

VASCULOPATIA MEZENTERIALĂ PERIFERICĂ ÎN NEUROFIBROMATOZA TIP I Eugen Guțu¹, Dumitru Casian¹, Ala Cerbadji², Iurie Țugui², Vasile Guzun², Vasile Culiuc¹

1 – Catedra chirurgie generală-semiologie USMF „Nicolae Testemițanu”

2 – IMSP SCM nr.1, Chișinău

Summary

Peripheral mesenteric vasculopathy in type I neurofibromatosis

In the paper is presented an extremely rare case of neurofibromatosis syndrome type I, complicated by peripheral mesenteric arterial vasculopathy with repeated necrosis of small bowel loops. The case was resolved by a limited resection of small intestine, with subsequent favorable and uneventful postoperative course. However, postoperative angiographic study has shown a 40-50% stenosis of superior mesenteric artery and ~50% stenosis of the left hepatic artery, as well as the complete occlusion of inferior mesenteric artery. Pathology examination of mesentery specimen shows fibromuscular dysplasia with intimal thickening of all medium and small peripheral arteries, their severe stenosis with segmental occlusion. A brief review of the literature, concerning to incidence, diagnosis, clinical, and histopathological pattern of neurofibromatosis type I vasculopathy also is presented.

Rezumat

În articol este prezentată o observație clinică extrem de rară de neurofibromatoză tip I, complicată cu vasculopatie mezenterială periferică și necroza repetată a anselor intestinului subțire. Cazul a fost rezolvat prin rezecția economă a intestinului subțire, urmată de o evoluție postoperatorie favorabilă și necomplicată. Totodată, examinarea angiografică postoperatorie a demonstrat stenoza de 40-50% a arterei mezenterice superioare și stenoza de ~50% a arterei hepatice stângi. Investigația histologică a pieselor operatorii a evidențiat displazia fibromusculară cu îngroșarea intimei în toate arterele mici și medii periferice din mezoul intestinului rezecat, cu stenoza severă și ocluzia segmentară a acestora. În lucrare, de asemenea, este prezentată o scurtă revistă a literaturii, referitoare la incidența, particularitățile clinice, diagnostice și histopatologice ale vasculopatiei, cauzate de neurofibromatoza tip I.

Introducere

Neurofibromatoză tip I (NF-I) sau boala von Recklinghausen reprezintă o patologie autosomal dominantă, care afectează aproximativ 1 din 3000 de indivizi [1]. Particularitățile cardinale ale NF-I includ prezența petelor cutanate multiple *café au lait*, neurofibroamelor benigne și a hamartoamelor în retină [1]. Alte manifestări clinice tipice sunt retardul mental, statura mică și diferite anomalii scheletale. Afectarea arterelor mari și medii reprezintă o complicație bine recunoscută a NF-I, însă foarte rară [2,3]. Noțiunea *NF-I vasculopatia* a fost introdusă în literatura medicală pentru a descrie stenozele, anevrismele și malformațiile arterio-venoase, care se dezvoltă la pacienții cu NF-I [3,4]. Totodată, patogenia, evoluția naturală, precum și spectrul manifestărilor clinice a anomaliilor vasculare la pacienții cu NF-I rămân necunoscute.

Prezentarea cazului clinic

Bolnavul G, 43 ani, a fost spitalizat în Clinica chirurgie generală (IMSP SCM nr.1, Chișinău) pe data de 20.11.2008. Pe parcursul ultimelor 3 zile a prezentat dureri abdominale în regiunea epigastrală, care se intensifică după alimentație, balonări, fatigabilitate. La internare starea bolnavului este de gravitate medie, pulsul – 90 bătăi/minut, TA – 100/70 mm Hg, temperatura corpului – 36,6°C. La inspecție se observă multiple neurofibroame pe piele, situate mai compact pe peretele abdominal și toracic anterior, pe spate și, mai rar – pe mâini, picioare și față. Pete cutanate pigmentare *café-au-lait* de dimensiuni mari au fost prezente în regiunile axilare, inghinale și pe partea anterioară a gâtului. Tatăl pacientului de asemenea are pe corp neurofibroame, însă într-o cantitate mult mai redusă. La talia de 182 cm masa corporală a

pacientului constituia 70 kg. La examenul obiectiv abdomenul este ușor balonat, dureros în regiunea epigastrală, semnele peritoneale sunt negative. Rezultatele testelor de laborator: hemoglobina – 116 g/l, eritrocite – $3,5 \times 10^{12}/l$, leucocite – $12,2 \times 10^9/l$, nesegmentate – 4%, segmentate – 74%, eozinofile – 7%, limfocite – 12%, monocite – 3%, VSH – 10 mm/oră, trombocite – $442 \times 10^9/l$, amilaza urinei – 240 mg/ml-oră (norma – până la 120 mg/ml-oră). Rezultatele analizelor biochimice – în limite normale. Pacientul este spitalizat cu diagnosticul prezumtiv – „Pancreatită acută edematoasă. Neurofibromatoză tip I”, investigațiile paraclinice fiind efectuate paralel cu tratamentul conservator.

Radiografia abdominală de ansamblu – fără patologie, la radiografia toracică s-au depistat semne radiologice de bronșită cronică, depuneri apicale pe dreapta (probabil posttuberculoase) și obliterarea sinusului costodiafragmal pe dreapta. FEGDS a evidențiat prezența refluxului duodeno-gastral cu gastropatie congestivă de reflux. TC abdominală fără contrastare: hepatomegalie moderată, aderențe pleurale pe dreapta. Irigografia: dereglări funcționale a intestinului gros de tip mixt. Tratamentul medicamentos administrat a inclus perfuzii cu pentoxifilină, heparină 20.000 un/zi, antibiotice și analgetice.

În pofida tratamentului aplicat starea bolnavului nu se ameliorează: durerile epigastrale periodic se intensificau, iradiind în regiunile lombare, fiind jugulate doar cu analgetice opioide. Pe data de 25.11.2008 au apărut și semne peritoneale neclare, motiv pentru care se efectuează laparoscopia diagnostică de urgență. La vizualizarea cavității abdominale s-a evidențiat prezența lichidului purulent și a fibrinei în regiunea subhepatică și pe flancul stâng. Pacientul este operat în mod urgent prin laparotomie medio-mediană. La revizia abdomenului la distanța de 35 cm de la ligamentul Treitz s-a vizualizat un fragment al jejunului schimbat inflamator cu depuneri de fibrină, imobil, fixat la peritoneul parietal posterior. După detașarea ansei jejunale s-a deschis un abces retroperitoneal, care conținea 50 ml de puroi dens. Pe partea mezenterică a jejunului s-a depistat o microperforație. S-a practicat rezecția ansei jejunale purtătoare de perforație, urmată de anastomoza jejun-jejunală termino-terminală. Intervenția s-a finisat cu sanarea și drenarea cavității restante a abcesului. La revizia suplimentară minuțioasă, alte focare de necroză intestinală, formațiuni patologice, metastaze în ganglionii limfatice regionali sau în alte organe nu s-au depistat.

Examinarea histologică a intestinului rezecat a evidențiat prezența ulcerățiilor subacute pe mucoasă cu țesut de granulație, edem limfocitar, stază venoasă, iar pe partea seroasă – focare de inflamație fibroasă. Vasele mezenteriale nu au fost examinate microscopic.

Perioada postoperatorie a decurs favorabil, fără complicații, durata spitalizării după intervenție a constituit 9 zile, pacientul fiind externat în stare satisfăcătoare. Drept cauză a fistulizării intestinului, formării abcesului retroperitoneal, precum și a inflamației perifocale a fost considerată perforația jejunului cu un corp străin neidentificat (probabil, un os de pește), luând în considerație lipsa schimbărilor patologice specifice pentru procesele tumorale, boala Crohn sau alte maladii.

Însă peste 2 luni, pe data de 20.02.2009 pacientul este spitalizat repetat în Clinică. Timp de 4 zile prezintă dureri abdominale neclare, grețuri și vome, fatigabilitate. Starea generală – de gravitate medie, pulsul – 88 bătăi/minut, TA – 100/70 mm Hg, temperatura – 36,8°C. Testele de laborator – fără divieri de la cele, notate la spitalizarea precedentă. Abdomenul suplu, dureros în regiunea epigastrală, semne peritoneale – negative. La examinarea radiologică abdominală s-a vizualizat o ansă intestinală balonată moderat pe flancul drept, fără niveluri hidro-aerice. Pasajul baritat nu a notat prezența oricăror obstacole sau a semnelor de ocluzie intestinală. Ca și la prima spitalizare tratamentul conservator administrat (perfuzii, spazmolitice, antibiotice, dezagregante) a fost ineficace. Mai mult ca atât, treptat a apărut și s-a majorat progresiv un peritonism ușor pe fondal de sindrom subocluziv. Pe data de 27.02.2009 pacientul este operat repetat. La revizia cavității abdominale s-a depistat o ansă intestinală cu lungimea de 15 cm necrotizată la distanța de 10 cm de la ligamentul Treitz. Deși ansa respectivă a fost implicată în aderențe, nu a fost găsit șanțul de strangulare. S-a efectuat rezecția intestinului afectat cu anastomoză jejun-jejunală termino-terminală. Examinarea minuțioasă a piesei operatorii și a preparatelor histologice nu a

elucidat originea necrozei intestinale. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații și pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare pe data de 8.03.2009.

Următoarea spitalizare a bolnavului în Clinică a fost pe data de 9.03.2010, peste 6 zile de la debutul bolii. La internare pacientul prezenta un tablou clinic asemănător cu cele de la spitalizările precedente: durere neclară și distensie abdominală, semne incerte de ocluzie intestinală tranzitorie. Starea generală a bolnavului este de gravitate medie, hemodinamic – stabil. Rezultatele testelor de laborator: hemoglobina – 146 g/l, eritrocite – $4,3 \times 10^{12}/l$, leucocite – $14,3 \times 10^9/l$, nesegmentate – 10%, segmentate – 70%, eozinofile – 1%, limfocite – 14%, monocite – 5%, trombocite – $235 \times 10^9/l$. La radiografia abdominală nivele hidroaerice nu se determină, se observă pneumatoza moderată a anselor intestinului subțire. Pasajul masei baritate este păstrat, fără obstacole evidente. Pe parcursul zilei de 14.03.2010 starea bolnavului progresiv s-a înrăutățit: balonarea asimetrică a abdomenului, intensificarea durerilor abdominale. Pacientul este operat în mod urgent prin laparotomie medio-mediană. La revizie ansele intestinului subțire sunt dilatate, conțin lichid și aer, la distanța de 15 cm de la unghiul ileo-cecal s-a depistat o ansa necrotizată a ileonului cu lungimea de 12 cm. Revizia suplimentară a evidențiat prezența a încă unui fragment (lungime 12-15 cm) al intestinului subțire ischemizat, situat aproximativ la 150 cm distal de ligamentul Treitz. S-a efectuat rezecția economă a ambelor anse intestinale necrotizate cu anastomoze entero-entero termino-terminale.

Luând în considerație lipsa altor cauze evidente (ocluzia aderențială, maladiile inflamatorii ale intestinului) ce eventual ar putea provoca necroza intestinală polisegmentară repetată, examinarea histologică a piesei operatorii de această dată a fost direcționată spre studierea schimbărilor vasculare la nivelul mezoului. S-a demonstrat displazia fibromusculară cu îngroșarea intimei în toate arterele periferice de diametru mic din mezoul intestinului rezecat, cu stenozarea severă și ocluzia segmentară a acestora, fără prezența schimbărilor aterosclerotice. În unele arterii pe fondal de stenozare importantă s-a depistat tromboza organizată.

Pentru stabilirea afecțiunilor vasculopatie la nivelul arterelor viscerale magistrale, peste 7 zile după intervenția chirurgicală s-a efectuat TC-angiografia aortei abdominale și a ramurilor sale. S-a demonstrat stenoza de ~50% a arterei mezenterice superioare în segmentul I și stenoza de ~30% a arterei hepatice stângi. Totodată, s-a evidențiat și lipsa contrastării arterei mezenterice inferioare.

Perioada postoperatorie a decurs fără complicații și pacientul este externat pe data de 25.03.2010. Cu scop de prevenire a complicațiilor ischemice ulterioare la pacientul prezentat s-a inițiat un tratament anticoagulant continuu, cu menținerea INR-ului în diapazonul 2-3, și terapia antitrombotică cu acid acetilsalicilic.

Discuții

Neurofibromatoza reprezintă un sindrom autosomal dominant, caracterizat prin prezența hamartoamelor, situate preponderent pe piele și în sistemul nervos. Există două tipuri de NF. NF tip I este denumită, de asemenea, și boala von Recklinghausen și este asociată cu tumori neurale benigne multiple (neurofibroame), pigmentație cutanată cu aspect de *café au lait* și noduli Lisch (hamartoame în retină) [1]. La pacienții cu NF-1 probabilitatea apariției tumorilor maligne este de 34 ori mai înaltă, iar a afecțiunilor vasculare fatale – de 2-3 ori mai mare, decât la persoanele fără această patologie [5].

Afectarea arterelor mari și medii este o complicație recunoscută a NF-I, însă foarte rară [2,3]. Noțiunea *NF-I vasculopatia* a fost introdusă special în literatura și practica medicală pentru a descrie stenozele, anevrismele și malformațiile arterio-venoase, întâlnite la pacienții cu NF-I [3,4].

Neurofibromatoza tip II se caracterizează prin apariția schwannoamelor vestibulare bilaterale, mai rar – a schwannoamelor cu localizare în alți nervi cranieni și periferici, meningioamelor, și foarte rar – astrocitoamelor [6]. Spre deosebire de NF-I anomaliile vasculare sunt extrem de rare și chiar neobișnuite la pacienții cu neurofibromatoză tip II.

În Tabelul 1 sunt prezentate criteriile diagnostice ale NF-I și II, descrise de către

Tabelul 1. Criteriile diagnostice ale neurofibromatozei tip I și II

Neurofibromatoza tip I

1. ≥ 6 pete pigmentare cutanate *café-au-lait* cu dimensiuni $\geq 1,5$ cm (prevalența 90-100%);
2. ≥ 2 neurofibroame benigne pe pielea corpului (practic 100%);
3. Pistrui în regiunea axilară sau inghinală, la fel și pe partea posterioară a gâtului, sub glandele mamare la femei (70%);
4. Gliom optic (tumoare de cale optică) (15%);
5. ≥ 2 noduli Lisch (hamartoame benigne în retină) (peste 65%);
6. Afecțiuni osoase caracteristice: displazia osului sfenoid, displazia sau subțierea periostului oaselor tubulare ($< 10\%$);
7. Prezența neurofibromatozei tip I la rudele de gradul I.

Neurofibromatoză tip II

1. Schwannoame vestibulare bilaterale;
2. Anamneza familială de neurofibromatoză tip II, la rudele de gradul I;
La al doilea criteriu se adaugă schwannomul vestibular bilateral;
Sau unul dintre următoarele: meningiom, gliom, schwannom, neurofibrom, cataracta corticală juvenilă.

În cazul prezentat în lucrare, diagnosticul de neurofibromatoză tip I nu a prezentat dubii. Pacientul avea multiple neurofibroame cutanate, situate mai compact pe peretele abdominal și toracic anterior și pe spate și, mai rar – pe mâini, picioare și față. Pete pigmentare cutanate *café-au-lait* de dimensiuni mari au fost prezente în regiunile axilare, inghinale și pe partea anterioară a gâtului. La examenul oftalmologic programat s-au depistat multipli noduli Lisch (hamartoame benigne în retină). Tatăl pacientului de asemenea suferă de NF-I, deși cu o formă mai ușoară a manifestărilor cutanate și fără afecțiuni vasculare clinic evidente.

NF-I este întâlnită la 1 din 3000-4000 de adulți, având incidența de 1 caz la 2500 de nașteri anual [7]. Leziunile peretelui arterial intern reprezintă niște manifestări destul de importante ale NF-I, deși patogenia acestora rămâne nedefinitivă. Unii autori atribuie apariția patologiei vasculare proliferării celulelor fusiforme în peretele arterial. Alții consideră, că leziunile vasculare se dezvoltă ca rezultat al proliferării nervilor în peretele arterei sau în urma compresiei acestora de către tumora neurală sau a invaziei tumorii [3]. Cu toate acestea, ultima teorie nu are o corelație perfectă cu depistările clinice la pacienții cu NF-I.

G.S.Oderich și coaut., într-un articol publicat în 2007, a efectuat un review al literaturii medicale din 1957 pînă în 2005. Autorii au colectat 237 pacienți cu NF-I (inclusiv 31 – prezentați în articolul propriu), la care s-au evidențiat 320 afecțiuni vasculare [8]. Cel mai frecvent sunt afectate arterele renale (41%), patologia fiind unilaterală în 68%, preponderent observîndu-se stenoza față de anevrism. Ca regulă, afecțiunile arterelor renale sunt diagnosticate la vârsta cuprinsă între 11 și 21 ani. Mai mult ca atât, stenozele și anevrismele arterelor renale mai frecvent sunt situate în interiorul organului (intrarenal), ceea ce împiedică reconstrucția vasculară la unii pacienți. Afectarea arterelor carotide, vertebrale sau cerebrale sunt depistate la 19% din bolnavi, majoritatea sub formă de anevrisme. Acestea apar în a treia decadă a vieții și în majoritatea sa (72%) sunt întâlnite la femei. Coarctarea aortei sau anevrismul aortei abdominale cu sau fără afectarea vascularizării renale sau mezenteriale sunt raportate doar la 12% din pacienți [8].

Deși afecțiunile vasculare în NF-I sunt recunoscute, acestea foarte rar sunt simptomatice [8]. Rezultatele TC-angiografiei în cazul de față au demonstrat stenoza de 40-50% a arterei mezenterice superioare și lipsa contrastării arterei mezenterice inferioare. S-a evidențiat și stenoza de ~50% a arterei hepatice stîngi. Trebuie de menționat, că simptomatologia insuficienței

arteriale rareori este notată la stenozarea izolată a lumenului vascular sub 70-80%, iar artera mezenterică inferioară are o valoare redusă în asigurarea vascularizării intestinului subțire. Totodată, analiza evoluției patologiei în cazul prezentat sugerează dezvoltarea stenozelor și trombozelor la nivelul arterelor mici și medii ale mezoului intestinului subțire. Apariția infarctului cu necroze intestinale limitate a determinat tabloul clinic, manifestat prin semne peritoneale neclare în asociere cu sindromul subocluziv intestinal. Probabil, că la prima spitalizare ischemia ansei intestinale avea un caracter subcompensat, manifestându-se doar prin ulcerăție ischemică cu fistulizare și formarea ulterioară a abcesului retroperitoneal, și nu prin necroză segmentară transmurală. Trebuie de menționat, că în perioada dintre evenimentele trombotice, pacientul nu a prezentat careva semne clinice de ischemie abdominală cronică.

La particularitățile histologice ale NF-I, în primul rând, se referă displazia fibromusculară cu predominarea îngroșării intimei arteriale. Totodată, caracterul afectării arterelor în mare măsură depinde de diametrul vaselor. Astfel, stenoza lumenului arterelor de calibru mare și mediu se datorează creșterii neurofibroamelor în adventiție, iar a arterelor mici – proliferării celulelor fusiforme în peretele vascular. Încă în anul 1945 F.Reubi a propus patru tipuri de afectare vasculară în NF-I în dependență de diametrul arterelor [9].

Tabelul 2. Clasificarea histopatologică a vasculopatiei în neurofibromatoza tip I [9]

Intimală propriu-zis (limitată)

De regulă este notată în vasele cu diametrul 40-400 μ , se caracterizează prin proliferarea intimei, adventiția și tunica medie sunt normale, duce la stenozarea lumenului

Intimală anevrismatică (limitată)

Se observă preponderent în vasele cu diametrul 500-1000 μ , se caracterizează prin îngroșarea hialinică a intimei, disrupția fibrelor elastice și a membranelor, pierderea structurii normale a tunicii medii, dar păstrarea adventiției normale, duce la formarea anevrismelor

Periarterială nodulară

Întotdeauna este identificată în vasele cu diametrul 100-700 μ , se observă noduli situați între stratul mediu și adventiție, care prolabează în interior și produc stenoza lumenului

Epitelioidă (difuză)

Se găsește în vasele cu diametrul 200-700 μ , reprezintă proliferarea celulelor fusiforme cu stenozarea lumenului arterial

Depistările histologice în cazul de față au fost dominate de displazia fibromusculară cu îngroșarea neointimei în toate arterele periferice cu diametru mic și mediu din mezoul intestinului rezecat, cu stenozarea severă și ocluzia locală a acestora. În unele artere s-a depistat tromboza organizată pe fondal de stenozare importantă. Lipsa schimbărilor aterosclerotice de asemenea este remarcabilă. Este binecunoscut faptul, că ateroscleroza afectează în primul rând regiunile de origine sau bifurcație a arterelor majore, ceea ce nu este caracteristic pentru NF-I [8]. Influența vasculopatiei provocate de NF-I asupra dezvoltării și evoluției aterosclerozei la acești bolnavi nu este clară.

Bibliografie

1. National Institutes of Health consensus development conference: neurofibromatoses. Arch Neurol, 1988;45:575-8.
2. Lin AE, Birch P, Korf BR, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis type I. Am J Med Genet, 2000;95:108-17.
3. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 cardiovascular task force. Genet Med, 2002;4:105-11.

4. Hamilton SJ, Friedman JM. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. Clin Genet, 2000;58:341-4.
5. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: An analysis using U.S. death certificates. Am J Genet, 2001;68:1110-8.
6. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA, 1997;278:51-7.
7. Pinson S. Neurofibromatosis type 1 or von Recklinghausen's disease. Orphanet encyclopedia. Available at: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-NF1.pdf>.
8. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. J Vasc Surg, 2007;46:475-84.
9. Reubi F. Neurofibromatose et lesions vasculaires. Schweiz Med Wschr. 1945;75:463-5.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS A ECHINOCOCCOZEI FICATULUI

**Galina Pavliuc, Constantin Țâbârnă, Liviu Andon, Gheorghe Strajescu,
Maria Danu, Vladimir Cereș**

Catedra chirurgie nr.2, Laborator Hepatochirurgie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Medication for liver echinococcosis

The effectiveness of medication with drugs from Albendazole group remains a subject for discussion. We concluded that the therapy with “Escazol” is an effective supplementary method of treatment. We recommend this drug for patients with polyorganic, recurrent echinococcosis in the postoperative period, and as a variant of medication for uncomplicated hydatid cyst of small size.

Rezumat

Eficacitatea tratamentului medicamentos cu preparatele din grupul Albendazolei încă rămâne un subiect de discuții. Noi am ajuns la concluzie că tratamentul cu „Escazol” este o metoda de tratament suplimentară eficientă. Noi recomandăm administrarea preparatului dat pacienților cu echinococoza recidivantă poliorganică și ca varianta a terapiei medicamentoase a chisturilor hidatice de dimensiuni mici.

Actualitatea temei

În ultimii ani au apărut multe publicații, dedicate tratamentului conservator a echinococozei.

Elaborarea și implementarea preparatelor noi antihelmintice este o realizare mare, dar datele despre eficacitatea preparatelor sunt contradictorii (Косторная И.В. 1991, Radulescu S. 1998).

Până-n ultimul timp chimioterapia încă n-a ieșit din stadiu de experiență clinică și determinarea indicațiilor pentru chimioterapia este o problemă serioasă.

Din preparatele antiparazitare cea mai mare răspândire au preparatele din grupa Albendazolei (metabolit principal sulfoxid) – Mebendazol, Prazincvatel, Escazol. Mecanism de acțiune a preparatului e în diminuarea dezvoltării stratului parenchimos a larvocistelor și pierirea protoscolexilor, formarea capsulei din țesut conjunctiv în jurul parazitului. 30% de Albendazol se absoarbe în tractul digestiv, alimentația bogată în grăsimi mărește absorbția preparatului de 5 ori, ce trebuie de avut în vedere la administrarea lui.

Întrebarea despre dozele și durata tratamentului rămâne discutabilă. Unii autori propun un