoanele cu FC poartă cel puțin o mutație F508del.

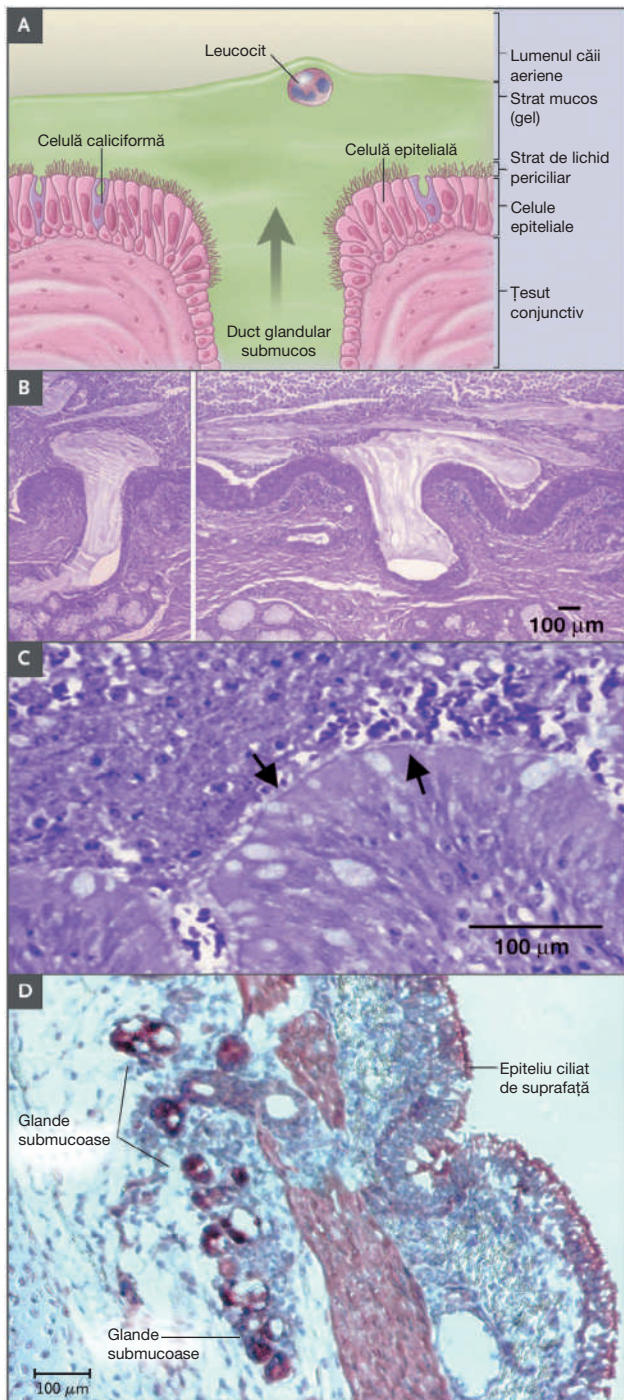


FIGURA 313-1 Extruziunea secreției mucoase pe suprafața epitelială a căilor respiratorii în fibroza chistică. **A.** Schița epitelului de suprafață și a structurii glandulare de susținere a căii respiratorii umane. **B.** Glandele submucoase ale unui pacient cu fibroză chistică sunt pline cu mucus, iar resturi mucopurulente acoperă suprafețele căii respiratorii, îngropând în principiu epitelium. **C.** Imagine mai mărită a unui dop de mucus ce aderă strâns la suprafața căii respiratorii, cu săgețile indicând interfața dintre secrețiile infectate și inflamate și epitelium subiacent la care secrețiile aderă. (Ambele secțiuni **B** și **C** au fost colorate cu hematoxilină și eozină, culorile fiind modificate pentru a evidenția structurile.) Secrețiile infectate obstruează căile respiratorii și în timp perturbă dramatic arhitectura normală a plămânului. **D.** CFTR este exprimat în epitelium de suprafață și în celulele seroase la baza glandelor submucoase într-o probă de plămân porcine, după cum este indicat de colorația întunecată, semnificând legarea anticorpilor anti-CFTR la structurile epiteliale (detecția aminoetilcarbazolului de peroxidaza din hrean cu contracolorare cu hematoxilină). (După S.M. Rowe, S. Miller, E.J. Sorcher: *N Engl J Med* 352:1992, 2005.)

Alte defecte genetice includ canalele ionice CFTR străbătute corespunzător la suprafața celulară apicală, dar care nu se pot deschide și/sau închide. Astfel de proteine canal includ G551D (substituiția glicinei cu acidul aspartic în poziția 551 a CFTR), ceea ce conduce la incapacitatea de a transporta Cl^- sau HCO_3^- în prezența ATP (o anomalie de clasa a III-a). Indivizii cu cel puțin o alelă G551D reprezintă 4-5% dintre pacienții cu FC din America de Nord. Alelele nonsens CFTR, cum ar fi G542X, R553X și W1282X (codonul de terminare prematură înlocuiește glicina, arginina sau triptofanul la pozițiile 542, 553, respectiv 1282), sunt printre defectele comune de clasa I, împreună cu delețiile mari sau alte disfuncționalități majore ale genei. Mutația W1282X, de exemplu, este frecventă printre descendenții indivizilor ashkenazi și este un genotip al FC predominant în Israel. Alte categorii de mutații ale CFTR includ defectele porului canalului ionic (clasa a IV-a), matisarea ARN-ului (clasa a V-a) și turnover-ul crescut al membranei plasmatică (clasa a VI-a) (Fig. 313-2).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de FC se bazează parțial pe simptomele clinice, pe istoricul familial sau pe screeningul pozitiv al nou-născutului. Analiza mutației CFTR împreună cu dozările electrolitilor în transpirație reprezintă investigațiile diagnostice cardinale. Evaluarea pe baza ADN-ului supraveghează în mod tipic numeroase mutații asociate bolii; kiturile de analize care identifică 20-80 de defecte genetice sunt disponibile prin surse comerciale. Pentru cazurile dificile pot fi obținute secvențierea exonică a CFTR completă împreună cu analiza joncțiunilor de îmbinare (*splice*

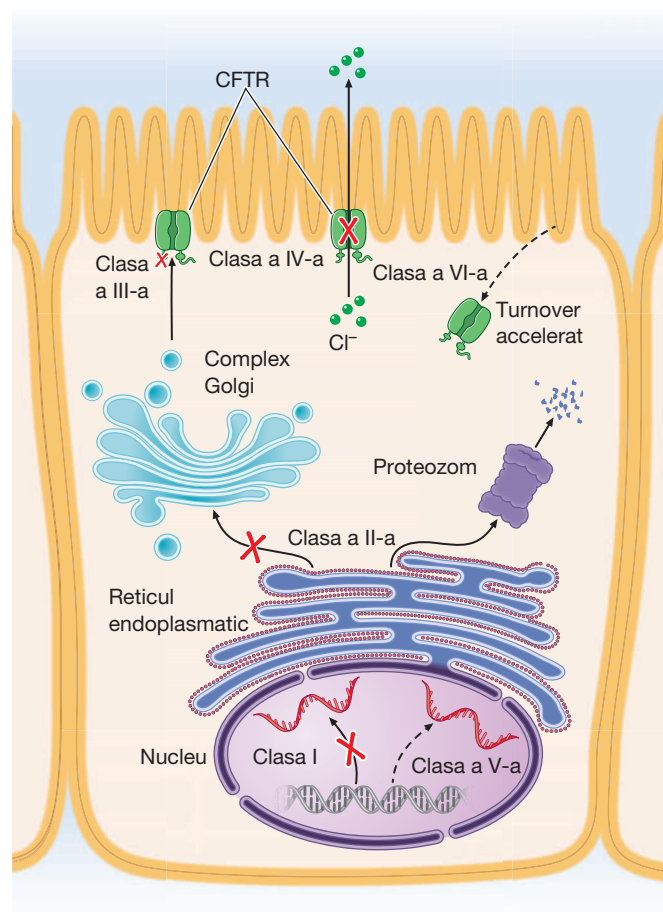


FIGURA 313-2 Categoriile de mutații ale CFTR. Clasele de defecte ale genei CFTR includ absența sintezei (clasa I); maturarea deficitară a proteinei și degradarea prematură (clasa a II-a); pasajul/reglarea defectuoasă, cum ar fi legarea și hidroliza adenozin trifosfatului (ATP) diminuate (clasa a III-a); conductanță deficitară prin porul canalului ionic (clasa a IV-a); un număr redus de transcrieri CFTR cauzate de anomalia unui promotor sau de matisării (clasa a V-a); și turnover-ul accelerat de la suprafața celulei (clasa a VI-a). (După S.M. Rowe, S. Miller, E.J. Sorcher: *N Engl J Med* 352:1992, 2005.)

junction) și a elementelor-cheie de reglare. Electroliții din transpirație după iontoforeza cu pilocarpină reprezintă o evaluare diagnostică de mare valoare, cu nivelurile de clor crescute considerabil în FC în comparație cu indivizii fără FC. Rezultatul testului transpirației este specific și a servit ca element de bază al diagnosticului timp de multe decenii înainte de disponibilitatea genotipării *CFTR*. De remarcat că hipervâscozitatea transpirației ecnine nu este o caracteristică clinică a bolii. Canalele sudoripare funcționează reabsorbând clorul din secreția sudoripară primară produsă de acinul glandular. Disfuncția *CFTR* conduce la absorbția scăzută de clor din lumenul ductal și transpirația apare pe piele cu niveluri de clor crescute semnificativ. Pentru situația neobișnuită în care atât genotipul *CFTR*, cât și electroliții din transpirație sunt neconcludenți, măsurarea *in vivo* a transportului ionic la nivelul căilor respiratorii nazale poate servi ca un test specific pentru FC și este utilizată de unele centre de referință. De exemplu, separarea sarcinii transepiteliale crescute (dependente de sodiu) de-a lungul țesutului epitelial al căii respiratorii și insuficiența secreției de clor dependente de izoproterenol (via *CFTR*) reprezintă constatări bioelectrice specifice pentru boală. Pot fi efectuate și măsurători ale activității *CFTR* în probele de biopsie din mucoasa rectală excizată.

COMPLEXITATEA FENOTIPULUI FC

FC se prezintă în mod clasic în copilărie cu tuse cronică productivă, malabsorbție cu steatoree și încetinirea dezvoltării. Boala apare cel mai frecvent la caucazieni (~1 la 3 300 de născuți vii) și este mult mai puțin frecventă în rândul populațiilor afroamericane (~1 la 15 000) sau asiatice (~1 la 33 000). Anumite defecte „severe” care afectează activitatea *CFTR* (incluzând F508del, G551D și alelele de scurtare) sunt predictive pentru insuficiența pancreatică, evidentă clinic la 80-90% dintre indivizii cu FC. În ciuda acestor câteva corelații specifice genotip-fenotip, genotipul este în general un predictor slab al prognosticului general respirator.

A fost bine descris un spectru de boli asociate cu *CFTR*, cu caracteristici asemănătoare FC clasice. Pe lângă implicarea multiorganică, formele fruste izolate (fără implicarea altor sisteme de organe) precum absența congenitală bilaterală a canalelor deferente sau pancreatita sunt puternic asociate cu mutațiile *CFTR* în cel puțin o alelă. Deși FC este o boală monogenică clasică, importanța modificatorilor de genă non-*CFTR* și a proteinelor care reglează fluxul de ioni, a căilor inflamatorii și a remodelării căilor respiratorii a fost tot mai bine înțeleasă ca influențând evoluția clinică. De exemplu, amploarea reabsorbției transepiteliale de sodiu în căile respiratorii ale FC, care ajută la controlul compoziției și al adâncimii lichidului periciliar, este puternic influențată de *CFTR* și reprezintă o țintă moleculară pentru intervenția asupra bolii.

TERAPII ORIENTATE CĂTRE SECHELELE FC

Îngrijirea medicală standard a pacienților cu FC în ambulatoriu este intensivă, cu regimuri care includ enzime pancreatice exogene luate în timpul meselor, suplimente nutritive, medicamente antiinflamatoare, bronhodilatatoare și administrarea cronică sau periodică a antibioticelor orale sau aerosolizate (de exemplu, ca terapie de întreținere pentru pacienții cu *P. aeruginosa*). În mod obișnuit sunt administrați aerosoli de DN-ază recombinată (catenele de ADN degradate care contribuie la viscozitatea mucusului) și soluție salină hipertonică nebulizată (servește la mărirea adâncimii stratului de lichid periciliar, la activarea clearance-ului mucociliar și la mobilizarea secrețiilor îngroșate ale căilor respiratorii). Fizioterapia toracică de mai multe ori pe zi este un mijloc standard de a stimula eliminarea mucusului din căile respiratorii. În rândul persoanelor vârstnice cu FC malabsorbție, inflamația cronică și anomaliile endocrine pot conduce la mineralizare osoasă defectuoasă, necesitănd tratament cu vitamina D, calciu și alte măsuri. Timpul alocat, complexitatea și costurile îngrijirilor la domiciliu sunt considerabile și reprezintă o povară semnificativă pentru pacienți și pentru familiile acestora.

Exacerbarea respiratorie severă este rezolvată în mod obișnuit prin internarea în spital pentru fizioterapie toracică frecventă și antibioterapie parenterală îndreptată împotriva agenților patogeni importanți (și adesea multirezistenți). Intervenția agresivă în acest cadru poate restabili o mare parte a funcției pulmonare a funcției pulmonare, dar pierderile continue și cumulative ale rezervei pulmonare reflectă istoria naturală a bolii. Indicatorii de prognostic nefavorabil cum ar fi cultura de spută conținând *B. cepacia*, *P. aeruginosa* mucoid sau micobacteriile atipice

sunt monitorizați riguros în rândul populației de pacienți cu FC. A fost observată și o incidență în creștere a *S. aureus* rezistent la metilicilină, deși semnificația clinică a acestei constatări nu a fost complet elucidată. Acoperirea tipică cu antibiotic în cazul pacienților internați în spital include terapia medicamentoasă combinată cu o aminoglicozidă și β-lactam timp de până la 14 zile. Îmbunătățirea maximă a funcției pulmonare este obținută frecvent în 8-10 zile în acest cadru. Multe familii aleg tratamentul antibiotic parenteral la domiciliu și sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua combinațiile specifice de medicamente, durata terapiei și managementul în spital vs. cel la domiciliu. Alte sechele respiratorii ale FC care pot necesita spitalizare includ hemoptizia și pneumotoraxul. Hipersensibilitatea la *Aspergillus* (aspergiloza bronhopulmonară alergică) apare la aproximativ 5% dintre persoanele cu boală și ar trebui să fie suspectată în absența răspunsului la tratamentul convențional.

Transplantul pulmonar rămâne o opțiune terapeutică viabilă în cadrul insuficienței pulmonare din FC în stadiu final, cu o rată de supraviețuire postoperatorie la 5 ani de ordinul a 50-60%. Determinarea timpului optim pentru intervenția chirurgicală prezintă o provocare substanțială, în special deoarece prognosticul general pentru persoanele cu boală pulmonară severă este uneori dificil de stabilit, iar mortalitatea asociată cu transplantul este semnificativă (ratele de supraviețuire la 1 an de aproximativ 80%). Măsurătorile VEMS mai mici de 30% din valorile de referință, împreună cu o serie de alte caracteristici clinice, sunt folosite adesea ca limită pentru intrarea pe listele de transplant, deși perioadele de așteptare pentru plămâni de la donatori sănătoși pot fi destul de mari. Pe baza rezultatului clinic și a accesului limitat la plămâni de la donatori sănătoși, mulți pacienți cu FC și familiile lor nu urmează această opțiune.

MODULAREA CFTR

Potențarea pasajului prin *CFTR* mutantă Efortul masiv îndreptat spre analiza de mare capacitate și automată a medicamentelor din vastele biblioteci de compuși (conținând milioane de agenți individuali) a identificat noi și promițătoare abordări ale terapiei FC. Compusul aprobat ivacaftor, de exemplu, potențează puternic deschiderea canalului *CFTR* și stimulează transportul ionic. Ivacaftor depășește defectul G551D de pasaj prin *CFTR*, iar persoanele purtând această mutație prezintă îmbunătățirea dramatică a funcției pulmonare, a creșterii în greutate și a altor parametri clinici după numai câteva săptămâni de terapie orală. Remarcabil, valorile clorului în transpirație sunt semnificativ îmbunătățite cu acest tratament la pacienții cu mutația G551D a *CFTR*. Nicio intervenție clinică de orice fel nu s-a dovedit anterior că normalizează anomalia clorului din transpirația persoanelor cu FC. Studiile terapeutice pe termen lung la pacienții cu mutația G551D a *CFTR* sunt în curs de desfășurare. Ivacaftor a fost văzut ca vestitor al unei noi ere în tratamentul FC îndreptat spre cauzele fundamentale ale bolii.

Corectarea anomaliilor de procesare a F508del Dezvoltarea noilor medicamente care abordează defectele *CFTR* specifice de pliere și de maturare ale proteinei a fost întărită de studiile clinice de recuperare a F508del în asociere cu ivacaftor. Așa-numitele molecule „corectoare” (distincte de „amplificatorii” pasajului *CFTR*, cum ar fi ivacaftor) descoperite prin screeningul bibliotecilor de compuși sunt potrivite pentru a favoriza localizarea proteinei F508del la suprafața celulei. Îmbunătățirea semnificativă a funcției pulmonare a indivizilor homozigoți F508del a fost realizată cu terapie combinată amplificator/corector în studiile clinice inițiale și sunt în curs de evaluare mai multe molecule candidate.

Terapii moleculare personalizate Apariția modulatorilor cu un puternic impact clinic a generat un nou optimism în ceea ce privește îngrijirea pacienților cu FC. Este clar că viitoarele intervenții vor fi adaptate anomaliilor genotipice specifice. Campaniile de screening pentru medicamente și alte programe de cercetare au identificat agenți capabili să supprime alelele nonsens ale *CFTR*, să sporească activitatea amplificatorului și să stimuleze corecția F508del. Eforturile de a aplica acești compuși într-o manieră de care vor beneficia subiecții cu FC purtând o singură copie a F508del (adică având o mutație a *CFTR* distinctă sau neobișnuită pe a doua alelă) înseamnă o prioritate esențială pentru viitor. Progresul în descoperirea de medicamente pentru FC este emblematic pentru ceea ce s-ar putea realiza în alte boli genetice refractare utilizând abordarea bazată pe mecanismul molecular și screeningul imparțial al bibliotecilor de compuși.

Ca un rezultat direct al progreselor în cercetarea de bază, noile terapii au transformat FC dintr-o boală conducând în mod tipic la deces în copilăria timpurie la o afecțiune cu supraviețuire frecventă în deceniul al patrulea de viață. De asemenea a devenit din ce în ce mai clar că măsurile de abordare specificate pentru managementul pacientului pot avea un impact asupra prognosticului general. De exemplu, standardizarea intervenției clinice pe tot cuprinsul Statelor Unite ale Americii a condus la un beneficiu remarcabil în rândul populației cu FC. În prezent sunt stabilite măsuri bine definite pentru îngrijirea în ambulatoriu, incluzând prarguri pentru internarea în spital, regimuri antibiotice, ghiduri nutriționale, periodicitatea testelor de diagnostic și alți parametri clinici. Aceste recomandări terapeutice au devenit standardizate în peste aproximativ 110 centre specializate de îngrijire a FC și în 55 de programe afiliate. Inițiativa a îmbunătățit parametrii finali, precum creșterea în greutate, indicele de masă corporală și funcția pulmonară. Informația privind protocoalele standardizate pentru terapia FC poate fi accesată la (www.cff.org/treatments/cfcareguidelines/) sau în numeroase publicații excelente.

Screeningul nou-născutului pentru FC este acum universal pe tot cuprinsul SUA, în majoritatea provinciilor canadiene, în Australia, Noua Zeelandă și o mare parte a Europei, și va facilita intervenția precoce în FC. Bazat pe date care indică faptul că intervențiile nutriționale timpurii și alte terapii pot fi benefice, diagnosticul nou-născutului este preconizat a promova sănătatea în mod semnificativ în rândul populației cu FC. Exportul măsurilor de control al calității și al terapiilor novatoare la nivel mondial a devenit din ce în ce mai imperativ. De exemplu, supraviețuirea medie a persoanelor cu FC este mai mică de 20 de ani în cea mai mare parte a Americii Centrale și de Sud (față de circa 40 de ani în SUA și în Canada), iar eforturile de a aplica managementul de ultimă oră la populațiile de pacienți cu FC subdiagnosticate și defavorizate sunt așteptate să îmbunătățească rezultatul și să atenueze disparitățile de sănătate ale FC în viitor.

VIDEO 313-1 Secvențele video inițiale descriu instituirea stratului de lichid periciliar normal care scaldă suprafața epitelului căii respiratorii, sferile reprezentând ionii de clor și de bicarbonat secretați prin CFTR și de-a lungul suprafeței respiratorii apicale (mucoase). Secvențele video ulterioare descriu eșecul transportului anionic prin CFTR și sărăcirea rezultantă a stratului periciliar, „tencuirea” cililor pe suprafața mucoasei și acumularea de mucus în calea respiratorie, cu infecție bacteriană rezultantă. (Video prin amabilitatea Cystic Fibrosis Foundation.)

314 Bronhopneumopatia obstructivă cronică

John J. Reilly jr, Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este definită ca o afecțiune caracterizată de limitarea fluxului de aer care nu este total reversibilă (<http://www.goldcopd.com/>). BPOC include *emfizemul*, o afecțiune definită anatomic, caracterizată prin distrugerea și mărirea alveolelor pulmonare; *bronșita cronică*, o afecțiune definită clinic, cu tuse cronică și spută; și *boala căilor aeriene mici*, o afecțiune în care bronhiiolele mici sunt îngustate. BPOC este prezentă doar dacă apare obstrucția cronică a fluxului respirator; bronșita cronică *fără* obstrucția fluxului aerian *nu* este inclusă în BPOC.

BPOC este a treia cauză principală de deces și afectează peste 10 milioane de persoane în Statele Unite. BPOC este de asemenea o boală cu importanță din ce în ce mai mare pentru sănătatea publică din întreaga lume. Estimările sugerează că până în 2020 BPOC va urca de pe locul șase pe locul trei în topul cauzelor frecvente de deces în întreaga lume.

PATOGENEZĂ

Limitarea fluxului aerian, modificarea fiziologică majoră în BPOC, poate rezulta deopotrivă din obstrucția căilor aeriene mici și din emfizem. Așa cum este descris mai jos, căile aeriene mici pot fi îngustate de celule (hiperplazie și acumulare), de mucus și de fibroză. Activarea factorului de creștere transformator β (TGF- β) contribuie la fibroza căilor aeriene, în timp ce absența TGF- β poate contribui la inflamația parenchimului și la emfizem. În mare parte din cauza similitudinii mai mari a spațiilor aeriene decât a căilor respiratorii animale și umane, cunoaștem mult mai multe despre mecanismele implicate în emfizem decât despre cele din obstrucția căilor aeriene mici.

Paradigma dominantă a patogenezei emfizemului cuprinde patru evenimente corelate (Fig. 314-1): (1) Expunerea cronică la fumat poate conduce la recrutarea celulelor inflamatoare și a celor imune în spațiile aeriene terminale ale plămânului. (2) Aceste celule inflamatoare eliberează proteaze elastolitice și alte tipuri de proteaze care deteriorează matricea extracelulară a plămânului. (3) Moartea celulelor structurale este cauzată în mod direct de leziunile de stres oxidativ produs de fumul de țigarete și de senescență, dar și indirect prin pierderea proteolitică a legăturii matrice-celulă. (4) Repararea inefficientă a elastinei și a altor componente ale matricei extracelulare conduce la mărirea spațiului aerian, care definește emfizemul pulmonar.

IPOTEZA ELASTAZĂ/ANTIELASTAZĂ

Elastina, principala substanță din fibrele elastice, este un component puternic stabil al matricei extracelulare care este crucial pentru integritatea plămânului. Ipoteza elastază/anti-elastază propusă la mijlocul anilor 1960 afirmă că echilibrul dintre enzimele care degradează elastina și inhibitorii lor determină susceptibilitatea plămânului la distrugere, rezultând mărirea spațiului aerian. Această ipoteză a fost bazată pe observații clinice: pacienții cu deficit genetic de α_1 antitripsină (α_1 AT), inhibitorul proteazei serice elastaza neutrofilică, au prezentat un risc crescut de emfizem, iar instilarea de elastaze, incluzând elastaza neutrofilică, la animalele de laborator a condus la emfizem. Ipoteza

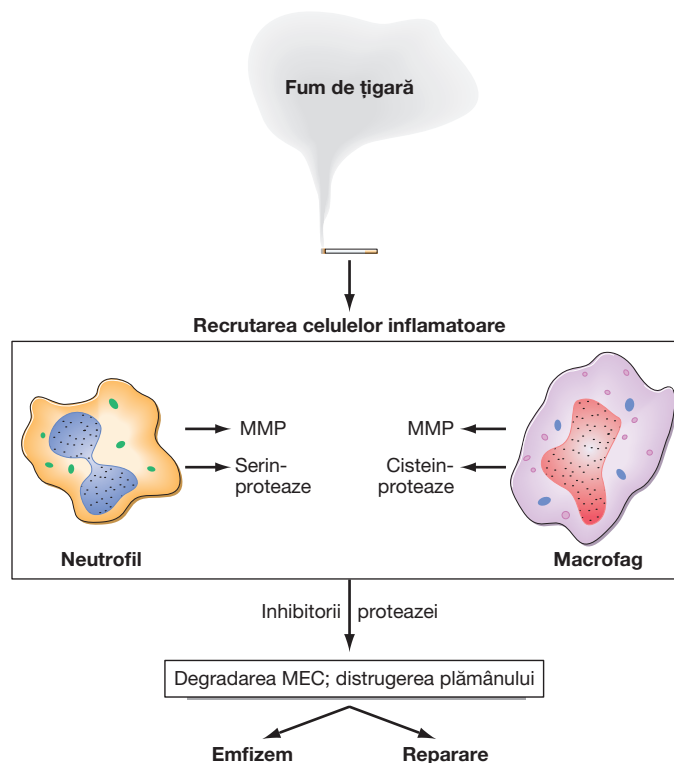


FIGURA 314-1 Patogeneza emfizemului. După expunerea pe termen lung la fumat, celulele inflamatoare sunt recrutate în plămân; acestea eliberează proteaze prin excesul de inhibitori, iar dacă repararea este anormală, acest lucru conduce la distrugerea și la lărgirea spațiului aerian sau la emfizem. MEC, matrice extracelulară; MMP, metaloprotează matricială.

308e Atlas de imagistică toracică

Patricia A. Kritek, John J. Reilly jr

Acest atlas de imagistică toracică este o colecție de radiografii și de tomografii computerizate toracice interesante. Citirile filmelor au rolul de a ilustra principalele manifestări specifice. Textul asociat nu are intenția de a fi o evaluare cuprinzătoare a imaginilor.

EXEMPLE DE IMAGISTICĂ NORMALĂ

D

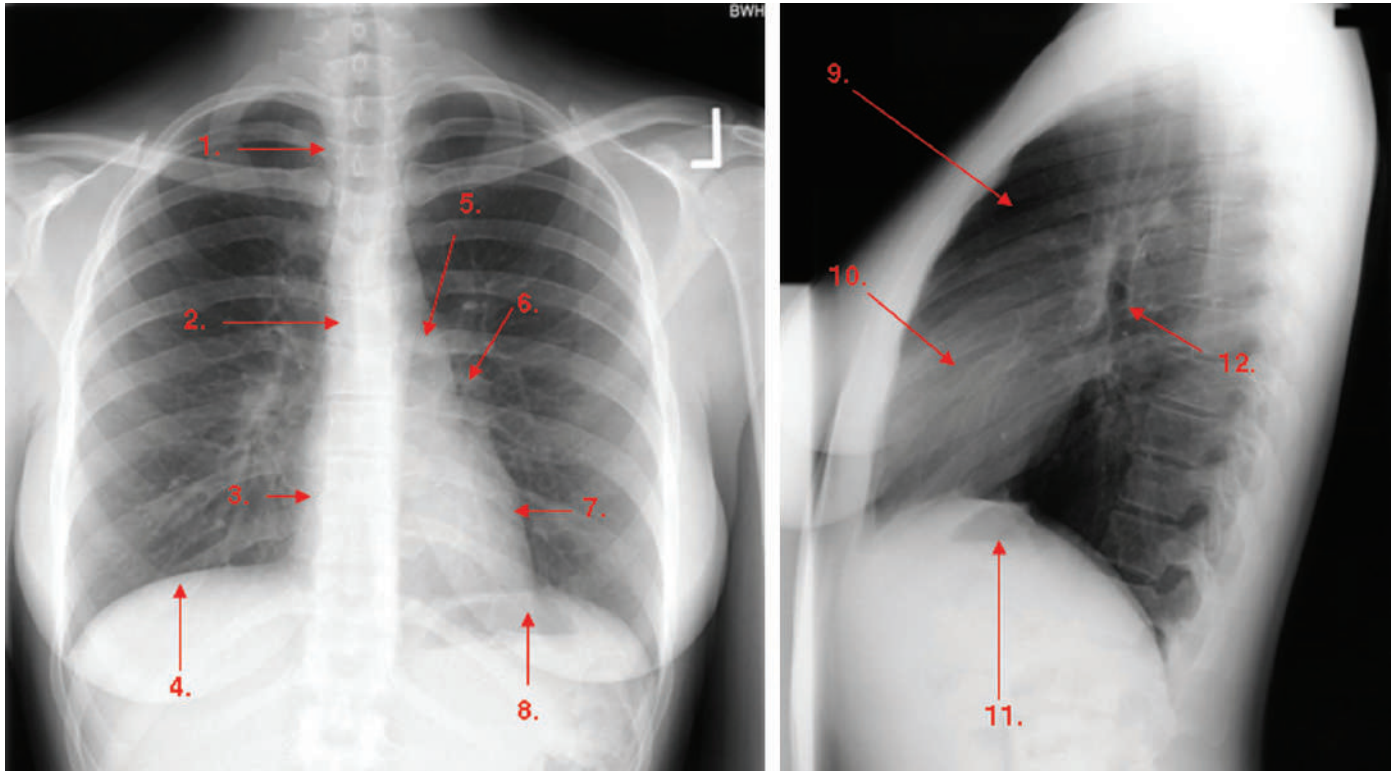


FIGURA 308e-1 Radiografie toracică normală – trecerea în revistă a anatomiei. 1. Traheea. 2. Carina. 3. Atriul drept. 4. Hemidiafragma dreaptă. 5. Butonul aortic. 6. Hilul stâng. 7. Ventriculul stâng. 8. Hemidiafragma stângă (cu fornixul gastric). 9. Spațiul clar retrosternal. 10. Ventriculul drept. 11. Hemidiafragma stângă (fornixul gastric) 12. Bronhia lobului superior stâng.

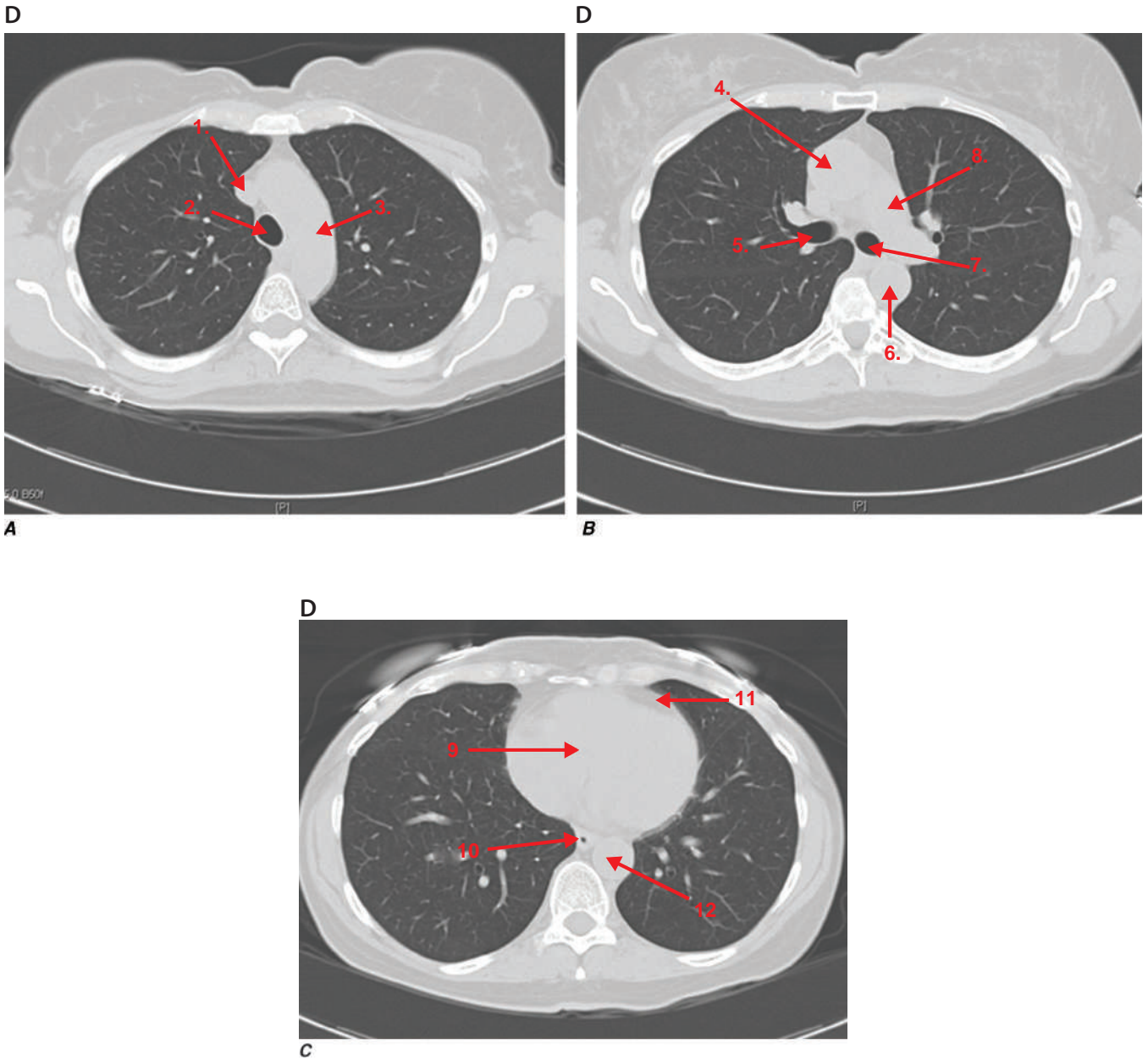


FIGURA 308e-2 Tomografie computerizată toracică normală – anatomie. 1. Vena cavă superioară. 2. Traheea. 3. Arcul aortic. 4. Aorta ascendentă. 5. Bronhia principală dreaptă. 6. Aorta descendentă. 7. Bronhia principală stângă. 8. Artera pulmonară principală. 9. Cordul. 10. Esofagul. 11. Pericardul. 12. Aorta descendentă.

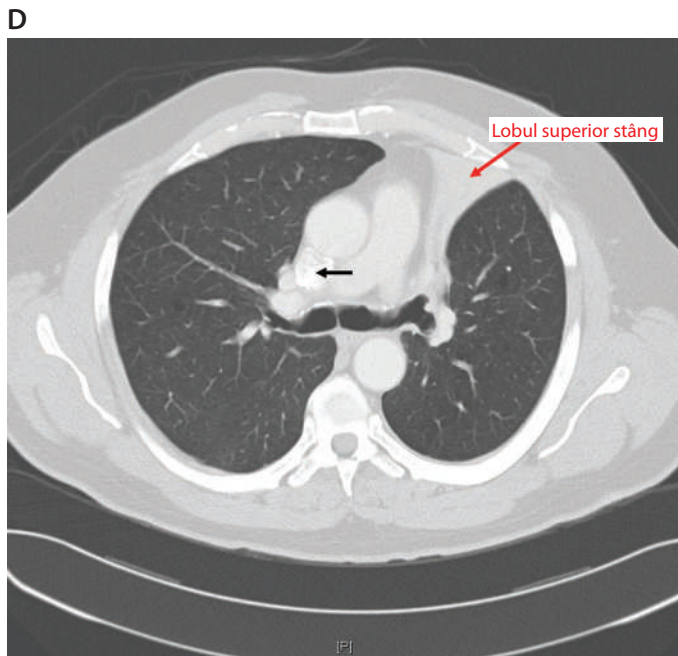


FIGURA 308e-3 Imagine CT ce arată colaps al lobului superior stâng. Pacientul a fost descoperit cu leziune endobronșică (invizibilă pe imaginea CT) manifestată prin acest semn. Vena cavă superioară (*săgeata neagră*) este parțial opacifiată cu substanță de contrast i.v.



FIGURA 308e-5 Cicatrizare în lobul superior stâng cu retracție hilară și cu cicatrizare mai puțin accentuată în lobul superior drept. Modificările sunt în concordanță cu infecția tuberculoasă anterioară la un imigrant din Ecuador.

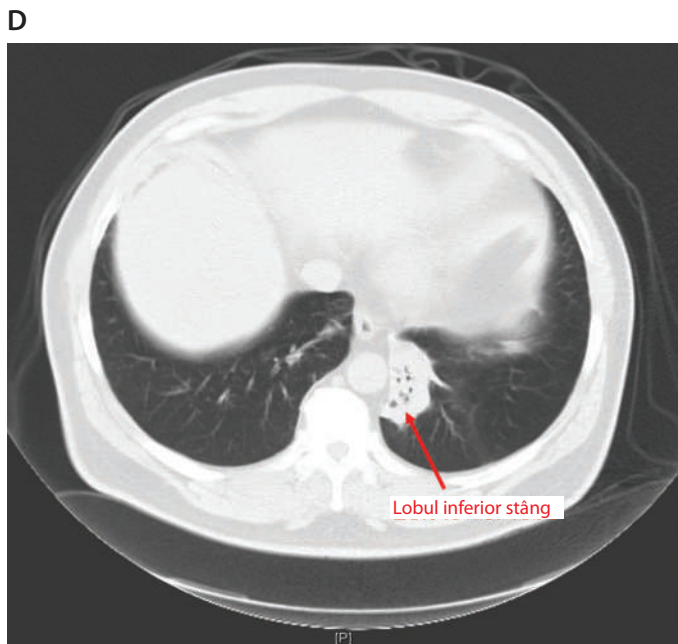


FIGURA 308e-4 CT indică colaps cronic al lobului inferior stâng. Se observă pierderea dramatică de volum cu aerție minimă. Există deplasare mediastinală discretă spre stânga.

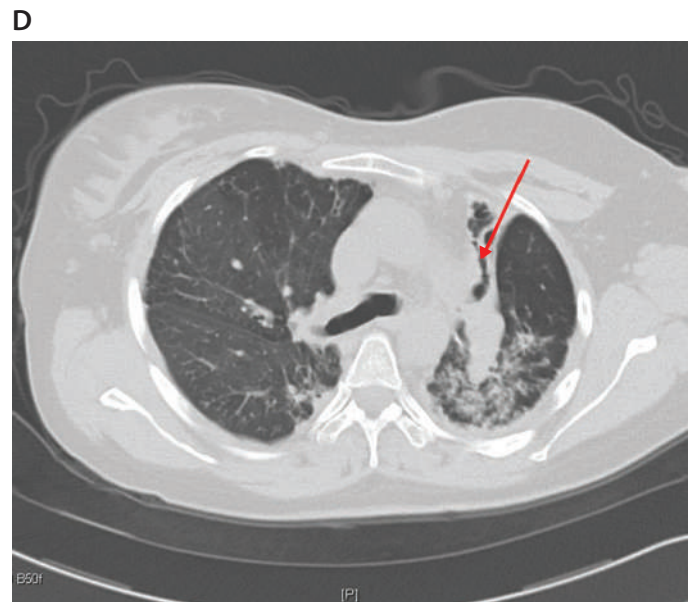


FIGURA 308e-6 Cicatrizare apicală, bronșiectazie de tracțiune (*șgeata roșie*) și volum pulmonar redus, corespunzând infecției tuberculoase anterioare. Modificări mai semnificative în plămânilor stâng.

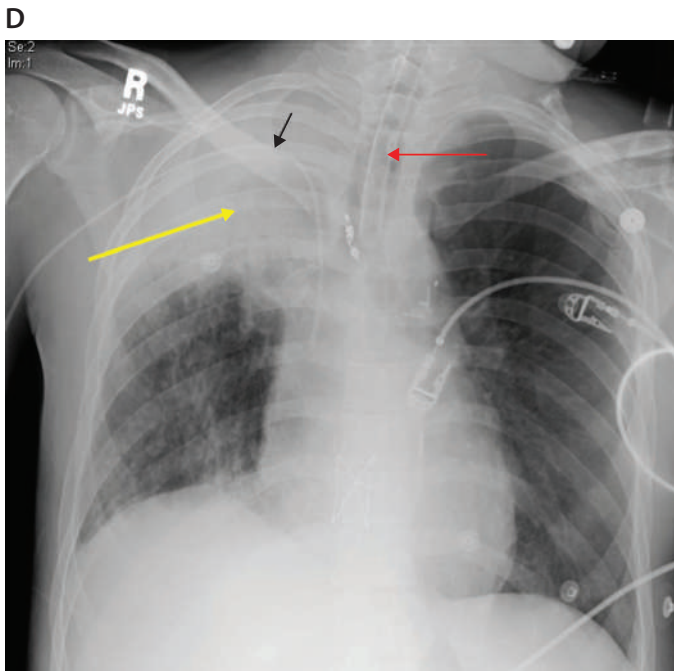


FIGURA 308e-7 Radiografie toracică (RT) ce arată colapsul lobului superior drept (săgeata galbenă). Se observă pierderea de volum indicată de ascensiunea hemidiafragmei drepte, precum și de deplasarea mediastinală spre dreapta. De asemenea pe film apar o sondă endotraheală (săgeata roșie) și un cateter venos central (săgeata neagră).

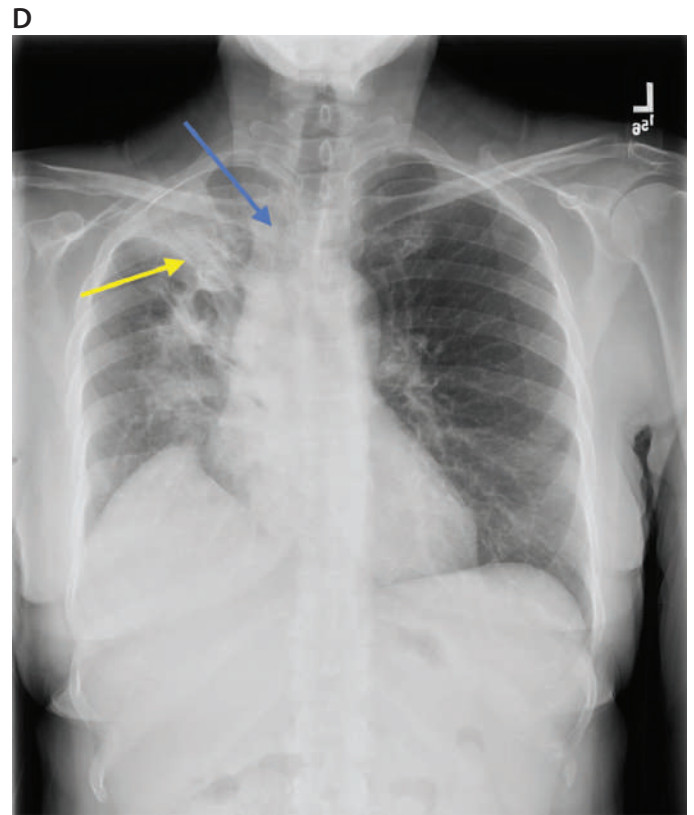


FIGURA 308e-8 Opacitate în lobul superior drept. Se observă pierderea de volum indicată de ascensionarea hemidiafragmei drepte, ridicarea micii scizuri (săgeata galbenă) și deviația traheii spre dreapta (săgeata albastră).

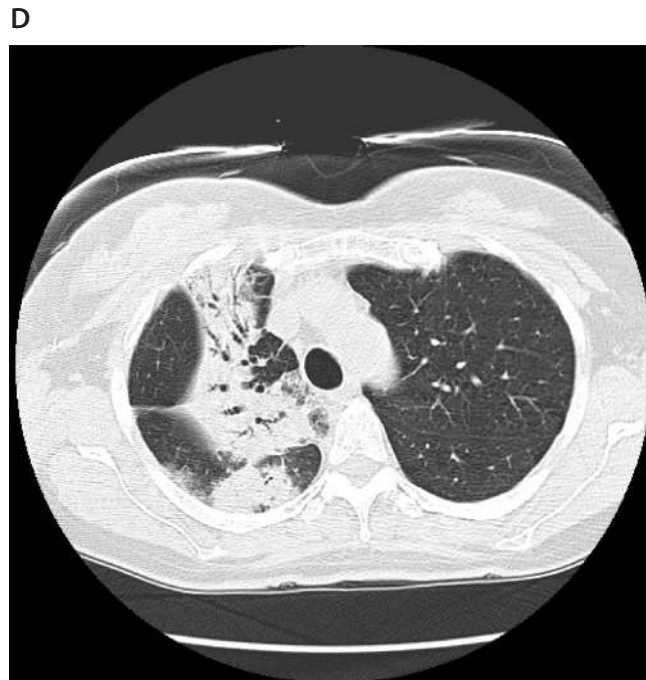


FIGURA 308e-9 Imagine CT a aceleiași opacități din lobul superior drept. Se observă bronhograma aerică și zone de condensare.

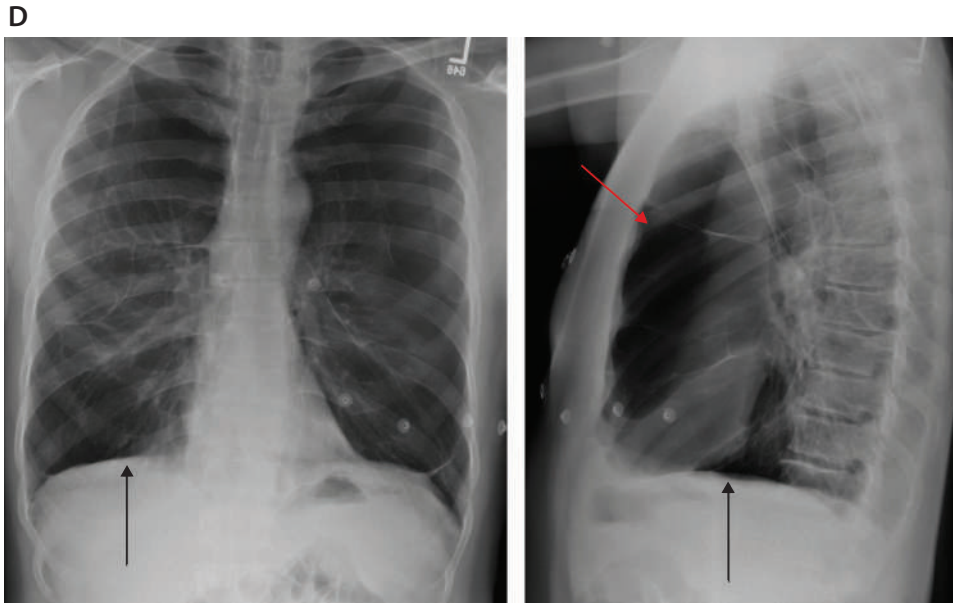


FIGURA 308e-10 Emfizem cu creșterea transparenței, aplatizarea diafragmei (săgețile negre), creșterea diametrului antero-posterior (AP) și mărirea spațiului clar retrosternal (săgeata roșie).

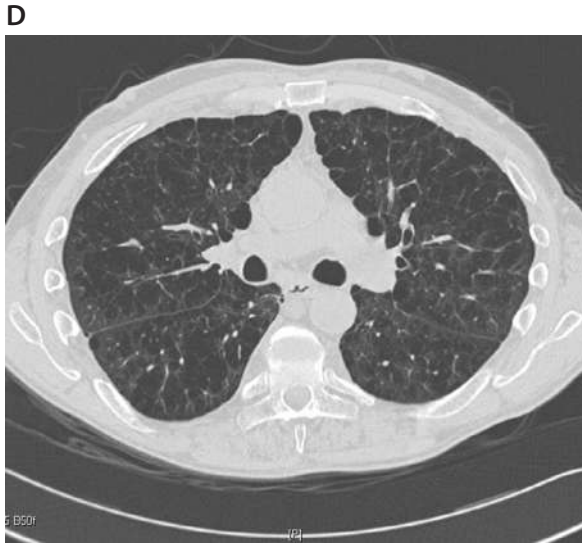


FIGURA 308e-11 Imagine CT de emfizem difuz bilateral.



FIGURA 308e-12 Imagine CT de emfizem bulos.

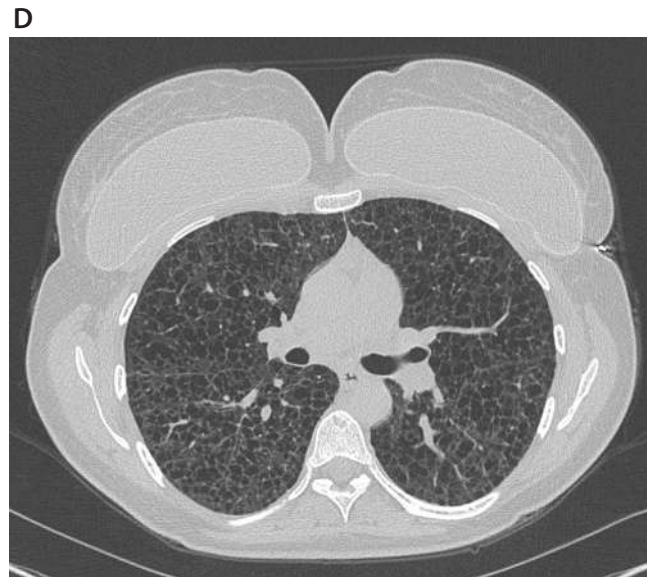


FIGURA 308e-13 Limfangioleiomiomatoză – se observă chisturile parenchimotoase multiple cu pereți subțiri.

D

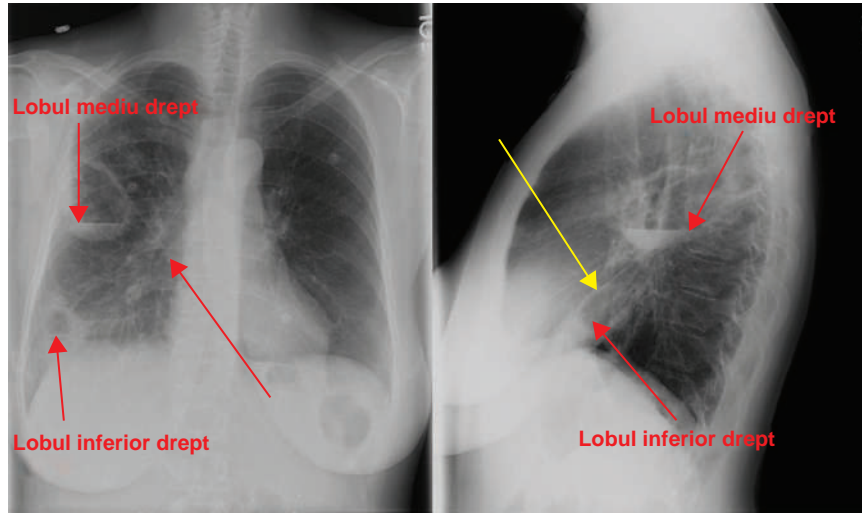


FIGURA 308e-14 Două cavități pe radiografiile toracice în incidențele postero-anterioară (PA) și laterală. Cavitățile și nivelurile hidro-aerice sunt indicate de săgețile roșii. Cavitatarea mai mică este localizată în lobul inferior drept (localizat sub marea scizură, identificat cu săgeata galbenă), iar cavitatarea mai mare este localizată în lobul mediu drept, care se situează între mica (săgeata roșie) și marea scizură. Există o opacitate asociată ce înconjoară cavitatarea din lobul inferior drept.

D



FIGURA 308e-15 Imagine CT a cavității parenchimatoase.

D

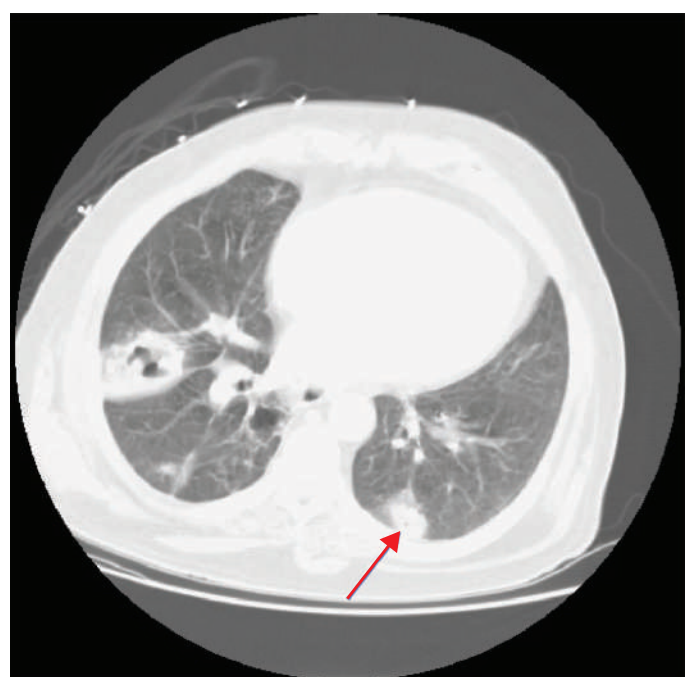


FIGURA 308e-16 Leziuni pulmonare cavitare cu pereți îngroșați. Leziunea din plămânul drept prezintă pereți groși și cavitatarea avansată, în timp ce nodulul mai mic din stânga arată modificări cavitare incipiente (săgeata). Acest pacient a fost diagnosticat cu infecție cu *Nocardia*.

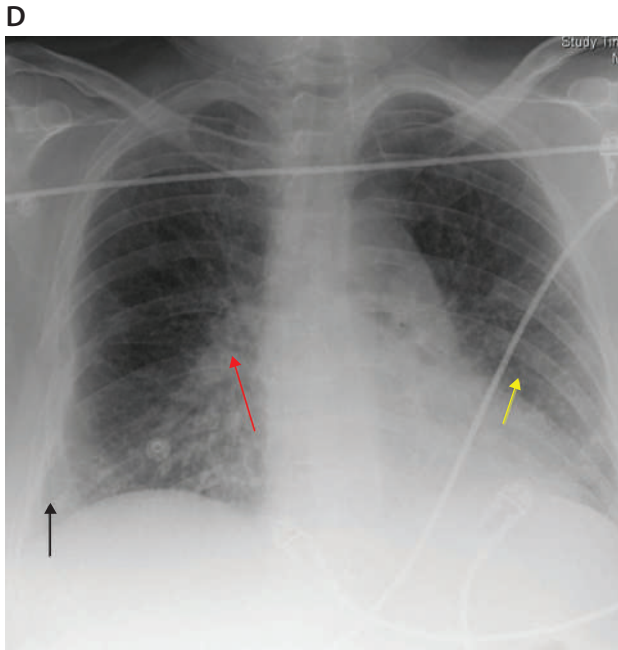


FIGURA 308e-17 Insuficiență cardiacă congestivă ușoară. Se observă liniile Kerley B (săgeata neagră) și infiltratul perivascular (săgeata galbenă), precum și congestia vasculară pulmonară (săgeata roșie).



FIGURA 308e-18 Edem pulmonar. Se observă vascularizația indistinctă, opacitățile perihilare și cele reticulare interstițiale periferice. Cu toate că acesta este un film în incidență antero-posterioară ce face mai dificil de evaluat dimensiunea cordului, silueta cardiacă tot apare mărită.



FIGURA 308e-19 Radiografie toracică pe care se vizualizează opacități nodulare reticulare, bilaterale, cu volume pulmonare mici, care corespund pneumoniei interstițiale uzuale (PIU) la examenul morfopatologic. Din punct de vedere clinic, denumirea PIU este folosită alternativ cu cea de fibroză pulmonară idiopatică (FPI).

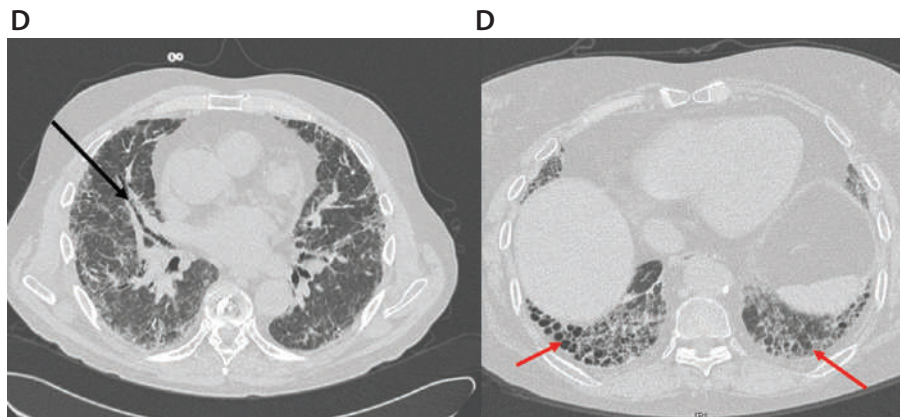


FIGURA 308e-20 Imagine CT a pneumoniei interstițiale uzuale (PIU), cunoscută și ca fibroză pulmonară idiopatică (FPI). Manifestările clasice includ bronșiectazii de tracțiune (săgeata neagră) și leziuni de tip fagure de miere (săgețile roșii). Se observă predominanța subpleurală, bazilară, a leziunilor de tip fagure de miere.