

calciu, anabolice. Pacienta a fost examinată în luna noiembrie 2013, starea ei fiind satisfăcătoare; hemo-grama, urograma și PCR – în limitele normei.

Concluzii

1. Cazul dat ilustrează un debut atipic al LES, cu afectarea tractului gastrointestinal.

2. În cazul prezentat, dificultățile de diagnostic au fost prezente din motivul neglijării de către pacientă a recomandărilor medicului-reumatolog.

3. Evoluția bolii prin sindrom dispeptic și sindrom algic abdominal au indus în eroare medicii, care considerau că pacienta suportă o pancreatită cronică în acutizare.

Bibliografie

1. Ronald J. Falk, Peter H. Schur, Gerald B. Appel et al. *Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus*. www.uptodate.com/online
2. M. Hochberg. *Rheumatology*. Mosby Elsevier, fourth edition, 2008.
3. G. Bertsias, J.P.A. Ioannidis, J. Boletis. *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus*. Report of a task force of the EULAR standing committee including therapeutics. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, nr. 67, p. 195-205.
4. Couris G., Block M., Rupe C. *Gastrointestinal complications of collagen diseases: surgical implications*. In: *Arch. Surg.* 1964; nr. 89, p. 695-700.
5. Liliana Groppa. *Compendiu de reumatologie (справочник по ревматологии)*. Ch.: Tipografia "Sirius" SRL, 2009, 152 p. ISBN 978-9975-9941-1-8.

CZU 615.277.3+616.72-002.77

PREPARATUL METOTREXAT:

BENEFICIILE ȘI SACRIFICIILE

Victor GOLUBCIUC, Liudmila EVSTRATOVA,
Elena BREAZU, Tamara PASCARI, Eugeniu LUPUȘOR,
Spitalul Clinic Municipal Bălți

Summary

Methotrexate: benefits and sacrifices

Methotrexate is a cytostatic drug used in oncology, rheumatology with a multiple mechanism of action, but requires correct application in combination with folic acid and a systemic assessment (hemogram with platelet count, transaminases to eventually avoid possible side effects).

Introducere

Metotrexatul (MTx) este un preparat medicamentos citostatic, imunosupresor, antiinflamator, cu acțiune de inhibare a metabolismului purinic, a folaților, poliaminelor, adenoindeaminazei. Este un medicament de elecție, ocupând un loc important printre preparatele folosite ca medicație de fond [3].

Acest medicament a fost folosit cu succes pentru prima dată în 1948, de către Faber, în tratamentul leucemiei la copii. În 1951, Gubner observă influența favorabilă a MTx în tratamentul artritei reumatoide. Multiple studii au fost dedicate acestui preparat care azi reprezintă standardul de aur al terapiei reumatologice [2].

În prezent, MTx se administrează cu mare prudență, deoarece, în ciuda beneficiilor, are **efecte adverse** semnificative. Principalele ar fi:

- Tegumente și mucoase – stomatită; deseori se dezvoltă alopecie, vasculită și urticarie cutanată.
- Simptome dispeptice – se dezvoltă, de obicei, peste 1-8 zile după administrare și durează 1-3 zile. Se poate observa creșterea valorilor transaminazelor, a fosfatazei alcaline, mai frecvent după 4-5 zile de la administrare, și care se păstrează 1-2 săptămâni.
- Sistem respirator – una din cele mai grave, dar și cele mai rar întâlnite reacții adverse este pneumonita, care se dezvoltă în primii ani de tratament.
- Sistemul osos – osteopenie, osteoporoză și fracturi osoase.
- Sistemul cardiovascular – MTx crește letalitatea cardiovasculară doar la pacienții cu afecțiuni aterosclerotice ale vaselor.

• Sistemul hematopoietic – unul din cele mai afectate sisteme după utilizarea MTx [1, 3]. Ținând cont de acumularea redusă a MTx în celulele hematopoietice, efecte adverse ca leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblastică, pancitopenia se dezvoltă rar (în 1.4-3% cazuri), mai frecvent fiind vorba de o leucopenie relativă. În urma efectuării unui studiu de lungă durată asupra pacienților ce foloseau MTx, leucopenia relativă s-a depistat la 8 persoane, iar trombocitopenia – la 7 din 271 de pacienți cu AR. Pancitopenia este una dintre cele mai grave și nedorite complicații ale tratamentului cu MTx, care poate fi observată în orice stadiu de AR, dar mai des în urma folosirii îndelungate a preparatului. Conform unui studiu, decesul în rândul persoanelor cu pancitopenie a fost de 28% (7 din 25 de cazuri). În 5 cazuri, cauza decesului a fost sepsisul, iar în 2 – leucemia acută mieloblastică [2, 3].

Riscul de apariție a complicațiilor hematologice este majorat în caz de insuficiență renală, hipoalbuminemie, infecție asociată, deficit de acid folic, dar și la interacțiunea cu alte preparate, în primul rând cu salicilați și preparate cu efect antifolic (indeosebi cotrimaxozol) [1].

Terapia combinată

MTx și sulfasalazina (preparat cu acțiune antifolică) nu produc majorarea toxicității hematologice. Cel mai des fac pancitopenie persoanele în etate, la

restul pacienților datele de laborator normalizându-se în decurs de două săptămâni după sistarea tratamentului cu MTx.

O parte din pacienți necesită utilizarea unor doze mari de foliați, iar unii chiar și CSF (eritropoietină, IL-3) [1, 2].

Caz clinic

Bolnava B., 67 de ani, internată de urgență la **07.11.2014**, la ora 13.15.

Motivele prezentării: slăbiciune pronunțată, vertij, cefalee, acufene, dispnee la efort fizic minim, dureri în articulațiile mici ale mâinilor, simetric, ale plantelor, genunchilor, redoare matinală » 2 ore, hemoragii nazale repetate.

Istoricul bolii. Bolnava situează debutul subiectiv al bolii cu »15 ani în urmă. A urmat tratament cu AINS, GC i/articular. În ultimele trei săptămâni a folosit, la indicația medicului de familie, metotrexat 2.5 mg câte 4 pastile în ziua de vineri, ultima administrare – la **31.10.2014**. Din prima săptămână de tratament au apărut: slăbiciune generală, ulterior hemoragii nazale repetate, inapetență, motiv pentru care a fost transportată de rude la serviciul de urgență.

Antecedente personale: HTA, DZ.

Anamneza alergologică și eredocolaterală neagravată.

Examen clinic obiectiv în momentul interării: stare generală de gravitate medie, pacienta fiind conștientă. Poziție pasivă, șezândă. Constituția – tipul normostenic. Tegumente palide, uscate. Sclere subicterice. Pe gamba stângă – ulcer trofic, în regiunea perianală – macerații. Articulațiile mâinilor deformate, deviație ulnară, mobilitate redusă considerabil. Pulmonar – murmur vezicular. Cord: zgomote ritmice, atenuate; FCC – 68/min; suflu sistolic în toate punctele de auscultație; TA – 110/80 mmHg. Limba uscată, saburată. Abdomenul participă în actul de respirație, suplu la palpare, sensibil în regiunea vezicii biliare; ficatul – la rebordul costal, splina inpalpabilă. Micțiunile indolore, libere. Scaun lichid de 3-4 ori/zi.

Ora 16-17⁰⁰. Stare generală gravă, cu persistența acuzelor enumerate.

07.11.2014, ora 11³⁵. **Examen ecografic abdominal:** ficatul, l. drept – 129 mm, l. stâng – 92 mm; VP – 11 mm; coledoc – 7 mm; vezica biliară – alungită, mărită, pereți îngroșați, calculi de 11 mm. Splina – 92x61 mm. Pancreas – ecogenează sporită difuz, focare hipoecogene 2-3 mm în corp. Rinichi drept – 103x49 mm, SCM – 15 mm, CCB – hipertrofie; rinichi stâng – 107x54 mm, SCM – 14 mm, CCB – hipertrofie. Colecistită cronică calculoasă în acutizare. Hidrops vezicular. Pancreatită reactivă.

Investigații:

07.11.14	10.11.14	12.11.14	17.11.14	24.11.14
Hb – 66 g/l	Hb – 94 g/l	Hb – 93 g/l	Hb – 88	Hb – 90 g/l
Er – 1,9	Er – 2,3	Er – 2,4	Er – 2,4	Er – 2,5
Ht – 20%	IC – 1,22	IC – 1,16	IC – 11	IC – 1,08
Rt	Rt – 7	Rt – 15	Rt – 20	Rt – 38
Tr – 17,7	Tr – 18,4	Tr – 28	Tr – 300	Tr – 450
L – 1,1	L – 2,2	L – 10,6	L – 21	L – 12
	Blaști – 25	Blaști – 1	Blaști – 1	
	Promiel – 12	Promiel – 5	Promiel – 2	
	Miel – 3	Miel – 29	Miel – 14	Miel – 1
	Meta – 14	Meta – 14	Meta – 5	Meta – 1
N/s – 1	N/s – 1	N/s – 12	N/s – 22	N/s – 1
S – 16	S – 1	S – 1	S – 22	S – 77
Limf – 77	Limf – 18	Eoz – 1	Limf – 7	Limf – 9
M – 6	M – 19	Limf – 18	M – 11	M – 11
VSH – 77	VSH – 52	VSH – 60	VSH – 40	VSH – 48
	Glicemia – 5	Fe seric – 14,2		

Diagnostic

În contextul anamnetic și paraclinic, presupunem: agranulocitoză mielotoxică (?). Anemie de etiologie neprecizată gr. III. Cardiopatie mixtă (ischemică, dismetabolică). HTA gr. III, risc înalt. IC III NYHA. Artrită reumatoidă – poliartrită seropozitivă cu evoluție progresivă, activitate gr. II, stadiu R⁰⁰ IV. IA gr. III. Colecistită cronică calculoasă. DZ tip 2. Ulcer trofic gamba stângă.

Pentru concretizarea diagnosticului, diferențierea dintre agranulocitoză și leucemie este necesară puncția sternală.

07.11.2014. Medulograma: măduva osoasă moderat bogată în elemente. Hematopoieza normoblastică. Blaști – 20%, promielocite – 10%. Este o frână la stadiul de promielocit. Megacariocite: 1-2 în preparat, fără fragmentarea citoplasmei. După datele hemogramei și medulogramei, poate fi suspectată o leucemie acută. Luând în considerare agravarea stării pacientei după administrare de MTx fără acid folic, este verosimilă dezvoltarea agranulocitozei pe fond mielotoxic și a anemiei megaloblastice prin deficit de acid folic (pancitopenie).

Tratament medicamentos:

1. Dexametazon 16 mg + ser fiziologic 100.0 i/v;
2. Dexametazon 4 mg 1.0 ml i/m;
3. Folicini 5 mg x 3 ori/zi;
4. Metronidazol 500 mg 100.0 ml de 3 ori/zi i/v;
5. Ceftriaxon 1.0 de 2 ori/zi i/m;
6. Sol. riboxini 2%, 5.0 i/v;
7. Omeprazol;
8. Concentrat eritrocitar 253.0 ml i/v.

Luând în considerare evoluția cu ameliorare a stării generale a pacientei – mărirea numărului de L, Tr și scăderea blaștilor, se exclude presupunerea leucemiei acute și se suspectează pancitopenie mielotoxică

20.11.2014. Medulograma: măduva osoasă foarte bogată în elemente. Anemie normoblastică. Seria albă bine dezvoltată până la segmentate. Blaști și promielocite în limitele normei. Megacariocite: 6-8 în preparat. Date pentru leucemie – absente.

Efect

- În cazul administrării metotrexatului, este necesară asocierea cu acidul folic, iar la apariția unor modificări în hemogramă, cu scăderea Er, Hb, Tr, L, se suspectează, în primul rând, o pancitopenie mielotoxică.

- Dacă în cazul acestei paciente s-ar fi stabilit diagnosticul de leucemie acută, conform rezultatelor inițiale ale hemogramei și medulogramei, tratamentul aplicat ar fi fost nu doar inutil, ci și dăunător pacientei.

Concluzie

Metotrexatul aduce beneficii în tratamentul artritei reumatoide, dar poate provoca pancitopenie, anemie megaloblastică și trombocitopenie.

Bibliografie

1. Matcovschi C., Sefta V. *Ghid farmacoterapeutic*. Chișinău, 2010, p. 784-785.
2. Е.Л. Насонов. *Метотрексат – перспективы применения в ревматологии*. Москва, 2005.
3. Corcimaru Ion. *Hematologie*. Chișinău, 2007, p. 88.

CZU 616.155.194.18+616.155.294

SINDROMUL FISHER-EVANS

LA UN PACIENT DE 24 DE ANI

Victor GOLUBCIUC, Ecaterina ȚÎRULIC,

Ludmila EVSTRATOVA, Ruslan COCA,

Secția de medicină internă, IMSP SCM Bălți

Summary

Fisher-Evans Syndrome in a 24-year-old patient

The following features were contemplated as consideration to present this clinical presentation: signs and symptoms dynamics, clinical and paraclinical evolution as reflection of administered treatment. Also complications were considered – hemolytic flares, massive bleeding – with severe outcomes impacting the organism as a whole.

Introducere

Sindromul Fisher-Evans este o afecțiune cazuistică, gravă, cu o rată de mortalitate de 7-36%, adesea

refractară la tratament [1]. Patologia este descrisă de Fisher în 1947, care presupune geneza autoimună a anemiei și a trombocitopeniei, iar Evans a descris clinica acestei patologii.

Scopul studiului nostru a fost investigarea complexă a unui pacient cu sindrom Fisher-Evans și definirea formulei adecvate de tratament; facilitarea diagnosticării pacienților cu sindrom Fisher-Evans; reducerea ratei complicațiilor; abordarea diagnosticului, tratamentului: utilizarea GCS, IG, referirea specifică la splenectomie și evoluția bolii.

Sindromul Fisher-Evans este o patologie autoimună cu evoluție cronică, caracterizată prin dezvoltarea eterogenă simultană sau secvențială, fiind definită ca o relație între purpura trombocitopenică ideopatică autoimună și anemia hemolitică autoimună. Evoluează cu exacerbări și remisiuni frecvente [2]. Poate cuprinde vârste de la 3 la 78 de ani. Etiologia sa nu este cunoscută, clinic caracterizându-se prin sindroamele anemic și hemolitic. Se cunosc două forme: *simptomatică* și *idiopatică*. Pentru forma idiopatică este greu de demonstrat hemoliza și trombocitopenia în relație cu alt proces patologic. Forma simptomatică se poate întâlni în limfoame, artrita reumatoidă, TBC, hepatita cronică. Diagnosticul se bazează pe testul de antiglobulină (AHA pozitiv și DAT).

Terapia de primă linie a sindromului este, de obicei, CST sau Ig, la care o bună parte de pacienți răspund, dar pot surveni recidive, în acest caz se trece la terapia de linia a II-a – splenectomie. Se cercetează noi concepte privind descoperirea etiologiei, patogeniei, investigațiile clinice și constituie un punct de plecare pentru viitor [4].

Prezentarea cazului clinic

Pacientul G.I., 24 de ani, internat la 24.12.2013 cu acuze la internare: cefalee, vertij, slăbiciune generală, fatigabilitate, acufene, greață, vomă de 12 ori/zi, icter al sclerelor și tegumentelor, disconfort în hipocondrul drept, frison, febră 39°C, dispnee și palpitații.

Anamneza bolii. Starea generală s-a agravat pe data de 20.12.2013, cu apariția sindroamelor anemic și hemolitic, la care, de la 22.12.2013, s-a asociat și sindromul toxico-infecțios. Starea s-a agravat, pacientul fiind transportat de AMU la Spitalul Clinic Municipal Bălți în stare foarte gravă pentru spitalizare urgentă.

Antecedente personale patologice: la 23.08.2011 a fost internat în secția de terapie generală cu semne clinice ale sindromului anemic (slăbiciune generală, vertij, dispnee, palpitații, paliditatea tegumentelor, tahicardie), cu semne clinice de sindrom hemoragic (epistaxis repetat, erupții