

ISSN: 1810-1852

Nr. 2 (75) 2020



Arta Medica

Revistă medicală științifico-practică

Revista oficială a Asociației chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova

Colectivul redacției

Director publicație

Conțu Oleg

Redactor responsabil

Ferdohleb Alexandru

Redactor versiune on-line

Guțu Serghei

Redactor versiune tipar

Guțu Angelica

Consultant în biostatistică

Ferdohleb Alina

Redactor șef

Rojnoveanu Gheorghe

Redactor șef adjunct

Guțu Eugen

Hotineanu Adrian

Ungureanu Sergiu

Bour Alin

Membrii de onoare ai colegiului de redacție

Ababii Ion

Ghidirim Gheorghe

Membrii colegiului de redacție

Anghelici Cheorghe (Chișinău, R. Moldova)

Batrînac Aureliu (Chișinău, R. Moldova)

Bendelic Eugen (Chișinău, R. Moldova)

Bernic Jana (Chișinău, R. Moldova)

Beuran Mircea (București, România)

Ceban Emil (Chișinău, R. Moldova)

Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. Moldova)

Constatinou Silviu (București, România)

Conțu Ghenadie (Chișinău, R. Moldova)

Copăiescu Cătălin (București, România)

Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, România)

Cotîrleț Adrian (Moinești, România)

Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. Moldova)

Fokin Alexei (Celeabinsk, Russia)

Gladun Nicolae (Chișinău, R. Moldova)

Gotie Serghei (Moscova, Russia)

Gudumac Eva (Chișinău, R. Moldova)

Iablonsky Piotr (Sankt Petersburg, Russia)

Kopciac Vladimir (Kiev, Ucraina)

Mișcenco Vasilii (Odesa, Ucraina)

Mișin Igor (Chișinău, R. Moldova)

Mitiș Valeriu (Moscova, Russia)

Pătrașcu Traian (București, România)

Pitel Eleferii (Chișinău, R. Moldova)

Poleansky Igor (Cernăuți, Ucraina)

Popescu Irinel (București, România)

Razumovsky Alexandr (Moscova, Russia)
Rummo Oleg (Minsk, Belarusia)
Sârbu Vasile (Constanța, România)
Scripcariu Viorel (Iași, România)
Tamm Tamara (Harkov, Ucraina)

Tănase Adrian (Chișinău, R. Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iași, România)
Tinica Grigore (Iași, România)
Zaporozhchenko Boris (Odesa, Ucraina)

Fondator:

Publicația Periodică „Arta Medica”,
înregistrată la Ministerul Justiției
al Republicii Moldova la 02.12.2002, nr. 123

Adresa redacției:

MD-2025, Chișinău,
str. N. Testemițanu 29,
Spitalul Clinic Republican, et. 12

Versiunea electronică:

<http://www.artamedica.md>
e-mail: info@artamedica.md

Relații la telefon:

Redactor responsabil: 079 401 361
Director publicație: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
Tirajul ediției 500 ex.
Revista apare trimestrial



SUMAR

ARTICOLE ORIGINALE

Implanturile zigomatice în reabilitarea pacienților edentați cu atrofie severă a maxilarului superior <i>Zygomatic implants in the rehabilitation of edentulous patients with severely atrophic maxilla</i> Dumitru Sîrbu, Stanislav Eni, Stanislav Strîșca, Valentin Topalo.....	4
Condiții epidemiologice, bacteriologice și clinice în sinuzita maxilară odontogenă <i>Epidemiological, bacteriological and clinical conditions in odontogenic maxillary sinusitis</i> Eusebiu Sencu, Victor Enachi, Vadim Cernei, Daniela Verdeș.....	14

REFERATE GENERALE

Leiomiomul ovarian: histogeneza, diagnosticul și tratamentul chirurgical <i>Ovarian leiomyoma: histogenesis, diagnosis and surgical treatment</i> Ana Mișina, Patricia Harea, Virgil Petrovici, Igor Mișin.....	19
Transplant hepatic pentru carcinom hepatocelular. Managementul preoperator optimal. <i>Liver transplant for hepatocellular carcinoma. Optimal preoperative management.</i> Serghei Burgoci.....	25
Coristomul pancreatic și cel hepatic la nivelul colecistului <i>Pancreatic and liver choristomas in the gallbladder</i> Corina Șcerbatiuc-Condur, Igor Mișin.....	32

STUDII ȘTIINȚIFICE

Analiză comparativă a morbidității nou-născuților născuți la termen și a celor născuți prematur în Republica Moldova (studiu descriptiv retrospectiv) <i>Comparative analysis of the morbidity of the newborns born at term and prematurely in the Republic of Moldova (retrospective descriptive study)</i> Anatol Ciubotaru, Oleg Repin, Galina Buta, Vasile Corcea, Iurie Guzgan, Zina Cobâleanu.....	40
--	----

PROTOCOALE CLINICE

Colecistita acută calculoasă la adult. Protocol clinic național.....	44
--	----

JUBILEU

Profesorul Nicolae Gladun la 75 de ani.....	76
---	----

ARTICOLE ORIGINALE



DOI: 10.5281/zenodo.3979631

UDC: 616.314-089.843:616.716.1-007.23

IMPLANTURILE ZIGOMATICE ÎN REABILITAREA PACIENȚILOR EDENȚAȚI CU ATROFIE SEVERĂ A MAXILARULUI SUPERIOR

ZYGOMATIC IMPLANTS IN THE REHABILITATION OF EDENTULOUS PATIENTS WITH SEVERELY ATROPHIC MAXILLA

Dumitru Sîrbu^{1,2}, dr. în șt. med., conf. univ., **Stanislav Eni**^{1,2}, medic rezident chirurgie dento-alveolară, anul III, **Stanislav Strîșca**^{1,2}, student-doctorand chirurgie OMF, anul II, **Valentin Topalo**¹, dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹ Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Clinica stomatologică SRL „Omni Dent”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere: Pentru evitarea neajunsurilor metodelor de creștere a ofertei osoase ale creștelor alveolare, în pregătirea preimplantară, sunt propuse metode alternative de reabilitare implanto-protetică prin intermediul implanturilor zigomatice.

Scopul: Evaluarea clinică, prin prisma analizei bibliografice, a metodei de reabilitare a pacienților cu edenție la nivelul maxilarului superior, asociată cu atrofie severă, prin intermediul implanturilor zigomatice.

Material și metode: În studiu au fost incluși 8 pacienți, cu vârsta medie – 58,5 ani, tratați în perioada anilor 2017–2020. De asemenea, a fost efectuată sinteza bibliografică a 319 articole, publicate în ultimii 10 ani, utilizând expresia „zygomatic implants”. Datele pacienților au fost procesate în programul Sidexis 4.2 și Microsoft Excel.

Rezultate și discuții: Reabilitarea maxilarului superior a fost efectuată prin metoda „Quad Zygoma”, „Quad Zygoma hybrid”, „Hybrid Zygoma + 2”, „Hybrid Zygoma + 4” și, într-un caz clinic, 1 implant zigomatic în combinație cu 1 implant convențional și 1 implant pterigoid. Au fost inserate 34 implanturi, dintre care 23 zigomatice, 10 convenționale și 1 pterigoid. Pe perioada de supraveghere a pacienților nu s-au atestat complicații, rata de succes constituind 100%. Analiza bibliografică a relevat un interes sporit referitor la acest subiect, însă, rămâne totuși un subiect controversat, din cauza lipsei rezultatelor pe termen lung.

Concluzie: Metoda de reabilitare cu implanturi zigomatice a demonstrat o eficacitate înaltă, o rată scăzută a morbidității, comparativ cu metodele de creștere a ofertei osoase, timp redus al intervenției chirurgicale, reabilitare protetică imediată și satisfacție înaltă din partea pacienților.

Cuvinte cheie: reabilitare implanto-protetică, implanturi zigomatice, încărcare imediată, chirurgia static virtual asistată.

Summary

Introduction: In order to avoid the drawbacks of alveolar ridge bone grafting methods, in preimplantation preparation, alternative methods of implant-prosthetic rehabilitation through zygomatic implants were proposed.

The aim of the study: Clinical evaluation, through bibliographic analysis, of the rehabilitation methods of patients with upper jaw edentulous, in association with severely atrophic maxilla, using zygomatic implants.

Material and methods: The study included 8 patients, with a mean age of 58.5 years, treated during 2017–2020 time period. Also, there was performed a bibliographic synthesis of 319 articles, published during the last 10 years, using the “zygomatic implants” expression. Patients’ data was processed in Sidexis 4.2 and Microsoft Excel.

Results and discussion: Upper jaw rehabilitation was performed by the “Quad Zygoma”, “Quad Zygoma hybrid”, “Hybrid Zygoma + 2” and “Hybrid Zygoma + 4” methods, and, in a clinical case, 1 zygomatic implant in combination with 1 conventional implant and 1 pterygoid implant. In total, 34 implants were inserted, of which 23 zygomatic, 10 conventional and 1 pterygoid. There were no complications during the follow-up period, the success rate being 100%. The bibliographic analysis revealed an increased interest in this topic, but it still remains a controversial subject, due to the lack of long-term results.

Conclusion: The rehabilitation method, using zygomatic implants, demonstrated a high efficacy, a low morbidity rate, compared to the methods of bone grafting, reduced surgery time, immediate prosthetic rehabilitation and high patients’ satisfaction.

Keywords: implant-prosthetic rehabilitation, zygomatic implants, immediate loading, virtual static assisted surgery.

Introducere

Implantologia orală a cunoscut un progres semnificativ în ultimul deceniu, reușind să soluționeze un șir de situații clinice dificile. În pofida acestei dezvoltări, oferta osoasă

insuficientă rămâne a fi o problemă ce adesea creează dificultăți în reabilitarea implanto-protetică, atât la nivelul mandibulei, cât și al maxilarului superior. Metodele de creare a ofertei osoase permit o bună reabilitarea a creștelor atrofiate izolat pe orizontală

(Clasa B-w/C-w, C. Misch) sau verticală (C-h, C. Misch). Totuși, majoritatea studiilor atestă o scădere a ratei de reușită în cazul defectelor osoase sau a atrofiei combinate (Clasa D, C. Misch), ce implică grefări osoase semnificative, cu prelevări extraorale, cum a fi creasta iliacă sau calvaria, fapt ce generează morbiditate suplimentară și o creștere a timpului final de recuperare.

O alternativă pentru metodele reconstructive laborioase ale creștelor alveolare, în pregătirea preimplantară, o reprezintă cele cu implicarea implanturilor lungi (30-52.5 mm), cu ancorare în

osul zigomatic, ulterior denumite implanturi zigomatice (Figura 1), concept propus de către Profesorul P.I. Branemark în 1980. În publicațiile sale autorul se întreba: „Cum am putea, într-o manieră simplă, sigură și cu o rată înaltă de succes, reabilita pacienții cu atrofii severe, unde tehnicile clasice de reabilitare implanto-protetică nu oferă rezultate satisfăcătoare?”. Răspunsul a fost dat chiar de el însuși: „Mama natură ne-a oferit o zonă de os dens și extins, aproape de regiunea maxilarului, ceea ce ar putea furniza o bună ancorare pentru implanturi” [1].

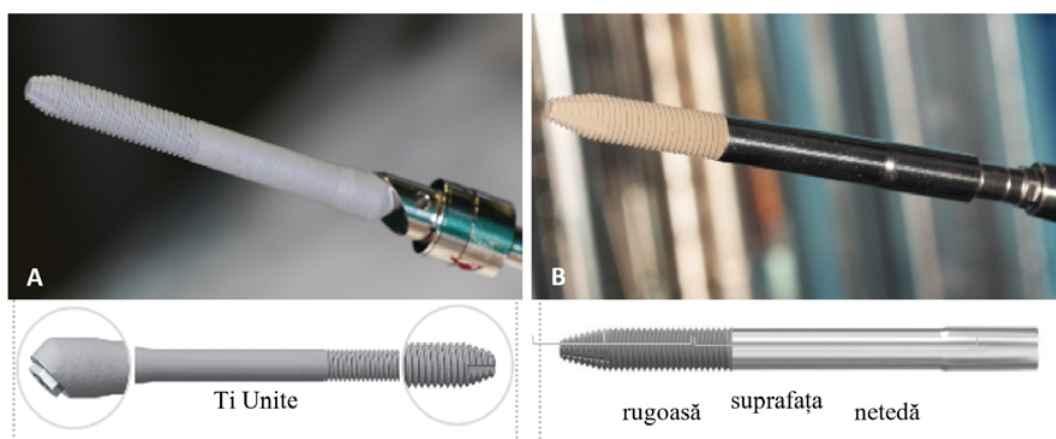


Figura 1. Implanturi zigomatice. A) Nobel Zygoma 45°, TiUnite, L - 42,5 mm, d - 4,1 mm, Nobel Biocare, Elveția. B) JD Zygoma, JD Dental Care, L - 50 mm, d - 4,3 mm, Italia. Cazuistică „Omni Dent”.

Inițial, această tehnică era indicată doar pentru reabilitarea pacienților cu defecte osoase congenitale sau dobândite ca urmare a intervențiilor chirurgicale de extirpare a tumorilor, prin rezecții osoase extinse, precum și pentru cei ce au suportat diverse traumatisme ale regiunii maxilo-faciale, în special al etajului mijlociu al feței [2, 3, 4, 5]. Ulterior, indicațiile clinice de utilizare ale implanturilor zigomatice au fost extinse și au cuprins, de asemenea, cazurile de edentație parțială sau totală, asociate cu atrofie severă și pneumatizare a sinusurilor maxilare. Astfel, în 1988, Branemark a publicat, pentru prima dată, în literatura de specialitate, posibilitatea utilizării „implanturilor zigomatice” pentru reabilitarea pacienților edentați cu deficit osos [6]. Această abordare nouă a permis reabilitarea precoce a pacienților edentați, predictibilă în timp, cu o rata cumulativă

de succes de 95.0%, fiind posibilă recuperarea funcției de masticție, fonație, precum și cea estetică, în consecință, îmbunătățind, în mod considerabil, calitatea vieții [7]. În literatură sunt descrise 3 tehnici de instalare ale implanturilor zigomatice. Tehnica intrasinuzală, dezvoltată de P.I. Branemark (1998), presupune plasarea implantului în totalitate în interiorul sinusului maxilar [6]. Tehnica „sinus-slot”, concepută de Stella și Werner (2000), presupune crearea, la nivelul peretelui lateral al sinusului maxilar, a unui șanț, astfel încât implantul este poziționat lateral de sinusul maxilar [8]. În 2006, Miglioranza a propus tehnica extrasinuzală (Figura 2), prin care implantul este plasat în totalitate în afara sinusului maxilar [7]. O contribuție marcantă în dezvoltarea metodei extrasinuzale și, în special, a tehnicii chirurgicale, a avut-o P. Malo (2008) [9].

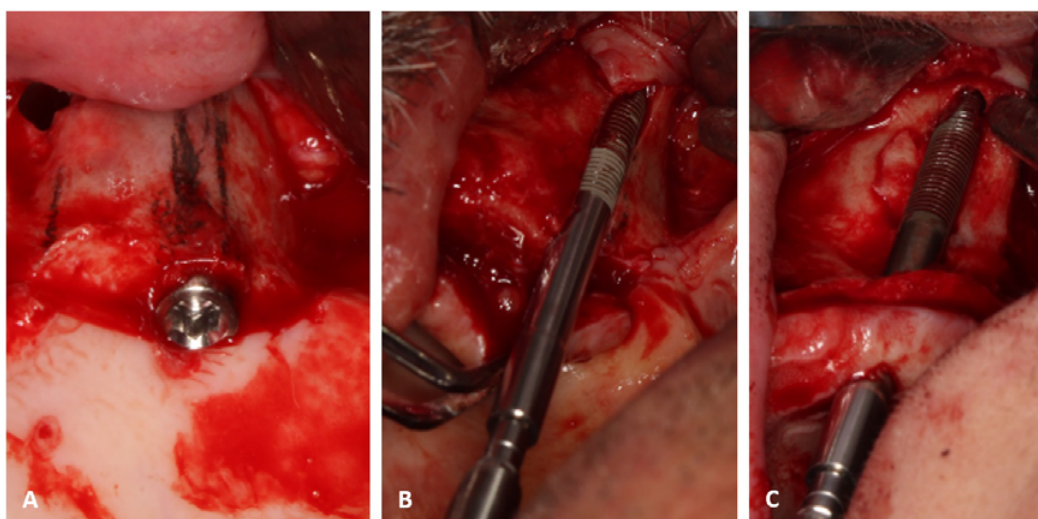


Figura 2. Tehnicile de poziționare a implanturilor zigomatice. A) Tehnica intrasinuzală; B) Tehnica „sinus-slot”; C) Tehnica extrasinuzală. Cazuistică „Omni Dent”.

Majoritatea cercetărilor publicate până în anul 2006 atestă utilizarea preponderentă a tehnicii clasice, concepută de Branemark [6], precum și a metodei "sinus-slot", propusă de Stella și Werner [8], acestea fiind efectuate în doi timpi chirurgicali. Prima etapă consta în inserarea implanturilor propriu-zise, iar a doua etapă se efectua după 6 luni și consta în aplicarea bonturilor protetice cu fabricarea lucrării protetice. Miglioranza et al. [10], Chow et al. [11] și Bedrossian et al. [12] au fost primii care au descris protocolul de încărcare imediată a implanturilor zigomatice, fapt ce a contribuit la o bună acceptare a metodei din partea pacienților. Candel-Marti et al. (2012) au conchis într-un reviu sistemic că lucrarea protetică fixă a fost utilizată cel mai des, aplicând protocolul de încărcare imediată sau amânată, obținând o rată înaltă de succes, 97.05% [13]. Este necesar de menționat cercetarea demarată de Tuminelli et al. în anul 2017, unde autorii recomandă utilizarea implanturilor zigomatice în combinație cu protocolul imediat de încărcare pentru reabilitarea pacienților cu atrofii severe, complicațiile fiind rar întâlnite [14].

Deși complicațiile sunt rar întâlnite, acestea trebuie menționate, deoarece, în cazul în care acestea survin, este necesară o abordare promptă și corectă din partea echipei de reabilitare. Astfel, Davo et al. (2013) au descris, în publicațiile sale, una din cele mai grave complicații, și anume, penetrarea în cavitatea orbitei în timpul forării neoalveolelor. Din acest motiv autorii accentuează importanța pregătirii temeinice a specialistului, cunoașterii particularităților anatomice ale regiunii oro-maxilo-faciale, precum și posedarea manoperelor chirurgicale specifice acestei metode [15]. Complicațiile precum infecția și formarea fistulelor sunt mai rar întâlnite, acestea fiind menajate printr-un tratament antibacterian și, la necesitate, combinat cu cel chirurgical. Dintre cele mai des întâlnite

complicații descrise în literatură se menționează sinuzita maxilară, aceasta fiind mai des asociată cu tehnica intrasinuzală, comparativ cu cea extrasinuzală [16]. Sinuzita maxilară acută, fiind și o contraindicație absolută, trebuie rezolvată înainte de utilizarea implanturilor zigomatice. Conform Aparicio et al. [17], contraindicațiile relative includ sinuzitele maxilare cronice, utilizarea medicației cu bifosfonate și fumătorii (> 20 țigări pe zi). Acești pacienți necesită o abordare precaută, deoarece ei se află în grupul de risc. Actualmente, în pregătirea preimplantară a sinusului maxilar cu patologie, o largă răspândire o are metoda de tratament minimal invazivă, prin endoscopie.

Rata de succes a tratamentului utilizând implanturile zigomatice, conform mai multor autori, este determinată de analiza unor criterii cum ar fi: lipsa mobilității, durerii și infecției după încărcarea protetică a implanturilor, precum și absența radiotransparenței periimplantare. Unii autori propun și alte criterii cu referire la complicații legate de implantarea nemijlocită sau din partea formațiunilor anatomice învecinate, precum și modificările periimplantare, apărute în dinamică, ale țesuturilor dure și moi. Majoritatea autorilor au concluzionat că rata de succes, pe termen lung, a implanturilor zigomatice este similară cu rata de succes a celor convenționale [18]. O contribuție semnificativă au reprezentat lucrările științifice ale lui Aparicio (2011), în special, clasificarea "ZAGA – Zygomatic Anatomy Guided Approach" [19] (Figura 3) bazată pe poziționarea anatomic ghidată a implanturilor zigomatice.

Reieșind din necesitățile crescute ale pacienților către asemenea metode de reabilitare, dar și potențialul științific și tehnic contemporan, precum și entuziasmul tinerilor specialiști de a însuși tehnologii moderne, acestea au contribuit la implementarea lor și la noi în țară, pentru rezolvarea celor mai dificile situații clinice.

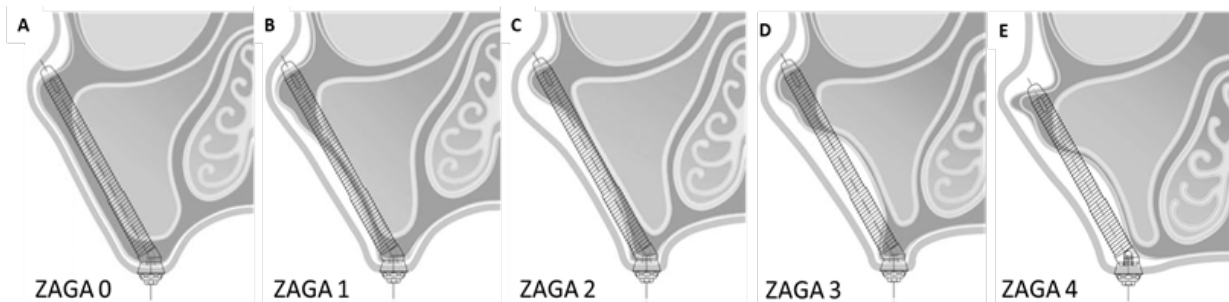


Figura 3. Clasificarea ZAGA, Aparicio et al. [2]. A) *Rezentare schematică a traiectului implantului zigomatic conform tipului 0.* Suprafața peretelui lateral al sinusului maxilar este plată. Forarea neoalveolei începe de pe suprafața palatinală a crestei alveolare. Apexul implantului se ancorează în osul zigomatic, astfel încât corpul traversează integral intrasinuzal. B) *Rezentare schematică a traiectului implantului zigomatic conform tipului 1.* Suprafața peretelui lateral al sinusului maxilar este ușor concavă. Forarea neoalveolei începe de pe suprafața palatinală a crestei alveolare. Apexul implantului se ancorează în osul zigomatic, astfel încât corpul perforează peretele lateral, însă traversează, preponderent, intrasinuzal. C) *Rezentare schematică a traiectului implantului zigomatic conform tipului 2.* Suprafața peretelui lateral al sinusului maxilar este concavă. Forarea neoalveolei începe de pe suprafața palatinală a crestei alveolare. Apexul implantului se ancorează în osul zigomatic, astfel încât corpul traversează integral extrasinuzal, însă, între implant și peretele lateral nu există spațiu. D) *Rezentare schematică a traiectului implantului zigomatic conform tipului 3.* Concavitatea suprafeței peretelui lateral al sinusului maxilar este accentuată. Forarea neoalveolei începe de pe suprafața palatinală a crestei alveolare. Apexul implantului se ancorează în osul zigomatic, astfel încât corpul traversează integral extrasinuzal, însă porțiunea mijlocie a implantului nu este în contact cu peretele lateral. E) *Rezentare schematică a traiectului implantului zigomatic conform tipului 4.* Atrfia creștelor este accentuată, atât pe orizontală, cât și pe verticală. Apexul implantului se ancorează în osul zigomatic, astfel încât corpul traversează integral extrasinuzal, însă implantul nu perforează creasta alveolară subțire și nu este în contact cu peretele lateral.

Scopul

Analiza bibliografică și evaluarea clinică a metodei de reabilitare a pacienților cu edentație la nivelul maxilarului superior, asociată cu atrofie severă, prin intermediul implanturilor zigomatice.

Materiale și metode

În cadrul studiului retrospectiv au fost incluși 8 pacienți (1 bărbat și 7 femei), cu vârsta cuprinsă între 47 și 65 de ani (vârsta medie – 58,5 ani), care s-au adresat la secția de chirurgie oro-maxilo-facială a IMSP Institutul de Medicină Urgentă și în

Clinica Stomatologică SRL “Omni Dent” (Chișinău, Republica Moldova) în perioada anilor 2017–2020, pentru reabilitare implant-protețică. De asemenea, a fost efectuată sinteza bibliografică a bazei de date PubMed, ce abordează subiectul implanturilor zigomatice, publicate în ultimii 10 ani. Utilizând expresia „zygomatic implants” motorul de căutare automat a relevat un total de 319 articole. În urma unei analize detaliate au fost selectate 48 de publicații ce corespund subiectului abordat. Criteriile clinice de includere în studiu au fost: prezența la pacienți a edentațiilor parțiale extinse și totale, la nivelul maxilarului superior, în crestele alveolare edentate, cu atrofie osoasă severă, care corespund tipului D după Misch (1987), cu inserarea amânată a implanturilor (tip IV), cu încărcare funcțională imediată; starea generală satisfăcătoare; igiena orală satisfăcătoare; lipsa patologiei sinusului maxilar și a altor maladii locale ale cavității bucale; oferirea acordului informat de către pacienți pentru examinările în dinamică și utilizarea datelor în studiu. Criteriile de excludere din studiu au fost: contraindicațiile de ordin general și local către intervențiile chirurgicale planificate, precum și dezacordul invocat de către pacienți pentru utilizarea datelor în studiu. Toți pacienții incluși în studiu au fost informați și au semnat acordul pentru înrolarea în acesta. Distribuția pacienților și a implanturilor a fost studiată prin analize statistice descriptive. Au fost calculate valorile variabilelor cantitative și calitative (tabelul 1) (sex, vârsta pacientului, numărul de implanturi inserate, distribuția implanturilor după clasificarea E. Bedrossian (2010) [20], și ZAGA, conceput de C. Aparicio (2011) [19], deviațiile standard,

mediana, intervalul de încredere (IC)).

Un criteriu important pentru aprecierea ratei de succes a tratamentului și complicațiilor postoperatorii este aprecierea apariției proceselor inflamatorii ale sinusului maxilar. Resorbția periimplantară, deopotrivă, rămâne a fi un criteriu important în stabilirea pronosticului tratamentului și a ratei succesului implantar, însă, din cauza numărului mic de cazuri examinate, în acest studiu ne vom referi doar la datele subiective a prezenței sau lipsei resorbției, iar partea obiectivă va fi analizată în studiile ce urmează a fi efectuate.

Examinarea preoperatorie clinică și paraclinică. Pacienții au fost examinați clinic, stabilindu-se, astfel, diagnosticul și planul de tratament. De asemenea, au fost studiate fișele medicale de ambulator și s-au efectuat investigații imagistice (OPG – ortopantomografie, CBCT – tomografie computerizată cu fascicol conic) pentru evaluarea anatomiei radiologice, precum și pentru efectuarea planificării virtuale.

Planificarea virtuală preoperatorie. Evaluarea tridimensională s-a efectuat prin expunerea radiologică a pacienților, utilizând protocolul aparatului SIRONA Orthophos SL (FOV – câmp de vizualizare – 11x10, 12mA, 84kV, 14 sec.). Datele DICOM ale CBCT-ului au fost procesate în programul licențiat Sidexis 4.2. În toate cazurile, planificarea inserării implanturilor a fost realizată în programele licențiate Galaxis/Galileos Implant 1.9.2 și Implant Studio, 3 Shape 19.3.1 (Figura 4).

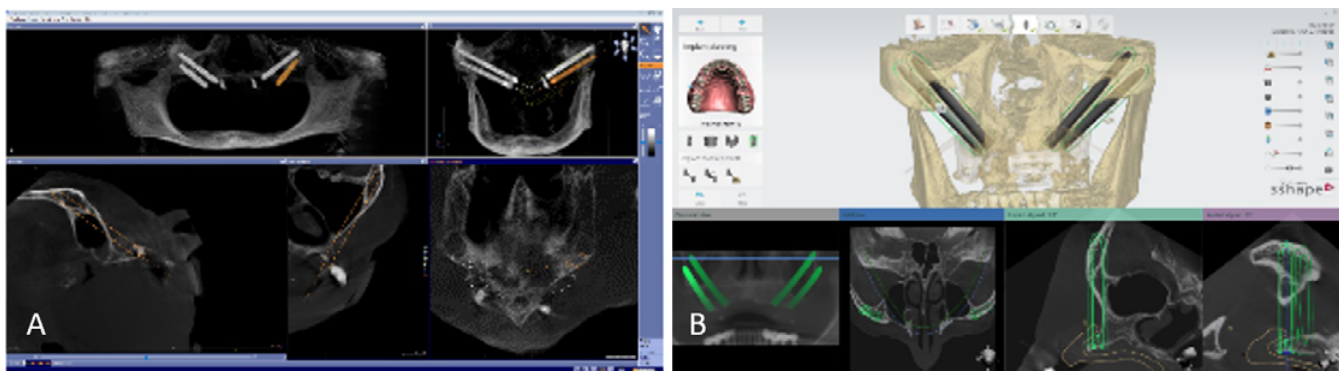


Figura 4. Planificarea inserării implanturilor în programele licențiate. A) Galaxis/Galileos Implant 1.9.2. B) Implant Studio, 3 Shape 19.3.1. Cazistică „Omni Dent”.

Utilizând instrumentarul acestor programe informaționale am efectuat planificarea virtuală în detalii a poziției, numărului, angulației, diametrului și lungimii implanturilor, în conformitate cu ghidul general pentru implanturi zigomatice propus de Bedrossian (tabelul 1), și a protocolului ZAGA (Figura 3).

Tabelul 1

Recomandări de tratament bazate pe prezența ofertei osoase în diferitele zone ale maxilei

PREZENȚA OFERTEI OSOASE SUFICIENTE	TACTICA CHIRURGICALĂ
ZONA I, II și III	Implanturi convenționale instalate axial
ZONA I și II	Implanturi convenționale instalate angulat
ZONA I	Implanturi zigomatice în combinație cu 2 sau 4 implanturi tradiționale
DEFICIT OSOS ÎN TOATE ZONELE	4 implanturi zigomatice

Bedrossian E. Rehabilitation of the edentulous maxilla with the zygoma concept: a 7-year prospective study. Int J Oral Maxillofac Implants. 2010; 25: 1213–1221.[20]

Luând în considerație zonele descrise, precum și cantitatea și calitatea osului disponibil, formațiunile anatomice învecinate, dinții antagoniști, poziția chirurgicală versus ortopedică, optimă de inserare a implanturilor, precum și parametrii protetici pentru confecționarea viitoarei construcții. De asemenea, a fost analizată posibilitatea utilizării protocolului ghidat de instalare a implanturilor prin utilizarea șabloanelor chirurgicale (Figura 5).

În total au fost confecționate 5 ghiduri chirurgicale utilizând metoda primei freze („Pilot drill technique”). Suplimentar, la toți, planificarea a fost completată de examinarea fotografică, analiza virtuală a modelelor de studiu, precum și a modelelor anatomice printate 3D (Figura 6).

Implanturile utilizate. La pacienții incluși în studiu au fost inserate un total de 34 de implanturi, dintre care: 23 implanturi (imp.) zigomatice (Nobel Biocare – 4 imp., JDental Care – 19 imp.) și 11 implanturi convenționale (JDental Care). În 3 cazuri

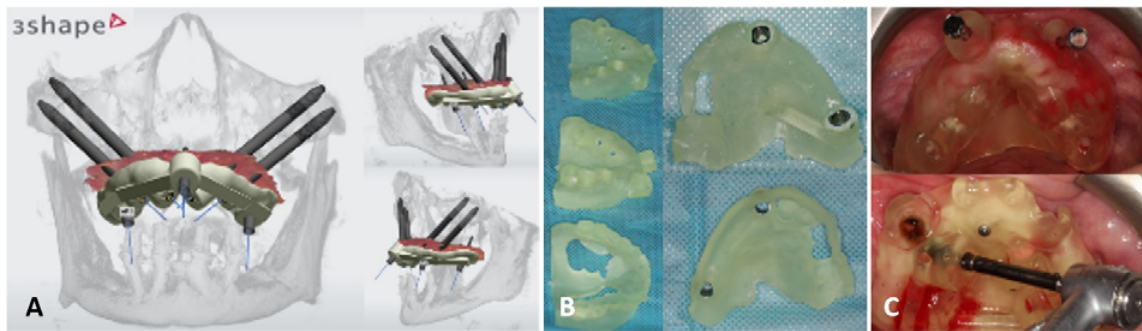


Figura 5. Ghidurile chirurgicale. A) Planificarea virtuală a fabricării ghidurilor chirurgicale. B) Ghidurile chirurgicale cu suport mucozal, printate 3D. C) Fixarea ghidurilor cu pini sau șuruburi de osteosinteză și forarea neoalveolelor conform protocolului „Pilot dril technique”. Cazuistică „Omni Dent”.



Figura 6. A) Analiza virtuală a modelelor de studiu. B) Modele anatomice de studiu, printate 3D. Cazuistică „Omni Dent”.

s-a efectuat metoda ”free-hand” de instalare a implanturilor, în 5 cazuri protocolul static ghidat utilizând șabloane chirurgicale. În toate cazurile clinice s-a recurs la tehnica cu lambou

(inserarea în câmp deschis, după incizie și decolarea lamboului mucoperiostal). Dimensiunile implanturilor, fiind variate, sunt redată în tabelul 2.

Tabelul 2

Repartizarea dimensiunilor (lungime, diametru) implanturilor utilizate

Implanturi convenționale					Implanturi zigomatice						
Lungime/ Diametru	8 mm	10 mm	13 mm	15 mm	Lungime/ Diametru	37.5 mm	40 mm	42.5 mm	45 mm	47.5 mm	50 mm
3.7 mm	1	-	2	-	4.1 mm	2	-	2	-	-	-
4.3 mm	-	4	2	2	4.3 mm	1	7	2	4	1	4

Anestezia. La un pacient intervenția de inserare a implanturilor s-a efectuat sub anestezie generală, intubare nazotraheală, în condițiile sălii de operație, combinată cu anestezie infiltrativă, utilizând soluție de lidocaină 2% cu adrenalină (1:50 000). La 7 pacienți, intervenția s-a efectuat sub anestezie locală prin abord endo-bucal, prin blocarea terminațiilor nervilor infra-orbital, alveolar superior (anterior, mediu, posterior), nazopalatin și palatin mare, cu soluție pe bază de articaină 4%, cu adaos de epinefrină (1:100 000), în combinație cu anestezie cutanată a regiunii zigomatice. Sedarea intravenoasă a fost utilizată în 3 cazuri.

Protocolul chirurgical. În toate cazurile, preoperator, pacienții au fost asanați (igienizarea profesională, tratamentul cariilor și complicațiilor lor). De asemenea, înainte de intervenție, pacienților li s-au indicat băi bucale cu soluții antiseptice (soluție clorhexidină 0,05%), dar și administrarea de antibiotice (Amoxicilină 0,875 + 0,125 acid clavulanic).

Expunerea crestei alveolare, precum și a regiunii zigomatice, s-a realizat printr-o incizie largă pe mijlocul creștelor alveolare,

în limita gingiei, fiind completată cu două incizii verticale de degajare, la nivelul tuberozității maxilare. Decolarea lamboului mucoperiostal se efectuează suficient pentru a oferi un câmp vizual optimal, astfel încât manipulațiile chirurgicale ulterioare să fie ușor realizate. Crearea neoalveolelor se efectuează în conformitate cu tehnica chirurgicală, propusă de P. Malo (2008) [9], inițial cu freza sferică de 2,8 mm, ulterior, se utilizează freze cu diametru crescând, conform indicațiilor producătorului sistemului de implanturi (Nobel Biocare-Elveția, JDental Care-Italia). Freza finală depinde de situația anatomică (cantitatea și calitatea osului disponibil), astfel, neoalveola poate fi creată cu subpreparare (densitate D4) sau suprapreparare (densitate D1). Pentru evitarea supraîncălzirii, la 500-600 rotații/min se efectuează irigarea cu soluție salină.

Protocolul ortopedic. În toate cazurile a fost utilizat protocolul imediat de încărcare a implanturilor zigomatice propus de Bedrossian et al. (2006) [12], utilizând lucrări protetice temporare, confecționate din acrilat în laborator, fixate la a 2-a sau a 3-a zi postoperator.

Îngrijiri postoperatorii. La toți pacienții a fost prescris tratament antibacterian (amoxicilină + acid clavulanic, câte 1 g de 2 ori/zi, timp de 5 zile), tratament antimicotic (Fluconazol 0,15 g la a 3-a zi), tratament analgezic (pe perioada de persistență a durerii) și medicație decongestionantă utilizând spray nazal, Otilin Marin de 2-3 ori/zi, timp de 2-3 zile și Nasonex, câte 2 pulverizări/zi, 14 zile. La fel, s-au recomandat băi bucale cu soluții ce conțin clorhexidină 0,12%, de 2-3 ori/zi, pentru întreaga perioadă de vindecare. Pentru examinarea în dinamică și efectuarea pansamentului, prima vizită de control a fost programată, pentru fiecare dintre pacienți, la 24 ore după intervenția chirurgicală.

Pacienții incluși în studiu au fost examinați în dinamică la 10 zile, după care la 3, 6, 12 și 24 luni postoperator. Lucrarea protetică a fost înlăturată la fiecare etapă de examinare pentru a evalua situația clinică.

Rezultate

În prezentul studiu au fost reabilitați implanto-protetic 8 pacienți (7 femei, 1 bărbat) cu vârsta cuprinsă între 47-65

de ani, media fiind de 58,5 ani. Pacienții incluși în studiu au prezentat edentație totală în 5 cazuri și edentație parțială – în 3, toate fiind asociate cu atrofie severă clasa D, Misch. Reabilitarea totală a maxilarului superior s-a efectuat la 7 pacienți, iar la 1 pacient, prin această metodă, segmentar, s-a recuperat edentația unilaterală pe stânga. Protocolul „Quad Zygoma” (4 implanturi zigomatice) a fost aplicat în 3 cazuri, „Quad Zygoma hybrid” (4 imp. zigomatice și 1 convențional) a fost aplicat la un singur pacient (Figura 7). În alte 2 cazuri a fost utilizată metoda „Hybrid Zygoma + 2” (2 imp. zigomatice și 2 convenționale) și în 1 caz s-a aplicat metoda „Hybrid Zygoma + 4” (2 imp. zigomatice și 4 convenționale) (Figura 8). La 1 pacient, în cazul edentației parțiale, a fost inserat 1 implant zigmatic în combinație cu 1 implant convențional și 1 implant pterigoid (Figura 9). În total, au fost inserate 34 implanturi, dintre care 23 zigomatice, 10 convenționale și 1 pterigoid. Conform clasificării ”ZAGA”, distribuția implanturilor zigomatice se prezintă astfel: 6 implanturi (26%) poziționate strict intrasinuzal (clasa 0), 8 implanturi (35%) plasate intrasinuzal, având o tangență cu peretele lateral al sinusului (clasa 1), 7 implanturi

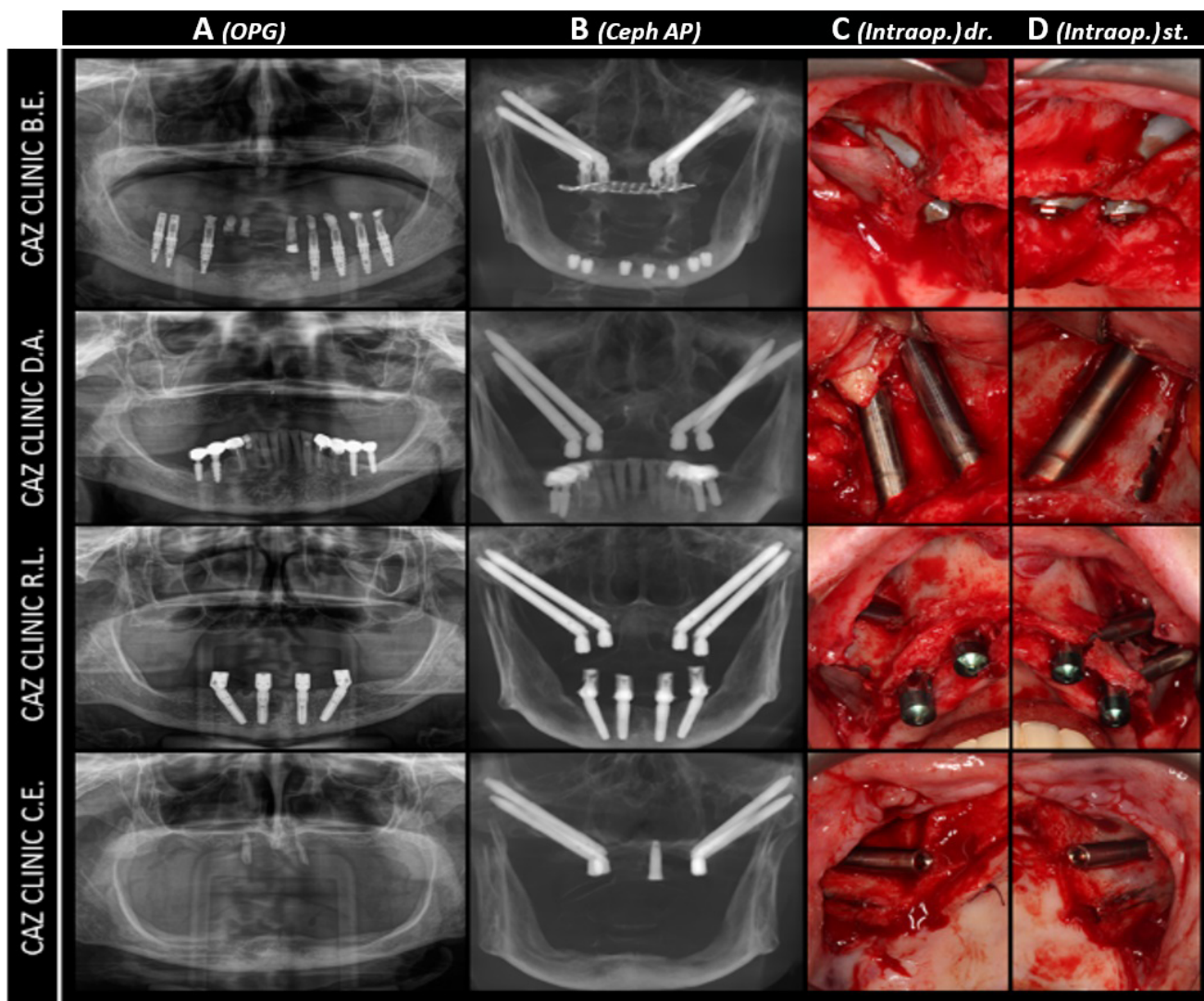


Figura 7. Cazurile clinice de reabilitare implanto-protetică prin metoda Quad-zygoma (utilizarea a 4 implanturi zigomatice) la 4 pacienți: B.E.; D.A.; R.L.; C.E. Coloana (A) OPG-urile preoperatorii ale pacienților cu edentații maxilare și atrofie pronunțată clasa D (Misch); Coloana (B) Ceph AP (Reconstrucție anteroposterioară) din CBCT postoperator ale pacienților cu vizualizarea poziționării implanturilor; Coloana (C) Imagini intraoperatorii, din dreapta, după inserarea implanturilor zigomatice, cu vizualizarea raportului implant - creastă alveolară - sinus maxilar - os zigmatic; Coloana (D) Imagini intraoperatorii, din stânga, după inserarea implanturilor zigomatice, cu vizualizarea raportului implant - creastă alveolară - sinus maxilar - os zigmatic.

Tabelul 3

Reflectarea cazurilor clinice cu expunerea datelor: utilizarea chirurgiei static virtual asistate, timpul intervențiilor chirurgicale, tipul anesteziei utilizate, timpul de fixarea a protezei temporare, perioada de evidență în dinamică, complicațiile, totalizarea datelor, valorile medii, valorile minime și maxime.

Pacient (cod)	Chirurgie static virtual asistată	Timpul intervenției (minute)	Tipul anesteziei	Fixarea de proteză temporară (zile)	Perioada de evidență în dinamică (luni)	Complicații
RL	Da	105	ALR	6	4	abs
DA	Da	119	ALR	5	5	abs
TA	Da	104	ALR	4	4	abs
ME	Nu	115	ALR	12	5	abs
AA	Da	91	ALR + sedare	0	16	abs
BE	Nu	270	AG	7	34	abs
CE	Da	108	ALR + sedare	4	11	abs
CS	Nu	119	ALR	6	1	abs
Total 8	Da - 5 Nu - 3	Vm - 128 Min - 91 Max - 270	AG - 1 ALR - 5 ALR + sedare - 2	Vm - 5.5 Min - 0 Max - 12	Vm - 10 Min - 1 Max - 34	-

Legendă: Vm – valoare medie, Min – valoarea minimă, Max – valoarea maximă, AG – anestezie generală, ALR – anestezie loco-regională, ALR + sedare – anestezie loco-regională combinată cu sedare intravenoasă, abs – absența complicațiilor.

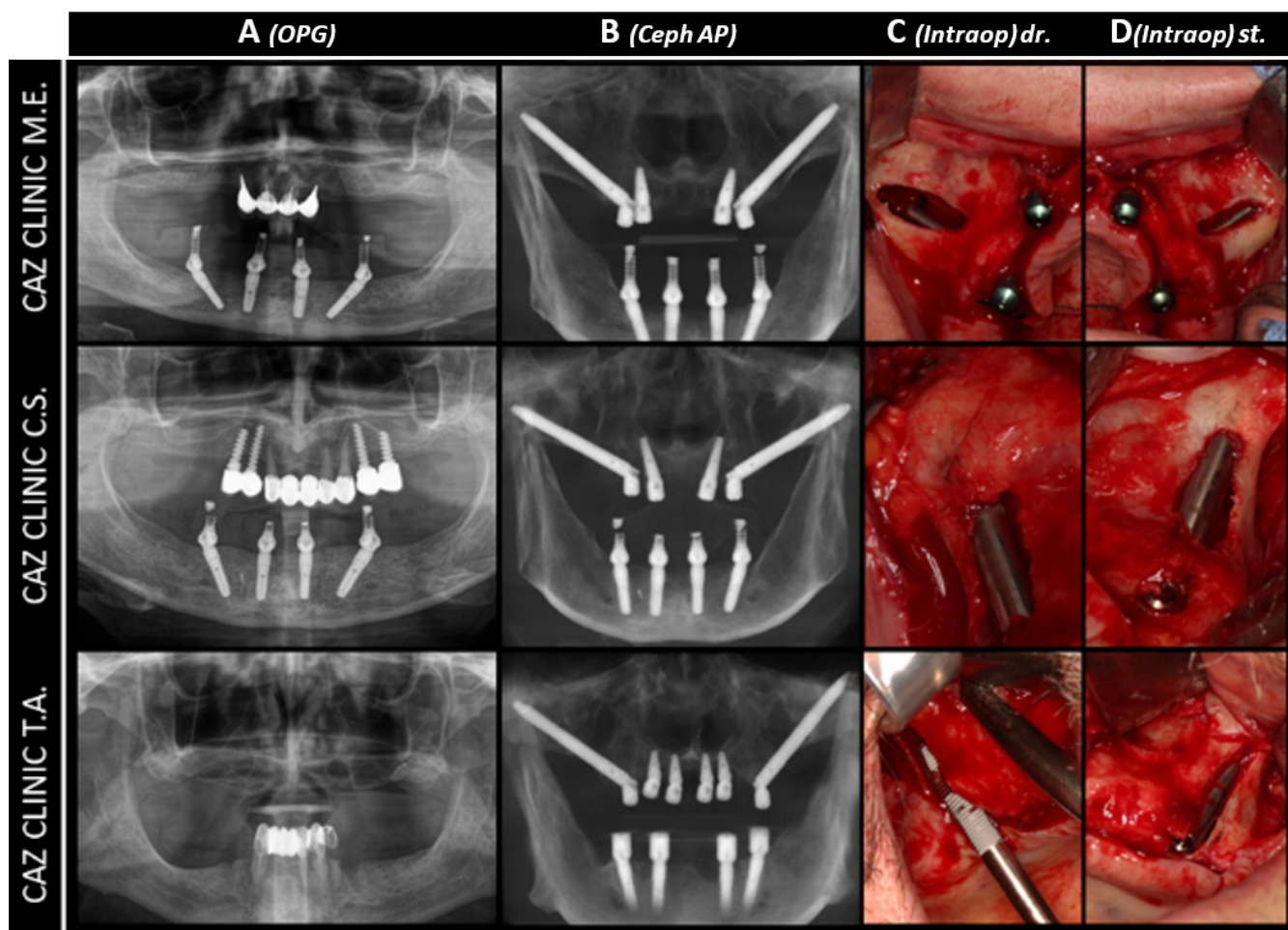


Figura 8. Cazurile clinice de reabilitare implanto-protetică prin metoda Hybrid-zygoma (utilizarea implanturilor zigomatice în combinație cu implanturi convenționale) la 3 pacienți: M.E.; C.S.; T.A. Coloana (A) OPG-urile preoperatorii ale pacienților cu edentații parțiale maxilare și atrofie pronunțată clasa D (Misch) în sectoarele laterale; Coloana (B) Reconstrucție Ceph AP (anteroposterioară) din CBCT postoperator ale pacienților cu vizualizarea poziționării implantelor; Coloana (C) Imagini intraoperatorii, din dreapta, după inserarea implanturilor zigomatice, cu vizualizarea raportului implant - creastă alveolară - sinus maxilar - os zigomatic; Coloana (D) Imagini intraoperatorii, din stânga, după inserarea implanturilor zigomatice, cu vizualizarea raportului implant - creastă alveolară - sinus maxilar - os zigomatic.

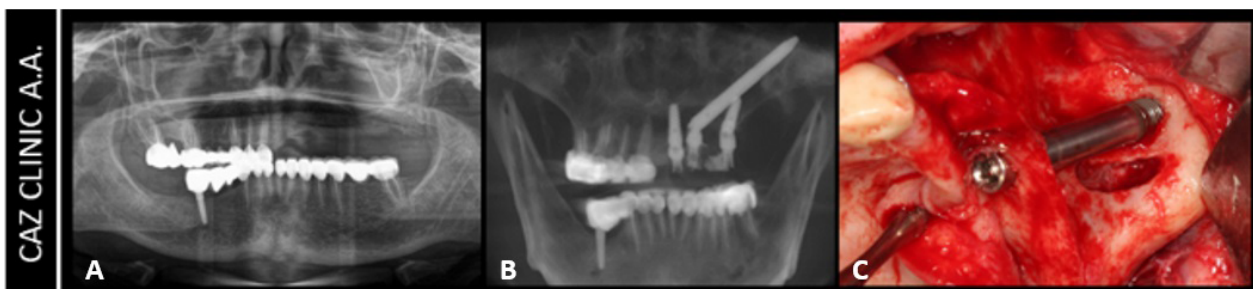


Figura 9. Caz clinic de reabilitare implanto-protetică prin metoda "Hybrid-zygoma-unilateral" (utilizarea implantului zigomatic în combinație cu implanturi convenționale la pacientul A.A.): (A) OPG preoperator, unde se apreciază edentație parțială maxilară unilaterală pe stânga și atrofie pronunțată clasa D (Misch) în sectorul lateral; (B) Reconstrucție Ceph AP (anteroposterioară) din CBCT postoperator ale pacientului cu vizualizarea poziționării implanturilor; (C) Imagine intraoperatorie, din stânga, după inserarea implantului zigomatic, cu vizualizarea raportului implant - creastă alveolară - sinus maxilar - os zigomatic

(30%) corespund clasei 2 și cu poziționare extrasinuzală și ancoraj strict zigomatic (clasa 4) au fost inserate 2 implanturi. Implanturile inserate au avut diametrul de 3.75 mm, 4.1 mm, 4.3 mm și lungimi de 8 mm, 10 mm, 13 mm și 15 mm pentru cele standarde; 15 mm pentru cel pterigoid și 37.5 mm, 40 mm, 42.5 mm, 45 mm, 47.5 mm și 50 mm pentru cele zigomatice. Distribuția implanturilor convenționale și a celor zigomatice, utilizate în acest studiu, au fost reflectate mai demonstrativ în tabelul 2. În 5 cazuri a fost utilizat protocolul static ghidat de inserare a implanturilor prin intermediul șabloanelor chirurgicale pentru prima freză (tabelul 3).

Anestezia generală a fost utilizată la 1 pacient, în 2 cazuri a fost efectuată anestezie locală cu sedare intravenoasă și în 5 cazuri – doar anestezie locală. Timpul mediu al intervenției chirurgicale a constituit 128 minute, variind între 91-270 min. În toate cele 8 cazuri a fost efectuată încărcarea imediată a implanturilor cu lucrări protetice temporare, acestea fiind fixate, fie în aceeași zi, fie în decurs de 12 zile postoperator, media constituind 5,5 zile. Perioada de supraveghere, în mediu, a fost de 10 luni, variind între 1-34 luni. În această perioadă complicații intra- și postoperatorii, precum și de ordin protetic, nu s-au întâlnit, rata succesului constituind 100% (tabelul 3).

Discuții

Majoritatea autorilor atestă că procedura chirurgicală de inserare a implanturilor zigomatice cu utilizarea anesteziei locale este bine tolerată de pacienți, iar intervenția este ușurată, deoarece pacientul este conștient și cooperează cu echipa operatorie. De asemenea, studiile evidențiază importanța sedării intravenoase ce facilitează actul chirurgical, aceasta fiind indicată în cazul în care echipa chirurgicală este experimentată și durata estimativă a intervenției este mai mică de 2 ore [17]. Acest lucru l-am observat și noi în prezentul studiu, unde durata intervențiilor chirurgicale a variat între 91-119 minute, media fiind de 108,7 min, la 7 pacienți operați sub anestezie locală și cei sub anestezie locală combinată de sedare intravenoasă. Un timp mai îndelungat (270 min) a fost la pacientul operat sub anestezie generală. Constatăm că timpul îndelungat a fost determinat de dificultățile tehnice ale manoperelor chirurgicale, efectuate la un pacient necooperant, indus de anestezia generală. Considerăm că timpul este un criteriu important nu doar pentru confortul pacientului, dar și pentru reușita intervenției în ansamblu. În acest sens au fost concepute diferite tehnici și metode, care permit micșorarea timpului intraoperator, cum ar fi protocolul ZAGA și utilizarea ghidurilor chirurgicale. Protocolul ZAGA, elucidat în figura 1, a simplificat metoda

de selecție a poziției implanturilor în dependență de anatomia individuală a fiecărui pacient în parte. Astfel, prepararea neoalveolelor este ghidată nu de tehnica chirurgicală propusă de Branemark et al, Stella et al sau Miglioranca et al [6, 8, 10], dar de anatomia regiunii de interes. În consecință, poziția corporală a implantului poate varia de la complet intra-sinuzal până la complet extrasinuzal, fiind posibilă și varianta de poziționare pe suprafața peretelui lateral al sinusului maxilar, precum și în raport cu creasta alveolară. În acest fel, analizând punctele cheie ale relației implantului zigomatic cu formațiunile anatomice învecinate pe care le traversează, noi am propus utilizarea unei noi clasificări. Astfel, clasificarea propusă de către autori facilitează utilizarea terminologiei la toate etapele de planificare, inserarea implanturilor, precum și analiza radiologică pre- și postoperatorie. Clasificarea modificată (tabelul 4) include: Tip 0 (IcIcI) – poziționarea implantului complet intrasinuzal/intramaxilar/intracrestal; Tip 1 (IpIpI) – poziționarea implantului parțial intrasinuzal/intramaxilar, intracrestal; Tip 2 (EII) – poziționarea implantului extrasinuzal, intramaxilar, intracrestal; Tip 3 (EEI) – poziționarea implantului extrasinuzal, extramaxilar, intracrestal; Tip 4 (EEE) – poziționarea implantului extrasinuzal, extramaxilar, extracrestal.

Tabelul 4

Clasificarea modificată de autori de poziționare a implanturilor zigomatice

CLASIFICAREA MODIFICATĂ	CODIFICARE	ZAGA
Complet Intrasinuzal/Intramaxilar, Intracrestal	IcIcI	ZAGA 0
Parțial Intrasinuzal/Intramaxilar, Intracrestal	IpIpI	ZAGA 1
Extrasinuzal, Intramaxilar, Intracrestal	EII	ZAGA 2
Extrasinuzal, Extramaxilar, Intracrestal	EEI	ZAGA 3
Extrasinuzal, Extramaxilar, Extracrestal	EEE	ZAGA 4

De asemenea, pentru a îmbunătăți succesul pe termen lung, cu reducerea complicațiilor intra- și postoperatorii, echipa operatorie trebuie să posede bine informația volumetrică tridimensională a structurilor osoase până la etapa de implantare. În ultimul deceniu, tot mai mulți autori pun în evidență importanța planificării retrograde, ghidată protetic, a reconstrucțiilor pe implanturi dentare. Tehnologiile moderne de Prototipare și Execuție Rapidă permit fabricarea ghidurilor chirurgicale (Figura 5) într-un timp scurt, la un preț redus, care, ulterior, sunt utilizate pentru a transpune planificarea virtuală în practică, oferind o precizie superioară față de metoda liberă „free-handed”.

Ghidurile chirurgicale pot fi utilizate în majoritatea cazurilor clinice, acestea fiind indicate cu predilecție în următoarele situații: apropierea de structuri anatomice vitale, în deficit osos, când inserarea implantului se bazează pe principiile protetice, în reabilitarea întregii arcade dentare, cu sau fără extracții dentare, și implantare imediată. Aceste indicații reprezintă situațiile dificile (de extremă), care s-au regăsit în toate cazurile noastre clinice. Evaluarea preoperatorie a situsului implantar și utilizarea softurilor de planificare virtuală a implantării (Figura 4) reduce rata erorilor și a complicațiilor, deoarece este posibil de a selecta implantele cu dimensiuni ce corespund volumului și topografiei situsului implantar [21]. În prezentul studiu nu s-au atestat complicații intraoperatorii și nici pe perioada de supraveghere. În literatură, totuși, sunt descrise o serie de complicații biologice și mecanice ce pot apărea pe termen scurt și lung. Dintre cele mai studiate amintim complicațiile biologice precum: sinuzita maxilară; penetrarea în formațiuni anatomice învecinate, cum ar fi cavitatea orbitei și regiunea infratemporală, non-osteointegrarea, infecțiile locale, formarea fistulelor, parestezii, hematoame, precum și complicațiile de ordin mecanic: slăbirea șuruburilor de fixare, fracturarea lucrărilor protetice. Majoritatea autorilor conclud că cea mai des întâlnită complicație rămâne a fi sinuzita maxilară. Incidența ei variază de la 0 la 26,6%, media fiind de 3,9% [15], și este mai des asociată cu tehnica intrasinuzală propusă de Branemark. O metodă eficientă de evitare a acestei complicații ar putea fi efectuarea unei examinări radiologice exhaustive a regiunii de interes, în special a permeabilității complexului osteomeatal, astfel încât pacienții cu potențiali factori de risc pentru dezvoltarea rinosinuzitei cronice trebuie identificați, studiați și, dacă este necesar, tratați înainte de plasarea implanturilor zigomatice. De asemenea, tehnica modificată de Aparicio, cu poziționarea, preponderent extrasinuzală, a implanturilor zigomatice, conform protocolului ZAGA, a scăzut rata dezvoltării nu doar a sinuzitelor, dar și a fistulelor oroantrale, micșorând posibilitatea apariției comunicărilor orosinuzale. Deopotrivă, o astfel de poziționare este benefică și din punct de vedere protetic, deoarece suprastructurile sunt amplasate creștal, micșorând astfel și complicațiile mecanice.

Pe termen lung, rata de supraviețuire a implanturilor zigomatice este comparabilă cu implanturile convenționale, respectiv, lipsa osteointegrării, conform diferitor autori, variază

de la 9,7% după Becktor et al., 4,2% după Chrcanovic et al. [18] și 2,5% după la Miglioranza et al., media constituind 2,44% [10]. Reieșind din limitările studiului nostru, rezultatele obținute sunt analogice cu studiile similare, astfel, complicații nu au fost întâlnite, ceea ce a oferit o rată de succes de 100%.

Concluzii

1. Disponibilitatea informației în literatura de specialitate contemporană, cu privire la metoda de reabilitare a maxilarului superior edentat, cu atrofie severă, prin intermediul implantelor zigomatice, rămâne a fi insuficient elucidată (în ultimul deceniu au fost publicate doar 319 articole întâlnite în motorul de căutare PubMed, utilizând expresia „zygomatic implants”).

2. Pacienții cu atrofie severă a maxilarului superior pot fi reabilitați prin multiple metode disponibile chirurgiei oromaxilo-faciale contemporane, însă rămân nerezolvate un șir de neajunsuri cu referire la: morbiditate, timpul de reabilitare, durata intervenției chirurgicale, costuri, influențe ale factorilor de ordin general și local, pronosticul pe termen lung, etc. Astfel, căutarea metodelor alternative de reabilitare optimală al acestor pacienți rămâne o preocupare a specialiștilor în domeniu.

3. Evaluarea clinică a metodei de reabilitare implanto-protetică, prin intermediul implantelor zigomatice, la pacienții incluși în studiu, a demonstrat utilizarea lor în diverse situații clinice, diferită relație anatomică cu formațiunile interesate (creasta alveolară, sinus maxilar, os zigomatic), posibilitatea reabilitării unilaterale sau bilaterale, precum și utilizarea a 4 implantate zigomatice sau a combinației dintre 1 sau 2 implantate zigomatice cu cele convenționale.

4. Clasificarea propusă de către autori servește drept un suport practic pentru orientarea specialiștilor în terminologia metodei de reabilitare cu implantate zigomatice.

5. Lipsa complicațiilor în acest studiu se datorează planificării minuțioase preoperatorii, datorită utilizării șabloanelor chirurgicale, care au permis poziționarea corect-anatomică, ghidată protetic, a implanturilor zigomatice.

6. Metoda de reabilitare cu implantate zigomatice a demonstrat o eficacitate înaltă, o rată scăzută a morbidității comparativ cu metodele de creștere a ofertei osoase, timp redus al intervenției chirurgicale, reabilitare protetică imediată, satisfacție înaltă din partea pacienților.

Bibliografie

- Miglioranza RM. History of zygomatic implants: A systematic review and meta-analysis. *Dent Oral Craniofac Res.* 2019; 5:1-9.
- Aparicio C, Branemark PI, Keller EE, Olive J. Reconstruction of the premaxilla with autogenous iliac bone in combination with osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993; 8: 61-67.
- Branemark PI, Gröndahl K, Öhrnell O, Nilsson P, Petruson B, Svensson B, Engstrand P, Nannmark U. Zygoma fixture in the management of advanced atrophy of the maxilla: technique and long-term results. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2004; 38: 70–85.
- Higuchi KW. The zygomaticus fixture: an alternative approach for implant anchorage in the posterior maxilla. *Ann R Australas Coll Dent Surg.* 2000; 15:28-33
- Malevez C, Daelemans P, Adrianssens P, Durdu F. Use of zygomatic implants to deal with resorbed posterior maxillae. *Ann R Australas Coll Dent Surg.* 2000. 2003; 33: 82–89.
- Branemark PI (1998) *The zygomatic fixture: Clinical procedures* (ed. 1). Gothenburg, Sweden: Nobel Biocare AB. 1998, p. 1.
- Miglioranza R, Ilg JP, Serrano AS, Souza RP, Zamperlini MS. Sinus exteriorization of the zygoma fixtures: a new surgical protocol. *Implant News.* 2006; 3: 30-35.
- Stella JP, Warner MR. Sinus slot technique for simplification and improved orientation of zygomaticus dental implants: A technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000; 15: 889-893.
- Malo P, Nobre M, Lopes I. A new approach to rehabilitate the severely atrophic maxilla using extramaxillary anchored implants in immediate function: a pilot study. *J Prosthet Dent.* 2008; 100:354–366.
- Miglioranza RM, Ilg JP, Mayo TM, Serrano AS, Funis LP, et al. Função imediata em fixações zigomáticas-as: relato de dois casos com 18 e 30 meses de

- acompanhamentoclinico. *Implant News*. 2006; 3: 243-247. Portuguese
11. Chow J, Hui E, Lee PK, Li W. Zygomatic implants--protocol for immediate occlusal loading: A preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64: 804-811.
 12. Bedrossian E, Rangert B, Stumpel L, Indresano T. Immediate function with the zygomatic implant: a graftless solution for the patient with mild to advanced atrophy of the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006; 21: 937-942.
 13. Candel-Martí E, Carrillo-García C, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Rehabilitation of atrophic posterior maxilla with zygomatic implants: review. *J Oral Implantol*. 2012; 38: 653-657.
 14. Tuminelli FJ, Walter LR, Neugarten J, Bedrossian E. Immediate loading of zygomatic implants: A systematic review of implant survival, prosthesis survival and potential complications. *Eur J Oral Implantol*. 2017; 10: 79-87.
 15. Davo R, Malevez C, Pons O. Immediately loaded zygomatic implants: a 5-year prospective study. *Eur J Oral Implantol*. 2013; 6(1):39-47.
 16. Chow J, Wat P, Hui E, Lee P, Li W. A new method to eliminate the risk of maxillary sinusitis with zygomatic implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010; 25: 1233-1240.
 17. Aparicio C, Ouazzani W, Hatano N. The use of zygomatic implants for prosthetic rehabilitation of the severely resorbed maxilla. *Periodontol 2000*. 2008; 47: 162-171.
 18. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Survival and complications of zygomatic implants: An updated systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 74: 1949-1964.
 19. Aparicio C. A proposed classification for zygomatic implant patient based on the zygoma anatomy guided approach (ZAGA): A cross-sectional survey. *Eur J Oral Implantol*. 2011; 4: 269-275.
 20. Bedrossian E. Rehabilitation of the edentulous maxilla with the zygoma concept: a 7-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010; 25: 1213-1221.
 21. Sirbu, Dumitru; Suharschi, Ilie; Strișca, Stanislav; Mighic, Alexandru; Ghețiu, Alexandru; Mostovei, Mihail. Perspectivele contemporane ale utilizării CBCT-ului în patologia oro-maxilo-facială. In: *Medicina stomatologică*. 2017; 3(44): 16-24. ISSN 1857-1328.

Recepționat – 11.06.2020, acceptat pentru publicare – 04.08.2020

Autorii nu au conflicte de interese de declarat.

Citare: Sirbu D., Eni S., Strișca S., Topalo V. Implanturile zigomatice în reabilitarea pacienților edentați cu atrofie severă a maxilarului superior. [Zygomatic implants in the rehabilitation of edentulous patients with severely atrophic maxilla]. *Arta Medica*. 2020; 75(2); 4-13.



DOI: 10.5281/zenodo.3979726

UDC: 616.216.1-002-036.22-07

CONDIȚII EPIDEMIOLOGICE, BACTERIOLOGICE ȘI CLINICE ÎN SINUZITA MAXILARĂ ODONTOGENĂ

EPIDEMIOLOGICAL, BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL CONDITIONS IN ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS

Eusebiu Sencu¹, dr. în șt. med., conf. univ., **Victor Enachi**¹, doctorand, **Vadim Cernei**¹, medic rezident, **Daniela Verdeș**², studentă anul VI

¹ *Catedra de Otorinolaringologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

² *Facultatea de Medicină nr. 1, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Introducere. Răspândirea infecției periapicale, de la dinții superiori spre sinusul maxilar, este descrisă drept sinuzită maxilară odontogenă [1]. Conform literaturii selectivă, incidența sinuzitei maxilare odontogene ocupă 10-12% din totalul cazurilor de sinuzită maxilară, dar studiile mai recente elucidează că procentul este și mai mare, ajungând la 30-40% [11]. Sinuzita maxilară de origine dentară este o afecțiune cu incidența crescută, iar, datorită caracteristicilor anatomotopografice ale acestei regiuni faciale, această patologie este studiată de către două specialități (chirurg oromaxilofacial, otorinolaringolog) [2].

Scopul acestei lucrări este evaluarea epidemiologică, bacteriologică și clinică a sinuzitei maxilare odontogene.

Material și metode. În concordanță cu scopul și obiectivele lucrării a fost realizat un studiu clinic retrospectiv, în baza fișelor de observație ale pacienților diagnosticați cu sinuzită maxilară odontogenă, selectați dintre toți pacienții cu rinosinuzite maxilare bacteriene, spitalizați în secția de otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada de 01.01.2017 – 31.12.2019.

Rezultate. Prin studiul rezultatelor examenului bacteriologic s-a urmărit identificarea principalelor tulpini bacteriene, aerobe și anaerobe, ce determină apariția procesului supurativ la nivelul sinusului maxilar.

Concluzii. Sinuzitele maxilare odontogene sunt determinate, cel mai frecvent, de asociații microbiene. Femeile sunt mai susceptibile să dezvolte patologia, dar cauza nu este elucidată. Din punct de vedere al repartiției pe grupe de vârstă, afectarea preponderentă se certifică la decada a IV-a a vieții [3, 7, 10].

Cuvinte cheie: sinuzită maxilară odontogenă, iatrogenie, examen bacteriologic.

Summary

Introduction. The pathological extent of dental disease in the maxillary sinus is described as odontogenic maxillary sinusitis [1]. According to the selective literature, the incidence of odontogenic maxillary sinusitis is 10-12% of all cases of maxillary sinusitis, but more recent studies reveal that the percentage is even higher and reaches 30-40% [11]. Maxillary sinusitis of dental origin is a condition with a high incidence, and due to the anatomotopographic features of this facial region, this pathology is studied by two specialties (oromaxillofacial surgeon, otorhinolaryngologist) [2].

The aim of this analysis is to study the maxillary sinuses of dental cause in terms of epidemiological, bacteriological and clinical characters.

Material and methods. In accordance to the purpose and objectives of the analysis, a retrospective clinical-statistical study was performed, based on patient observation sheets, diagnosed with odontogenic maxillary sinusitis, selected from all patients with bacterial maxillary rhinosinusitis, hospitalized in the otorhinolaryngology department of IMSP Republican Clinical Hospital during 01.01.2017 – 31.12.2019 period.

Results. The study of the results of the bacteriological examination aimed to identify the main bacterial strains, aerobic and anaerobic, which determines the appearance of the suppurative process in the maxillary sinus.

Conclusions. Odontogenic maxillary sinusitis is most often caused by microbial associations. Women are more likely to develop the pathology, but the cause is not elucidated. From the point of view of distribution by age groups, the predominant impairment is certified in the fourth decade of life [3, 7, 10].

Keywords: odontogenic maxillary sinusitis, iatrogenic, bacteriological examination.

Introducere

Răspândirea infecției periapicale, de la dinții superiori spre sinusul maxilar, este descrisă drept sinuzită maxilară odontogenă. Procesele inflamatorii din sinusul maxilar ocupă un loc important în structura generală a sinusurilor paranasale, iar studiul sinuzitelor maxilare de origine odontogenă are propriul său istoric [1].

Sinusul maxilar are raport anatomic de vecinătate cu rădăcinile dinților laterali de pe arcada dentară superioară [2]. De obicei, rădăcinile dinților premolari și molari ai maxilei sunt separați de planșeul sinusului maxila, printr-un os cortical dens, cu grosime variată, însă, uneori, acestea sunt delimitate doar prin mucoperiost [3]. O parte importantă a patologiei sinusului maxilar este legată de afecțiunile periapicale sau

parodontale marginale ale premolarilor și molarilor superiori, precum și de manevrele de tratament endodontic, ce se execută asupra acestor dinți [2, 4]. O altă cauză a morbidității sinusului maxilar, de origine odontogenă, este traumatizarea peretelui inferior al sinusului maxilar, în timpul și după diverse manipulații chirurgicale asupra dinților arcadei superioare, cum ar fi extracțiile dentare sau inserarea implanturilor dentare endosoase, acestea reprezentând cauzele iatrogene majore [2, 5].

Sinuzita maxilară odontogenă este o afecțiune cu incidență crescută, iar, datorită particularităților anatomotopografice ale acestei regiuni, patologia dată este studiată de către două specialități. Leziunile traumatice și infecțioase de origine odontogenă sunt tratate de către chirurgul oro-maxilo-facial, iar cele de origine rinogenă – de către medicul otorinolaringolog. Astfel colaborarea dintre acești specialiști este inevitabilă și recomandabilă [2].

Conform literaturii selectiv, incidența sinuzitei maxilare odontogene este de 10-12% din totalul cazurilor de sinuzită maxilară [6-8], dar studiile mai recente dezvăluie că procentul este și mai mare, ajungând la 30-40% [11]. Aceasta nu se întâlnește niciodată la sugari, este rară la copii și tineri, constatându-se, de obicei, la adulți. [4] Cel mai frecvent afectează populația aptă de muncă, care se încadrează în a III-a și a IV-a decadă a vârstei, dar alte studii menționează și cea de-a V-a decadă, distribuția pe sexe fiind, de obicei, omogenă sau cu o prevalență ușoară a sexului feminin [3, 7, 10]. Sinusurile maxilare sunt afectate în măsură egală din partea dreaptă și stângă. Afectarea simultană a sinusurilor din ambele părți este rară [3].

Microorganismele cauzale ale sinuzitei maxilare odontogene tind să difere de cele din sinuzita non-odontogenă. În rinosinuzita maxilară bacteriană sunt frecvent implicate microorganismele convive ale cavității nazale, în timp ce infecția odontogenă implică microflora comensală orală și, cel mai frecvent, este o infecție polimicrobiană aerobă și anaerobă, predominând speciile anaerobe [1, 8, 12, 13].

Sinuzita maxilară odontogenă maxilară de cauză dentară merită o atenție specială, deoarece există o inconveniență în etiologie, fiziopatologie și managementul afecțiunii menționate în comparație cu bolile inflamatorii ale sinusului maxilar de altă origine [7]. Incorect diagnosticată, terapia convențională a sinuzitei maxilare odontogene poate fi ineficientă [6].

Scopul studiului. Evaluarea epidemiologică, bacteriologică și clinică a sinuzitei maxilare odontogene.

Obiectivele studiului. 1. Studiarea structurii morbidității sinuzitei maxilare odontogene (SMO), utilizând datele fișelor de observație a pacienților internați în secția ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican, pe parcursul a trei ani (01.01.17 – 31.12.19); 2. Evaluarea SMO în dependență de sex, vârstă și mediul de proveniență; 3. Analiza SMO în dependență de tabloul clinic; 4. Identificarea agenților patogeni cel mai frecvent incriminați în stabilirea SMO.

Materiale și metode de cercetare. Studiul retrospectiv a fost realizat în baza fișelor de observație ale pacienților, diagnosticați cu sinuzită maxilară odontogenă, selectați dintre toți pacienții cu rinosinuzite maxilare bacteriene, spitalizați în secția de otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada de 01.01.2017 – 31.12.2019. În cadrul studiului a fost examinat un lot de 57 pacienți cu sinuzită maxilară

odontogenă, cu vârsta medie de $43,23 \pm 12,34$ ani, dintre care 32 femei și 25 bărbați. Din fișele acestor pacienți au fost extrase următoarele date, necesare evaluării statistice: date generale despre pacient (sexul, vârsta, locul de trai), date clinice (debutul patologiei, principalele acuze la internare, examenul primar), date paraclinice (examenul radiologic, examenul bacteriologic al secrețiilor sinuzale).

În conformitate cu scopul și obiectivele studiului clinic retrospectiv, ne-am axat pe analiza complexă și integră a datelor obținute în baza fișelor de observație clinică a pacienților diagnosticați cu sinuzită maxilară odontogenă. Prin studiul rezultatelor examenului bacteriologic s-a urmărit identificarea principalelor tulpini bacteriene, aerobe și anaerobe, ce determină apariția procesului supurativ la nivelul sinusului maxilar. Datele obținute au fost prelucrate statistic folosind programul de calcul tabelar Microsoft Excel, componentă a pachetului Microsoft Office 2007. Pentru reflectarea demonstrativă a rezultatelor obținute, acestea au fost incluse și prezentate sub formă de tabele, diagrame.

Rezultate și discuții

Din analiza fișelor de observație, am constatat că, pe parcursul celor trei ani, în total au fost internați 442 pacienți cu diagnosticul de sinuzită maxilară (rinosinuzită maxilară bacteriană), dintre care, patologia a fost de origine odontogenă la doar 57 (12,89%) de subiecți.

În urma prelucrării datelor s-a stabilit că lotul examinat (57 pacienți) a cuprins 32 femei (56,14%) și 25 bărbați (43,86%), raportul femei-bărbați fiind de 1,28:1. Se observă o ușoară prevalență a patologiei la sexul feminin, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate [3, 7, 10]. Cauza predisunerii față de această patologie a sexului feminin nu este clar elucidată. Acest aspect ar putea fi explicat prin faptul că femeile se expun mai frecvent unor tratamente și manevre chirurgicale asupra dentiției, în raport cu bărbații [4].

Vârsta pacienților incluși în studiu a constituit 18-72 ani. La distribuirea pacienților conform grupelor de vârstă, incidența maximă a SMO a fost înregistrată la subiecții cu intervalul de vârstă 41-50 ani (18 pacienți, 31,58%), urmat de intervalul de vârstă 31-40 ani (15 pacienți, 26,31%), fiind mai puțin remarcată la pacienții tineri 18-30 ani (8 pacienți, 14,04%) și cei în etate 51-60 ani (10 pacienți, 17,54%) și 61-72 ani (6 pacienți, 10,53%), dar la cote procentuale destul de semnificative (vezi figura 1).

Vârsta medie generală a pacienților este de $43,23 \pm 12,34$ ani. Pentru femei, vârsta medie generală constituie $43,91 \pm 12,52$ ani, iar pentru bărbați – $42,36 \pm 12,30$ ani. Conform rezultatelor obținute în cadrul studiului nostru, se observă afectarea preponderentă a populației în decada a III-a și a IV-a de viață. Datele din literatură, de asemenea, certifică cota mai înaltă a persoanelor afectate la vârsta de 30-50 ani, fiind contingentul apt de muncă [3, 7, 10].

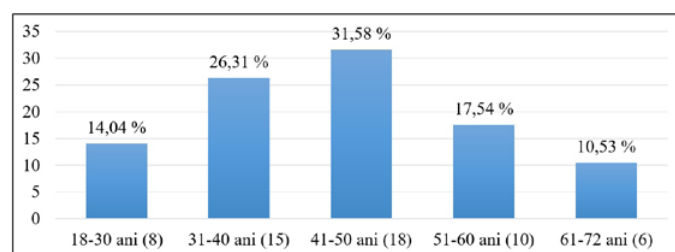


Figura 1. Incidența pacienților cu SMO pe grupe de vârstă, %

Un alt indice epidemiologic, care a fost evaluat în cadrul studiului nostru, a fost mediul de proveniență al pacienților cu SMO. În ceea ce privește mediul de proveniență, pacienții s-au încadrat în ambele medii sociale. La repartizarea pacienților conform principiului teritorial, rezultatele au stabilit că majoritatea subiecților sunt din spațiul urban (54,39%). Pacienții proveniți din mediul rural constituie respectiv 45,61% cazuri. Adresabilitatea mai mare a pacienților proveniți din sectorul urban, poate fi explicată prin faptul că pacienții de la oraș dispun de o accesibilitate la serviciile medicale mai mare față de cei de la sate. Tot aici sunt implicați factori precum poluarea mediului, stresul și stilul de viață. Studiile publicate în literatura de specialitate prezintă rezultate contrare opuse, unde, prioritar, sunt afectate persoanele din mediul rural [3]. Prin urmare, nu trebuie să ignorăm faptul, că patologia de studiată ar putea afecta mai mult populația din mediul rural, din cauza igienei defectuoase, solvabilității scăzute a populației, accesului limitat la specialiști și, într-un final, al ignoranței, ce poate duce la agravarea și mai mult a situației, în cazul adresării tardive.

Din punct de vedere al formei clinice, rezultatele evaluării determină predominarea formei cronice a patologiei (80,70%) față de cea acută (19,30%), fiind explicată prin procesul patologic inițial localizat și restrâns, progresul inerent lent și simptomele minore, ceea ce face dificilă depistarea precoce a patologiei, în faza acută [14]. Toți pacienții din lotul nostru au prezentat afectarea sinusului maxilar doar dintr-o singură parte, dreapta sau stângă, ceea ce este caracteristic pentru SMO și reprezintă un criteriu de diferențiere a acesteia față de sinuzita maxilară de alte origini. Un aspect clinic apreciat în studiul nostru a fost determinarea sinusului preponderent afectat. Sinusul afectat din partea stângă a fost la 30 (52,63%) pacienți, iar din partea dreaptă – 27 (47,37%). Sinusurile maxilare sunt afectate mai mult sau mai puțin în măsură egală din ambele părți. Prevalența afectării sinusului de partea stângă ar putea fi determinată de factori individuali. Detaliat au fost studiate tabloul clinic și acuzele principale ale pacienților la internare (vezi tabelul 1). Nu au fost depistate diferențe majore între acuzele pacienților cu forma clinică acută și cronică de SMO. Notabil este faptul că triada clasică (durere, cacosmie, rinoree purulentă unilaterală) nu a fost depistată la toți pacienții cu SMO, ceea ce ne demonstrează că nu putem conta doar pe examenul subiectiv al bolnavului pentru a stabili diagnosticul clinic definitiv. Astfel de simptome precum hiposmia/anosmia și astenia fizică sunt mai evidente la pacienții ce suferă de forma cronică a patologiei, fapt explicat prin durata mai îndelungată a procesului patologic, care determină afectarea ireversibilă a mucoasei sinuzale sau/și a celei din cavitatea nazală, precum și alterarea stării generale. Din lotul studiat (n=57), 35 (76,10%) pacienți cu SMO cronică acuză hiposmia/anosmia, ceea ce este cu mult mai frecvent decât la pacienții cu forma acută a patologiei – doar în 4 (36,26%) cazuri. Astenia fizică a fost prioritar stabilită în rândul pacienților cu forma cronică de SMO – 41 pacienți, ce constituie 89,13%, pe când la forma acută de SMO a fost întâlnită doar la 3 (27,27%) pacienți.

Examenul clinic obiectiv a inclus datele examenului endonazal, endobucal și a celui paraclinic (radiologic) (vezi tabelul 2). Examenul endonazal atestă afectarea 100% a mucoasei nazale (hiperemie, edem) în ambele forme de SMO. Examenul endobucal relevă cei mai des întâlniți factori declanșatori ai SMO, printre care noi am evidențiat extracțiile dentare, tratamentele dentare incorecte, implantele dentare, precum și afecțiunile

periapicale și parodontitele marginale netratate ale premolarilor și molarilor superiori. Examenul radiologic confirmă afectarea sinusului maxilar în diferite proporții (opacitate subtotală/totală). Opacitatea parțială (subtotală) relevă drenarea periodică a sinusului. Opacitatea totală este determinată de acumularea lichidului din cavitatea sinusală, care nu poate fi drenat, din cauza obstrucției ostiumului de la nivelul meatului nazal mijlociu. Obstrucția se poate produce din cauza edemăției mucoasei din regiunea ostiumului sau a proliferării polipilor din cavitatea sinuzală.

Tabelul 1

Frecvența semnelor subiective ale pacienților cu SMO

Acuzele pacienților	SMO acută (11)		SMO cronică (46)	
	Frecvența absolută	Frecvența procentuală	Frecvența absolută	Frecvența procentuală
Durere facială	7	63,64 %	28	60,87 %
Cacosmie	8	72,73 %	31	67,39 %
Hiposmie/anosmie	4	36,36 %	35	76,10 %
Rinoree purulentă unilaterală	9	81,82 %	36	63,16 %
Obstrucție nazală unilaterală	10	90,91 %	40	86,96 %
Cefalee	7	63,64 %	28	60,87 %
Astenie fizică	3	27,27 %	41	89,13 %
Subfebrilitate	11	100 %	42	91,30 %

Tabelul 2

Frecvența semnelor obiective ale pacienților cu SMO

	SMO acută (n=11)		SMO cronică (n=46)	
	Frecvență absolută	Frecvență procentuală	Frecvență absolută	Frecvență procentuală
1. Examenul endonazal				
Secret patologic în cavitatea nazală	9	81,82 %	36	63,16 %
Hiperemie, edem a mucoasei nazale	11	100 %	46	100 %
2. Examenul endobucal				
Extracții dentare	4	36,37 %	20	43,48 %
Implant dentar	2	18,18 %	2	4,35 %
Alte cauze	3	27,27 %	6	13,04 %
3. Examenul radiologic				
Opacitate parțială	5	45,45 %	15	32,60 %
Opacitate totală	6	54,55 %	31	67,39 %

Infecția virulentă areactivă la tratamentul tradițional standardizat stomatologic predomină printre cauzele determinante ale SMO, cu un procent evident atât în forma clinică acută (8 pacienți, 72,73%), cât și în cea cronică (40 pacienți, 86,96%). În literatura de specialitate, infecția virulentă, de asemenea, este menționată ca un factor etiologic major în sinuzita maxilară de cauză dentară [15]. Din totalul de pacienți cu sinuzită maxilară de cauză dentară (n=57), internați în perioada inclusă în studiu (2017-2019), în total 48 (84,21 %) de pacienți, au dezvoltat SMO din cauza infecției virulente (vezi figura 2).

Examenul bacteriologic al secrețiilor sinuzale a fost efectuat la 38 pacienți din cei 57 incluși în studiu. Prezența microorganismelor a fost depistată doar la 35 subiecți (92,10%)

din cei 38 evaluați. Uneori însăși pot fi sterile și nu dau creștere nici unei tulpini, chiar și în prezența exsudatului purulent [15], ca și în cazul nostru, la 3 (7,90%) pacienți. În urma analizei rezultatelor examinării probelor bacteriologice ale secrețiilor nazo-sinuzale, a fost pusă în evidență prezența, fie a unui singur agent patogen, fie a asociațiilor microbiene (2 sau 3 germeni patogeni izolați din secrețiile sinuzale ale aceluiași pacient). Din cei 35 de pacienți cu SMO, doar 10 (28,57%) au prezentat implicarea unui singur germene patogen, la ceilalți 25 (71,43%) pacienți s-a depistat prezența asociațiilor microbiene. Este cunoscut bine faptul, că afectarea sinusului de către un singur agent patogen este un fenomen foarte rar [15].

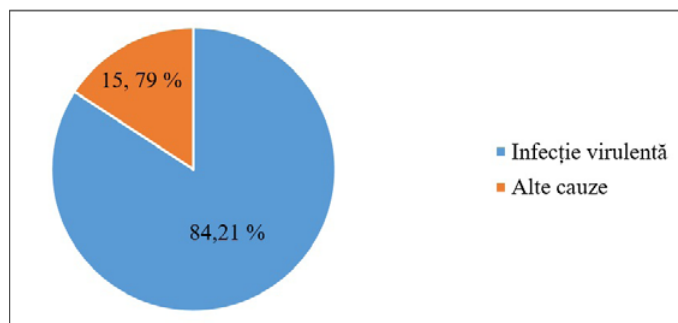


Figura 2. Frecvența infecției virulente la pacienții cu SMO, %

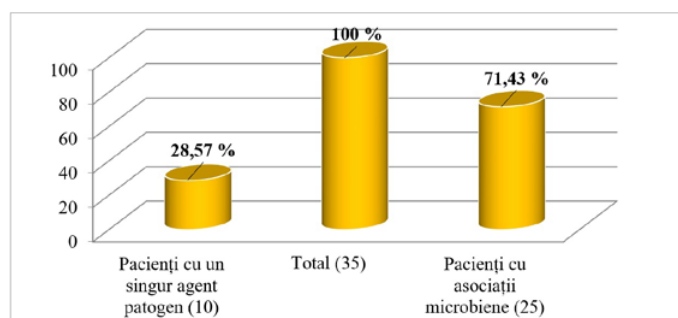


Figura 3. Incidența pacienților cu asociații microbiene față de cei cu un singur agent patogen, %

În cazul pacienților cu un singur agent patogen implicat (10 pacienți), toți subiecții au prezentat specii anaerobe – 100%. Asociațiile microbiene (25 pacienți) au fost realizate în diferite combinații. Astfel, majoritatea au fost combinații mixte de germeni aerobi și anaerobi – 48%, urmate de combinațiile de germeni anaerobi – 36%. Asociațiile de germeni aerobi au fost cel mai rar identificate – doar în 16% cazuri. Diferite surse și diferiți autori pun în evidență predominarea florei anaerobe și existența culturii polimicrobiene [1, 6, 15].

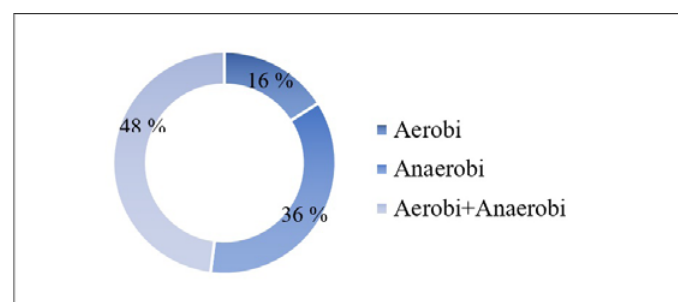


Figura 4. Apartenența pacienților cu asociații microbiene la grupuri de germeni, %

Rezultatele bacteriologice au pus în evidență germenii patogeni cel mai des implicați în procesul patologic al SMO și sunt reprezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3

Frecvența depistării tipului de agent patogen în SMO

Agenții patogeni identificați la examenul bacteriologic, din secrețiile sinuzale			Pacienți cu SMO (n=35)	
			Frecvența absolută	Frecvența procentuală
G+	Aerobi	<i>Staphylococcus spp.</i>	26	74,28 %
		<i>Staph. haemolyticus</i>	11	31,43 %
		<i>Staph. aureus</i>	4	11,42 %
		<i>Str. viridans</i>	9	25,71 %
		<i>Str. epidermidis</i>	4	11,42 %
		<i>Str. pyogenes</i>	3	8,57 %
	Anaerobi	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	17,14 %
		<i>Peptostreptococcus spp.</i>	8	22,86 %
G-	Anaerobi	<i>Escherichia coli</i>	10	28,57 %
		<i>Klebsiella spp.</i>	1	2,86 %
		<i>Haemophilus influenzae</i>	5	14,28 %
		<i>Bacteroides spp.</i>	17	48,57 %
Fungi			22	62,86 %

Tulpinile izolate din secrețiile sinuzale sunt reprezentate, în mare proporții, de agenții microflorei orale, ceea ce este un criteriu de diferențiere cu sinuzitele non-odontogene, ale căror agenți constituie microflora cavității nazale [1, 6, 8, 12]. Se observă o incidență sporită a fungilor (22 pacienți, 62,86%), cel mai probabil datorită scăderii imunității pacienților, dar și mediului favorabil care se creează în condițiile procesului patologic din sinus. La mai mult din jumătate de pacienți li s-a efectuat ablația micetomului din cavitatea sinuzală.

Unul dintre factorii importanți în patogenizarea sinuzitei odontogene este obturația ostiumului și evacuarea dificilă a conținutului din sinus. Ca urmare a edemației membranei mucoase a cavității nazale și a sinusului maxilar, trecerea prin ostium scade, ducând la dereglarea funcției de ventilare și drenare a sinusului. La obstrucția completă a găurii, cauzată de aspirația de oxigen a membranei mucoase, în sinus se creează presiune negativă și sunt prezente fenomene de stagnare. Aceasta agravează edemul membranei mucoase. Ca urmare a scăderii presiunii în sinus, hipoxiei, hipercapniei și acumulării produselor neoxidate, se creează condiții favorabile pentru creșterea și reproducerea anaerobilor. Astfel, are loc formarea unui cerc vicios, care determină evoluția bolii. Dacă nu se rupe, după un timp, în mucoasă se dezvoltă schimbări ireversibile, care fac ca evenimentele sanării orale, a tratamentului conservator al sinuzitei și a refacerii ostiumului să fie ineficiente pentru reabilitare [9].

Concluzii

1. Din numărul total de 442 pacienți cu rinosinuzite de genăză diferită, spitalizați în secția ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada de 01.01.2017 – 31.12.2019, numai la 57 pacienți s-a stabilit diagnosticul de sinuzită maxilară odontogenă, ceea ce reprezintă 12,89 %.

2. Structura lotului a cuprins 56,14% pacienți de sex feminin

și 43,86% pacienți de sex masculin, raportul femei:bărbați fiind de 1,28:1. Aceasta demonstrează, că femeile sunt mai susceptibile să dezvolte patologia, dar cauza nu este elucidată. Din punct de vedere al repartiției pe grupe de vârstă, cel mai mare număr de pacienți aparține intervalului de vârstă de 41-50 ani, ceea ce reprezintă 31,58%. Vârsta medie constituie 43,23±12,34. Afectarea preponderentă se certifică la decada a IV-a a vieții. În ceea ce privește mediul de proveniență, se atestă faptul că, mai frecvent, sunt afectați pacienții din mediul urban (54,39%).

3. Sinuzitele maxilare odontogene sunt determinate, cel mai

frecvent, de asociații microbiene. În baza celor 35 examinări bacteriologice s-a depistat că 25 (71,43 %) pacienți prezintă asociații microbiene și numai în 10 (28,57 %) cazuri s-a depistat monocultură. Asociațiile microbiene aerobi+anaerobi au fost depistate mai frecvent, în 48% cazuri. Dintre agenții patogeni, cel mai frecvent a fost identificat *Staphylococcus spp.*, în 26 cazuri, ceea ce reprezintă 74,28%, *Bacteroides* – în 17 (48,57 %), *Staph. Haemoliticus* – 11 (31,43 %), urmate de *Str. Viridans* – 9 (25,71 %), *Peptostreptococcus spp.* – 8 (22,86 %). *Streptococcus pneumoniae* s-a depistat numai în 6 (17,14 %) cazuri și *Haemophilus influenzae* – 5 (14,28 %).

Bibliografie

1. Maloney PL, Doku HC. Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *Journal of the Canadian Dental Association*. 1968;34(11):591-603.
2. Dumitru Hîțu. Tratatamentul sinuzitei odontogene. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2008;16(2):243-247.
3. Arias-Irimia O. Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(1):70-3.
4. Corneliu Burlibașa. Chirurgie orală și maxilo-facială. București: Editura Medicală; 2003, p. 365-379.
5. Kretschmar DP, Colonel JL. Rhinosinusitis: review from a dental perspective. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003;96(2):128-135.
6. Brook I. Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2006;135(3):349-355.
7. Lee KC, Lee SJ. Clinical features and treatments of odontogenic sinusitis. *Yonsei medical journal*. 2010;51(6):932-937.
8. Mehra P, Jeong D. Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *Current allergy and asthma reports*. 2009;9(3):238-243.
9. Bauer WH. Maxillary sinusitis of dental origin. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*. 1943;29(3):B133-B151.
10. Patel NA, Ferguson BJ. Odontogenic sinusitis: an ancient but under-appreciated cause of maxillary sinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2012;20(1):24-28.
11. Yehouessi-Vinikin B, Vodouhe SJ. Maxillary sinusitis: 1752 cases at the ear–nose–throat department of a teaching hospital in Cotonou, Benin. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2013;130(4):183-187.
12. Bomeli SR, Branstetter BF 4th., Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *The Laryngoscope*. 2009;119(3):580-584.
13. Gray H, Standring S. Neck and upper aerodigestive tract. Nose, nasal cavity, paranasal sinuses and pterygopalatine foss. In: *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Churchill Livingstone, 2008.
14. Melen I. Chronic maxillary sinusitis: definition, diagnosis and relation to dental infections and nasal polyposis. *Acta Oto-laryngologica*. 1986;101(3-4):320-327.
15. Ugincius P. Chronic odontogenic maxillary sinusitis. *Stomatologija*. 2006;8(2):44-8.

Recepționat – 03.06.2020, acceptat pentru publicare – 08.08.2020

Autorii nu au conflicte de interese de declarat.

Citare: Sencu E., Enachi V., Cernei V., Verdeș D. Condiții epidemiologice, bacteriologice și clinice în sinuzita maxilară odontogenă. [Epidemiological, bacteriological and clinical conditions in odontogenic maxillary sinusitis]. *Arta Medica*. 2020; 75(2); 14-18.

REFERATE GENERALE



DOI: 10.5281/zenodo.3979733

UDC: 618.11-006.363.03-091.8-07-089

LEIOMIOMUL OVARIAN: HISTOGENEZA, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL

OVARIAN LEIOMYOMA: HISTOGENESIS, DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT

Ana Mișina¹, dr. hab. în șt. med., conf. cercet., **Patricia Harea**¹, doctorand, **Virgil Petrovici**², dr. în șt. med., **Igor Mișin**³, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova;

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

³ IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere: Leiomiomul ovarian (LO) este una dintre cele mai rare tumori ovariene benigne de origine mazenchimală. Pentru prima dată LO a fost descris de către Sangalli în anul 1862 și, până în prezent, în literatura de specialitate sunt documentate și publicate mai puțin de 100 de cazuri de LO. În cadrul studiului a fost efectuată căutarea computerizată a bazelor de date PubMed, MedLine și Google Scholar, utilizând cuvintele cheie: ovar, leiomiom ovarian, tumoare benignă, chirurgie organomenajantă. Conform datelor de literatură, LO se întâlnește mai frecvent la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 65 de ani, și în 85% cazuri în perioada premenopauzală. Actualmente, LO se divizează în primare și secundare. LO secundare, de regulă, sunt consecințele leiomiomului uterin (leiomiom parazit, leiomiomatoză peritoneală diseminată), care se atașează de ovar. În majoritatea cazurilor LO sunt de dimensiuni mici (≤ 3 cm) și, în același timp, sunt descrise LO gigante, cu dimensiunile 25-30 cm. Diagnosticul preoperator precis al LO este destul de complicat și, în marea majoritate, se datorează rarității patologiei, precum și interpretării rezultatelor investigațiilor radiologice, stabilind diagnosticul eronat de leiomiom uterin subseros, leiomiosarcom uterin, leiomiom a ligamentului lat, fibrom/tecom, etc. Pentru LO este caracteristic un rezultat benign cu prognostic favorabil și lipsa recidivelor după tratamentul chirurgical – operații ovaromenajante.

Concluzie: LO se referă la tumori benigne, foarte rare. În pofida utilizării întregului arsenal de metode imagistice, diagnosticul preoperator al LO este destul de dificil, iar la pacientele de vârstă fertilă intervențiile ovaromenajante trebuie considerate justificate. Studiul histologic, în combinație cu investigația imunohistochimică este metoda de bază în diagnosticul leiomiomului ovarian.

Cuvinte cheie: ovar, leiomiom ovarian, tumoare benignă, chirurgie organomenajantă

Summary

Background: Ovarian leiomyoma (OL) is one of the rarest benign ovarian tumors of mesenchymal origin. OL was firstly described by Sangally in 1862 and, till present, less than 100 cases of OL had been documented and published in specialized literature. During this research, a computer search was performed in PubMed, MedLine and Google Scholar databases using the keywords: ovary, ovarian leiomyoma, benign tumor, organ preserving surgery. According to literature data, OL is more common in women between the age of 20 and 65, and, in 85% of cases, in the premenopausal period. Currently, OL is divided into primary and secondary types. Secondary OL are usually the consequences of uterine leiomyoma and disseminated peritoneal leiomyomatosis, that attaches itself to the ovary. In most cases, OL are small (≤ 3 cm) and likewise, there are described giant OL, with dimensions of 25-30 cm. The correct preoperative diagnosis of OL is quite complicated, which is mostly caused by the rarity of the pathology and interpretation of the results of radiological investigations, being wrongly interpreted as subserosal uterine leiomyoma, uterine leiomyosarcoma, leiomyoma of broad ligament of the uterus, fibroma/thecoma, etc. For OL, it is characteristic a benign results with favorable prognosis and a lack of recurrences after surgical treatment – ovarian preserving operations.

Conclusions: OL refers to very rare benign tumors. Despite the use of the entire arsenal of imaging methods, the preoperative diagnosis of OL is quite difficult, thus, in patients of childbearing potential, ovarian preserving interventions should be considered justified. Histological study, in combination with immunohistochemistry investigation, is the basic method in the diagnosis of ovarian leiomyoma.

Keywords: ovary, ovarian leiomyoma, benign tumor, organ - preserving surgery

Introducere

Leiomiomul ovarian (LO) este una dintre cele mai rare tumori ovariene benigne de origine mezenchimală. Pentru prima dată, LO a fost descris de către Sangalli în anul 1862 [1, 2]. În majoritatea cazurilor, LO sunt prezentate drept cazuri clinice unice [1, 3-48] și, numai în unele – ca serii de paciente

de la 9 până la 15 cazuri [2, 46]. Până în prezent, în literatura de specialitate sunt documentate și publicate mai puțin de 100 de cazuri de LO [3, 7, 25, 48]. În același timp, Sanverdi I. și coaut. (2016) consideră că, teoretic, acest tip de tumori ovariene ar trebui să fie mai des întâlnite, iar numărul redus al acestora este condiționat de cazurile nepublicate în literatură [12]. Periodic,

în literatura de specialitate se raportează date referitor la care LO constituie 0.5-1% din toate tumorile ovariene benigne [1, 4, 32, 45].

LO se întâlnesc mai frecvent la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 65 de ani, și, în 85% din cazuri, în perioada premenopauzală [1, 5, 9, 11, 25]. În același timp, în literatura anglosaxonă, sunt publicate cazuri unice de LO la pacientele pediatrice [6, 7, 10,

15, 16, 24, 29, 46], caracteristica lor generală fiind prezentată în tabelul 1. Vârsta pacientelor pediatrice a variat de la 13 până la 17 ani, media acestui indice constituind 14.9 ± 0.5 ani (95% CI:13.81–15.99). De asemenea, un alt grup foarte rar întâlnit sunt pacientele cu LO în perioada postmenopauzală [4, 8, 12, 18, 19, 21, 26, 27, 34, 35, 38, 43, 45].

Tabelul 1

Caracteristica generală a pacientelor pediatrice cu LO, publicate în literatura din străinătate

Nr.	Autorul, anul	Vârsta	Dimensiunile LO (cm)	Localizarea	Diagnosticul preoperator	Volumul intervenției chirurgicale
#1	San Marco L., et al. (1991)*	16	IA	bilateral	USG+MO	laparotomie, salpingoovarectomie unilaterală + tumorectomie cu rezecarea contralaterală a ovarului
#2	Danihel L., et al. (1995)*	16	IA	bilateral	N/A	laparotomie, salpingoovarectomie unilaterală + tumorectomie cu rezecarea contralaterală a ovarului
#3	Lim SC., Jeon HJ. (2004) ^[24]	17	17x10x7 14x11x9	bilateral	USG+TC+MO	laparotomie, salpingoovarectomie bilaterală
#4	Güney M., et al. (2007) ^[16]	17	15x12	dextra	USG+IRM	laparotomie, salpingoovarectomie unilaterală
#5	Wei C., et al. (2008) ^[6]	13	3.1x1.9x2.0	dextra	USG+TC	laparotomie, tumorectomie
#6	Morse CB., et al. (2011) ^[29]	15	de la 2 până la 7.8	bilateral	USG+IRM+MO+LSC+HSC	laparotomie, tumorectomie
#7	Koo YJ., et al. (2011) ^[46]	14	9x8 1.5x1.2	bilateral	USG+TC+MO	salpingoovarectomie laparoscopică, tumorectomie
#8	Choi SY., et al. (2012) ^[10]	13	7.5x4.6	dextra	USG+TC	tumorectomie laparoscopică
#9	Blue NR., et al. (2014) ^[7]	14	6.5x6.5	dextra	USG+MO	tumorectomie laparoscopică
#10	Kaya AE., et al. (2018) ^[15]	14	7x6x5	sinistra	USG+IRM+LSC	laparotomie, tumorectomie

Legendă: * – datele din ref. [6], USG – ultrasonografie, TC – tomografie computerizată, IRM – imagistică prin rezonanță magnetică, MO – markeri oncologici, LSC – laparoscopie, HSC – histeroscopie, IA – inaccesibil

Un grup deosebit prezintă pacientele gravide, cu LO [17, 22, 41, 44]. Trebuie de menționat că este observată o tendință de creștere a tumorii în perioada prematură de gestație, fapt explicat de către autori prin concentrația crescută a progesteronului și estrogenului în fluxul sangvin periferic, în această perioadă [4, 6, 44]. În așa mod, Hsiao CH. și coaut. [17] au determinat majorarea dimensiunilor LO cu doi centimetri pe an, inclusiv pe toată perioada sarcinii. Practic, aceleași rezultate au fost obținute și de Blue NR. și coaut. (2014), unde s-a constatat creșterea mărimilor LO de la 4 până la 6.5 cm pe perioada a doi ani, la o pacientă de 14 ani, la care tumora a apărut în perioada de premenarhă (cu un an până la menarhă). Autorii au expus ipoteza că mărirea dimensiunilor tumorii odată cu pubertatea susțin teoria hormonală, și, apariția ei până la menarhă, presupune o variantă alternativă, în pofida hormonilor sexuali [7]. După părerea lui Kim M. (2016), raritatea LO nu poate permite stabilirea exactă a influenței estrogenilor și sarcinii în progresarea tumorii [22].

Actualmente, LO se divizează în: (1) primare și (2) secundare [1, 3, 5–10, 12, 13, 21, 24, 25, 28, 33, 37, 39–44]. LO secundare, de regulă, sunt consecințele leiomiomului uterin (leiomiom parazit, leiomiomatoză peritoneală diseminată), care se atașează de ovar [20]. În același timp, sunt publicate date despre combinarea LO primar cu leiomiomul uterin multiplu [8, 14, 17, 21, 25, 41] și, în unele cazuri, această îmbinare atinge 78% [2]. Mai mult decât atât, în literatură sunt publicate date despre apariția LO după histerectomie subtotală și totală, efectuată, inclusiv, pentru leiomiom uterin [4, 12, 39, 43].

Este de menționat faptul că, în majoritatea cazurilor, LO

au dimensiuni mici (≤ 3 cm) și, în același timp, sunt descrise LO gigante [3, 9, 11, 13, 16, 18, 23–25, 30, 32, 36, 38, 45, 46], cu dimensiunile de 25–30 cm [5, 35, 37] și masa tumorală până la 6200 gr. [35]. Ca regulă, LO sunt tumori unilaterale, fără o predispoziție de situare ale acestora pe partea dreaptă sau stângă [2, 3, 5–11, 13, 15, 16, 18, 26, 35, 46]. În același timp, în literatură sunt publicate date unice despre situarea bilaterală a LO, preponderent la pacientele pediatrice [1, 3, 23, 24, 29, 32, 41, 42, 46]. Mai mult decât atât, în $\approx 40\%$ din cazuri, LO unilaterale sunt asociate unei patologii ipsilaterale sau contralaterale [2, 40, 47]. În majoritatea cazurilor, LO este prezentat ca o tumoare solitară și, numai în cazuri unice, sunt descrise formațiuni multiple [29, 41].

Este unanim acceptat faptul că LO de dimensiuni mici nu se manifestă clinic și sunt depistate incidental în timpul unui examen medical regulat, intervenții chirurgicale sau autopsii [3, 8, 9, 18, 24, 27, 46]. În cazul manifestărilor clinice ale LO, simptomele principale sunt: durerile abdominale [1, 5, 6, 8, 11, 12, 15, 28, 31, 40, 42, 44–47], mărirea în volum a abdomenului [4, 5, 9, 12, 18, 23, 32, 45], dereglările ciclului menstrual [3, 29, 30, 33], metroragii [21, 30, 46], amenoree [32], grețuri și vomă [5–7, 11, 40, 42]. Ca excepție, Yumru AE. și coaut. [37] au publicat date despre LO gigant cu sindrom paraneoplasic (epilepsie), cu regresare totală după înlăturarea tumorii.

Printre complicațiile LO, descrise în literatura de specialitate, sunt date unice de torsione ale anexelor uterine [9, 11, 22, 23]. În cazuri rare, LO se poate asocia cu prezența lichidului liber în cavitatea abdominală [10, 11, 13, 23, 35, 37, 42]. Printre complicațiile grave, dar rar întâlnite, ale LO este sindromul

pseudo-Meigs (combinarea ascitei și hidrotoraxului, ca regulă din dreapta), și este menționat regresul total al acestuia după înlăturarea tumorii [10, 26].

Diagnosticul preoperator precis al LO este destul de complicat [4, 25, 40] și, în marea majoritate, se datorează rarității patologiei, precum și interpretării rezultatelor investigațiilor radiologice, stabilind diagnosticul eronat de leiomiom uterin subseros [16, 19, 22, 30, 35, 46], leiomiom uterin [35], leiomiom al ligamentului lat [18], fibrom/tecom [13, 16, 18, 19, 23, 29, 30, 31, 33, 38, 46], teratom [5, 7, 15], cistadenom [20, 34], tumori germinogene [3], endometriom ovarian [35, 46], tumoră ovariană cu celule granuloase juvenile [10], tumoare a sacului vitelin [3].

La examenul *ultrasonografic* (USG) (**Figura 1**) LO se vizualizează ca formațiuni hipocogene și omogene [7, 8, 15, 16, 18, 19, 23, 25, 28, 30-32], iar, în unele cazuri, heterogene [3, 4, 6, 10, 35, 43] cu contur clar. Omogenitatea este caracteristică pentru LO de dimensiuni mici, iar heterogenitatea a fost observată în tumorile mari și gigante [3, 4]. În cazul tumorilor > 10 cm s-a menționat apariția componentului chistic [11, 34, 44]. În cadrul velocimetriei Doppler, în cadrul LO nu s-a stabilit un flux sangvin patologic [28, 43], iar, în unele cazuri – hipervascularizare [4].

La *tomografie computerizată* (TC) LO se vizualizează ca formațiuni solide, omogene sau heterogene cu contur clar [3, 4, 6, 12, 45] sau formațiuni chistice solide [3, 35], cu consolidare după administrarea contrastului [3, 4]. În comunicări unice a fost determinată prezența calcificatelor în țesuturile LO [3, 24]. În același timp, Asada T. și coaut. (2019) au prezentat un caz de LO la o pacientă de 51 de ani, unde, după datele TC, se vizualiza o formațiune tumorală chistică de dimensiuni mari – 18.5 cm [9].

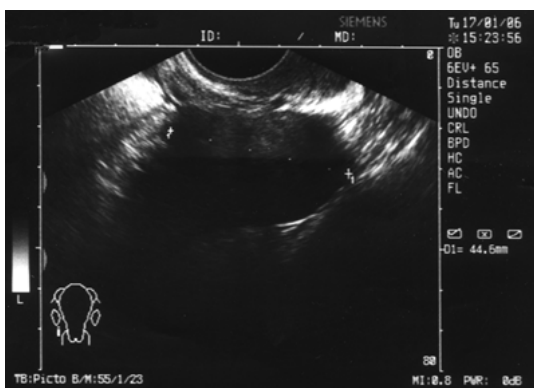


Figura 1. Ultrasonografie: formațiune solidă a ovarului stâng 6x5 cm. Publicat anterior. [31].



Figura 2. Leiomiom ovarian stâng. Aspect intraoperator (observație proprie).

La efectuarea *imagisticii prin rezonanță magnetică* (IRM), preoperator, LO se vizualizau ca formațiuni solide, cu contur clar, cu intensitatea semnalului jos în T1W și T2W [15, 16, 19, 23, 28, 33, 39]. În același timp, în cazul LO de dimensiuni mari sunt descrise cazuri de degenerație chistică totală sau parțială [5, 9, 11, 18, 35]. Totodată, a fost presupus că, în cazul prezenței formațiunii ovariene solide și a indicilor markerilor oncologici normali, este justificată utilizarea pe scară largă a IRM în diagnosticul preoperator diferențiat al tumorilor ovariene [7, 16, 19, 39]. În același timp, Kaya AE. și coaut. (2018) consideră că, uneori, metodele imagistice (USG, IRM) nu permit de a diferenția natura (originea) tumorii [15].

În studiile publicate cu referire la LO a fost utilizat un spectru larg de markeri oncologici (AFP, b-hCG, CA 125, LDH, CEA și CA 19-9), totodată, concentrația lor fiind în limitele normale [3-5, 7-9, 15-17, 25, 27, 28, 30, 35, 43]. Și, numai în unele studii, a fost menționat un indice majorat al markerului oncologic CA 125 [13, 18, 23, 26, 29, 37, 46].

Pentru tratamentul chirurgical al LO, în marea majoritate, este folosit abordul tradițional – laparotomia [1, 3-6, 8, 9, 11-13, 15-21, 23-26, 28-32, 34, 35, 38, 40, 42, 43]. Diagnosticul intraoperator al LO, la fel, prezintă dificultăți, și, după datele Koo YJ. și coaut. (2011), în 6 din 9 cazuri, la revizia organelor bazinului mic, se suspectează tumoră malignă a ovarului [46]. Examenul histologic intraoperator („frozen sections”) este o metodă destul de importantă și eficientă pentru diferențierea neoplasmelor ovariene. Sensibilitatea acestei metode pentru tumorile ovariene benigne, limitrofe și maligne, a constituit 99.3%, 86.66% și 96.3%, respectiv, iar specificitatea – 92.6%, 97% și 100%, respectiv [49]. Cu toate acestea, diagnosticul precis al LO este necunoscut din cauza rarității acestei patologii, iar experiența limitată în utilizarea sa a permis de a stabili caracterul lui benign într-o serie de cazuri [1, 10, 11, 12, 15, 24, 30, 38, 46] și de a nu extinde volumul intervenției chirurgicale. În același timp, Wang QM. și coaut. (2018) au prezentat un caz, unde, la studiul „frozen” a fost diagnosticat sarcom endometrial stromal, iar în concluzia histologică finală – leiomiom ovarian atipic [4].

Într-un șir de publicații, în calitate de alternativă a tratamentului LO, au fost utilizate tehnologiile laparoscopice [7, 10, 11, 22, 27, 44, 46]. Efectuarea intervențiilor laparoscopice presupune, după disecția LO, efectuarea măcelării tumorii și eliminarea fragmentelor acesteia cu utilizarea *endobag*-ului [7, 22]. Mangano A. și coaut. (2020) au prezentat primul caz de utilizare a sistemului robotic chirurgical asistat *da Vinci Surgical System* (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) în cazul LO [48].



Figura 3. Tumorectomie cu păstrarea țesutului ovarian din stânga (observație proprie).



Figura 4. Macropreparatul leiomiomului ovarian rezezat (observație proprie).

În cadrul efectuării intervențiilor chirurgicale cu privire la LO, volumul a fost destul de variabil și a inclus: (1) tumorectomie cu menajarea țesutului ovarian (**Figura 2, 3**) [1, 6, 7, 10, 11, 15, 31, 44]; (2) tumorovarectomie sau salpingoovarectomie [3, 9, 11, 12, 16, 17, 20, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 35, 39, 40, 42, 47]; (3) histerectomie subtotală sau totală cu anexe [8, 13, 14, 18, 19, 21, 26, 32, 34, 37, 38, 45] și (4) intervenții citoreductive [5]. Un moment important în aprecierea volumului intervenției chirurgicale pentru LO a fost vârsta pacientelor, prezența leiomiomului uterin și starea funcției reproductive. La pacientele menopauzale și postmenopauzale, în toate cazurile s-a efectuat histerectomia subtotală sau totală cu anexe, iar pentru pacientele de vârstă reproductivă și, mai ales, a celor de vârstă pediatrică, se recomandă intervenții organomenajante [8, 10-12].

La pacientele gravide intervențiile chirurgicale s-au efectuat în trimestrul întâi (10 și 14 săptămâni), în legătură cu LO simptomatice (inclusiv torsiunea anexelor uterine) [22, 44] cu utilizarea tehnologiilor laparoscopice și în timpul operației cezariene [17, 41]. În ambele cazuri, după intervențiile laparoscopice, sarcina s-a încheiat la termen, cu naștere pe căile naturale, cu un rezultat satisfăcător pentru lăuză și nou-născut [22, 44].

Histogeneza LO nu este complet cercetată și, actualmente, sunt expuse câteva opinii referitor la originea tisulară a acestora: (1) celule musculare netede ale hilului ovarian; (2) celulele ligamentelor ovariene; (3) celule din mușchii netezi sau multipotenți ai stromei ovariene; (4) celule stem nediferențiate; și (5) metaplazia celulelor stratului cortical al ovarului [4, 5, 7, 28]. Chisturile endometriale sunt considerate un declanșator al metaplaziei stromale în celulele musculare netede [5].



Figura 5. Macropreparatul leiomiomului ovarian în secțiune. Figură publicată anterior [31].

Macroscopic LO prezintă formațiuni solide de formă rotundă sau ovală, cu o suprafață netedă și culoare albuie pe secțiune (**Figura 4, 5**) [3, 5, 8, 15, 16, 18, 19, 21, 23-25, 31, 35, 40, 45, 47]. În cazul dimensiunilor mari ale tumorii, pe secțiune se determină degenerație chistică, hemoragii, porțiuni de necroză și calcificări [4, 16, 25, 26, 32, 35, 38]. Examenul microscopic al LO a stabilit că tumorile acestui grup sunt prezentate de celule musculare netede (**Figura 6**), fără atipie și polimorfism celular (nuclear) și cu lipsa mitozelor [1, 6-8, 10, 12-17, 19, 23-25, 28, 29, 31, 39, 46] sau cu o activitate mitotică joasă (1-4/HPF) [2, 3, 5, 17, 18, 21, 26, 35, 38, 40, 45, 47].

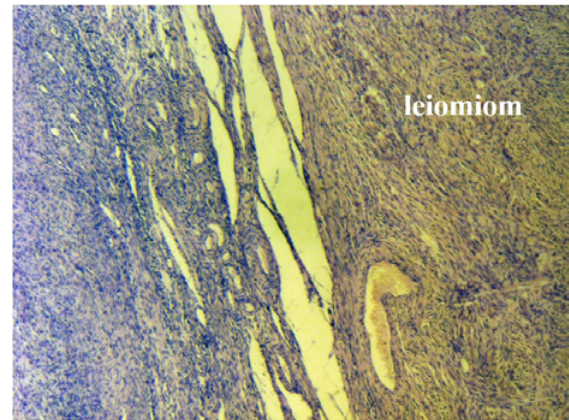


Figura 6. Examen histopatologic: leiomiom ovarian (colorație hematoxilină-eozină x60). Publicat anterior [31].

În același timp, Murakami M. și coaut. [35] au publicat un caz de LO de dimensiuni gigante, cu un component celular înalt și atipie celulară moderată și severă, ce a permis autorilor să-și expună părerea despre o tumoră ovariană din celule musculare netede, cu un potențial malign nedeterminat. Într-o serie de cazuri, au fost observate zone de hemoragie, hialinizare, modificări mixomatoase și calcificări cu diversă extindere [2, 6, 10, 11, 17, 18, 20, 23-26, 30, 34, 38, 42, 47]. Conform mai multor autori, colorarea micropreparatelor, folosind trichromul lui Masson, permite identificarea fibrelor musculare netede și diferențierea LO de alte tumori ovariene solide, benigne [13, 20, 45]. În literatură sunt publicate date despre variantele histologice extrem de rare ale LO, cum ar fi angioleiomiomul [30] și lipoleiomiomul [50].

În majoritatea cazurilor, studiile imunohistochemice sunt metoda principală de diagnostic precis al LO [16]. În acest studiu, pentru LO sunt caracteristice: expresie pronunțată și difuză a celulelor tumorale la actina mușchilor netezi (α -SMA) [4, 5, 7, 9-11, 15-17, 20, 21, 23, 24, 27, 28, 30, 34-36, 38, 40, 43, 44, 46, 47], desmină [1, 5, 6, 13-16, 17, 24, 27, 29, 34-37, 40, 46, 47], vimentină [6, 7, 13, 24, 40, 47], reticulină [10], calponină [16], receptorii de estrogen (ER- α) și progesteron (PR) [20, 30, 39] și actina musculară specifică (HHF-35) [6]. Studiarea activității proliferative a celulelor LO, conform MIB-1, a stabilit o variație a nivelurilor sale dintr-un procent scăzut al indexului Ki-67 [28] până la 10% [35]. În același timp, a fost stabilită lipsa expresiei în țesutul LO la h-Caldesmon, calretinină, CD31, CD34, S100 proteină, α -inhibină, calretinină și CD117 [11, 15, 30, 40].

Este unanim acceptat faptul că pentru LO este caracteristic un rezultat benign cu un prognostic favorabil și lipsa recidivelor după tratamentul chirurgical – operații ovaromenajante [2, 4, 8, 10, 12, 31, 38, 46].

Așadar, în **concluzie**, este necesar de a menționa că LO se

referă la tumori benigne foarte rare. În pofida utilizării întregului arsenal de metode imagistice, diagnosticul preoperator al LO este destul de dificil. Cu toate acestea, patologia dată trebuie inclusă în diagnosticul diferențiat al formațiunilor ovariene solide. Deseori, LO de dimensiuni mici este interpretat ca o tumoră ovariană stromală (fibrom, tecom), iar, atingând dimensiuni mari și drept rezultat al degenerației chistice în combinație cu

ascita și majorarea markerului oncologic CA-125, poate simula tumorile ovariene maligne. Ținând cont de datele literaturii cu privire la prognosticul pentru LO și lipsa recidivelor după tumorectomie, intervențiile ovaromenajante, la pacientele de vârstă fertilă, trebuie considerate justificate. Studiul histologic, în combinație cu investigația imunohistochimică este metoda de bază în diagnosticul leiomiomului ovarian.

Bibliografie

1. van Esch EM, van Wijngaarden SE, Schaafsma HE, Smeets MJ, Rhemrev JP. The diagnostic and therapeutic approach of a primary bilateral leiomyoma of the ovaries: a case report and a literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(6):1369-71.
2. Doss BJ, Wanek SM, Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, Lawrence WD. Ovarian leiomyomas: clinicopathologic features in fifteen cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18(1):63-8.
3. Manohar V, Pai VD, Kerudi SS, Ravindranath S, Tumbal S. Giant primary ovarian leiomyoma - a diagnostic dilemma. *J Anesth Surg.* 2016;3(2):148-150.
4. Wang QM, Zhao Y, Ma Y, Yao LT, Han X. One case report of giant atypical leiomyoma of the ovary. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(40):e12526.
5. Agrawal R, Kumar M, Agrawal L, Agrawal KK. A huge primary ovarian leiomyoma with degenerative changes-an unusual. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(6):1152-4.
6. Wei C, Lilic N, Shorter N, Garrow E. Primary ovarian leiomyoma: a rare cause of ovarian tumor in adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(1):33-6.
7. Blue NR, Felix JC, Jaque J. Primary ovarian leiomyoma in a premenarchal adolescent: first reported case. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(4):e87-8.
8. Cavkaytar S, Karaer A, Ozbagi T. Primary ovarian leiomyoma in a postmenopausal woman. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(7):746-7.
9. Asada T, Yamada T, Kumano R. Primary ovarian leiomyoma with predominant cystic change. *Radiol Case Rep.* 2019;14(11):1315-1319.
10. Choi SY, Park JS, Lee JW, Kim BG, Bae DS. A rare case of primary ovarian leiomyoma with atypical Meigs' syndrome. *Korean J Obstet Gynecol.* 2012;55(4):285-289.
11. Bhageerathy PS, Sebastian A, Thomas DS, Gupta M, Peedicayil A. Ovarian leiomyoma with torsion: a case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(1):295-7.
12. Sanverdi I, Vural F, Temizkan O, Temel O, Ayyaci H, Gunes P. Primary ovarian leiomyoma in a postmenopausal woman: a case report. *North Clin Istanbul.* 2016;3(3):222-224.
13. Erdemoglu E, Kamaci M, Bayram I, Güler A, Güler Sahin H. Primary giant leiomyoma of the ovary--case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(6):634-5.
14. Gunasekaran I, Phansalkar M, Palo LB, Varghese RG. Ovarian leiomyoma along with uterine leiomyomata: a common tumour at an uncommon site. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):ED01-2.
15. Kaya AE, Okten SB, Basbug A, Gamsizkan M, Dogan O, Baki H. Unilateral ovarian leiomyoma in a 14 year old adolescent: a rare case report. *Arch Clin Exp Med.* 2018;3(1):38-40.
16. Güney M, Ozsoy M, Oral B, Mungan T, Kapucuoğlu N. Unilateral primary ovarian leiomyoma in adolescent: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(6):507-10.
17. Hsiao CH, Wang HC, Chang SL. Ovarian leiomyoma in a pregnant woman. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(3):311-3.
18. Ichigo S, Takagi H, Matsunami K, Murase T, Ikeda T, Imai A. A large ovarian leiomyoma discovered incidentally in a 76-year-old woman: case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(2):203-5.
19. Kawano Y, Takai N, Shimano M, Nasu K, Miyakawa I. Magnetic resonance imaging findings in leiomyoma of the ovary: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;273(5):298-300.
20. Khangar B, Mallya V, Khurana N, Sachdeva P, Kashyap S. Coexisting leiomyomata peritonealis disseminata and ovarian leiomyoma. *J Midlife Health.* 2017;8(1):45-47.
21. Erkaya S, Kutlay B, Uygun D, Kara F, Tezer A. Primary ovarian leiomyoma in a postmenopausal woman. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(1):79-81.
22. Kim M. Laparoscopic management of a twisted ovarian leiomyoma in a woman with 10 weeks' gestation: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(44):e5319.
23. Yoshitake T, Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T, Nishie A, Nakayama T, Kakihara D, Ariyoshi K, Kaneki E, Honda H. Bilateral ovarian leiomyomas: CT and MRI features. *Abdom Imaging.* 2005;30(1):117-9.
24. Lim SC, Jeon HJ. Bilateral primary ovarian leiomyoma in a young woman: case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):733-5.
25. Mathew M, Krolkowski A, Al-Haddabi I, Nirmala V. Primary ovarian leiomyoma. *Saudi Med J.* 2005;26(2):306-7.
26. Kurai M, Shiozawa T, Noguchi H, Konishi I. Leiomyoma of the ovary presenting with Meigs' syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(3):257-62.
27. Zafar U, Youssef A, Warwick AP. Ovarian leiomyoma. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(1):73-4.
28. Taskin MI, Ozturk E, Yildirim F, Ozdemir N, Inceboz U. Primary ovarian leiomyoma: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(10):665-8.
29. Morse CB, McLaren JF, Roy D, Siegelman ES, Livolsi VA, Gracia CR. Ovarian preservation in a young patient with Gorlin syndrome and multiple bilateral ovarian masses. *Fertil Steril.* 2011;96(1):e47-50.
30. Lee SJ, Choi YS, Park KK. Ovarian angioleiomyoma: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8235-9.
31. Gladun E., Mișina A., Iavorschi A., Petrovici V. Leiomiom ovarian: operație organomenajantă. *Buletin de Perinatologie.* 2007, no.4, p.46-48.
32. Lema VC, Massinde AN, Rambau PF, Ndaoibe E, Matovero D, Rumanyika RN. Bizarre presentation of bilateral ovarian leiomyoma: a case report. *Tanzan J Health Res.* 2013;15(4):259-61.
33. Ozcimen EE, Oktem M, Zeyneloglu HB, Ozdemir BH, Kuscü E. Primary leiomyoma of the ovary in a young woman: literature review and report of a case. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(3):310-2.
34. Ramalakshmi Pullela VB, Das S, Chunduru B, Dua S. A case of ovarian leiomyoma with cystic degeneration. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(4):592-4.
35. Murakami M, Uehara H, Nishimura M, Iwasa T, Ikawa H. A huge ovarian smooth muscle tumor: a case report. *J Med Invest.* 2010;57(1-2):158-62.
36. Rajabi P, Hani M, Bagheri M, Mirzadeh F. Large ovarian leiomyoma in young woman. *Adv Biomed Res.* 2014;3:88.
37. Yumru AE, Bozkurt M, Ayanoglu YT, Ayhan I, Inci Coşkun E, Battal Havane S. The relation between the presence of a giant primary ovarian leiomyoma and the occurrence of epilepsy as a paraneoplastic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):531-4.

38. Safaei A, Khanlari M, Azarpira N, Monabati A. Large ovarian leiomyoma in a postmenopausal woman. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(2):413-4.
39. Tamada T, Sone T, Tanimoto D, Higashi H, Miyoshi H, Egashira N, Yamamoto A, Imai S. MRI appearance of primary giant ovarian leiomyoma in a hysterectomised woman. *Br J Radiol.* 2006;79(946):e126-8.
40. Tomas D, Lenicek T, Tucker N, Puljiz Z, Ledinsky M, Kruslin B. Primary ovarian leiomyoma associated with endometriotic cyst presenting with symptoms of acute appendicitis: a case report. *Diagn Pathol.* 2009;4:25.
41. Daniel Y, Lessing JB, Bar-Am A, Kupfermanc MJ, Jossiphov J, Peyser MR. Treatment of bilateral multiple primary ovarian leiomyomas during pregnancy by way of conservative surgery: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74(2):125-6.
42. Emovon EU, Cahill DJ, Joels LA, Stegmann MH. Bilateral primary ovarian leiomyoma: a rare cause of ovarian tumour in a young woman. *J Obstet Gynaecol.* 1999;19(6):676.
43. Keleki S, Eris S, Demirel E, Aydogmus S, Ekinici N. Lipoleiomyoma of the uterus and primary ovarian leiomyoma in a postmenopausal woman: two rare entities in the same individual. *Case Rep Pathol.* 2015;2015:564846.
44. Zhao X, Chen L, Zeng W, Jin B, DU W. Laparoscopic tumorectomy for a primary ovarian leiomyoma during pregnancy: A case report. *Oncol Lett.* 2014;8(6):2523-2526.
45. Sasikala R., Rupavani K., Rekha R., Erli Amel Ivan. Postmenopausal huge ovarian leiomyoma: a rare presentation. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(11):0D03-4.
46. Koo YJ, Cho YJ, Kim JY, Lee JE, Kim ML, Kim JM, Han HW, Joo KY. Ovarian leiomyoma as a potential cause of compromised fertility. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1120.e11-4.
47. Moulla A, Magdy N, El-Bahrawy M. Ovarian leiomyoma with myxoid stroma. *Pathologica.* 2017;109(4):389-391.
48. Mangano A, Valle V, Bustos R, Gruessner S, Masrur M, Aguiluz G, Bianco F, Giulianotti PC. Robotic resection of a large ovarian leiomyoma. *Minerva Chir.* 2020; 75(2):121-124.
49. Malipatil R, Crasta JA. How accurate is intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(3):710-3.
50. Vishwajeet V, Banerjee N, Dey P. Ovarian lipoleiomyoma: A rare entity. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(2):171-174.

Recepționat – 02.06.2020, acceptat pentru publicare – 04.08.2020

Autorii nu au conflicte de interese de declarat.

Citare: Mișina A., Harea P, Petrovici V., Mișin I. Leiomiomul ovarian: histogeneza, diagnosticul și tratamentul chirurgical. [Ovarian leiomyoma: histogenesis, diagnosis and surgical treatment]. *Arta Medica.* 2020; 75(2); 19-24.

DOI: 10.5281/zenodo.3979740
UDC: 616.36-006.6-089.843

TRANSPLANT HEPATIC PENTRU CARCINOM HEPATOCELULAR. MANAGEMENTUL PREOPERATOR OPTIMAL.

LIVER TRANSPLANT FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA. OPTIMAL PREOPERATIVE MANAGEMENT.

Serghei Burgoci*Laboratorul de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”***Rezumat**

Introducere: Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. Se află pe locul șase printre toate tipurile de cancer și prezintă a patra cauză de deces prin cancer. Transplantul de ficat este o modalitate cheie în tratamentul acestei boli. Prin urmare, carcinomul hepatocelular devine indicație primară pentru alocarea grefei. Cu toate că transplantul de ficat reprezintă o terapie remarcabilă pentru rezolvarea carcinomului hepatocelular, deficitul de organe, precum și necesitatea de selectare și gestionare minuțioasă a pacienților care pot prezenta un beneficiu major în plan de supraviețuire, în urma alocării de grefă, rămâne o întrebare fundamentală. De fapt, CHC este susceptibil pentru transplant doar în unele etape ale bolii, ceea ce provoacă discuții asupra criteriilor potrivite pentru selectarea candidaților. În acest articol, ne-am axat asupra criteriilor actuale pentru a selecta pacienții cu carcinom hepatocelular, eligibili pentru transplant hepatic, precum și pe strategiile de a evita progresia bolii și excluderea candidaților de pe lista de așteptare, utilizând tratamente specifice utilizate pentru a reduce stadiul bolii și a obține criterii acceptabile pentru transplant (“downstaging”). În cele din urmă, am examinat rata de recidivă a tumorii după transplant hepatic. S-a analizat apariția recidivei, ce este estimată la aproximativ 8-20%, și posibilele abordări pentru a preveni recurența bolii după transplant, care sunt raportate cu rezultatele corespunzătoare.

Concluzii: Deși este clar un interes din ce în ce mai mare în admiterea pacienților cu tumori mai mari, pentru transplant hepatic, totuși, criteriile Milan rămân primordiale în selectarea pacienților cu CHC pentru transplant. Terapia “bridging” și de “downstaging” tumoral sunt utile pentru micșorarea abandonării pacienților care așteaptă transplant hepatic.

Cuvinte cheie: carcinom hepatocelular, transplant hepatic, terapie “bridging”, terapie “downstaging”.

Summary

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. It ranks sixth among all cancers and is the fourth leading cause of death by cancer. Liver transplant is a key way of treating this disease, therefore, hepatocellular carcinoma grows as a primary indication for graft allocation. Although, liver transplant is a remarkable therapy for hepatocellular carcinoma, organ deficiency, as well as careful selection and management of patients who may have a major survival benefit after the transplant, remains a fundamental question. In fact, HCC is susceptible to transplantation only in some stages of the disease, which provokes discussions about the appropriate criteria for candidates' selection. In this article, we focused on the current criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma, eligible for liver transplant, as well as strategies to prevent disease progression and the exclusion of candidates from the waiting list, using specific treatments used to reduce the stage of the disease and obtain acceptable criteria for transplantation (“downstaging”), when their tumor burden exceeds standard transplant criteria. Finally, we examined tumor recurrence after liver transplantation. We examined the occurrence of relapse, which is estimated to be about 8-20%, and possible approaches to prevent the recurrence of the disease after liver transplant, that are reported with appropriate results.

Conclusions: Although, there is a clear growing interest in admitting patients with larger tumors for liver transplant, the Milan criteria remains essential in selecting patients with HCC for transplant. Bridging and tumor downstaging therapies are helpful in reducing the abandonment of patients awaiting liver transplant.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver transplant, bridging therapy, downstaging therapy

Introducere

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă cea mai răspândită tumoră hepatică primară și a devenit o problemă relevantă de sănătate în populație. Cu o incidență de 9,3 cazuri la 100 000 de persoane/an, CHC este a șasea cea mai frecventă tumoră și a patra cauză de deces prin cancer [1]. CHC apare, în special, în cazul prezenței bolilor hepatice cronice și a cirozei, iar incidența acestuia este în creștere [2].

În general, transplantul hepatic (TH) este cel mai bun tratament pentru CHC în stadiul incipient, deoarece tratează

simultan tumora și patologia hepatică existentă (principalul factor de risc pentru dezvoltarea tumorii). Astfel, numărul pacienților transplantați pentru CHC este în creștere, TH pentru CHC reprezentând 15-50% din totalul TH efectuat în majoritatea centrelor specializate în transplant [3]. Totuși, din cauza lipsei de organe, selecția și gestionarea atentă a pacienților care pot prezenta un beneficiu major în plan de supraviețuire după TH, rămâne o întrebare fundamentală. Într-adevăr, limitarea recurenței tumorii după TH este o modalitate de optimizare a distribuției grefelor. Acest reviu literar se axează

asupra stadiilor actuale de selecție, alocare a organelor și gestionare a pacienților transplantați pentru CHC.

Criterii de selecție și supraviețuire

Studiul fundamental realizat de Mazzaferro V, et al, din Milano, în 1996, a stabilit TH de la donatorul decedat ca fiind o strategie terapeutică importantă pentru CHC. Studiul a arătat că atunci când transplantul a fost efectuat în stadiul incipient al bolii (un nodul ≤ 5 cm sau ≤ 3 leziuni, fiecare > 3 cm și absența invaziei vasculare, metastazelor sau afectarea ganglionilor limfatici), supraviețuirea la patru ani a reprezentat 75%, cu o rată de recidivă < 10 -15%. Aceste rezultate ale TH nu sunt diferite de cele observate la pacienții cirofici fără CHC. Așa-numitele criterii Milano au fost apoi aplicate pe scară largă asupra indicațiilor pentru TH la pacienții cu CHC [4]. Dar, totuși, mulți autori consideră criteriile Milano prea restrictive. Aceștia exclud mulți pacienți din lista de transplant, prin urmare a apărut un interes considerabil pentru extinderea acestor criterii [5, 6, 7].

După cum a demonstrat un studiu realizat la Universitatea din California, San Francisco (UCSF), pacienții cu CHC, supuși transplantului, cu criterii extinse corespunzătoare: (1) Un singur nodul $\leq 6,5$ cm; sau (2) ≤ 3 noduli cu cel mai mare $\leq 4,5$ cm, cu o suma totală a diametrelor ≤ 8 cm (criterii UCSF), au prezentat rezultate similare cu cei ce au suferit transplant conform criteriilor Milano [4, 5]. Cu toate acestea, un studiu retrospectiv, realizat de Decaens T, et al [8], a demonstrat că supraviețuirea la cinci ani a fost de 45,6% pentru pacienții care au îndeplinit criteriile UCSF, dar nu și criteriile Milano, și 60,1% pentru pacienții care au îndeplinit ambele criterii. Chiar dacă această diferență nu a fost semnificativă statistic, tendințele observate sugerează că selecția pe baza criteriilor UCSF ar putea fi asociată cu o rată de succes mai mică.

Un alt studiu (Decaens T, et al) a analizat datele a 1112 pacienți care au suferit TH pentru CHC în diferite centre specializate în transplant din întreaga lume, care au depășit criteriile Milano, printr-un sondaj realizat online. Scopul analizei a fost de a identifica volumele tumorale care depășesc criteriile Milano, dar nu afectează rata de supraviețuire. Reieșind din acest studiu, au fost identificate așa-numitele criterii „*up-to-seven*”. Conform acestor criterii, scorul maximal este stabilit la șapte și este calculat luând în considerație numărul total de leziuni adunat la diametrul (în cm) al nodulului mai mare (de exemplu: 4 noduli + diametru mai mare 3 cm, „*up-to-seven*” scor = 7). Comparția dintre pacienții ($n=283$) care corespund criteriilor „*up-to-seven*” cu pacienții ($n=444$) ce au suferit transplant în cadrul criteriilor Milano nu a arătat o diferență semnificativă în termenul de supraviețuire la cinci ani [8]. Cu toate acestea, valoarea prognostică a criteriilor „*up-to-seven*” a fost inadecvată în prezența invaziei microvasculare, deoarece rata de supraviețuire a fost semnificativ mai mică în comparație cu cea prevăzută de scor. Din păcate, în practica clinică obișnuită, prezența invaziei microvasculare nu este posibil de evaluat înainte de transplant, limitând astfel aplicarea de rutină a criteriilor „*up-to-seven*” pentru TH.

O altă modalitate de a selecta candidații pentru TH se bazează pe o asociere dintre volumul total al tumorii (VTT) și valoarea alfa-fetoproteinei (AFP). Takada Y, et al [9] au demonstrat, într-un studiu prospectiv, că selecția candidatului cu CHC pentru TH ar putea fi extinsă la pacienții cu VTT ≤ 115 cm³ și AFP ≤ 400 ng/ml, fără invazie macrovasculară sau răspândire extrahepatică. S-a demonstrat un risc crescut

de renunțare pentru includerea în lista de așteptare la acești pacienți, dar cu o supraviețuire post-transplant echivalentă cu cea a pacienților selectați în conformitate cu criteriile Milano.

Începând cu anul 2004, Universitatea din Toronto și-a adoptat criteriile extinse corespunzătoare. Conform acestui sistem, transplantul poate fi oferit fără a ține cont de orice dimensiune sau număr de noduli de CHC, cu condiția că pacientul nu prezintă o răspândire extra-hepatică a bolii sau tumora este slab diferențiată la examenul morfopatologic. Într-un studiu de cohortă (Sapisochin G, et al), care a cuprins pacienții ce au suferit transplant conform criteriilor Toronto, supraviețuirea acestora la cinci ani, din momentul TH, a fost de 68%, ceea ce este ușor diminuat în comparație cu cea a pacienților supuși transplantului după criteriile Milano, dar nu diferă statistic. Cu toate acestea, rata de recurență a CHC a fost mai mare în grupul cu pacienții ce au suferit transplant conform criteriilor Toronto [4, 6].

Un grup din Kyoto a propus următoarele criterii pentru TH în CHC: ≤ 10 tumori; formațiuni ≤ 5 cm; și valoarea des-gamma-carboxi protrobinei (DCP) ≤ 400 mAU/ml [7]. Folosind acest sistem, ratele de supraviețuire și recurență la 5 ani au fost de 80% și, respectiv, 70% atunci când toți pacienții (Milan-in sau Kyoto-in) au fost analizați [4, 7]. Examinând diferite rate de supraviețuire, în funcție de sistemele de selecție eterogene adoptate, se pune o întrebare: Care este rata minimă acceptabilă de supraviețuire la cinci ani la pacienții supuși TH pentru CHC? S-a sugerat că rata estimativă, de 50% de supraviețuire, la 5 ani, este cea mai mică valoare pentru includerea unui pacient pe lista de așteptare [10, 11]. Într-un alt studiu privind alocarea competitivă a grefelor între pacienții cu CHC și fără CHC, folosind un model Markow, a fost propusă o rată minimă de supraviețuire la cinci ani de 61% pentru CHC, pentru a evita dezavantajul pacienților fără CHC pe lista de așteptare [12]. De fapt, la o conferință din 2010 cu tematica CHC și transplant, care a avut loc la Zurich, o supraviețuire de 50% la cinci ani a fost considerată nesatisfăcătoare [13]. Totuși, în prezent, criteriile Milano sunt standardul de aur pentru a selecta pacienții cu CHC pentru un TH de succes și referința pentru evaluarea validității altor criterii sugerate [14].

Criteriile alternative extinse pentru TH în CHC, actualmente, nu au fost aduse la un consens, iar întrebarea rămâne restantă și strâns legată de lungimea listei de așteptare, de sistemul de alocare a organelor și de disponibilitatea surselor alternative de grefe (cum ar fi donatorii vii, domino TH și organe marginale). Caracteristicile și rezultatele diferitelor sisteme de alocare adoptate pentru TH în CHC sunt rezumate în tabelul 1.

Alocarea organelor la pacienții cu CHC

Disponibilitatea limitată a donatorilor de grefe a determinat adoptarea unor criterii, care crește prioritatea TH și se bazează pe riscul de mortalitate a pacienților pe lista de așteptare. „Model for end-stage liver disease” (MELD) reprezintă un model statistic, care ia în considerație raportul INR și nivelul seric al bilirubinei și creatininei și a fost adoptat în majoritatea sistemelor de alocare din întreaga lume. Conform acestui sistem, scorurile mai mari identifică pacienții cu un prognostic de viață mai slab pe termen scurt [15].

Pentru pacienții cu CHC, scorul tradițional MELD are o utilitate redusă. Criteriile originale au fost, de fapt, concepute pentru a prezice mortalitatea pacienților cu ciroză hepatică în stadiul final. Mulți pacienți cu CHC au patologii hepatice bine

Tabelul 1

Caracteristicile și rezultatele diferitor sisteme de alocare adoptate pentru TH în CHC

Sistemul de selecție	Anul propunerii	Criterii	Supraviețuire/ ani de urmărire
Criteriile Milano	1996	Leziune unică ≤ 5 cm sau până la trei tumori separate, nu mai mari de 3 cm; fără invazie macrovasculară; fără invazie limfoganglionară și extrahepatică.	85% / 4
Criteriile San Francisco (UCSF)	2007	Un singur nod până la 6,5 cm sau până la trei leziuni, cea mai mare fiind până la 4,5 cm și suma diametrelor nu mai mare de 8 cm	80,9% / 5
Criteriile „up-to-seven”	2009	Suma dintre dimensiunea (în cm) a tumorii mai mari și numărul total de tumori ≤ 7	71,2% / 5
Criteriile VTT și AFP	2009	VTT ≤ 115 cm ³ și valoarea AFP ≤ 400 ng/ml, fără invazie macrovasculară sau răspândire extrahepatică	74,6% / 4
Criteriile Kyoto	2013	≤ 10 tumori; formațiuni ≤ 5 cm; și valoarea des-gamma-carboxi protrombină ≤ 400 mAU/ml	65% / 5
Criteriile Toronto	2016	Orice dimensiune sau număr de tumori, fără simptome sistemice legate de cancer, patologie extrahepatică, invazie vasculară sau o leziune slab diferențiată la biopsie.	68% / 5

compensate, caracterizate printr-un scor MELD scăzut, iar riscul de abandonare a acestora de pe lista de așteptare este legat, mai degrabă, de progresia tumorii, decât de apariția insuficienței hepatice. Din aceste motive, sisteme modificate de notare cu privire la CHC au fost dezvoltate și adoptate de diferite centre de transplant. Această politică a fost adoptată pentru a include în aceeași listă de așteptare pacienți cu neoplasm hepatic și pacienți cu insuficiență hepatică, fără a crea un dezavantaj pentru un grup sau altul. Scorurile de prioritate pentru pacienții cu CHC se bazează, în principal, pe caracteristicile tumorii (mărimea, numărul și nivelul AFP) și timpul de așteptare (se acordă puncte suplimentare pacienților care au perioade mai lungi de așteptare) [16].

Toate sistemele de alocare ar trebui să fie supuse unei evaluări și revizuirii constante în timp, pentru a-și îndeplini obiectivele cu privire la beneficiile pentru transplant [17]. Sistemul de alocare pentru CHC poate fi considerat ca o „problemă dinamică”, care trebuie modificată în diferite zone geografice, în funcție de candidat, tipul de boală și caracteristicile numărului de donatori.

Terapie ”bridging”

Managementul pacienților cu CHC, aflați pe lista de așteptare, are ca scop evitarea progresiei bolii, cu excludere posibilă din această listă. În ciuda lipsei de date din studiile randomizate controlate, cu utilizarea placebo, recente ghiduri europene recomandă diferite terapii neoadjuvante pentru a stopa progresia tumorii, ceea ce va reduce riscul de abandonare a pacienților din lista de așteptare. Această strategie este, în special, sugerată atunci când timpul de așteptare preconizat este de șase luni sau mai mult [14].

Ghidurile actualizate ale Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) recomandă diferite forme de terapie ”bridging” pentru pacienții aflați în lista de așteptare în T2 (criteriile Milano) cu scopul stopării progresiei tumorii; cu toate acestea, nu există nicio recomandare pentru o anumită formă de terapie neoadjuvantă. Pentru pacienții cu ciroză hepatică, care așteaptă TH și care dezvoltă un CHC T1 (un singur nod $\leq 1,9$ cm), se sugerează observarea acestora, pe cale imagistică, înaintea oricărei terapii ”bridging” [18].

Motivul pentru terapia ”bridging” este evidentă, deoarece rata de abandonare din listă, asociată cu extinderea tumorii, este raportată în 10-20% [19]. După această terapie pot fi așteptate efecte pozitive suplimentare ale terapiei neoadjuvante, cu răspuns pozitiv (necroza a cel puțin 60% din tumoră) după terapie locoregională. Cu toate acestea, este necesar să menționăm că

un rezultat îmbunătățit al TH după terapie ”bridging” a fost descris prin studii necontrolate [20]. Și, totuși, este evident posibilul efect benefic al terapiei ”bridging” la pacienții cu CHC, care așteaptă un timp scurt în lista de așteptare. Reieșind din acest fapt, terapia ”bridging” este aplicabilă și pentru pacienții ce se află mai mult timp pe lista de așteptare [21].

Terapia ”bridging”, necesară la fiecare pacient, depinde de localizarea tumorii, dimensiunea acesteia, numărul nodurilor și funcția hepatică, și include rezecția hepatică, injecția percutană cu etanol (PEI), ablația cu radiofrecvență (RFA), ablația cu microunde (MWA), chimioembolizarea trans-arterială (TACE), radioembolizarea (TARE) și radioterapia stereotactică.

Rezultatele generale asociate cu TACE sunt destul de inconsistente. Manini MA, et al au descris un beneficiu clinic fără un impact negativ asupra supraviețuirii post-transplant [23]. Unul dintre cele mai pozitive studii a descris 48 de pacienți, selectați în conformitate cu criteriile Milano. Niciunul dintre pacienții tratați cu TACE nu a avut progresie tumorală, unii dintre ei, au fost reținuți de pe lista de așteptare. Supraviețuirea la cinci ani după TH la acești pacienți a fost de 93%. Timpul mediu de așteptare a grefei a fost de 178 de zile [22]. În schimb, beneficiile TACE au rezultate incerte în alte studii [24]. O revizuire sistematică a concluzionat că nu au fost disponibile dovezi certe pentru a indica faptul că TACE influențează asupra: (1) îmbunătățirii supraviețuirii post-TH; (2) modificării ratei complicațiilor după TH; (3) ratei de abandonare a pacienților din lista de așteptare [25].

Pentru pacienții selectați, cu tumori mici și funcție hepatică adecvată, poate fi efectuată o altă strategie, constând din rezecția chirurgicală inițială a tumorii, urmată de supraveghere atentă și transplant de „salvare”, dacă apare recidiva tumorii sau deteriorarea funcției hepatice. Într-o analiză retrospectivă a pacienților cu CHC, care au suportat doar TH, comparativ cu cei supuși rezecției inițiale și apoi TH (datorită CHC recidivant sau progresiei bolii hepatice în stadiu final), perioada postoperatorie și supraviețuirea generală sau fără recidivă, nu a fost diferită [26].

În schimb, un studiu observațional francez (Adam R, et al) asupra TH de salvare, efectuat după rezecție hepatică inițială, a raportat o creștere a mortalității perioperatorii și a recurenței CHC. La fel, a fost observată o supraviețuire generală și fără recidivă mai mică la cinci ani, în comparație cu pacienții care au supraviețuit inițial TH. Autorii au ajuns la concluzia că, chiar și atunci când CHC este susceptibil pentru rezecție, TH rămâne, în continuare, opțiunea ideală pentru un pacient cirotic cu CHC

[27]. Pentru toate cele de mai sus, chiar dacă nu trebuie trasă o indicație definitivă, rezecția inițială a tumorii la pacienții cu funcție hepatică bine conservată pare a fi o abordare rezonabilă [28].

PEI, RFA și ablația cu microunde au fost, de asemenea, studiate ca terapie "bridging" [29]. Într-un studiu Lu DS, et al, RFA a fost efectuată la 52 de pacienți ca terapie "bridging", și au fost observate rezultate încurajatoare. Doar trei pacienți (5,8%) au fost abandonați din listă, din cauza progresiei tumorii (timpul mediu aflării în listă = 13 luni), iar 41 de pacienți au suferit TH cu rate de supraviețuire la un an și la trei ani de 85%, și 76%, respectiv. La niciun pacient nu a apărut recidivă de CHC pe perioada de urmărire [29]. Ablația cu microunde a fost, de asemenea, aplicată cu succes ca terapie "bridging", deși sunt disponibile mai puține date [30].

Mai puține date sunt disponibile despre radioembolizarea cu microsferă etichetată cu Litiu90, comparativ cu alte tehnici. Cu toate acestea, s-a demonstrat că această procedură limitează progresia și abandonarea pacienților din programele de transplant [31]. Experiența cu radioterapia corporală stereotactică (SBRT), ca terapie "bridging", este limitată, dar încurajatoare. Un studiu a comparat SBRT cu TACE și RFA, în ceea ce privește rata abandonării, complicațiile postoperatorii și ratele de supraviețuire la 1, 3 și 5 ani după TH. Rezultatele au fost similare în rândul grupurilor [32].

Terapia "downstaging" (tratament pentru diminuarea stadiului tumorii).

Majoritatea tratamentelor utilizate în paralel ca terapii "bridging" sunt, de asemenea, folosite ca terapii "downstaging". Pentru comparație, în tabelul 2 putem observa comparația acestor 2 metode de tratament. În orice caz, necesită de menționat că terapia "downstaging" subînțelege tratamentul utilizat pentru a aduce pacienții la criterii acceptabile atunci când sarcina lor tumorală (volumul și/sau numărul tumorilor) depășește criteriile standard pentru TH.

Mai multe studii au demonstrat că succesul terapiei "downstaging" pentru CHC, efectuată până la stabilirea criteriilor Milano, reduce recidiva tumorii, cu o rată de supraviețuire generală și a grefei comparabilă cu a celor care din start îndeplinesc criteriile Milano [33].

Tabelul 2

Tehnici utilizate pentru terapia "bridging" sau "downstaging", la pacienți cu CHC înainte de transplant hepatic și eficacitatea acestora

	"BRIDGING"	"DOWNSTAGING"
TACE	0-35%	24-77%
Radioembolizare	NA	11-43%
RFA	16.8%	NA
SBRT	16.7%	NA
Rezecție	NA	NA
Abord combinat	NA	56%

Legendă: Coloana "bridging": procentele (când sunt prezente) indică rata abandonării pacienților de pe lista de așteptare, în ciuda efectuării acestei terapii; Coloana "downstaging": procentele (când sunt prezente) indică rata de succes cu terapia downstaging; TACE: chimioembolizare trans-arterială; RFA: ablație prin radiofrecvență; SBRT: radioterapie corporală stereoactivă; NA: Nu este evaluat.

Nu există niciun acord universal cu privire la metoda optimă de "downstaging". Majoritatea datelor au fost colectate pentru TACE sau radioembolizare. O revizuire sistematică a terapiei "downstaging" pentru CHC, inclusiv datele a 950 de pacienți, a arătat o rată generală de succes de 48% (95% interval de încredere 39-58%). Diferența dintre TACE și radioembolizare nu a fost semnificativă statistic [34]. Alte rapoarte au obținut rate de succes mai mari (60%), combinând diferite strategii (TACE asociată cu RFA sau radioembolizare) [35]. Interesant este că răspunsul la terapia "downstaging" este un marker important indirect al agresivității biologice a tumorii [36].

La fel, nu există un consens comun în privința priorității pacienților pentru TH, care reintră în criteriile acceptate. O conferință de consens italiană, privind alocarea grefei hepatice, a propus prioritizarea recipientului în funcție de riscul de progresie a tumorii și de răspunsul la terapia "bridging/downstaging" [37]. Ghidul AASLD pentru tratamentul CHC sugerează că pacienții care depășesc criteriile Milano ($\geq T3$) ar trebui să fie supuși transplantului hepatic doar după terapia "downstaging" de succes [18].

Recidivarea tumorii

Recidiva CHC după TH este aproximativ 8-20% [37]. Într-un studiu multicentric pe stadializare a patologiei implantului, Sapisochin G, et al au demonstrat că riscul de recurență al CHC este mai mare atunci când criteriile de volum sau numărul de noduli ai CHC sunt extinse [6]. Reapariția tumorii, în cea mai mare parte, este extrahepatică (plămâni și oase) [38] și, probabil, datorită creșterii metastazelor oculte [39]. Variabilele atribuite stadiului de cancer sunt direct asociate cu prognosticul bolii după TH. Mărimea (volumul) și numărul tumorii [5, 7], nivelurile serice ale markerului tumoral, cum ar fi AFP [40] și DCP [41], și indicele de inflamație (raportul neutrofil-limfocit) sunt direct asociate cu recidivarea.

Câteva studii au analizat caracteristicile tumorii în ficatul explantat, care ar putea influența dezvoltarea recurenței CHC. Din păcate, acești parametri nu pot fi utilizați în analizele pre-transplant, deoarece, în practica clinică curentă, majoritatea diagnosticărilor CHC sunt obținute pe baza investigațiilor radiologice. Caracteristicile cele mai relevante ale patologiei explantului sunt invazia micro- și microscopică vasculară, leziunile satelite și diferențierea tumorii [42].

Cercetările efectuate de către Universitatea din California, San Francisco, au dezvoltat un sistem de scor prognostic (Estimarea riscului recurenței tumorii după transplant (RETREAT) – "Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant") folosind datele de la 721 pacienți, care au îndeplinit criteriile Milano. Trei variabile sunt independente asociate cu recidiva bolii: invazia microvasculară, nivelul AFP seric la momentul transplantului și diametrul celui mai mare nodul, plus numărul total de noduli în ficatul explantat. Acești parametri au stabilit riscul de recidivă a CHC la un an și cinci ani. Scorul RETREAT a fost capabil să estimeze probabilitatea de recurență, cu un risc $< 3\%$ corespunzător unui scor = 0 și $\geq 75\%$ cu un scor ≥ 5 [43].

Într-un studiu spaniol Reig M, et al au observat o asociere între tratamentul virusului hepatitei C (HCV), care utilizează medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) și recurența scăzută a CHC la pacienții anterior rezecați sau ablați pentru această patologie [44]. Recent, un studiu prospectiv amplu, Calvaruso V, et al efectuat la pacienții cu HCV și cu ciroză

compensată sau decompensată, a constatat că răspunsul viral susținut după tratamentul cu DAA scade incidența CHC după un timp mediu de 14 luni [45]. Pe baza acestor studii, tratamentul infecției cu HCV este recomandat la pacienții cu CHC, care este inclus în lista de așteptare pentru TH.

Un rol important în recurența CHC îl joacă și regimurile imunosupresive posttransplant, care conțin inhibitori de calcineurin, cum ar fi tacrolimus și ciclosporina [46]. Este posibil că excesul de expunere la aceste medicamente, într-un timp scurt după TH, poate inhiba sistemul imun și detectarea celulelor tumorale și, de asemenea, blochează acțiunea organismului asupra celulelor reziduale ale CHC [47]. Într-o revizuire retrospectivă (Wang Z, et al) a pacienților cu CHC (n=70), supuși tratamentului imunosupresiv cu inhibitori de calcineurină, la care sau determinat nivele serice crescute ale acestor medicamente, recurența cancerului a fost mai mare în comparație cu ceilalți pacienți [48].

Prevenirea recurenței tumorii

Inhibitori mTOR (mechanistic Target of Rapamycin), sirolimus și everolimus, sunt agenți imunosupresori, care prezintă proprietăți ciudate în declanșarea CHC. Studiile lui Guba M, et al realizate in vitro și in vivo sugerează că această clasă de medicamente contracarează activitatea proliferativă a CHC, care interferează, probabil, cu factorul de creștere endotelial vascular – *Vascular endothelial growth factor* (VEGF). S-a demonstrat că sirolimus inhibă creșterea și progresia metastatică a CHC [49]. Mai multe studii retrospective și de caz control al unui singur centru (Angelico R, et al) a raportat o recurență tumorală redusă la pacienții cu CHC tratați cu sirolimus, în comparație cu cei tratați cu alte tipuri de agenți imunosupresivi [50].

O meta-analiză a declarat că utilizarea unei imunosupresii pe bază de sirolimus scade semnificativ reparația tumorii și mortalitatea asociată cu recurența [51]. Dar, totuși, Geissler EK, et al au prezentat o etapă de studiu prospectiv internațional controlat randomizat multicentric de faza III a dat rezultate negative. În acest studiu randomizat, pacienții cu CHC au fost tratați cu sirolimus sau fără sirolimus, în urma TH. Supraviețuirea fără recidivă la cinci ani nu a fost diferită între grupuri [52].

Terapia adjuvantă poate, teoretic, reprezenta un beneficiu pentru subiecții CHC, care au suferit TH. De fapt, chirurgia TH necesită o manipulare extinsă a grefei primitoare, expunând, astfel, pacientul la un risc semnificativ de diseminare a celulelor

tumorale. Mai mult, după starea de imunosupresie, TH poate spori creșterea tumorii. Când acest fapt se întâmplă, reparația posttransplant are tendința să se dezvolte mai rapid după LT, decât după rezecție [53]. Cu toate acestea, chimioterapia cu medicamente, cum ar fi cisplatin sau 5-fluorouracil, nu a arătat niciun beneficiu clar [54].

Sorafenib, un inhibitor al tirozin-kinazei, care combate neoangiogeneza CHC, proliferarea celulelor și supraviețuirea tumorii, este terapia recomandată pentru tumora avansată [55]. O mică analiză retrospectivă efectuată de Saab S, et al de caz control demonstrează siguranța și un efect potențial al acestei molecule în reducerea recurenței CHC a grefei, îmbunătățind, astfel, ratele de supraviețuire generală și fără recidivă, la subiecții după TH, cu risc ridicat de recidivă [56]. Un alt studiu efectuat de Bruix J, et al cu sorafenib, controlat cu placebo în faza III dublu orb, comparativ cu placebo, efectuat ca terapie adjuvantă pentru CHC după rezecție sau ablație, nu a arătat niciun efect semnificativ [57]. Au fost identificați alți câțiva agenți activi și, în unele cazuri, aprobați pentru tratamentul CHC avansat, cum ar fi regorafenib, nivolumab și lenvatinib [58], dar niciunul dintre aceste medicamente nu a fost investigat ca terapii adjuvante.

Concluzii

TH este o opțiune curativă importantă pentru pacienții cu CHC în stadiu incipient, dar, totuși, deficitul de organe impune o selecție atentă a pacienților. Deși este clar un interes din ce în ce mai mare în admiterea pacienților cu tumori mari, pentru TH, totuși, criteriile Milano rămân primordiale în selectarea pacienților cu CHC pentru transplant. Terapia "bridging" și de "downstaging" tumoral sunt utile pentru micșorarea abandonării pacienților care așteaptă TH, chiar dacă beneficiile nu au fost dovedite în studiile controlate. Rolul regimurilor imunosupresive, care utilizează inhibitori ai mTOR în prevenirea recurenței după TH, rămâne controversat. Cu toate că, în prezent, au fost propuși mai mulți biomarkeri, nimeni nu a dovedit validitatea puternică a acestora pentru precizarea reparației tumorii. Cercetarea extinsă asupra predictorilor de recurență, cum ar fi invazia microvasculară, ar putea face posibilă perfecționarea criteriilor de selecție. Datele încurajatoare provin din analiza moleculară a CHC, în ceea ce privește caracteristicile bolii. Un studiu al lui Kudo M, et al a evidențiat un model genetic (semnătura genetică compusă din 35 de gene) cu o valoare predictivă negativă de 0,77 pentru invazia microvasculară a CHC [59].

Bibliografie

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan, 2015. Fact sheets by Population-Globocan-IARC [cited 26 January 2019]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014; 60: 1767-1775.
3. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt D. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2015; 15 Suppl 2: 1-28.
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-699.
5. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007; 7: 2587-2596.
6. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, Cleary SP, Lilly L, Cattral MS. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016; 64: 2077-2088.
7. Kaido T, Ogawa K, Mori A, Fujimoto Y. Usefulness of the Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2013;

- 154: 1053-1060.
8. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: Analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1761-1769.
 9. Takada Y, Ito T, Ueda M, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, Ogawa K. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: A proposal of expanded criteria. *Dig Dis.* 2007; 25: 299-302.
 10. Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: The value of pharmacokinetic models. *Hepatology.* 2010; 51: 12-15.
 11. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. *Liver Transpl.* 2003; 9: 700-702.
 12. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant.* 2008; 8: 839-846.
 13. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e11-22.
 14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69: 182-236.
 15. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003; 124: 91-96.
 16. Toso C, Mazzaferro V, Bruix J, Freeman R, Mentha G, Majno P. Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2221-2227.
 17. Lamas D, Rosenbaum L. Very complicated math--reconfiguring organ allocation. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2447-2450.
 18. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018; 67: 358-380.
 19. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl.* 2011; 17 Suppl 2: S98-108.
 20. Lin Y, Chapman WC. Towards more effective liver allocation criteria for hepatocellular carcinoma: Tumor response to locoregional therapy. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 2416-2418.
 21. Sourianarayanan A, El-Gazzaz G, Sanabria JR, Menon KV, Quintini C, Hashimoto K, Kelly D, Egtesad B, Miller C, Fung J. Loco-regional therapy in patients with Milan Criteria-compliant hepatocellular carcinoma and short waitlist time to transplant: An outcome analysis. *HPB (Oxford).* 2012; 14: 325-332.
 22. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003; 9: 557-563.
 23. Manini MA, Sangiovanni A, Martinetti L, Viganò D, La Mura V, Aghemo A, Iavarone M, Crespi S, Nicolini A, Colombo M. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads is effective for the maintenance of the Milan-in status in patients with a small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2015; 21: 1259-1269.
 24. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Boudjema K, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerc C, Pageaux GP. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005; 11: 767-775.
 25. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis. *Am J Transplant.* 2006; 6: 2644-2650.
 26. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Régimbeau JM, Prakash K. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2003; 238: 885-92; discussion 892-3.
 27. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, Bismuth H. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: A reasonable strategy? *Ann Surg.* 2003; 238: 508-18; discussion 518-9.
 28. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: An intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2012; 55: 132-140.
 29. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, Durazo F, Saab S, Han S, Finn R. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005; 41: 1130-1137.
 30. Zanus G, Boetto R, Gringeri E, Vitale A, D'Amico F, Carraro A, Bassi D, Bonsignore P. Microwave thermal ablation for hepatocarcinoma: Six liver transplantation cases. *Transplant Proc.* 2011; 43: 1091-1094.
 31. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Hunter RD, Nemcek AA, Abecassis MM, Haines KG. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol.* 2006; 94: 572-586.
 32. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, Russo M. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017; 67: 92-99.
 33. Rubin A, Berenguer M. Remnant vital tissue following locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: Another player in the game. *Transpl Int.* 2018; 31:972-974.
 34. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl.* 2015; 21: 1142-1152.
 35. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, Toombs B, Round M. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Liver Transpl.* 2010; 16: 289-299.
 36. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, Nanni Costa A, Toniutto P; I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant.* 2015; 15: 2552-2561.
 37. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: What should the limits be? *J Hepatol.* 2011; 55: 1137-1147.
 38. Valdivieso A, Bustamante J, Gastaca M, Uriarte JG, Ventoso A, Ruiz P, Fernandez JR. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42: 660-662 [PMID: 20304217 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.02.014].
 39. Toso C, Mentha G, Majno P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Five steps to prevent recurrence. *Am J Transplant.* 2011; 11: 2031-2035.
 40. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012; 143: 986-94.e3; quiz e14-5.
 41. Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Kaido T, Teramukai S, Uemoto S. Significance of des-gammacarboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2009; 9: 2362-2371.

42. Halazun KJ, Hardy MA, Rana S, Tamura AA, Woodland DC 4th, Luyten EJ. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009; 250: 141-151.
43. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, Burns JM, Sanchez W, Greig PD, Grant DR. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 493-500.
44. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016; 65: 719-726.
45. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, Tinè F, Distefano M, Licata A, Giannitrapani L, Prestileo T; Rete Sicilia Selezione Terapia-HCV (RESIST-HCV). Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology.* 2018; 155: 411-421.e4.
46. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, PoyatoGonzález A. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013; 59: 1193-1199.
47. Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation: immunosuppression and oncology. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19: 253-260.
48. Wang Z, Zhou J, Fan J, Tan CJ, Qiu SJ, Yu Y. Sirolimus inhibits the growth and metastatic progression of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135: 715-722.
49. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: Involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med.* 2002; 8: 128-135.
50. Angelico R, Parente A, Manzia TM. Using a weaning immunosuppression protocol in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: A compromise between the risk of recurrence and the risk of rejection? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2: 74.
51. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: Recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37: 411-419.
52. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, Burra P, Jauch KW, Rentsch M. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation.* 2016; 100: 116-125.
53. Yokoyama I, Carr B, Saito H, Iwatsuki S, Starzl TE. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer.* 1991; 68: 2095-2100.
54. Söderdahl G, Bäckman L, Isoniemi H, Cahlin C, Höckerstedt K, Broomé U, Mäkisalo H, Friman S, Ericzon BG. A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2006; 19: 288-294.
55. Bernal E, Montero JL, Delgado M, Fraga E, Costán G, Barrera P, López-Vallejos P, Solórzano G, Rufián S, Briceño J, Padillo J, López-Cillero P, Marchal T, Muntané J, de la Mata M. Adjuvant chemotherapy for prevention of recurrence of invasive hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2495-2498.
56. Saab S, McTigue M, Finn RS, Busuttil RW. Sorafenib as adjuvant therapy for high-risk hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: Feasibility and efficacy. *Exp Clin Transplant.* 2010; 8: 307-313.
57. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1344-1354.
58. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling J, TH RD, Kang YK, Yeo YK, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, noncomparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017; 389: 2492-2502.
59. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018; 391: 1163-1173.

Recepționat – 20.05.2020, acceptat pentru publicare – 04.08.2020

Autorii nu au conflicte de interese de declarat.

Citare: Burgoci S. Transplant hepatic pentru carcinom hepatocelular. Managementul preoperator optimal. [Liver transplant for hepatocellular carcinoma. Optimal preoperative management.] *Arta Medica.* 2020; 75(2); 25-31



DOI: 10.5281/zenodo.3979752

UDC: 616.36/.37-006

CORISTOMUL PANCREATIC ȘI CEL HEPATIC LA NIVELUL COLECISTULUI

PANCREATIC AND LIVER CHORISTOMAS IN THE GALLBLADDER

Corina Șerbatiuc-Condur^{1,2}, Igor Mișin^{1,2}¹ Laboratorul de Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova² IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Heteropia pancreatică și cea hepatică sunt anomalii de origine embriologică, caracterizate de prezența țesutului pancreatic și, respectiv, hepatic, în diverse organe ale cavității abdominale și toracice, în special la nivelul tractului gastrointestinal. Etiologia certă a acestor tipuri de ectopii nu este stabilită, fiind intens discutate câteva teorii de apariție a lor. Coristomul pancreatic și cel hepatic la nivelul colecistului sunt patologii extrem de rar întâlnite, cu un număr limitat de menționări în literatura de specialitate. În toate cazurile, diagnosticul cert a fost stabilit postoperator, în urma analizei histologice a pieselor operatorii, cu identificarea tipului de ectopie, conform clasificărilor utilizate în literatură.

Concluzie. Coristomul pancreatic și cel hepatic sunt patologii orfane, cunoscute foarte puțin, și care trebuie luate în considerație drept diagnostic diferențial în cazul unei suferințe biliare. Ele sunt descoperite incidental, iar posibilitățile de diagnosticare preoperatorie a acestora sunt limitate.

Cuvinte cheie: heterotopie pancreatică, heterotopie hepatică, colecist, ectopie

Summary

Background. Pancreatic and liver heterotopias are abnormalities of embryological origin, characterized by the presence of pancreatic and, respectively, liver tissue in various organs of the abdominal and thoracic cavities, especially in the gastrointestinal tract. The etiology of this types of ectopia is not established, being intensely discussed through several theories. Pancreatic and liverectopias in the gallbladder are extremely rare conditions, with a limited number of reports in the specialized literature. In all cases, the diagnosis of heterotopia was established only postoperatively, due to the histological examination, with the identification of the type of ectopia, according to the classifications used in literature.

Conclusions. Pancreatic and hepatic choristomas are orphan pathologies, which should be considered as a differential diagnosis in case of biliary suffering. They are discovered incidentally and the possibilities of their preoperative diagnosis are limited.

Keywords: pancreatic heterotopia, liver heterotopia, gallbladder, ectopia

Introducere

Coristomul pancreatic

Heterotopia pancreatică (HP), numită și coristom (din greacă *chōristos*, separat, + *-ōma* - tumoare) pancreatic, este o anomalie rar întâlnită, definită drept prezența ectopică a țesutului pancreatic în afara limitei topografice normale a organului, fără careva conexiuni anatomice, vasculare sau neurale cu pancreasul [1-3]. Prezența ectopiei pancreatice a fost raportată în diverse locații, cum ar fi: stomac, duoden, jejun, splină. Mult mai rar poate fi întâlnită la nivelul ileonului, ficatului, colecistului, ducturilor biliare, mezenterului, pulmonilor sau mediastinului [1, 2, 4-7]. Bahadır B. (2006) afirmă că în cca 90% cazuri, HP este depistată la nivelul tractului gastrointestinal (TGI) superior [8]. Pentru prima dată, HP a fost descrisă de către Schultz J. în 1727, prima confirmare histologică fiind raportată în 1859, de către Klob J. [9].

Generalități. HP la nivelul colecistului (HPC) este o raritate, fiind raportate cazuri unice ale acestei patologii [1-5,

7]. Primul caz de HPC a fost publicat în 1916 de către Otschkin A. [2, 7], cu toate că, în articolul său, Beltran MA. afirmă că primul a raportat acest tip de ectopie Mutschmann PN., în 1946 [11]. Actualmente este o discordanță în ce privește numărul de cazuri de HP la nivelul vezicii biliare, raportate de diverși autori. Astfel, în urma studierii portalului PubMed, utilizând cuvintele cheie: „*ectopic pancreas*”, „*pancreatic heterotopia in gallblader*”, „*ectopic tissue in gallblader*” am reușit să constatăm 48 de cazuri raportate, dintre care: perioada 1946-1999 – 18 cazuri [11-26], 2000-2009 – 10 cazuri [2, 10, 27-34] și 2010-2019 – 21 cazuri [1, 3-7, 34-46] (Tabelul 1). Practic, HPC este raportată în cazuri unice, și doar 3 articole au prezentat o serie de 2 cazuri: Beltran MA. în 2007 [10], Cerullo G. 2011 [46], Koukourakis I. în 2018 [40] și 3 cazuri – Kondi-Paphiti A. în 1997 [23].

Etiologie. Originea HP este una controversată, fiind dezbătute câteva teorii etiologice. Cea mai pe larg acceptată ipoteză este cea a divizării premature a țesutului pancreatic pe parcursul rotației tractului gastrointestinal, în timpul

dezvoltării embriologice a organismului [6, 34, 41-43, 45]. Încă o posibilitate abordată în literatura de specialitate presupune dezvoltarea laterală a canalului pancreatic rudimentar, în timpul pătrunderii acestuia în peretele intestinal și tracționarea lui din cauza creșterii longitudinale a intestinelor [6, 41]. O teorie mai nouă este cea a implicării sistemului de semnalizare Notch în apariția HPC [6, 32, 41, 42]. Gonzalez C. și coaut. relatează, în lucrarea sa, încă o posibilă cale de apariție, legată, de asemenea, de dezvoltarea embriologică și anume - diferențierea anormală a celulelor pluripotente de la nivelul TGI [4], teorie susținută și

de alți autori [42]. Astfel, este cert faptul că nu există o teorie universală unanim acceptată în ce privește originea acestei patologii.

Epidemiologie. Incidența reală a HP este dificil de apreciat din cauza că majoritatea pacienților sunt asimptomatici și, conform unor surse bibliografice, aceasta variază de la 0.55% la 13.7% în cazul necropsiilor, și până la 0.2% în cazul laparotomiilor [1, 6, 7, 23, 38, 39, 41, 45]. Sanchiz Cárdenas EM. (2015) afirmă că HP este întâlnită la 1/500 dintre intervențiile efectuate la nivelul TGI superior [7].

Tabelul 1

Heterotopie pancreatică la nivelul colecistului (2010-2020)

Nr.	Autorul, anul publicației	Sex	Vârsta	Simptome	Laborator	Diagnostic preoperator	Localizare în colecist	Dimensiuni (cm)	Tip de ectopie (clasificare Heinrich)	Litiază
1.	Al-Shraim M., 2010 [45]	B	39	Durere cu iradiere în omoplat	N	Polip	corp	N/R	II	Nu
2.	Ceruleo G., 2011 [46]	F	53	Durere în epigastru, dispepsie	N	Litiază. Polip	fundus	N/R	II	N/R
3.		F	51	Durere cu iradiere	N	CAC	N/R	N/R	III	N/R
4.	Klimis T., 2011 [34]	B	35	Anorexie, greață, durere	Amilazurie	Polip	corp	0.8	II	Nu
5.	Gucer H., 2011 [6]	B	80	Greață, vomă, durere, distensie abdominală	AST ↑, ALT ↑, GGT ↑, FA ↑	CA	corp	0.6	I	Nu
6.	Sato A., 2012 [3]	F	60	Asimptomatic	N	Cr colecist?	col	0.7	II	Nu
7.	Focault A., 2012 [35]	F	72	Durere, greață, oboseală	N	Cr colecist?	corp	1	N/R	Nu
8.	Elhence P., 2012 [36]	F	18	Durere, vomă	N	CAC	col	N/R	II	Da
9.	Limaïem F., 2012 [44]	B	55	Durere, vomă	N/R	CCC	col	0.7	II	Da
10.	Gonzalez C., 2013 [4]	B	36	Durere, greață	GGT ↑	CCC	col	N/R	N/R	N/R
11.	Sroczyński M., 2013 [5]	B	55	Asimptomatic	N	CCC	N/R	N/R	I	Da
12.	Sanchiz-Córdenas E., 2015 [7]	B	43	Durere, vomă	PCR ↑	CAC	N/R	N/R	III	N/R
13.	Juïllerat A., 2016 [37]	B	13	Durere, vomă	N	CCC. Chist	infundibul	N/R	II	Da
14.	Basrur GB., 2016 [39]	F	40	Durere, vomă	N	CCC	fundus	0.8	II	Da
15.	Bau PC., 2016 [1]	F	57	Asimptomatic	N	Polipoză	corp	N/R	III	Nu
16.	Koukourakis I., 2018 [40]	F	31	Durere, greață	Bilirubina directă ↑	Formațiune suspectă	seroasă	0.4	I	Nu
17.		F	36	Durere, greață	N/R	Litiază	seroasă	0.9	I	Da
18.	Pendharkar D., 2018 [41]	B	35	Durere colicativă	N	CC	N/R	N/R	I	Da
19.	Kantor M., 2018 [42]	F	18	Durere, vomă	N	Polip	corp	0.9×0.7×0.6	II	Nu
20.	Sharma SP., 2018 [43]	B	43	Greață, sclere icterice	GGT ↑, Lipaza serică ↑	CCC. Icteric mecanic	col	0.6	I	Da

Legendă: F – femeie, B – bărbat, CCC – colecistită cronică calculoasă, CAC – colecistită acută calculoasă, CC – colecistită cronică, CA – colecistită acută, Cr – cancer, N – norma, N/R – nu este raportat, AST – aspartat aminotransferaza. ALT – alanin transaminaza, GGT – gamma glutamil transferaza, FA – fosfataza alcalină, PCR – proteina C reactivă.

HP poate afecta persoane din toate grupele de vârstă, dar a fost constat că cc. 50% dintre pacienții cu HPC sunt între decada a 4-a și a 6-a a vieții [1, 4]. Conform afirmației lui Al-Shraim M. (2010), bărbații sunt afectați de HP de 3 ori mai frecvent decât femeile [45, 48], deși ectopia vezicii biliare este înregistrată preponderent la femei [1]. Din cele 36 de cazuri disponibile, publicate în perioada anilor 2000-2019, femei au fost 22 (61.1%) [1-3, 10, 12, 22, 24, 26-29, 32, 33, 35, 36, 39, 40, 42, 46]. Vârsta pacienților diagnosticați cu HPC a variat. Au fost raportați și 2 pacienți minori de sex masculin: de 8 [10] și respectiv 13 ani [37]. Repartiția pe grupe de vârstă a pacienților raportați este în

următorul mod: 18-20 ani – 3 pacienți [2, 36, 42], 20-30 ani – 4 [10, 27, 28, 32], 30-40 ani – 7 [4, 30, 34, 39, 40, 41, 45], 40-50 ani – 6 [7, 15, 22, 23, 26, 43], 50-60 ani – cea mai mare grupă, cuprinzând 11 pacienți în acest interval de vârstă [1, 3, 5, 12, 13, 23-25, 44, 46]. În grupul pacienților cu vârsta de peste 60 de ani au fost raportate 3 cazuri [6, 33, 35]. În așa mod, între decada a 4-a și a 6-a, HPC a fost stabilită la 15 pacienți, aceasta confirmând afirmația lui Bau PC. (2016) [1].

Localizare. HP la nivelul colecistului este extrem de rară [38, 39, 41, 45]. În studiul publicat de Zhang Y. (2016), dintre 184 de cazuri de HP, doar într-un singur caz situs-ul acesteia

a fost vezica biliară [38]. De asemenea, în studiul realizat de către Clinica Mayo, care a cuprins 212 cazuri de HP, la fel a fost înregistrat doar un singur caz de implicare a colecistului [49]. La nivelul vezicii biliare țesutul ectopic poate fi prezent în orice segment, fapt de care depinde și manifestarea clinică a patologiei, dat fiind că prezența HP la nivelul colului colecistului poate deveni simptomatică prin obstrucția acestuia. Din datele din literatură disponibile și evaluate am constatat HP la nivelul colului colecistului în 11 cazuri [3, 4, 10, 15, 22, 24, 30, 32, 33, 43], corpului – 6 cazuri [1, 6, 10, 34, 35, 42], infundibulului – 1 caz [37], fundusului – 3 cazuri [28, 39, 46] și două cazuri de prezență a ectopiei pe suprafața externă a peretelui colecistului [40]. În ce privește implicarea straturilor peretelui colecistului, cel mai frecvent sunt afectate mucoasa și submucoasa [40].

Tablou clinic. Majoritatea cazurilor de HPC sunt asimptomatice [1, 45]. În pofida acestui fapt, anomalia poate deveni simptomatică în momentul apariției complicațiilor: inflamație, hemoragie, obstrucție a căilor biliare sau malignizare [1]. În acest țesut aberant sunt posibile schimbările caracteristice celui cu localizare tipică, și, cel mai frecvent, toate modificările de la nivelul pancreasului vor avea ecou și asupra țesutului aberant. La prezentarea pacientului cu acuze și semne de pancreatită acută, dar fără date patologice la nivel de pancreas, ectopia pancreatică trebuie luată în considerație în cadrul diagnosticului diferențial [1, 5].

HP mimează un spectru larg de patologii asociate sediului acesteia. Pacienții diagnosticați cu HPC au prezentat, la adresare, în mare parte, simptome care au fost interpretate drept suferință biliară, cum ar fi: durere [4, 7, 34-37, 39, 41, 42, 44], greață [4, 34, 35, 43], episoade de vomă [7, 34, 36, 39, 44]. Au fost înregistrați și pacienți asimptomatici cu depistarea accidentală a formațiunilor în colecist [1, 3, 5]. Însă, în majoritatea surselor din literatura de specialitate, HP este abordată drept asimptomatică. Posibilitățile imagistice actuale (ultrasonografia, tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică) nu permit stabilirea diagnosticului preoperator de HPC, acesta fiind confirmat doar în urma rezultatului examenului histologic [1, 2, 5, 23].

În nici un caz din cele studiate nu a fost posibil diagnosticul preoperator al HPC, din cauza lipsei semnelor imagistice concludente, dimensiunilor mici ale formațiunii și mimarea unei patologii a vezicii biliare. Ultrasonografic a fost posibilă doar stabilirea litiazei biliare, prezentă într-un număr impunător de cazuri [2, 5, 10, 12, 15, 23, 28, 33, 36, 37, 39, 41, 44]. Un alt diagnostic stabilit eronat preoperator a fost polipoza colecistului [1, 23, 26, 34, 42, 45]. În 3 cazuri a fost luată decizia de intervenție chirurgicală cu suspjecție la cancer al vezicii biliare [3, 23, 35]. Sunt raportate situații când pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical fără să fie stabilit un diagnostic preoperator clar [12, 13, 22, 25, 30].

În general, stabilirea preoperatorie a diagnosticului de HPC este foarte dificilă din numeroase motive, unul dintre care este raritatea acestui fenomen, astfel că nici nu este luat în considerație la etapa de diagnostic diferențial. În prezent, este prematur de a efectua diagnosticarea preoperatorie a HPC. Sato A. și coaut. (2012) afirmă că măsurarea enzimelor pancreatice în bila colecistului înlăturat ar putea permite precizarea riscului de dezvoltare a cancerului biliar în viitor [3]. Toți pacienții au fost supuși colecistectomiei, drept metodă de tratament a patologiei biliare prezentate.

Aspect histologic și clasificare. Sroczyński M. și coaut. (2013) au constatat că este imposibil de diagnosticat HP preope-

rator și doar o analiză histologică minuțioasă ar face posibil acest diagnostic [5]. Clasificarea conform aspectului histologic al HP a fost propusă în 1909 de către Heinrich. În formatul inițial aceasta cuprindea 3 tipuri de heterotopie, în funcție de componența histologică: Tipul I — țesut pancreatic tipic, cu acini, ducturi și insule Langerhans; Tipul II – ducturi și acini (varietatea exocrină); Tipul III – doar țesut acinar.

În anul 1973, Gasper-Fuentes a modificat această clasificare prin introducerea Tipului IV de heterotopie (varietatea endocrină), care presupune prezența histologică doar a insulelor Langerhans [50, 51]. Această clasificarea permite divizarea ectopiei pancreatice în 2 grupe, din punct de vedere histologic: complete (Tip I) sau incomplete (Tip II-IV). În datele studiate privitor la HPC, ectopii complete au fost constatate în 21 cazuri [2, 5, 6, 10, 12, 13, 15, 22, 23, 25, 27, 28, 30, 32, 33, 40, 41, 43]. Dimensiunea acestora poate varia de la microscopice până la câțiva centimetri [45]. Cea mai mare dimensiune atestată în literatura studiată a fost de 2 cm în diametru [22, 23].

Examenul imunohistochemic, cu determinarea celulelor cu răspuns pozitiv la prezența de: CK7, CK19 și CA 19-9 în cazul ducturilor (component exocrin), chimotripsină și tripsină pentru compentul acinar și pentru insulele Langerhans – somatostatina, sinaptofizina, cromogranina A [5, 40]. Dintre autorii care au raportat despre HPC, doar 3 au menționat despre utilizarea examenului imunohistochemic și rezultate pozitive pentru CK 7, 8, 18, 19 și CA 19-9 [10, 29, 34, 40].

Sunt descrise cazuri când este prezentă ectopia multiplă, cum ar fi țesut pancreatic combinat cu cel gastric sau intestinal, sau, cum este în cazul raportat de către Kantor M. și coaut. (2018) – toate trei tipuri [42]. În acest caz, deși poate decurge asimptomatic, secreția gastrică provoacă schimbări care duc la complicații și apariția manifestărilor clinice.

Coristomul hepatic

Coristomul hepatic este o patologie orfană, descrisă în literatura de specialitate într-un număr foarte limitat de cazuri, și, cel mai des, este diagnosticată doar post-mortem incidental, la autopsie, sau în timpul intervențiilor chirurgicale pentru alte suferințe [52]. Histologic țesutul heterotopic hepatic este normal, dar pot fi semnalizate și schimbări care variază de la neînsemnate, până la malignizare [52]. Sunt descrise diverse localizări ale acestui tip de ectopie, fiind înregistrate și cazuri cu localizare extraabdominală: intratoracică [53, 54], intrapulmonară [55], intracardiacă [56]. Incidența ectopiei hepatice variază de la 0.24% până la 0.47% [57]. Colecistul este sediul cel mai frecvent al coristomului hepatic [52, 57]. Heterotopia hepatică (HH) este foarte frecvent asociată cu alte tipuri de anomalii congenitale, cum ar fi atreziile de căi biliare, agenezia lobului caudat, omfalocelul, chisturile biliare sau anomaliile cardiace, dar acest fapt nu a fost constatat în cazul localizării la nivel de colecist [58].

Generalități. Primul caz de HH la nivel de colecist a fost descris în 1922 de către Corsy F. [59]. În total, conform datelor literaturii, sunt raportate mai puțin de 100 de cazuri de ectopie hepatică cu diverse localizări [52]. Studiind articolele publicate disponibile pe PubMed, utilizând termenii cheie: „*ectopic liver in gallblader*”, „*ectopic tissue in gallblader*”, „*heterotopic liver*”, am reușit să stabilem 41 de cazuri de HH la nivel de colecist, după cum urmează: până în anul 2000 – 13 cazuri [58-69], 2000-2010 – 10 cazuri [70-78], 2010-2020 – 18 cazuri [52, 57, 79-92] (Tabelul 2). Precum și alte tipuri de heterotopie, HH

este prezentată în majoritatea raporturilor în cazuri unice, fiind înregistrate un număr limitat de articole cu mai multe cazuri clinice descrise [52, 58, 74, 80]. Beltran MA și coaut. au publicat, în 2007, articolul care cuprindea raportarea a patru cazuri de HH la nivel de colecist, care este, de asemenea, și articolul cu cel mai mare număr de cazuri [77].

Etiologie. Mecanismul etiopatogenetic cert al HH nu este clar definit, la fel ca și în cazul altor tipuri de heterotopii [90]. Sunt câteva teorii acceptate în literatura de specialitate, care ar putea explica apariția și evoluția țesutului hepatic ectopic. Unele

dintre ipotezele etiologice sunt: dezvoltarea unui lob accesoriu, dar cu atrofia sau regresia ulterioară a conexiunii cu ficatul [58, 74], migrarea sau dislocarea în timpul embriogenezei a unei porțiuni din partea craniană a mugurelui hepatic [74, 78, 80-82], creșterea dorsală a țesutului hepatic până la închiderea canalelor pleuroperitoneale [74, 81], tropismul celulelor mezenchimale în alte locații [66, 74, 81]. Relația strânsă dintre porțiunile cistice și cordonul celulare parenchimotoase ale ficatului primitiv poate fi o explicație pentru apariția ectopiei hepatice în peretele vezicii biliare [65, 66, 74, 81].

Tabelul 2

Coristomul hepatic la nivel de colecist (2010-2020)

Nr.	Autorul, anul publicației	Sex	Vârsta	Simptome	Laborator	Diagnostic preoperator	Localizare în colecist	Dimensiuni (cm)	Examen histologic	Calculi
1.	Catani M., 2011 [52]	F	83	Asimptomatic	Colestază	Litiază	Seroasă	1.4	Parenchim cu sistem portal și venule	Da
2.		F	72	Durere	Leucocitoză	CAC	Seroasă, fundus	1.5	Parenchim cu sistem portal și venule	Nu
3.	Nagar S., 2011 [87]	F	25	Durere acută, vome bilioase	N	Leziune bilară, adenomă hepatică eruptă	Seroasă, infundibulum, formațiune pedunculată	1.2x2.8x4.5	Țesut hepatic cu necroză și hemoragie	Nu
4.	Karaman K., 2012 [83]	B	63	Durere	N/R	Litiază	Seroasă, peretele inferior	1.1x0.4x0.4	Țesut hepatic, cu triade funcționale	Da
5.	Martinez CAR., 2013 [88]	F	37	Durere	N/R	CAC	Seroasă	0.3x1x0.5	Țesut hepatic	Da
6.	Pulle MV., 2014 [86]	F	43	Durere, greață, vomă	N	Litiază	Seroasă, perete	2x1	Țesut hepatic, cu triade funcționale	Da
7.	Aksenov I., 2014 [85]	F	66	Durere	N	CCC. Colecist deconectat	Seroasă, formațiune pedunculată	1x1	Țesut hepatic	Da
8.	Arslan Y., 2014 [91]	F	59	Durere, tulburări dispeptice	N/R	Litiază	Seroasă, fundus	2x1	Țesut hepatic	Da
9.	Bal A., 2015 [89]	F	51	Durere	Amilaza ↑, bilirubina ↑, ALT ↑, AST ↑, GGT ↑	Litiază	Seroasă	2x1	Țesut hepatic	Da
10.	Mani VR., 2016 [81]	F	56	Durere persistentă, vome	Leucocitoză	Litiază	Seroasă	N/R	Țesut hepatic	Da
11.	Karaca G., 2016 [79]	F	43	Durere	N	Litiază	Seroasă	1.5	Fără conexiune	Da
12.		F	62	Durere	N	Litiază	Seroasă	0.5	Parenchim cu sistem portal	Da
13.	Salah Termos, 2017 [92]	F	73	Durere	N	Coristom hepatic	Seroasă	3x1.5	Țesut hepatic cu infiltrație lipidică cu conexiune	Nu
14.	Galimov O., 2017 [84]	F	70	Durere, greață, xerostomie	Bilirubinemie	CAC. Pancreatită reactivă	Seroasă	0.6x0.6	Țesut hepatic	Da
15.	Burke EP., 2018 [90]	F	30	Durere, greață, vomă	Amilaza ↑, ALT ↑, GGT ↑	Litiază	Seroasă	N/R	Țesut hepatic	Da
16.	Isa M., 2019 [82]	F	42	Durere cu iradiere în spate și umărul drept	N/R	Litiază	Seroasă	N/R	Țesut hepatic	Da
17.	Avdaj A., 2020 [57]	F	47	Durere	N	CCC	Seroasă	3	Țesut hepatic	Da
18.	Kachi A., 2020 [80]	F	44	Durere	N	Litiază	Seroasă, la nivel de fundus	1	Hepatocite, fără ducturi	Da

Legendă: F – femeie, B – bărbat, CAC – colecistită acută calculoasă, CCC – colecistită cronică calculoasă, N/R – nu este raportat, N – norma, AST – aspartat aminotransferaza. ALT – alanin transaminaza, GGT – gamma glutamil transferaza.

Epidemiologie. Conform lui Avdaj A. și coaut. (2020) [57], incidența reală a ectopiei hepatice este greu de estimat, dar acesta menționează că ea variază de la 0.24% la 0.47%, cifre utilizate și de alți autori [81, 82, 88]. În general, în literatura de specialitate se menționează că sunt raportate un număr foarte mic de cazuri de HH, acestea depășind puțin cifra de 100 [52, 81]. Cu toate că vezica biliară este sediul cel mai frecvent al HH, acesta este depistată foarte rar [57, 58, 82, 92]. Griniatsos J. și coaut. (2002) remarcă faptul că rata depistării HH biliare, în ultima perioadă, crește datorită progresului și posibilităților vizualizării imagistice [74]. Nu sunt date specifice despre repartiția în funcție de vârstă sau gen, fiind afectați în egală măsură atât bărbații, cât și femeile. Cu toate acestea, conform datelor disponibile din 2010-2020, din cele 18 cazuri de HH la nivel de colecist, 17 au fost depistate la femei cu vârsta cuprinsă între 25 [87] și 83 ani [52]. Vârsta medie a pacienților raportați în această perioadă a constituit 53.6 ± 3.7 ani. În general, din articolele disponibile studiate, bărbații au fost menționați doar în 9 cazuri suportând coristom hepatic al colecistului [58, 60, 65, 66, 70, 74, 77, 83]. Faptul că toți pacienții sunt adulți, în mare parte cu vârsta peste 40 de ani, vorbește despre faptul că HH a vezicii biliare este asimptomatică și este descoperită incidental în cadrul intervențiilor pentru alte patologii biliare, în mare parte litiază biliară. Un singur caz de ficat ectopic asociat peretelui colecistic la copil a fost publicat de către Festen C. și coaut. (1988) [69]. Este raportat un nou-născut, la care s-a intervenit chirurgical, în perioada imediată după naștere, pentru o hernie ombilicală. În sacul herniar a fost depistată vezica biliară cu țesut ectopic atașat, care era vascularizat de o ramură a arterei cistice. A fost realizată rezecția țesutului ectopic cu colecistectomie.

Localizare și aspect histologic. Ectopia hepatică poate avea diverse localizări, dar, în mare parte, acestea ar putea fi clasificate astfel: în imediata vecinătate cu ficatul (colecist, ligamente hepatice) sau la distanță (oment, spațiul retroperitoneal, torace). Mai este cunoscută și clasificarea cu trei grupe de ectopii: lobuli accesorii, noduli ectopici și țesut ectopic aberant [92, 93]. Nu este păstrată legitatea incidenței sporite la nivelul tractului gastrointestinal. Sunt relatate cazuri de prezență a acestui tip de anomalie la nivelul cordonului ombilical, diafragmei, inimii, pancreasului, glandelor suprarenale, splinei, etc. [79].

Hepatocitele din ficiții ectopici imită, de obicei, hepatocitele normale și arată relativ la fel, fără a prezenta modificări patologice. Astfel, țesutul hepatic ectopic prezintă frecvent o arhitectură histologică normală și este supus aceluiași factori de risc și procese patologice ca și țesutul hepatic nativ [92]. În urma examenului microscopic al HH au fost frecvent constatate: infiltrare lipidică, deficiență de alfa-1-antitripsină, hemosiderină, coleastăz sau ciroză [73, 79, 92]. Cu toate că, aparent, HH prezintă examen histologic normal, ectopia hepatică este un factor de risc major în dezvoltarea carcinomului hepatocelular (CHC) [92]. De fapt, CHC poate fi observat la aproximativ 46% din țesutul hepatic ectopic întâlnit în afara ficatului, și, doar în 2,4%, în coristoamele hepatice asociate vezicii biliare [70]. Incidența ridicată a transformărilor maligne în acest tip de ectopie, probabil poate fi explicată prin faptul că posedă arhitectură funcțională diferită față de sistemele vasculare și/sau ductale incomplete. Aceasta duce la o expunere mai lungă a țesuturilor hepatice ectopice la substanțe cancerigene, propagând astfel transformarea sa malignă din cauza absenței vascularizării și drenării biliare adecvate [60, 79, 92]. Este demonstrat că țesutul ectopic hepatic prezintă un

risc mai mare de dezvoltare a malignității decât parenchimul ficatului propriu-zis [60, 79, 86]. Rata mai scăzută a malignității în cazul HH a vezicii biliare ar putea fi explicată de dezvoltarea embriologică mai tardivă a acesteia [74].

Diagnosticul definitiv de HH poate fi stabilit doar în urma studiului histologic. În dependență de localizare și rezultatul examenului histologic, poate fi aplicată clasificarea ectopiei hepatice după Collan (1978), dar care, în mare măsură, nu este unanim acceptată și utilizată de către specialiștii de profil: Tip I – țesut ectopic hepatic fără conexiune cu ficatul, dar care este localizat la nivel de colecist sau ligamente intraabdominale; Tip II – țesut ectopic hepatic depistat microscopic, cel mai frecvent la nivel de colecist; Tip III – lob accesoriu masiv conectat la ficat (ficat pedunculat); Tip IV – lob accesoriu mic conectat la ficat [94].

În datele disponibile studiate (2010-2020) nu au fost determinate ectopii cu conexiune hepatică, majoritatea cazurilor ar putea fi interpretate drept ectopie Tip II conform clasificării Collan. Watanabe M. și coaut. (1989) [58], precum și Arakawa M. și coaut. (1999) [60] au raportat cazuri cu conexiune hepatică, care ar putea fi incluse în tipul IV al acestei clasificări.

La nivel de colecist, HH nu implică alte straturi decât seroasa, fiind, însă, descris și un caz de HH intraluminală [62].

Tabloul clinic. Foarte rar HH prezintă simptomatologie [85, 90-92]. Dacă patologia devine simptomatică, se manifestă, cel mai frecvent în lobiile accesorii, din cauza complicațiilor: torsione, în cazul celor pedunculate, compresiile organelor adiacente, hemoragie, obstrucție (gastrică, esofagiană, a venei porte), infarct [58, 79, 92]. Astfel, primul semn clinic al unei heterotopii poate fi deja o urgență chirurgicală [79]. Tabloul clinic prezentat, în majoritatea cazurilor – durere, greață și episoade de vomă, este greu de definit dacă sunt în relație cu ectopia sau litiaza biliară.

Diagnostic. Diagnosticul preoperator al HH este extrem de dificil [85, 86, 92]. Imagistic nu este posibil de detectat țesutul ectopic, fie din cauza dimensiunilor foarte mici, fie din cauza necunoașterii acestei entități [91]. Doar un singur caz de coristom hepatic a fost suspectat preoperator, raportat de către Termos S. și coaut. (2017), la o pacientă de 73 de ani, cu o tumoră la nivelul vezicii, fără alte patologii biliare, și care prezenta dureri abdominale intense postprandiale [92]. Acest diagnostic a fost suspectat din cauza conexiunii cu ficatul prezentat de către formațiune. Diagnosticul a fost confirmat histologic.

HH trebuie suspectată atunci când este detectată ultrasonografic (USG) sau prin tomografie computerizată (TC) o formațiune la nivel de perete al colecistului [79]. Utilizarea metodei Doppler va permite depistarea vascularizării formațiunii și relației acesteia cu ficatul [79]. Acest moment este foarte important pentru aprecierea riscurilor operatorii posibile, care depind de tipul de vascularizare. Ficatul ectopic, atașat la peretele colecistului, poate prezenta, în general, trei tipuri: 1. Vascularizare arterială din artera cistică; 2. Pedicul vascular (cu sau fără venă proprie) care provine din parenchimul ficatului; 3. Structuri vasculare înglobate în mezenter care leagă ficatul de situs-ul ectopic [89]. După depistarea imagistică, o metodă de diagnostic preoperator ar fi biopsia percutană, dar, totuși, această metodă nu este recomandată din cauza riscului sporit de hemoragie și transformare malignă [88].

Astfel, cel mai frecvent, HH este depistată incidental în cadrul intervențiilor pentru alte patologii, fie laparoscopie, fie

prin laparotomie sau post-mortem, la necropsie [74]. O metodă, care crește șansele diagnosticării în cadrul laparoscopiilor este injectarea intravenoasă cu verde de indocianină [58, 74].

Tratament. Riscul transformării maligne a țesutului ectopic este indicația de bază pentru rezecția chirurgicală [79]. Dar, dacă pentru cazurile simptomatice sunt evidente indicațiile operatorii, atunci pentru cele descoperite incidental nu există un consens sau protocol, fapt și mai discutabil, în cazul ectopiilor constatate la distanță de situs-ul de intervenție. În cazul HH la nivel de colecist, este mai binevenită rezecția *en-bloc* cu colecistul [71]. Părerile sunt împărțite la acest capitol. De exemplu, Pulle M. și coaut. (2014) afirmă că în cazul colecistectomiei pentru litiază biliară, este acceptabilă rezecția coristomului hepatic depistat, dar, în cazul efectuării altor proceduri, acesta ar trebui păstrat [86]. La toți pacienții au fost efectuate colecistectomii cu rezecția și a ficatului ectopic, în toate cazurile publicate după

2010, acesta realizându-se prin metoda laparoscopică [52, 57, 79-92].

Concluzii. Coristomul pancreatic și cel hepatic sunt patologii orfane, cunoscute foarte puțin, care nu sunt luate în considerație drept diagnostic diferențial în cazul unei suferințe biliare. Pot fi afectate persoanele de ambele sexe în egală măsură. Semnele clinice sunt șterse și sunt atribuite unei patologii veziculare, foarte frecvent fiind însoțite de litiază biliară. Posibilitățile imagistice în diagnosticarea preoperatorie sunt limitate. Pacienții sunt supuși colecistectomiei cu diverse indicații: litiază, polipoză, suspexie la proces malign, etc. În literatura de specialitate se optează pentru rezecția focarelor ectopice de țesut hepatic din cauza riscului mare de malignizare. Actualmente, doar o analiză histologică minuțioasă, suplimentată cu examenul imunohistochimic sunt utile în stabilirea diagnosticului definitiv.

Bibliografie

1. Bau PC, Lucchese A, Hohmann FB, Da Silva VD, Marcal JM., Ectopic pancreatic tissue in a gallbladder. *SOJ*. 2016;3:1-2.
2. Shiwani MH, Gosling J. Heterotopic pancreas of the gallbladder associated with chronic cholecystitis. *JOP*. 2008;9(1):30-32.
3. Sato A, Hashimoto M, Sasaki K, Matsuda M, Watanabe G. Elevation of pancreatic enzymes in gallbladder bile associated with heterotopic pancreas. A case report and review of the literature. *JOP*. 2012;13(2):235-238.
4. González Callejas C, González Crespo F, Zurita Saavedra M, Cabrera Aguirre MA, García Martos JB. Ectopic pancreas in the gallbladder. *Cir Esp*. 2013;91(2):130-131.
5. Sroczyński M, Sebastian M, Hałoń A, Rudnicki J, Sebastian A, Agrawal AK, Piekarz P. Pancreatic heterotopia in the gallbladder: an incidental finding after cholecystectomy. *Folia Histochem Cytobiol*. 2013;51(2):174-177.
6. Gucer H, Bagci P, Coskunoglu EZ, Karadag C. Heterotopic pancreatic tissue located in the gallbladder wall. A case report. *JOP*. 2011;12(2):152-154.
7. Sanchiz Cárdenas EM, Soler Humanes R, Lavado Fernández AI, Díaz Nieto R, Suárez Muñoz MA. Ectopic pancreas in gallbladder. Clinical significance, diagnostic and therapeutic implications. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(11):701-703.
8. Bahadır B, Ozdamar SO, Gun BD, Bektas S, Numanoglu KV, Kuzey GM. Ectopic pancreas associated with choledochal cyst and multiseptate gallbladder. *Pediatr Dev Pathol*. 2006;9(4):312-315.
9. Klob J. Pancreas accessorium. *Zeitschrift der Kaiserl. Königl. Gesellschaft der Aerzte zu Wien* 1859;15:732. German.
10. Beltrán MA, Barriá C. Heterotopic pancreas in the gallbladder: the importance of an uncommon condition. *Pancreas*. 2007;34(4):488-491.
11. Mutschmann PN. Aberrant pancreatic tissue in the gallbladder wall. *Am J Surg*. 1946;72:282.
12. Elfving G. Heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder wall: report of a case. *Acta Chir Scand*. 1959;118:32-36.
13. Vidgoff IJ, Lewis A. Acute hemorrhage from aberrant pancreatic tissue in the gallbladder. *Califo Med*. 1961;94:317-319.
14. Martinez LO, Gregg M. Aberrant pancreas in the gallbladder. *J Can Assoc Radiol*. 1973;24(3):234-235.
15. Ben-Baruch D, Sandbank Y, Wolloch Y. Heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *Acta Chir Scand*. 1986;152:557-558.
16. Herzog A. Heterotopes Pankreasgewebe in der Gallenblasenwand [Heterotopic pancreas tissue in the gallbladder wall]. *Zentralbl Chir*. 1985;110(17):1071-1074.
17. Jarde O, Barrat JP, Degardin P, Maingueux P, Tardif B. Pancréas aberrant de la vésicule biliaire [Aberrant pancreas in the gallbladder]. *J Chir (Paris)*. 1989;126(8-9):476-477.
18. Collard P, Mazy V, Jardon-Jeghers C, Focan C. Epaissement localisé de la paroi vésiculaire dû à une hétérotopie pancréatique [Local tumefaction of the gallbladder wall due to pancreatic heterotopia]. *J Belge Radiol*. 1989;72(6):471-473.
19. el Mezni F, Jebali A, Najeh N, Ben Jilani S. Hétérotopie pancréatique intra-vésiculaire. A propos d'un cas [Pancreatic heterotopia in the gallbladder. Report of a case]. *Ann Pathol*. 1993;13(4):271-272.
20. Jan GM, Shah P. Pancreatic heterotopia in gall bladder. *Indian J Pathol Microbiol*. 1995;38(2):203-204.
21. Hadzi-Nikolov D, Resl M, Herzig B, Světlík M. Heterotopie pankreatické tkáně ve stěně žlucníku [Heterotopic pancreatic tissue in the wall of the gallbladder]. *Cesk Patol*. 1997;33(4):146-148.
22. Bhana BD, Chetty R. Heterotopic pancreas - an unusual cause of cholecystitis. *S Afr J Surg*. 1999;37(4):105-107.
23. Kondi-Paphiti A, Antoniou AG, Kotsis T, Polimeneas G. Aberrant pancreas in the gallbladder wall. *Eur Radiol*. 1997;7(7):1064-1066.
24. Inceoglu R, Dosluoglu HH, Kullu S, Ahiskali R, Doslu FA. An unusual cause of hydropic gallbladder and biliary colic-heterotopic pancreatic tissue in the cystic duct: report of a case and review of the literature. *Surg Today*. 1993;23(6):532-534.
25. Qizilbash AH. Acute pancreatitis occurring in heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *Can J Surg*. 1976;19(5):413-414.
26. Murakami M, Tsutsumi Y. Aberrant pancreatic tissue accompanied by heterotopic gastric mucosa in the gall-bladder. *Pathol Int*. 1999;49(6):580-582.
27. Mboti F, Maassarani F, De Keuleneer R. Cholecystitis associated with heterotopic pancreas. *Acta Chir Belg*. 2003;103(1):110-112.
28. Meshikhes AW, Al-Jaroof AH, Atassi R. Heterotopic pancreas in the gall bladder. *Saudi Med J*. 2003;24(8):907-908.
29. Pilloni L, Cois A, Uccheddu A, Ambu R, Coni P, Faa G. Complete pancreatic heterotopia of gallbladder with hypertrophic duct simulating an adenomyoma. *World J Gastroenterol*. 2006;12(11):1786-1787.
30. Elpek GO, Bozova S, Küpesiz GY, Oğüz M. An unusual cause of cholecystitis: heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *World J Gastroenterol*. 2007;13(2):313-315.
31. Piccini DJ, Kaplan R, Burgos A, Rodríguez N, Meza Vetanzo Z, Lencina N. Páncreas heterotopico en vesícula biliar, un hallazgo incidental [Heterotopic pancreas in

- gallbladder]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2009;66(3):123–125.
32. Weppner JL, Wilson MR, Ricca R, Lucha PA Jr. Heterotopic pancreatic tissue obstructing the gallbladder neck: a case report. *JOP*. 2009;10(5):532–534.
33. Mrak K, Eberl T, Tschmelitsch J, Langner C. Heterotopic pancreatic tissue in the cystic duct: complicating factor or coexisting pathology. *South Med J*. 2010;103(5):471–473.
34. Klimis T, Roukounakis N, Kafetzis I, Mouziouras V, Karantonis I, Andromanacos N. Heterotopic pancreas of the gallbladder associated with chronic cholecystitis and high levels of amylasuria. *JOP*. 2011;12(5):458–460.
35. Foucault A, Veilleux H, Martel G, Lapointe R, Vandenbroucke-Menu F. Heterotopic pancreas presenting as suspicious mass in the gallbladder. *JOP*. 2012;13(6):700–701.
36. Elhence P, Bansal R, Agrawal N. Heterotopic pancreas in gall bladder associated with chronic cholelithiasis. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012;2(2):142–143.
37. Juillerat A, Rougemont AL, Wildhaber BE. Duplication de la vésicule biliaire avec hétérotopie : cas clinique et proposition de classification des duplications gastro-intestinales [Duplication of the gallbladder with heterotopic mucosa: A case report and proposal for a classification for gastrointestinal duplications]. *Arch Pediatr*. 2016;23(6):607–611.
38. Zhang Y, Sun X, Gold JS, Sun Q, Lv Y, Li Q, Huang Q. Heterotopic pancreas: a clinicopathological study of 184 cases from a single high-volume medical center in China. *Hum Pathol*. 2016;55:135–142.
39. Basrur GB, Utture SK, Deshpande AA. Heterotopic Pancreas in the Gallbladder. *Indian J Surg*. 2016;78(5):429–430.
40. Koukourakis IM, Perente Memet MS, Kouroupi M, Simopoulos K. Ectopic pancreatic tissue adherent to the external gallbladder wall. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;12(1):170–175.
41. Pendharkar D, Khetrapal S, Jairajpuri ZS, Rana S, Jetley S. Pancreatic and gastric heterotopia in the gallbladder: a rare incidental finding. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9(2):115–117.
42. Kantor M, Eiseler S, Schiller A, Hughes S, Liu X, Lai J. Pancreatic and gastric heterotopic tissue presenting as a symptomatic gallbladder mass: a case report and literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(4):e72–e76.
43. Sharma SP, Sohail SK, Makkawi S, Abdalla E. Heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *Saudi Med J*. 2018;39(8):834–837.
44. Limaïem F, Jedidi S, Hassan F, et al. Pancreatic heterotopia in the gallbladder neck associated with chronic cholecystitis. *Pathologica*. 2012;104(6):446–448.
45. Al-Shraim M, Rabie ME, Elhakeem H, Kandeel A, Shah MT, Jamil S. Pancreatic heterotopia in the gallbladder associated with chronic cholecystitis: a rare combination. *JOP*. 2010;11(5):464–466.
46. Cerullo G, Marrelli D, Di Mare G, Onorati M, Tripodi S, Neri A, Roviello F. Heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. Two case reports and brief review of the literature. *G Chir*. 2011;32(5):259–262.
47. de Krigger RR, Albers MJ, Bogers AJ, Mooi WJ. Heterotopic pancreatic tissue presenting as a solid and cystic lung lesion: a very unusual bronchopulmonary foregut malformation. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7(2):204–209.
48. von Schweinitz D, Wittekind C, Freiherst J. [Mediastinal sequestration with ectopic pancreatic tissue]. *Z Kinderchir*. 1990;45(4):249–250.
49. Dolan RV, ReMine WH, Dockerty MB. The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases. *Arch Surg*. 1974;109(6):762–5.
50. Neupert G, Appel P, Braun S, Tonus C. [Heterotopic pancreas in the gallbladder. Diagnosis, therapy, and course of a rare developmental anomaly of the pancreas]. *Chirurg*. 2007;78(3):261–264.
51. Sathyanarayana SA, Deutsch GB, Bajaj J, et al. Ectopic pancreas: a diagnostic dilemma. *Int J Angiol*. 2012;21(3):177–180.
52. Catani M, De Milito R, Romagnoli F, Mingazzini P, Silvestri V, Usai V, Romeo V, Modini C. Ectopic liver nodules: a rare finding during cholecystectomy. *G Chir*. 2011;32(5):255–258.
53. Chen F, Heller DS, Bethel C, Faye-Petersen O. Intrathoracic ectopic lobe of liver presenting as pulmonary sequestration. *Fetal Pediatr Pathol*. 2005;24(3):155–159.
54. Choi SU, Kim HK, Kim J. Heterotopic supradiaphragmatic liver combined with intralobar pulmonary sequestration. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(5):1809–1810.
55. Iber T, Rintala R. Intrapulmonary ectopic liver. *J Pediatr Surg*. 1999; 34(9):1425–1426.
56. Brustmann H. Heterotopic liver in the right cardiac auricle. *Ann Diagn Pathol*. 2002;6(4):248–249.
57. Avdaj A, Namani S, Cake A, Bytyqi A. Case report of ectopic hepatic tissue, a rare finding during a laparoscopic cholecystectomy. *Int J Surg Case Rep*. 2020;68:100–103.
58. Watanabe M, Matsura T, Takatori Y, et al. Five cases of ectopic liver and a case of accessory lobe of the liver. *Endoscopy*. 1989;21(1):39–42.
59. Corsy F. Lobe surnuméraire du foie, implanté sur la face inférieure de la vésicule biliaire. *Soc. Biol. Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances et Mémoires* 1922; 86:695–696. French.
60. Arakawa M, Kimura Y, Sakata K, Kubo Y, Fukushima T, Okuda K. Propensity of ectopic liver to hepatocarcinogenesis: case reports and a review of the literature. *Hepatology*. 1999;29(1):57–61.
61. Fellbaum C, Beham A, Schmid C. [Isolated accessory liver (hepar succenturiatum) at the neck of the gallbladder. Case report with review of the literature]. *Wien Klin Wochenschr*. 1987;99(23):825–827.
62. Natori T., Hawkin S., Aizawa M., Asai T., Kameda Y., Ikuyohashi K. Intra-cholecystic ectopic liver. *Acta Pathologica Japonica*. 1986;36(8):1213–1216.
63. Djurčić S, Zlatković M, Stanković I, Plamenac P. [Heterotopic liver tissue in the fundus of the gallbladder]. *Srp Arh Celok Lek*. 1999;127(11-12):412–415.
64. Svane S, Knudtzon J. [Ectopic liver in the gallbladder and cholestasis]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991;111(21):2643–2644.
65. Tejada E, Danielson C. Ectopic or heterotopic liver (choristoma) associated with the gallbladder. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113(8):950–952.
66. Hamdani SD, Baron RL. Ectopic liver simulating a mass in the gallbladder wall: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(3):647–648.
67. Ashby EC. Accessory liver lobe attached to the gall-bladder. *Br J Surg*. 1969;56(4):311–312.
68. Castro Viera GA, Sanuy ME, Cámara HA, Córdoba OC. Accessory liver in gallbladder. Apropos of a case report. *Rev Esp Enferm Dig*. 1990;77(4):295–296.
69. Festen C, Severijnen RS, vd Staak FH. Gallbladder embedded in an accessory liver lobe in umbilical cord hernia. *J Pediatr Surg*. 1988;23(10):978–9.
70. Ikeda H, Suzuki M, Takahashi H, Kobayashi M, Okuse N, Moriya H, Koike J, Maeyama S, Yotsuyanagi H, Itoh F. Hepatocellular carcinoma with silent and cirrhotic non-alcoholic steatohepatitis, accompanying ectopic liver tissue attached to gallbladder. *Pathol Int*. 2006;56(1):40–45.
71. Koh CE, Hunt R. Ectopic liver encountered during laparoscopic cholecystectomy. *Asian J Surg*. 2007;30(3):227–229.
72. Acar T, Taçyıldız R, Karakayali S. Ectopic liver tissue attached to the allbladder. *Acta Chir Belg*. 2002;102(3):210–211.
73. Triantafyllidis I, Papapavlou L, Nikoloudis N, Economou A, Andreadis E, Chrissidou M, Georgakis K, Chrissidis T. Ectopic liver tissue attached to the gallbladder wall: a case report. *Cases J*. 2009;2:6786.

74. Griniatsos J, Riaz AA, Isla AM. Two cases of ectopic liver attached to the gallbladder wall. *HPB (Oxford)*. 2002;4(4):191-194.
75. Sakarya A, Erhan Y, Aydede H, Kara E, Ilkgül O, Ciftdoğan C. Ectopic liver (choristoma) associated with the gallbladder encountered during laparoscopic cholecystectomy: a case report. *Surg Endosc*. 2002;16(7):1106.
76. Wang Y, Liu FJ. Ectopic liver tissue in the gallbladder serosa: a case report. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2006;14(5):369.
77. Beltran MA, Barria C, Pujado B, Barrera R, Mendez P, Pozo C. Hepatic heterotopic tissue on the gallbladder wall: an incidental finding with pathological potential. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(3):347-349.
78. Lundy J, Johnson E, Edwards K, Rivera D. Laparoscopic management of gallbladder-associated ectopic liver. *JSL*. 2005;9(4):485-487.
79. Karaca G, Özden H, Pehlivanlı F, Pekici MR, Yıldırım Y. Ectopic Liver Tissue on the Gallbladder: An Incidental Mass in Laparoscopy. *Arch Iran Med*. 2016;19(1):78-79.
80. Kachi A, Bou Rached C, El-Helou E, Kanj M, Kansoun AH. Incidental finding of ectopic liver during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Case Rep*. 2020;21:e921410.
81. Mani VR, Farooq MS, Soni U, Kalabin A, Rajabalan AS, Ahmed L. Case report of ectopic liver on gallbladder serosa with a brief review of the literature. *Case Rep Surg*. 2016;2016:7273801.
82. Isa M, Al-Mulla H, Al-Rayes A, Al-Marzooq R, Arora R. Case report on a rare intraoperative finding of ectopic liver tissue attached to gallbladder wall during laparoscopic cholecystectomy. *Case Rep Surg*. 2019;2019:1046909.
83. Karaman K, Teke Z, Ercan M, Keklik TT, Bostanci EB, Akoglu M. Ectopic liver (choristoma) attached to the gallbladder wall. *ANZ J Surg*. 2012;82(12):948.
84. Galimov OV, Khanov VO, Rudakov DM, Sagitdinov RR. Éktopiia tkani pecheni v stenke zhelchnogo puzyria [Ectopic liver tissue in gallbladder's wall]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2017;(5):95-96.
85. Аксенов И.В. Эктопия ткани печени в стенку желчного пузыря. Эндоскопическая хирургия. 2014;2:26-27. [Aksenov I.V. Ektopia tkani pecheni v stenku zhelchnogo puzyria. *Endoskopicheskaia hirurgiia*. 2014;2:26-27 (In Russ.)].
86. Pulle, M. V., Mittal, T., Dey, A., & Malik, V. K. Choristoma (Ectopia) of the liver over gallbladder – A rare congenital anomaly. *Current Medicine Research and Practice*, 2014; 4(4):174–176.
87. Nagar S, Koffron A, Raofi V. A Case of hemorrhagic necrosis of ectopic liver tissue within the gallbladder wall. *HPB Surg*. 2011;2011:389381.
88. Martinez CA, de Resende HC Jr, Rodrigues MR, Sato DT, Brunialti CV, Palma RT. Gallbladder-associated ectopic liver: A rare finding during a laparoscopic cholecystectomy. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(3):312-315.
89. Bal A, Yilmaz S, Yavas BD, et al. A rare condition: Ectopic liver tissue with its unique blood supply encountered during laparoscopic cholecystectomy. *Int J Surg Case Rep*. 2015;9:47-50.
90. Burke EP, Harkins P, Arih I, O'Donoghue G. A case of ectopic liver tissue adherent to the gallbladder. *J Surg Case Rep*. 2018;2018(6):rjy128.
91. Arslan Y, Altintoprak F, Serin KR, et al. Rare entity: Ectopic liver tissue in the wall of the gallbladder - A case report. *World J Clin Cases*. 2014;2(12):924-926.
92. Termos S, AlDuwaisan A, Alali M, Faour H, AlHomoud H, Alsaleh A. Gallbladder-associated symptomatic hepatic choristoma: Should you resect?. *Int J Surg Case Rep*. 2017;41:243-246.
93. Zonca P, Martinek L, Ihnat P, Fleege J. Ectopic liver: different manifestations, one solution. *World J Gastroenterol*. 2013;19(38):6485-6489.
94. Collan Y, Hakkiluoto A, Hästbacka J. Ectopic liver. *Ann Chir Gynaecol*. 1978;67(1):27-29.

Recepționat – 20.05.2020, acceptat pentru publicare – 05.08.2020

Autorii nu au conflicte de interese de declarat.

Citare: Șcerbatiuc-Condur C., Mișin I. Coristomul pancreatic și cel hepatic la nivelul colecistului [Pancreatic and liver choristomas in the gallbladder]. *Arta Medica*. 2020; 75(2):32-39

STUDII ȘTIINȚIFICE



DOI: 10.5281/zenodo.3979762

UDC: 616-053.31/.32(478)

ANALIZĂ COMPARATIVĂ A MORBIDITĂȚII NOU-NĂSCUȚILOR NĂSCUȚI LA TERMEN ȘI A CELOR NĂSCUȚI PREMATUR ÎN REPUBLICA MOLDOVA (STUDIU DESCRIPTIV RETROSPECTIV)

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MORBIDITY OF THE NEWBORNS BORN AT TERM AND PREMATURELY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA (RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE STUDY)

Anatol Ciubotaru¹, dr. hab. șt. med., prof. univ., **Oleg Repin**¹, dr. șt. med., **Galina Buta**², dr. șt. med, conf. univ., **Vasile Corcea**¹, dr. șt. med., conf. cercet., **Iurie Guzman**¹, dr. șt. med., conf. cercet., **Zina Cobăleanu**¹, dr. șt. med, conf. cercet.

¹ IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

² Catedra Medicină de Familie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Anual, în lume, 11% din toate nașterile sunt premature, iar 1,0 mil. din 6,0 mil. de mortalitate infantilă este asociată cu complicațiile copiilor prematuri.

Scopul lucrării este de realizat o analiză comparativă a morbidității nou-născuților născuți la termen și a celor prematuri, în Republica Moldova.

Material și metode. Studiul a fost realizat după metode tradiționale, în baza datelor statistice existente la Agenția Națională de Sănătate Publică, pe perioada anilor 2009-2018.

Rezultate. Ratele totale de incidență sunt: 267,9‰ (2009), 308,3‰ (2010), 333,8‰ (2011), 381,5‰ (2012), 386,6‰ (2013). În 2014 scade până la 385,3‰, iar în 2015 – la 369,4 la 1000 de născuți vii. În 2016, valorile scad până la 341,9 la 1000 de născuți vii. În 2017, valorile scad considerabil până la 341,9 la 1000 de nou-născuți vii. Incidența nou-născuților născuți la termen și prematuri sunt mai înalte în mediul urban decât în zonele rurale. La nivelul municipalităților, incidența crește de la 330,9‰ (2009) la 349,5‰ (2010) și la 605,3 la 1000 de născuți vii în 2017.

Concluzii. Cele mai înalte rate ale incidenței au fost înregistrate pentru: „Unele afecțiuni ale căror origine se situează în perioada perinatală”, urmate de „Malformații congenitale, deformații și anomalii cromozomiale”, „Pneumonie”, „Infecții ale pielii și ale țesutului subcutanat”. Nașterea prematură prezintă un risc crescut în dezvoltarea patologiilor.

Cuvinte cheie: nou-născut născut la termen, nou-născut prematur, morbiditate.

Summary

Introduction. Annually, in the world, 11% of all births are premature, and 1.0 of 6.0 million of infant mortality is associated with complications of premature babies.

The aim of the paper is to make a comparative analysis of the morbidity of full-term and premature newborns, in the Republic of Moldova.

Material and methods. The study was conducted according to traditional methods based on existing statistical data at the National Agency for Public Health, for the 2009-2018 years.

Results. The total incidence rates are: 267.9‰ (2009), 308.3‰ (2010), 333.8‰ (2011), 381.5‰ (2012), 386.6‰ (2013). In 2014 it decreases to 385.3‰, and in 2015 – to 369.4 per 1000 live births. In 2016, the values decrease to 341.9 per 1000 live births. In 2017, the values drop considerably to 341.9 per 1000 live newborns. The incidence of full-term and premature babies is higher in urban areas than in rural areas. At the level of municipalities, the incidence increases from 330.9‰ (2009) to 349.5‰ (2010) and to 605.3 per 1000 live births in 2017.

Conclusions. The highest incidence rates were recorded for: "Some diseases originating in the perinatal period", followed by "Congenital malformations, deformities and chromosomal abnormalities", "Pneumonia", "Infections of the skin and subcutaneous tissue". Premature birth presents an increased risk in the development of diseases.

Keywords: newborn at term, premature newborn, morbidity.

Introducere

Prematură este definită nașterea înainte de 37 de săptămâni de gestație. Ea este o cauză semnificativă a morbidității și mortalității neonatale, cât și a celor infantile [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Studiile au demonstrat că sunt diferențe semnificative în morbiditatea și mortalitatea neonatală între grupul de prematuri și născuți la termen. În literatură sunt date că, anual, 11% din toate nașterile din lume sunt asociate cu complicațiile copiilor

prematuri, iar un milion din șase milioane de decese ale copiilor se datorează complicațiilor la copiii prematuri [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Mai mult de un milion dintre acești copii au decedat ca urmare a complicațiilor asociate cu nașterea prematură. Prematuritatea este cea mai importantă cauză de deces în prima lună de viață și este un factor în peste 75% din decesele pediatrie în perioada neonatală [1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10].

Prematuritatea este a doua cauză principală de deces la copiii sub cinci ani, astfel, rămânând o problemă globală de sănătate. În plus, aceasta este asociată cu dizabilități motorii, tulburări de vedere și auz, contribuind la aproximativ jumătate din dizabilitățile la copii [2, 3, 7, 9, 12, 13].

Reieșind din cele expuse, **scopul lucrării** este de a realiza o analiză comparativă a morbidității nou-născuților născuți la termen și a celor născuți prematur, în Republica Moldova.

Material și metode. În cadrul studiului retrospectiv au fost analizate datele statistice pentru anii 2009-2018, publicate de Agenția Națională de Sănătate Publică [14].

Cercetarea include studierea comparativă a morbidității nou-născuților născuți la termen și prematuri. Datele primare au inclus: media pe țară, la nivel de municipii și raioane, și sunt prezentate grafic în Excel.

Rezultate. Analiza datelor statistice de care dispunem denotă că ratele generale ale nou-născuților născuți la termen și prematuri înregistrează o curbă de creștere lentă până în anul 2013. Astfel, ratele incidenței totale au înregistrat următoarele valori: 267,9‰ (2009), 308,3‰ (2010), 333,8‰ (2011), 381,5‰ (2012), 386,6‰ (2013). În 2014 ratele scad până la 385,3‰, iar în 2015 – la 369,4 la 1000 de născuți vii. După o creștere de până la 389,2‰ în 2016, valorile scad considerabil până la 341,9 la 1000 de născuți vii în 2017 (figura 1).

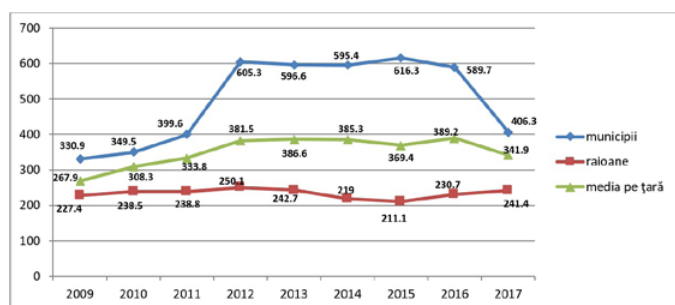


Figura 1. Evoluția incidenței totale a nou-născuților, născuți la termen și prematur, în dependență de mediul de reședință (la 1000 de născuți vii).

Din figura 1 concluzionăm că rata incidenței nou-născuților născuți la termen și a celor prematuri sunt mai înalte în mediul urban decât în zonele rurale. La nivelul municipalităților, rata incidenței crește de la 330,9‰ (2009) la 349,5‰ (2010) și până la 605,3 la 1000 de născuți vii (2012). Pe perioada următorilor doi ani, valorile se stabilizează și constituie: 596,6‰ (2013) și 595,4‰ (2014). În 2015 se înregistrează o creștere de până la 616,3 la 1000 de născuți vii. În 2016 se înregistrează rata de 589,7‰ și în 2017 – 406,3 la 1000 de născuți vii. La nivel de raioane se înregistrează o creștere lentă de la 227,4‰ în 2009 la 238,5‰ – în 2010, 238,8‰ – în 2011 și 250,1‰ – în 2012. Următorii trei ani valorile scad treptat: la 242,7‰ (2013), 219,0‰ (2014) și 211,1‰ (2015). Valorile continuă să crească până la 230,7‰ în 2016 și 241,4‰ – în 2017.

Studiul a demonstrat, că incidența nou-născuților prematuri este net superioară față de cea la nou-născuții la termen. Valorile ratelor incidenței la prematuri au caracter oscilant. Începând cu 2016 ele au tendință de creștere. Astfel, ratele incidenței totale au variat între 1704,5‰ în 2013 și 2400,3 la 1000 de născuți vii – în 2017. Curba incidenței copiilor născuți la termen are tendință spre creștere de la 183,1‰ (2009) la 239,5‰ (2010), 260,1‰ (2011), 306,8‰ (2012), 325,4‰ (2013). Începând cu 2014 valorile scad treptat: la 316,0‰ (2014), 303,3‰ (2015), 305,5‰ (2016) și 237,5‰ (2017) (figura 2).

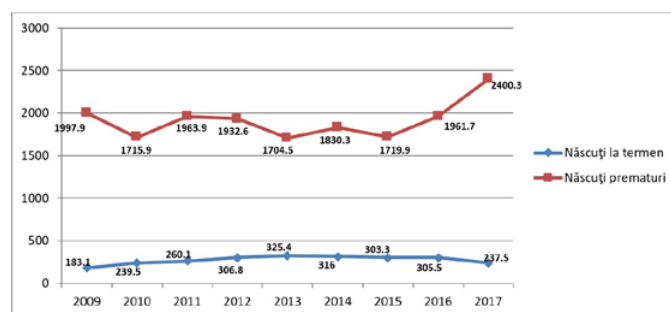


Figura 2. Evoluția incidenței totale a nou-născuților născuți la termen și prematuri (la 1000 de născuți vii).

Analiza comparativă a incidenței nou-născuților născuți la termen și prematuri, pe nozologii, denotă că, în primii doi ani de studiu, valorile ratelor incidenței prin afecțiuni ale aparatului respirator puțin au diferențiat: 0,5‰ (2009 și 2010) la nou-născuților născuți la termen și 0,3‰ (2009), 0,2‰ (2010) – la nou-născuții prematuri. În 2011 la nou-născuților născuți la termen valorile se mențin la nivelul 0,2‰, pe când la prematuri ratele au crescut brusc până la 2,4 la 1000 de născuți vii. Creșterea considerabilă de 7,1‰ la prematuri s-a înregistrat în 2012. La fel, considerabil au scăzut și valorile ratelor în 2013 (2,3‰). La prematuri „Afecțiuni ale aparatului respirator” în 2014 nu s-au înregistrat. În 2015 valorile cresc până la 0,5‰, iar în 2016 ratele la prematuri cresc până la 1,5‰, apoi în 2017 – până la 7,3‰. Ratele incidenței nou-născuților născuți la termen au variat între 0,1‰ (2013, 2014) și 1,0‰ (2012) (figura 3).

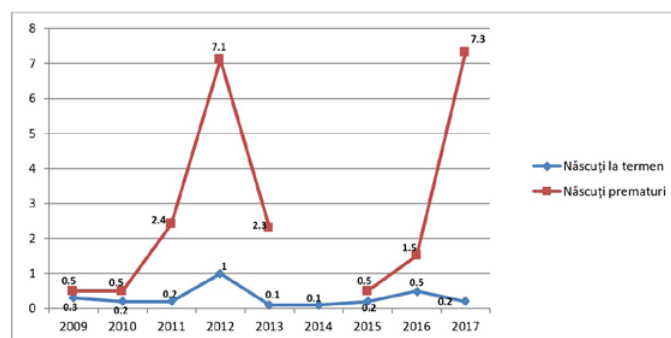


Figura 3. Evoluția incidenței nou-născuților născuți la termen și prematuri prin afecțiuni ale aparatului respirator (la 1000 de născuți vii).

Din figura 4 se atestă că valorile incidenței prin pneumonii, la nou-născuții prematuri, la fel, sunt net superioare față de cele ale nou-născuților născuți la termen. Dacă în 2009 s-au înregistrat valori de 12,7‰, atunci în 2010 ele au atins valoarea de 15,4‰. În 2011 valorile incidenței scad brusc până la 6,5‰, fiind urmate de o creștere bruscă de până la 15,2‰ – în 2012.

În continuare, la prematuri se înregistrează o dinamică bruscă de descreștere de până la 8,6‰ în 2013 și 8,5‰ – în

2014. În 2016 rata incidenței scade la nivelul de 2,1‰, iar în 2017 – la 0,6‰. În 2017 rata crește nesemnificativ (0,6‰).

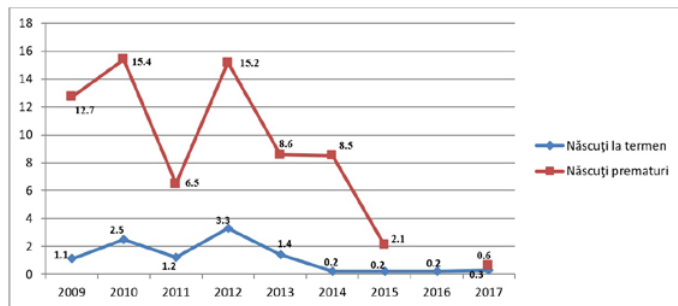


Figura 4. Evoluția incidenței prin pneumonii a nou-născuților născuți la termen și prematuri (la 1000 de născuți vii).

Analiza incidenței nou-născuților născuți la termen și prematuri prin „Infecții ale pielii și țesutului subcutanat” (figura 5) denotă că aceste infecții, mai des, se depistează la sugarii născuți la termen. Astfel, în 2009, 2011, 2013, 2014 și 2016 aceste infecții, la prematuri, nu s-au înregistrat. Cu toate acestea, în 2010, la nou-născuții prematuri s-a înregistrat o rată de 1,6‰, chiar mai înaltă decât maxima de 1,4‰, înregistrată la sugarii născuți la termen.

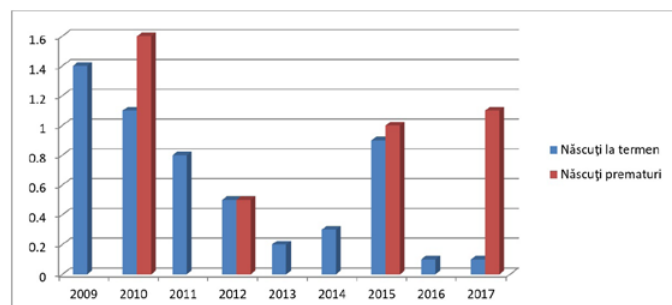


Figura 5. Evoluția incidenței prin infecții ale pielii și țesutului celular subcutanat la copiii născuți la termen și prematuri (la 1000 de născuți vii).

Din figura 6 se atestă că și „Malformațiile congenitale, deformațiile și anomaliile cromozomiale”, la fel, sunt mai des înregistrate la sugarii născuți prematur. Astfel, incidența cea mai joasă (29,4‰) a fost înregistrată în 2012. A urmat perioada de creștere dinamică la 37,6‰ (2013), 43,5‰ (2014), 52,1‰ (2015), 52,6‰ (2016) și atinge cota de 63,3‰ în 2017.

Incidența nou-născuților născuți la termen este net inferioară față de cei prematuri și manifestă o curbă de scădere lentă. Valorile au variat între 17,8‰ (2010) și 11,4‰ (2017).

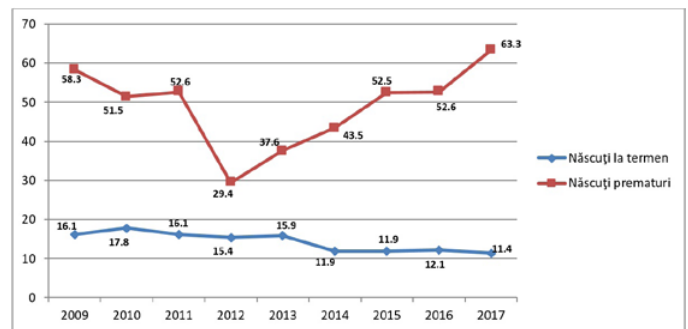


Figura 6. Evoluția incidenței nou-născuților născuți la termen și prematuri prin malformații congenitale, deformații și anomalii cromozomiale (la 1000 de născuți vii).

Analizând figura 7, constatăm că „Unele afecțiuni ale căror origine se situează în perioada perinatală”, la fel, au atins valori mai înalte printre sugarii prematuri, în comparație cu cei născuți la termen. Astfel, la prematuri valorile ratelor au oscilat între 1784,3‰ în 2009 și 1489,6‰ – în 2010. Ratele incidenței la nou-născuților născuți la termen au o curbă de creștere lentă de la 135,9‰ în 2009 până la 246,3 la 1000 de născuți la termen.

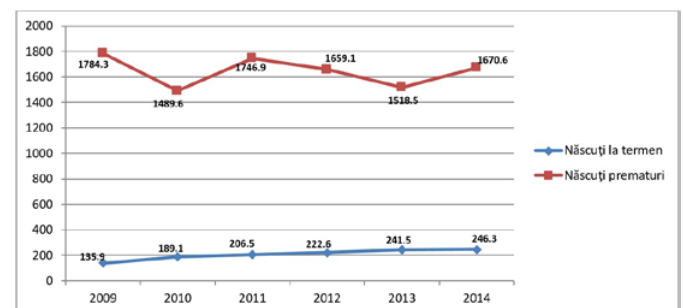


Figura 7. Evoluția incidenței nou-născuților născuți la termen și prematuri prin unele afecțiuni ale căror origine se situează în perioada perinatală (la 1000 de născuți vii).

Concluzii

1. Morbiditatea nou-născuților prematuri este net superioară față de cei născuți la termen.

2. Cele mai înalte rate ale incidenței nou-născuților, atât la termen, cât și la cei prematuri, sunt prin „Unele afecțiuni ale căror origine se situează în perioada perinatală”, urmate de „Malformațiile congenitale, deformații și anomalii cromozomiale”. Pe locul 3 sunt „Pneumoniile”.

3. Nașterea prematură este o cauză importantă a morbidității nou-născuților și prezintă un risc crescut în dezvoltarea afecțiunilor.

Bibliografie

- Cobăleanu Z. Date statistice privind născuții prematuri în Republica Moldova (2003-2006). Sănătate publică, economie și management în medicină. 2007; 4:64-68.
- Cobăleanu Z., Maistrenco G. Dinamica mortalității infantile în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei: Științe medicale. 2009; 4: 117-123.
- Ețco C., Cobăleanu Z., Guzman Iu., Buta G. Evoluția mortalității infantile în Republica Moldova în perioada 2000-2013. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2015; 1(58): 20-24. ISSN 1729-8687
- Alberto L. García-Basteiro, Llorenç Quintó, Eusebio Macete, Azucena Bardají, Raquel González, Arsenio Nhacolo, Betuel Sigauque, Charfudin Sacoor, María Rupérez, Elisa Sicuri, Quique Bassat, Esperança Sevens, Clara Menéndez. Infant mortality and morbidity associated with preterm and small-for-gestational-age births in Southern Mozambique: A retrospective cohort study. PLoS One. 2017 Feb 17;12(2):e0172533. doi: 10.1371/journal.pone.0172533. eCollection 2017 Affiliations expand, PMID: 28212393, PMCID: PMC5315372, DOI: 10.1371/journal.pone.0172533, Free PMC article
- Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities:

- an updated systematic analysis. *Lancet*. 2014; 385: 430–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
6. Ețco C., Buta G., Corcea V., Borș P., Cobăleanu Z., Guzman Iu. Evoluția morbidității populației Republicii Moldova prin malformații congenitale. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016; 1(65): 16-19. ISSN 1729-8687.
 7. Ețco C., Buta G., Corcea V., Borș P., Cobăleanu Z., Guzman Iu. Evoluția mortalității populației Republicii Moldova prin malformații congenitale. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016; 2(66): 221 ISSN 1729-8687.
 8. Atladóttir HÓ, Schendel DE, Parner ET, Henriksen TB. A descriptive study on the neonatal morbidity profile of autism spectrum disorders, including a comparison with other neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(8): 2429–2442.
 9. Stephens AS, Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Simpson JM, Nassar N. Hospitalisations from 1 to 6 years of age: effects of gestational age and severe neonatal morbidity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015; 29(3): 241–249.
 10. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 21: 74–9. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.007.
 11. Hilary K Brown, Kathy Nixon Speechley, Jennifer Macnab, Renato Natale, M Karen Campbell. Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. *Int J Epidemiol*. 2014; 43(3): 802–814.
 12. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaud E, and Fauroux B Author information Copyright and License information Disclaimer Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Journal Archives of Disease in children. ListArch Dis Child Arch Dis Child*. 2004 Jun; 89(6): 562–567. DOI: 10.1136/adc.2003.028282 PMID: 15155404
 13. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008; 371(9608): 261–9.
 14. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova anii 2009-2017. Available from: <https://ansp.md/wp-content/uploads/2019-2018/07/06.-Asistenta-medicala-de-ambulator-si-de-urgenta.pdf>

Recepționat – 04.08.2020, acceptat pentru publicare – 09.08.2020

Autorii nu au conflicte de interese de declarat.

Citare: Ciubotaru A., Repin O., Buta G., Corcea V., Guzman Iu., Cobăleanu Z. Analiză comparativă a morbidității nou-născuților născuți la termen și a celor născuți prematur în Republica Moldova (studiu descriptiv retrospectiv). [Comparative analysis of the morbidity of the newborns born at term and prematurely in the Republic of Moldova (retrospective descriptive study)]. *Arta Medica*. 2020; 75(2); 40-43

PROTOCOALE CLINICE

COLECISTITA ACUTĂ CALCULOASĂ LA ADULT

PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL

PCN-293

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 22.11.2017, proces verbal nr.4.

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.17 din 11.01.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Colecistita acută calculoasă la adult”.

Elaborat de colectivul de autori:

Eugen Guțu Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Vasile Guzun Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal nr. 1

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii Catedra farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ghenadii Curocichin Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac Catedra medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Zara Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Diana Grosu-Axenti Compania Națională de Asigurări în Medicină

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

PREFAȚĂ

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

- A.1. Diagnosticul
- A.2. Codul bolii (CIM 10)
- A.3. Utilizatorii
- A.4. Scopurile protocolului
- A.5. Data elaborării protocolului
- A.6. Data următoarei revizui
- A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului
- A.8. Definițiile folosite în document
- A.9. Informația epidemiologică
- A.10. Clase de recomandare și nivele de evidență

B. PARTEA GENERALĂ

- B.1. Nivel de asistență medicală primară
- B.2. Nivel de asistență medicală de urgență
- B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator
- B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu CAC în staționar

C.1.2. Algoritm general de conduită a pacientului cu CAC și coledocolitiază asociată în staționar

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

C.2.2. Fiziopatologia, patomorfologia și bacteriologia CAC

C.2.3. Factorii de risc

C.2.4. Conduita pacientului cu CAC

C.2.4.1. Anamneza

C.2.4.2. Manifestările clinice

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

C.2.4.4. Criteriile de evaluare a severității colecistitei acute (clasificare clinică)

C.2.4.5. Diagnosticul diferențial

C.2.4.6. Criteriile de spitalizare

C.2.4.7. Tratamentul

C.2.4.7.1. Tratamentul conservator

C.2.4.7.1.1. Tratamentul medicamentos standard

C.2.4.7.1.2. Utilizarea antibioticelor în colecistita acută

C.2.4.7.2. Tratamentul chirurgical

C.2.4.7.2.1. Timpul efectuării tratamentului chirurgical

C.2.4.7.2.2. Managementul pacienților cu colecistita acută cu spitalizare tardivă

C.2.4.7.2.3. Alegerea accesului laparoscopic vs deschis

C.2.4.7.2.4. Indicațiile către colecistectomia deschisă

C.2.4.7.2.5. Colecistectomia

C.2.4.7.2.5.1. Colecistectomia deschisă

C.2.4.7.2.5.2. Colecistectomia laparoscopică

C.2.4.7.2.6. Tehnologiile și procedeele noi în colecistită acută

C.2.4.7.2.7. Colecistostomia în colecistita acută

C.2.4.7.2.8. Coledocolitiază asociată colecistitei acute

C.2.4.7.2.8.1. Diagnosticarea primară a coledocolitiaziei

C.2.4.7.2.8.2. Conduita diagnostică a coledocolitiaziei asociate

C.2.4.7.2.8.3. Managementul coledocolitiaziei asociate

C.2.4.7.2.9. Complicațiile colecistitei acute

C.2.4.7.2.10. Complicațiile postoperatorii după colecistectomie

C.2.4.7.2.11. Etapa postoperatorie

C.2.5. Forme clinice particulare

C.2.5.1. Colecistita acută la vârstnici

C.2.5.2. Colecistita și ciroza hepatică

C.2.5.3. Colecistita acută în timpul sarcinii

C.2.6. Profilaxia

C.2.7. Supravegherea pacienților

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară

D.2. Subdiviziunile serviciului prespitalicesc de asistență medicală de urgență

D.3. Instituțiile /secțiile de asistență medicală specializată de ambulator

D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de chirurgie ale spitalelor

raionale, municipale, republicane

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Anexă. Ghidul pacientului

Anexă. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru CAC

BIBLIOGRAFIE

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	Alanin aminotransferază
AMP	Asistență medicală primară
AMU	Asistență medicală de urgență
ASA	Societatea Americană de Anesteziologie
AST	Aspartat aminotransferază
AȘM	Academia de Științe a Moldovei
CAC	Colecistita acută calculoasă
CED	Colecistectomie deschisă
CEL	Colecistectomie laparoscopică
CRP	Proteina C reactivă
CS	Colecistostomia
CSC	Colecistostomia chirurgicală
CSP	Colecistostomia percutanată
CT	Tomografia computerizată
EAES	Asociația Europeană de Chirurgie Endoscopică
ECG	Electrocardiografie
ERCP	Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică
ESWL	Litotripsie extracorporală cu unde de șoc
EUS	Ultrasonografia endoscopică
FA	Fosfataza alcalină
GGT	Gamma glutamil transferază
IMSP	Instituția medico-sanitară publică
LB	Litiaza biliară
MRCP	Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică
MSMșiPS	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
NOTES	Chirurgie endoscopică transluminală prin orificiile naturale
O	Obligatoriu
PDS	Polidioxanon
PS	Puls
R	Recomandabil
RAINS	Remediile antiinflamatorii non-steroidiene
RM	Republica Moldova
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
SAGES	Societatea Americană de Chirurgie Gastrointestinală și Endoscopică
SaO2	Puls-oximetria
SCM nr.1	Spitalul Clinic Municipal nr.1
TA	Tensiunea arterială
TTPA	Timpul de tromboplastină parțial activat
USG	Ultrasonografia
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
VSH	Viteza sedimentării hematiilor

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMșiPS RM), constituit din specialiștii Catedrei Chirurgie Generală și Semiologie a USMF „Nicolae Testemițanu” și ai Spitalului Clinic Municipal nr.1 din Chișinău.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind colecistita calculoasă acută la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul Clinic Național.

A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

A.1. Diagnosticul: Colecistită acută calculoasă (CAC)

Exemple de diagnostic clinic:

1. Colecistită acută calculoasă catarală.
2. Colecistită acută calculoasă flegmonoasă.
3. Colecistită acută calculoasă gangrenoasă.
4. Colecistită acută calculoasă gangrenoasă perforativă.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

Bolile vezicii biliare, ale cailor biliare (K80-K83)

K80 Colelitiata

Următoarele subdiviziuni cu cinci caractere sunt folosite la categoria K80:

- 0 fără menționarea obstrucției
- 1 cu obstrucție

K80.0 Calcul al vezicii biliare cu colecistită acută

Orice afecțiune listată la K80.2- cu colecistită acută

K80.1 Calcul al vezicii biliare cu o altă formă de colecistită

Orice afecțiune listată la K80.2- cu colecistită (cronică)

Colecistită cu colelitiata

K80.2 Calcul al vezicii biliare fără colecistită

Colecistolitiata nespecificată sau fără colecistită

Colelitiata nespecificată sau fără colecistită

Colica (recurentă) a vezicii biliare nespecificată sau fără colecistită

Calcul (blocat) al:

- canalului cistic nespecificat sau fără colecistită
- vezicii biliare nespecificat sau fără colecistită

K80.3 Calculul canalelor biliare cu angiocolită

Orice afecțiune listată la K80.5- cu angiocolită

K80.4 Calculul canalelor biliare cu colecistită

Orice afecțiune listată la K80.5- cu colecistită (cu angiocolită)

K80.5 Calculul canalelor biliare fără angiocolită și colecistită

Coledocolitiata nespecificată sau fără angiocolită sau colecistită

Calcul (blocat) al:

- canal biliar nespecificat sau fără angiocolită sau colecistită
- canal comun nespecificat sau fără angiocolită sau colecistită
- canal hepatic nespecificat sau fără angiocolită sau colecistită

K80.8 Alte colelitiataze

K81 Colecistită

Exclude: cu colelitiata (K80.-)

K81.0 Colecistită acută

Abces al vezicii biliare fără calculi

Angiolecistită fără calculi

Colecistită:

- emfizematoasă (acută) fără calculi
- gangrenoasă fără calculi
- supurativă fără calculi

Empiem al vezicii biliare fără calculi

Gangrena vezicii biliare fără calculi

K81.1 Colecistită cronică

K81.8 Alte colecistite

K81.9 Colecistita, nespecificata

K82 Alte boli ale vezicii biliare

Exclude: nevizualizarea vezicii biliare (R93.2)

sindromul de postcolecistectomie (K91.5)

K82.0 Obstrucția vezicii biliare

Ocluzia canalului cistic sau a vezicii biliare fără calculi

Stenoza canalului cistic sau a vezicii biliare fără calculi

Scleroza canalului cistic sau a vezicii biliare fără calculi

Exclude: cu colelitiata (K80.-)

K82.1 Hidrocolecist

Mucocel al vezicii biliare

- K82.2** Perforația vezicii biliare
Ruptura canalului cistic al vezicii biliare
- K82.3** Fistula vezicii biliare
Fistula colecistocolică
Fistula colecistoduodenală
- K82.4** Colesteroloza vezicii biliare
Vezica biliară în forma de fragă
- K82.8** Alte boli specificate ale vezicii biliare
Aderențe ale canalului cistic al vezicii biliare
Atrofia canalului cistic al vezicii biliare
Chist al canalului cistic al vezicii biliare
Dischinezia canalului cistic al vezicii biliare
Hipertrofia canalului cistic al vezicii biliare
Nefuncționarea canalului cistic al vezicii biliare
Ulcer al canalului cistic al vezicii biliare
- K82.9** Boala vezicii biliare, nespecificată
- K83** Alte boli ale tractului biliar
Exclude: sindromul de postcolecistectomie (K91.5)
afecțiunile listate implicând:
- canalul cistic (K81-K82)
- vezica biliară (K81-K82)
- K83.0** Angiocolita [colangita]
Angiocolită:
- ascendentă
- primară
- recidivantă
- sclerozantă
- secundară
- stenozantă
- supurativă
Exclude: abces al ficatului colangitic (K75.0)
- angiocolita cu coledocolitiază (K80.3- la K80.4-)
- angiocolita distructivă nesupurativă cronică (K74.3)
- K83.1** Obstrucția cailor biliare
Ocluzia căilor biliare fără calculi
Stenoza căilor biliare fără calculi
Strictura căilor biliare fără calculi
Exclude: cu colelitiază (K80.-)
- K83.2** Perforația cailor biliare
Ruptura cailor biliare
- K83.3** Fistula cailor biliare
Fistula coledocoduodenală
- K83.4** Spasmul sfincterului Oddi
- K83.5** Chistul biliar
- K83.8** Alte boli specifice ale căilor biliare
Aderențe ale căilor biliare
Atrofia căilor biliare
Hipertrofia căilor biliare
Ulcerul căilor biliare
- K83.9** Boala căilor biliare, nespecificată

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie).
- Asistența medicală urgentă (AMU).
- Centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicilor de familie).
- Centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie).
- Secțiile consultative raionale și municipale (chirurghi, asistente medicale).
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, chirurghi, asistente medicale).
- Secțiile de chirurgie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (chirurghi, medici rezidenți, asistente medicale).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de către alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea precoce a colecistitei acute calculoase (CAC).
2. A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu CAC.
3. A reduce rata de complicații și de mortalitate prin CAC.





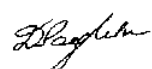
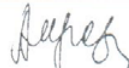

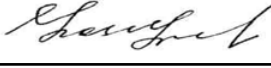
A.5. Data elaborării protocolului: 2018

A.6. Data următoarei revizuirii: 2020

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Eugen Guțu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar	Șef Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele Comisiei de specialitate „Chirurgie” a MSMșiPS
Vasile Guzun, doctor în științe medicale	Șef bloc operator chirurgical-ginecologic, IMSP SCM nr. 1

Protocolul a fost discutat și aprobat de:

Denumirea	Persoana responsabilă – semnătura
Catedra Chirurgie Generală și Semiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Seminarului științific de profil, specialitatea Chirurgie	
Asociația chirurgilor “N. Anestiadi” din RM	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Litiiza biliară sau colelitiază – patologie caracterizată prin formarea calculilor în canalele biliare și vezica biliară din cauza alterării compoziției coloidale a bilei. Printre factorii, care favorizează formarea calculilor se pot enumera: stază biliară, infecția, vârsta înaintată, obezitatea, diabetul, vagotomia chirurgicală, nutriția parenterală totală, graviditatea, pierderea rapidă a masei corporale etc. Calculii se pot forma în orice porțiune a căilor biliare (ducturile intrahepatice sau extrahepatice), dar locul predominant al formării acestora este vezica biliară. Ca urmare, termenii „litiiza biliară” și „colelitiază” deseori sunt utilizați pentru descrierea litiizei veziculare izolate.

Litiiza veziculară – formarea și prezența calculilor doar în vezica biliară, ca regulă este însoțită de simptomatologia specifică, în primul rând accese de colică biliară.

Colelitiază asimptomatică (sau latentă) – prezența calculilor în vezica biliară fără nici o manifestare clinică caracteristică patologiei, fiind descoperită întâmplător printr-un examen ecografic de rutină sau în cursul unei laparotomii.

Colecistita cronică apare ca rezultat a acceselor ușoare repetate autolimitate ale colecistitei acute, și se caracterizează prin atrofia mucoasei și fibroza pereților vezicii biliare. În majoritatea cazurilor este cauzată de iritarea cronică de către calculii veziculari și deseori poate să evolueze spre colecistita acută.

Colica biliară (durerea) – este semnul cel mai caracteristic al litiazei biliare, cauzat de obstrucția tranzitorie a ductului cistic sau a infundibulului colecistului de către un calcul biliar. Durerea ca regulă debutează brusc, postprandial, având o durată de câteva ore.

Colecistita acută calculoasă – este inflamația acută a vezicii biliare, cauzată de inclavarea calculului biliar în infundibulul colecistului, recesul Hartmann sau ductul cistic.

Colecistita acută acalculoasă – proces distructiv sau inflamator, dezvoltat în pereții vezicii biliare care nu conține calculi. Patologia este întâlnită relativ rar, la aproximativ 5% din pacienții cu colecistita acută. Se consideră că în majoritatea cazurilor de colecistită acalculoasă la baza dezvoltării procesului se află ischemia organului. Colecistita acalculoasă este asociată cu intervenții chirurgicale recente, traumatisme, arsuri, insuficiența multiplă de organe, procesele maligne cu invazia ductului sau arterei cistice, infecție SIDA și nutriția parenterală.

Coledocolitiiza secundară este condiționată de migrarea calculilor, formați în colecist, prin ductul cistic în ductul biliar comun. Ca consecință, în majoritatea cazurilor se constată icter mecanic. În altă variantă, calculul poate rămâne mult timp asimptomatic și nedignosticat.

Coledocolitiiza primară se referă la calculii, care se formează în afara vezicii biliare, în ducturile biliare intrahepatice sau extrahepatice. Patogeneza coledocolitiizei primare include staza biliară (stenoza papilei Vater, diverticolul juxtapapilar etc.) și infecția bacteriană enterogenă a căilor biliare.

Colangita acută reprezintă infecția bacteriană a ducturilor biliare, care din punct de vedere clinic variază de la ușoară și autolimitată până la severă, ce pune în pericol viața bolnavului. Colangita apare din combinația a două cauze principale: infecția bacteriană (bacteroblie) și obstrucția mecanică a fluxului biliar, care poate fi parțială sau completă.

Hidropsul vezicular se dezvoltă după inclavarea unui calcul în regiunea colului colecistului. În cavitatea închisă a veziculei se reabsoarbe pigmentul biliar și rămâne un lichid transparent mucinos, de culoarea apei. Hidropsul se caracterizează prin apariția după o colică hepatică în zona colecistului a unei tumori piriforme indolore, elastice și mobile.

Fistulele bilio-biliare sunt consecința unei litiaze veziculare voluminoase, localizate în regiunea infundibulocistică în recesul Hartmann, care evoluează o durată lungă de timp. Sindromul Mirizzi are două faze evolutive. În urma unei compresii externe a ductului hepatic comun de către un calcul intravezical apare hipertenzia biliară și icterul intermitent. În cele din urmă, calculul erodează pereții colecistului și ductului hepatic comun, creând o fistula colecisto-coledoceană.

Fistulele bilio-digestive apar în urma formării unui traiect fistulos între cavitatea colecistului și duoden. Mecanismul este următorul: colecistul inflammat devine strâns aderat cu peretele duodenului, apoi apare ischemia și necroza pereților cu formarea fistulei. Cu mult mai rar sunt întâlnite fistulele, care unesc colecistul cu colonul sau stomacul.

Colecist de porcelan se caracterizează prin calcificarea pereților vezicii biliare, care devin radioopaci și vizibili la examinările radiologice convenționale. Apare ca consecință a dereglărilor în metabolismul de calciu sau în rezultatul iritării permanente a pereților vezicii biliare de către un calcul. Deși este rară, patologia deține importanță clinică, deoarece reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea adenocarcinomului colecistului.

A.9. Informația epidemiologică

Litiaza biliară (LB) sau colelitiiza este o patologie frecventă, care afectează 10-15% din populația adultă în țările europene și Statele Unite. Totodată, incidența colelitiizei variază semnificativ între diferite grupuri etnice: este mai crescută în Orient (peste 20%) și comparativ mică – în țările Africane (3%). Incidența litiazei biliare crește cu vârsta pacienților și este maximală la bătrâni. Femeile sunt afectate de colelitiiză de 4-5 ori mai frecvent, decât bărbații.

Calculii veziculari reprezintă cauza etiologică principală a numeroaselor eventuale complicații. Riscul unor astfel de complicații cum ar fi colecistita acută, colangita acută, pancreatita acută biliară și coledocolitiiza secundară la pacienții cu colelitiiză asimptomatică este estimat la 1% până la 4% anual.

Este recunoscut, că complicațiile la pacienții cu litiaza biliară simptomatică se vor dezvolta mult mai frecvent, decât la cei asimptomatici. Colecistita acută calculoasă (CAC) este cea mai frecventă complicație a colelitiizei și se dezvoltă la 10-20% din bolnavii simptomatici. În același timp, CAC reprezintă a doua, după apendicita acută, cauză a infecției intraabdominale complicate și ocupă 18,5% din aceasta. În multe țări de la 14% până la 30% din colecistectomiile sunt efectuate pentru CAC.

CAC este o patologie heterogenă și se poate manifesta prin diferite grade de severitate, inclusiv inflamația pereților, complicații locale și disfuncția multiplă de organe. Rata cazurilor complicate ale bolii crește cu vârsta și este maximală la bolnavii cu vârsta cuprinsă între 70 și 75 de ani. Totodată, riscul maladiei pentru viață este determinat nu numai de severitatea procesului inflamator în colecist și prezența complicațiilor locale, dar și de starea generală a pacientului, ceea ce trebuie luat în considerație la alegerea conduitei curative.

A.10. Clase de recomandare și nivele de evidență

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență	Ar trebui luat în considerare

Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Recomandare slabă, sunt posibile abordări alternative

Nivel de evidență A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studiu clinic non-randomizat de amploare
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară (medici de familie și asistentele medicilor de familie)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Screening-ul litiazei biliare (LB). C.2.6.	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia CAC prin tratament chirurgical programat activ al bolnavilor cu litiază biliară și colecistită cronică calculoasă. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Screening-ul LB și CCC (caseta 4). Consiliere cu referire la necesitatea tratamentului chirurgical programat obligatoriu prin aducerea la cunoștință a complicațiilor posibile (caseta 4, 43). Reevaluare o dată la 6 luni cu recomandarea tratamentului chirurgical programat (caseta 43).
2. Diagnosticul. 2.1. Suspectarea diagnosticului de CAC. C.2.3.- C.2.4.3.	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza, examenul obiectiv și imagistic permite suspectarea CAC. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea factorilor de risc (caseta 4, 5). Anamneza și acuzele (caseta 7, 8). Examenul obiectiv (caseta 9). Examen de laborator (tabelul 1). USG (tabelul 1). Diagnosticul diferențial (caseta 11). Evaluarea stării generale. <p>La suspecție de colecistită acută calculoasă, testele paraclinice și imagistice în ambulator necesită a fi efectuate în timp scurt.</p>
3. Decizia: consultația specialiștilor și/sau spitalizarea. C.2.4.6.	<ul style="list-style-type: none"> Consultul medicului chirurg permite depistarea altor patologii și confirmarea diagnosticului de CAC. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspiciune la CAC necesită consultația chirurgului. La suspecția CAC este indicată îndreptarea în regim de urgență în secție chirurgicală (caseta 12).
4. Tratamentul. 4.1. Tratament simptomatic preoperatoriu. C.2.4.7.1.1.	<ul style="list-style-type: none"> În cazul CAC tratamentul simptomatic cu scop de pregătire preoperatorie în condiții de ambulator nu se efectuează. 	Obligatoriu: <i>Tratamentul simptomatic preoperator se va efectua doar în condiții de staționar (caseta 13).</i>
5. Supravegherea. C.2.7.	Supraveghere după tratamentul operator, după externarea la domiciliu.	Obligatoriu: Dispensarizarea se va face în colaborare cu chirurgul, conform planului întocmit (caseta 43).

B.2. Nivel de asistență medicală de urgență (medici de urgență și asistenți/felceri de urgență)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul CAC. 1.1 Suspectarea și confirmarea diagnosticului de CAC. C.2.4.1.- C.2.4.6.	Anamneza și examenul obiectiv permite suspectarea colecistitei acute calculoase.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și acuzele (caseta 7, 8). Examenul obiectiv (caseta 9). Diagnosticul diferențial (caseta 11). Evaluarea stării generale. <p>În caz de suspecție de CAC este obligatorie transportarea pacientului în Instituție medicală cu posibilități de acordare a asistenței medicale specializate chirurgicale (caseta 12).</p>

<p>2. Decizia: Spitalizarea și consultația chirurgului în IMSP, care recepționează urgențele chirurgicale. C.2.4.6.</p>	<p>Transportul medical asistat în IMSP spitalicească, care deservește urgențele chirurgicale, și consultul obligator al medicului chirurg pentru confirmarea diagnosticului de CAC.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspecție la CAC necesită transport medical asistat: <ul style="list-style-type: none"> - ECG. - Pulsoximetrie. - Glucometrie. - Monitorizare a pulsului, TA, temperaturii. • Consultația medicului chirurg. • Confirmarea diagnosticului este indicație absolută pentru spitalizarea în serviciul de chirurgie (caseta 12).
<p>3.Tratamentul 3.1. În prespital se va efectua tratamentul simptomatic al pacienților critici cu CAC. C.2.4.7.1.1.</p>	<p>Tratamentul se va efectua pentru stabilizarea funcțiilor vitale. Tratamentul simptomatic nu trebuie să influențeze promptitudinea spitalizării.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxigenoterapie • Stabilizare hemodinamică Sol. Natrii chloridum 0,9% 1000-1500 ml. Medicație inotropă pozitivă, la necesitate.

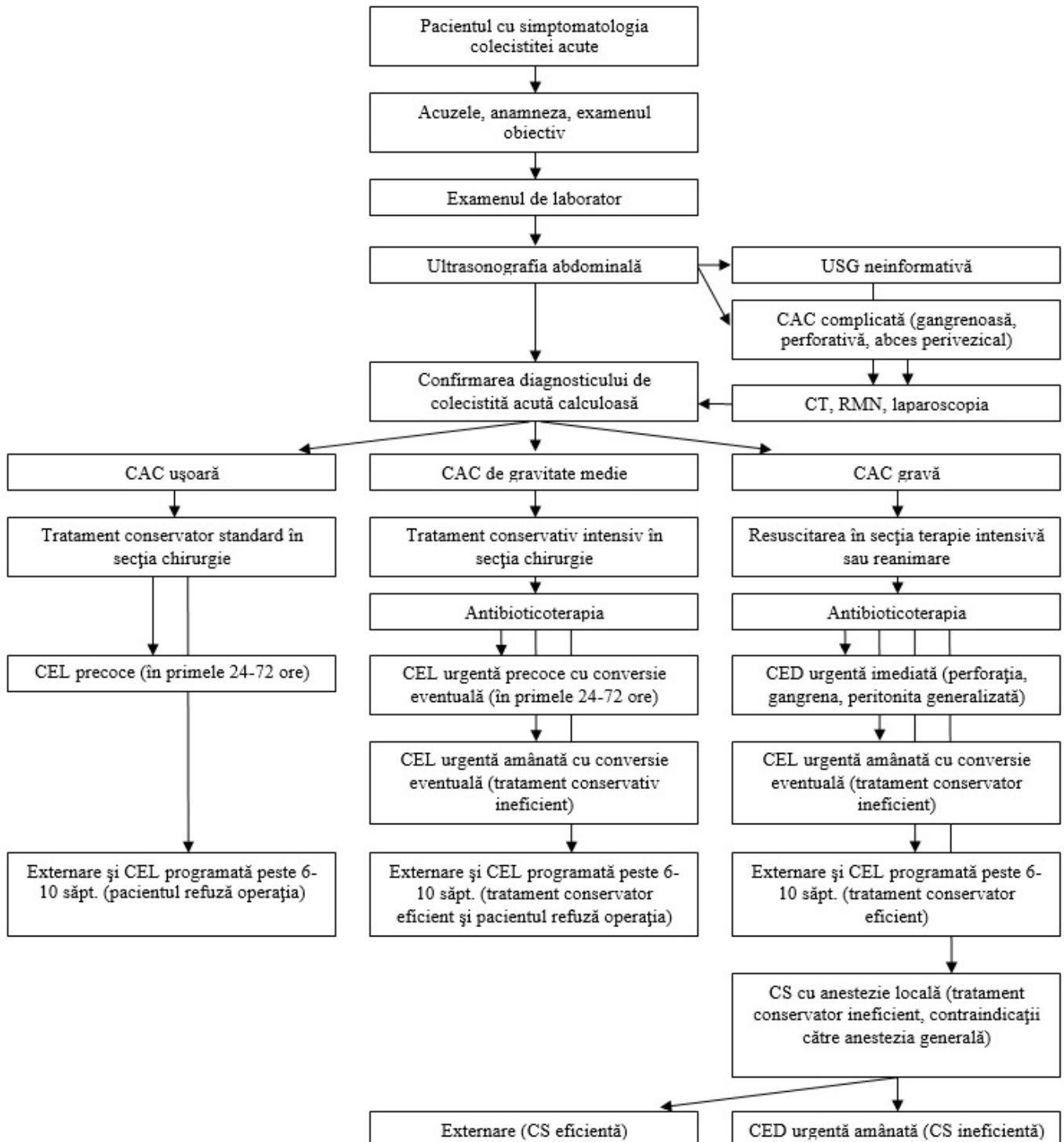
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic chirurg)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<p>1. Diagnosticul. Suspectarea diagnosticului de CAC. C.1.1.- C.2.4.6.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza, examenul obiectiv și imagistic permite suspectarea CAC. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea factorilor de risc. • Anamneza și acuzele (caseta 7, 8). • Examenul obiectiv (caseta 9). • USG (tabelul 1). • Diagnosticul diferențial (caseta 11). • Evaluarea stării generale. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examenul paraclinic, la necesitate (tabelul 1). • Consultația altor specialiști, la necesitate. <p>La orice suspecție de colecistită acută calculoasă, testele paraclinice și imagistice în ambulator necesită a fi efectuate în timp scurt.</p>
<p>2. Selectarea metodei de tratament: staționar versus ambulatoriu. C.2.4.6.</p>		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Îndreptarea în regim de urgență în instituție medicală cu secție chirurgicală specializată (caseta 12).
<p>3. Tratamentul. 3.1. Tratament simptomatic. C.2.4.7.1.</p>	<p>În cazul CAC tratament simptomatic cu scop de pregătire preoperatorie în condiții de ambulator nu se efectuează.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul simptomatic preoperator se va efectua doar în condiții de staționar. • Tratament conservator, la necesitate (caseta 13).
<p>4. Supravegherea. C.2.7.</p>	<p>Se efectuează de către chirurg în colaborare cu medicul de familie.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinările obligatorii de 2 ori pe an (caseta 43).

B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească (spitale raionale, municipale, republicane)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<p>1. Diagnosticul. 1.1. Confirmarea diagnosticului de CAC. Algoritm C.1.1., C.1.2. C.2.1.- C.2.4.6.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza, examenul obiectiv și imagistic permite suspectarea CAC. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea factorilor de risc (caseta 4, 5). • Anamneza și acuzele (caseta 6, 7, 8). • Examenul obiectiv (caseta 9). • USG (tabelul 1). • Testele de laborator (tabelul 1). • Diagnosticul diferențial (tabelul 11). • CT, RMN, ERCP, MRCP la necesitate (tabelul 1). • Evaluarea stării generale a pacientului, severității

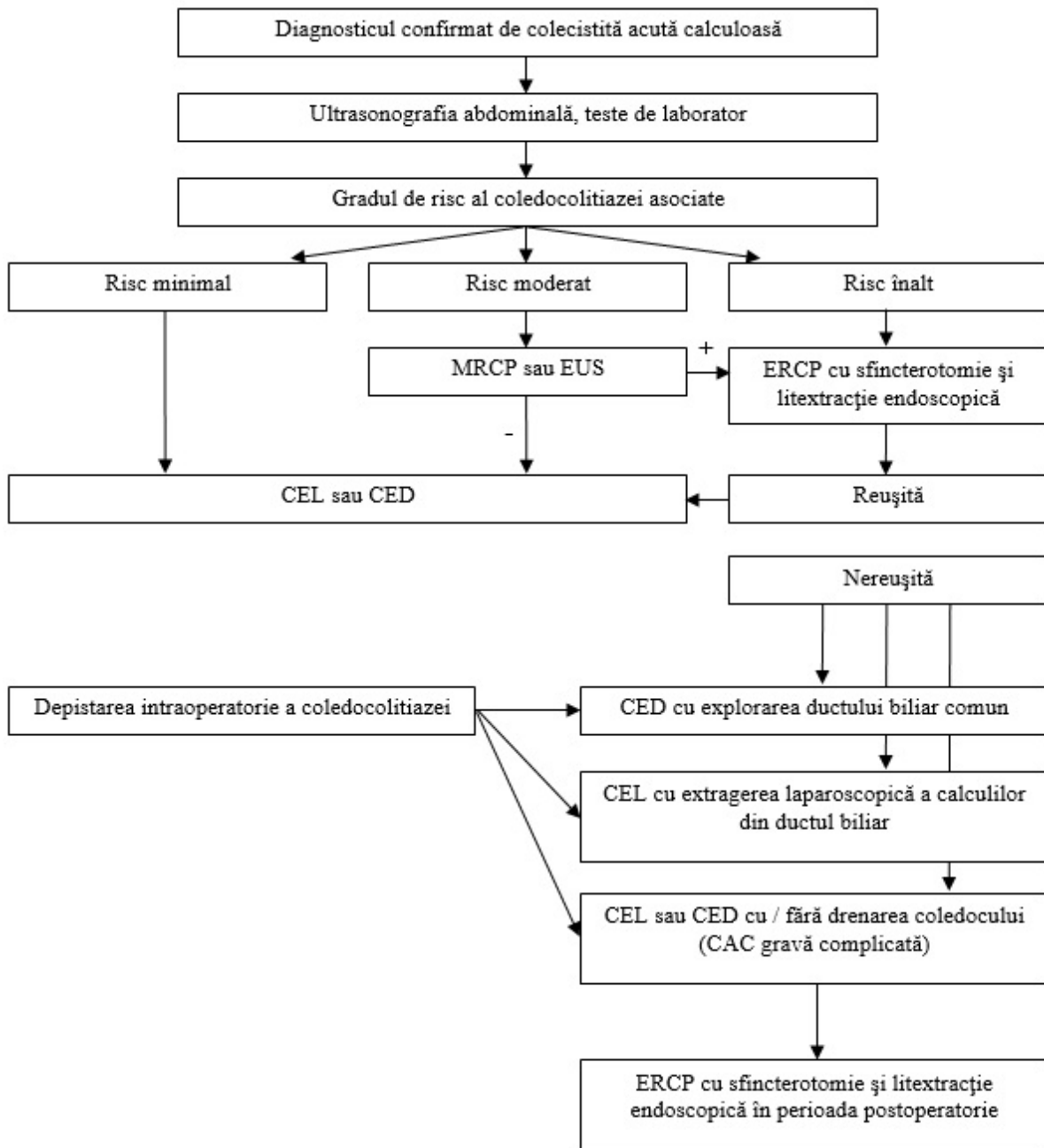
		<p>CAC, a riscului operatoriu și prognosticului (<i>caseta 10</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conduita diagnostică a coledocolitiazii asociate (<i>caseta 30, 31</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examenul paraclinic preoperatoriu, la necesitate. • Consultația altor specialiști, la necesitate.
<p>2. Tratamentul. 2.1. Tratamentul conservator. 2.2. Tratamentul chirurgical. 2.3. Tratamentul coledocolitiazii asociate Algoritmul C.1.1., C.1.2. C.2.4.7.- C.2.4.7.2.10.</p>	<p>Este indicat în toate cazurile de colecistită acută calculoasă.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea indicațiilor pentru tratament chirurgical. • Pregătire preoperatorie (<i>caseta 13, 14</i>). • Consultația anesteziologului. • Intervenția chirurgicală (<i>caseta 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29</i>). • Tratamentul coledocolitiazii asociate (<i>caseta 32</i>). • Conduita postoperatorie (<i>caseta 33, 34, 35</i>).
<p>3. Conduita formelor particulare de colecistită acută și litiază biliară C.2.5.- C.2.6.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Tactica de tratament (<i>caseta 37, 38, 39, 40, 41, 42</i>)
<p>4. Externarea, supravegherea. C.2.4.7.2.11., C.2.7.</p>		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de externare (<i>caseta 36</i>). <p>Extrasul va conține obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul exact detaliat. • Rezultatele investigațiilor efectuate. • Tratamentul efectuat. • Recomandările explicite pentru pacient. • Recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu CAC în staționar (clasa de recomandare IIa).



C.1.2. Algoritmul general de conduită a pacientului cu CAC și coledocolitiază asociată în staționar (clasa de recomandare IIa).



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Clasificare anatomo-patologică

După semnele anatomo-patologice macro- și microscopice ale procesului inflamator acut în peretele colecistului se deosebesc următoarele forme de colecistita acută:

- **Colecistită catarală sau edematoasă.** Se determină edemul interstițial, cu dilatarea capilarelor și vaselor limfatice. Țesutul vezicii biliare histologic este intact, doar cu edem al stratului subseros.
- **Colecistită flegmonoasă.** Vezica biliară are modificări edematoase cu zone de hemoragii și necroze. Când peretele vezicii biliare este supus unei presiuni interne elevate, fluxul de sânge este obstrucționat cu evidențierea histologică a trombozei și ocluziei vasculare. Se determină zone răspândite de necroză, dar superficiale, care nu implică întreaga grosime a peretelui vezicii biliare.
- **Colecistită gangrenoasă.** Peretele vezicii biliare – cu infiltrație leucocitară, cu zone de necroză transmurală și supurație. Colecistul este mărit și pereții sunt îngroșați. Sunt prezente abcese intramurale, care implică întreaga grosime a pereților. De asemenea sunt prezente și abcese perivezicale. Necroza transmurală poate duce la perforația peretelui vezicii biliare și conținutul lumenului (bilă sau puroi) se elimină în cavitatea peritoneală (**colecistită gangrenoasă perforativă**).
- În plus, este evidențiată și **colecistita flegmonoasă ocluzivă**, când în lumenul colecistului se acumulează puroi (**empiemul colecistului**).

Nota:

Aceste forme ar trebui să fie tratate ca faze naturale consecutive ale procesului inflamator, cu evoluție treptată de la inflamație catarală spre gangrenă. Excepție de la această regulă face **colecistita gangrenoasă primară**, în baza mecanismului de dezvoltarea a căreia stă tromboza arterei cistice.

C.2.2. Fiziopatologia, patomorfologia și bacteriologia CAC

Caseta 1. Fiziopatologia (clasa de recomandare Ib).

- CAC este cauzată de un proces inflamator / infecțios nespecific, care implică pereții vezicii biliare și este asociat cu prezența calculilor biliari intraveziculari.
- Deși sunt întâlnite cazuri de colecistită acută acalculoasă, în absoluta majoritate (95%) a observațiilor aceasta este secundară obstrucției mecanice a ductului cistic sau infundibului colecistului de către un calcul biliar.
- Acest obstacol duce la creșterea presiunii în vezica biliară. Producerea continuă a mucusului din epiteliu și distensia vezicii biliare rezultă în dereglări micro- și macrocirculatorii. Ulterior apare edemul seroasei, descumarea mucoasei, congestia venoasă și limfatică, ischemia și necroza colecistului cu peritonită localizată sau difuză.
- Progresarea colecistitei acute este determinată de gradul și durata obstrucției ductului cistic de către un calcul biliar. În cazul când obstrucția este parțială și de scurtă durată pacientul prezintă doar colică biliară. În cazul obstrucției complete și de lungă durată la bolnav se dezvoltă colecistita acută.
- Inflamația acută poate fi complicată de infecția bacteriană secundară, originară din căile biliare, sau pătrunsă prin intermediul sistemului portal limfatic sau venos. Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt microorganismele prezente în tractul gastrointestinal.
- Afectul principal în dezvoltarea CAC este de natură biochimică, iar infecția bacteriană are un rol secundar în geneza bolii. A fost identificat un număr mare de mediatori ai răspunsului inflamator potențial, inclusiv acizii biliari, bila litogenică, sucii pancreatici, lizolecitina, fosfolipaza A și prostaglandinele, care pot induce leziuni celulare și inflamație.

Caseta 2. Patomorfologia (clasa de recomandare IIa).

- **La examenul macroscopic** vezica biliară de obicei este mărită în volum, dilatată cu îngroșarea pereților și edem marcat. În timpul intervenției chirurgicale vezica biliară poate fi acoperită de un plastron inflamator, format din oment, colonul transvers și mezocolon, și poate fi aderată la duoden, porțiunea antrală a stomacului și alte organe și structuri adiacente. În unele cazuri pot fi evidente semnele de ischemie și necroză ischemică, preponderent situate în regiunea fundusului vezicii biliare, porțiuni cu vascularizare mai redusă.
- **La examenul histologic** colecistita acută se evidențiază prin edemul stratului mucos și subseros, hipervascularizarea și infiltrația pereților cu leucocite polimorfonucleare. Suplimentar modificărilor tipice ale colecistitei acute, la mulți pacienți pot fi determinate consecințele inflamației cronice: fibroza, infiltrarea limfocitară a stratului submucos și subțierea mucoasei.

Caseta 3. Bacteriologia (clasa de recomandare IIa).

- La persoanele sănătoase, fără calculi biliari, bila este sterilă. În schimb, o mare parte a bolnavilor cu colecistită calculoasă au culturi biliare pozitive. Totodată, incidența bacteriobiliei este semnificativ mai mare la pacienții cu colecistită acută (30-70%) comparativ cu pacienții cu colecistită cronică (20-50%). Studiile au demonstrat, că incidența bacteriobiliei crește odată cu vârsta. Astfel, incidența culturilor biliare pozitive prelevate în timpul colecistectomiei la pacienții sub 50 de ani este 20-30%, iar la bolnavii în vârstă de peste 70 de ani – mai mult de 50%.
- Cele mai frecvente bacterii izolate sunt de origine intestinală, preponderent *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* și *Enterococcus* și anaerobi, în special *Bacteroides fragilis*.
- În majoritatea cazurilor microorganismele, care determină infecția plăgilor postoperatorii după colecistectomie, sunt identice celor găsite în bilă.

C.2.3. Factorii de risc

Caseta 4. Factorii de risc de dezvoltare a LB și CAC (clasa de recomandare I).

- Sexul feminin;
- Vârsta înaintată;
- Ereditatea și factorul etnic;
- Obezitatea;
- Diabetul zaharat;
- Gravitatea;
- Ciroza hepatică;
- Patologiile asociate cu stază biliară;
- Vagotomia chirurgicală sau rezecția gastrică suportate în antecedente;
- Infecția căilor biliare;
- Nutriția parenterală totală.

Caseta 5. Factorii de risc operator majori și minori la pacienții cu CAC.

Factori majori (clasa de recomandare I):

- Instabilitatea hemodinamică la internare;
- Colangita severă;
- Icterul mecanic persistent;
- Pancreatita acută biliară;
- Evoluție de peste 72 de ore;
- Comorbidități cardio-pulmonare asociate severe;
- Vârsta (> 65 de ani);
- Diabetul;
- Ciroza hepatică;
- Scor ASA III-IV.

Factori minori (clasa de recomandare IIa):

- Anemia;
- Subnutriția;
- Obezitatea;
- Distensia abdominală majoră;
- Corticoterapia;
- Terapia cu anticoagulante.

C.2.4. Conduita pacientului cu CAC

Caseta 6. Etapele obligatorii în conduita pacientului cu CAC (clasa de recomandare I).

- Culegerea anamnezei și acuzelor.
- Examinarea clinică.
- Examinarea paraclinică.
- Evaluarea riscului de complicații (consultația specialiștilor).
- Luarea deciziei referitor la conduita de tratament.
- Efectuarea tratamentului.
- Supravegherea activă.

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 7. Anamneza (clasa de recomandare IIb).

- Durerile apar în hipocondrul drept și epigastru, cresc rapid în intensitate, sunt colicative, de la 30 min. până la 6 ore, deseori iradiază în omoplatul drept și se asociază cu sindrom dispeptic, grețuri, vome, meteorism.
- Importanță pentru diagnosticul oportun al CAC este anamneza litiazei biliare, prezența unor episoade precedente de colică biliară și corelația debutului patologiei cu ingestia alimentelor grase.

C.2.4.2. Manifestările clinice

Caseta 8. Acuzele (clasa de recomandare IIb).

- Durerea în cazul CAC calculoase se păstrează pe parcursul câtorva zile și se accentuează permanent.
- Odată cu progresarea patologiei, procesul inflamator de pe vezicula biliară se extinde asupra peritoneului parietal. Din acest moment pacientul percepe o durere cert localizată în regiunea hipocondrului drept cu iradiere tipică în omoplatul drept sau umăr.
- Bolnavii evită orice mișcare și preferă să stea într-o singură poziție.
- Printre alte acuze o atenție deosebită o merită anorexia, nauseea și voma.
- În CAC voma are un caracter multiplu, și de regulă nu aduce o ușurare vădită.

Caseta 9. Simptomatologie (clasa de recomandare IIa).

- CAC debutează prin durere bruscă, care prin caracterul său se aseamănă cu colica biliară, diferențierea clinică între aceste două patologii deseori fiind dificilă. Însă, spre deosebire de colica biliară, unde durerile dispar timp de 1-6 ore de sine stătător sau sub acțiunea spasmoliticelor, în colecistita acută durerea este persistentă și poate fi păstrată pe parcursul câtorva zile.
- Durerea în CAC, similar cu colica biliară, deseori apare după o masă bogată în grăsimi sau în timpul nopții.
- Majoritatea bolnavilor cu CAC sunt conștienți de prezența calculilor biliari, care au fost depistați la investigațiile ultrasonografice anterioare. Trei sferturi dintre pacienți relatează accese de colici biliare în antecedente.
- Durerea de obicei este resimțită în partea superioară dreaptă a abdomenului. În unele cazuri durerea inițial poate fi resimțită în epigastru și poate preceda cu câteva ore durerea în cadranul superior drept al abdomenului.
- Mai frecvent durerea iriază în unghiul inferior al omoplatului drept. Uneori iradierea sunt atipice: în epigastru, în abdomenul stâng, în umăr, sau în regiunea supraclaviculară dreaptă (semnul Mussi-Gheorghievski).
- Uneori durerea radiază în regiunea cordului, simulând un acces de angină pectorală (așa-numitul „sindrom colecisto-coronarian“ sau sindromul Botkin).
- Cu progresarea procesului inflamator în pereții colecistului și peritoneul adiacent intensitatea durerilor crește, durerea în hipocondrul drept devine mai localizată.
- Anorexia, grețurile și voma sunt caracteristice pentru CAC. Voma are un caracter repetat, cu conținut bilios și nu aduce ușurare pacientului. Ocazional vomela sunt complet absente.
- Creșterea temperaturii corpului se observă din primele zile ale bolii. Febra până la 38°-38,5°C este comună pentru cazurile de colecistită acută. Deși febra hectică cu frisoane ocazional poate fi întâlnită în colecistita complicată, aceasta este mai mult caracteristică pentru colangita acută.
- Starea generală a pacienților diferă semnificativ, de la relativ satisfăcătoare până la foarte gravă, însoțită de insuficiența multiplă de organe, în dependență de severitatea procesului inflamator local și gravitatea patologiilor concomitente. Ca urmare a iritării peritoneale, bolnavii cu CAC sunt reținuți să se miște și preferă statul culcat.
- Frecvența pulsului variază de la 80 până la 120 bătăi per minut în corespundere cu temperatura corpului. Tahicardia pronunțată reprezintă un simptom alarmant, care sugerează o intoxicație severă și schimbări morfopatologice grave în colecist și cavitatea peritoneală.
- Respirația este superficială și mai frecventă ca de obicei.
- Tegumentele sunt de culoare obișnuită sau puțin icterice. Ictericitatea ușoară este caracteristică pentru pacienții cu CAC, chiar și în lipsa calculilor în ductul biliar comun. Aceasta se explică prin afectare hepatocelulară tranzitorie acută. Apariția icterului pronunțat și persistent indică o obstrucție mecanică a fluxului bilei spre duoden de către un calcul biliar inclavat în porțiunea terminală a coledocului sau sindromul Mirizzi.
- Limba este uscată și saburată.
- Abdomenul este ușor balonat, partea dreaptă superioară a peretelui abdominal nu participă sau participă limitat în actul de respirație.
- La palpare sub rebordul costal drept se constată durere pronunțată și contractura mușchilor abdominali.
- Colecistul mărit, tensionat și dur poate fi palpat în hipocondrul drept în aproximativ jumătate din cazurile de CAC. Cu toate acestea, în cazul defans-ului muscular marcat și sindromului algic pronunțat palparea vezicii biliare nu este întotdeauna posibilă.
- Importanța majoră prezintă simptomul Murphy pozitiv, care se determină prin exercitarea unei presiuni constante asupra peretelui abdominal în proiecția colecistului, în timp ce bolnavul este rugat să respire adânc. La sfârșitul inspirului când vezicula, împinsă de diafragm prin intermediul ficatului se apropie de degete, apare durerea și respirația se întrerupe brusc.
- De asemenea, se determină frenicus-simptom (iradierea durerilor în regiunea supraclaviculară pe dreapta), simptomul Ortner – durere accentuată la percuția arcului costal drept.
- Cu progresarea procesului inflamator și implicarea peritoneului parietal apar semnele iritării peritoneale sub rebordul costal drept: simptomul Blumberg (palpator) și simptomul Mandel-Razdolsky (percutor).

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice**Tabelul 1. Investigațiile paraclinice la pacienții cu CAC (clasa de recomandare IIb).**

Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru CAC	Caracterul	
Numărul leucocitelor sângelui.	Leucocitoza înaltă poate mărturisi despre prezența unui proces inflamator sau gangrena veziculei biliare.	O	
Numărul eritrocitelor, nivelul hemoglobinei, și hematocritul, timpul de coagulare.	Hemoconcentrația sugerează despre nivelul dereglărilor hidro-electrolitice în cazul deshidratării severe din cauza vomelor și, invers, anemia poate sugera prezența unui neoplasm de colon drept.	O	
Analiza urinei.	Denotă prezența unei patologii renale asociate sau disfuncției renale.	O	
ECG.	Pot fi schimbări în caz de patologie a sistemului cardiovascular.	O	
Grupul de sânge și factorul Rh.	Se indică cu scop de evaluare preoperatorie.	O	

Biochimia sângelui (proteina generală, ureea, creatinina, glucoza, AST, ALT, FA, LDH și/sau bilirubina, protrombina, fibrinogenul).	Creșterea ușoară a valorilor AST, ALT, FA, LDH și/sau bilirubinei este caracteristică CAC. Nivelurile bilirubinei, AST, ALT, FA, elevate semnificativ sugerează posibilitatea coledocolitiei sau sindromului Mirizzi.	O	
Proteina C reactivă (CRP).	Creșterea nivelului CRP cu 3 mg/l sau mai mult indică inflamație acută.		R
Echilibrul acido-bazic sanguin.	Se indică cu scop de evaluare preoperatorie.		R
Ionograma (Na, K, Ca, Mg, Cl).	Se indică cu scop de evaluare preoperatorie.		R
Coagulograma (TTPA – timpul de protrombină parțial activat, D-dimerii).	Se indică cu scop de evaluare preoperatorie.		R
USG cavității abdominale.	USG este metoda imagistică de primă linie în cazuri suspecte de CAC cu valoare predictivă înaltă (84-95%) și specificitate de 83%.	O	
Tomografia computerizată (CT) abdominală.	Permite diagnosticul formelor complicate ale CAC (colecistita gangrenoasă, perforativă, emfizematoasă; abces perivezical) și diagnosticul diferențial cu alte patologii intraabdominale. Facilitează stabilirea diagnosticului la pacienții obezi sau cu distensia abdominală gazoasă, când utilizarea USG este limitată sau investigație este neinformativă.		R
Rezonanța magnetică nucleară (RMN).	Permite diagnosticul formelor complicate ale CAC, diagnosticul diferențial cu alte patologii intraabdominale.		R
Scanarea ultrasonoră în regim Doppler-duplex.	Permite determinarea vascularizării pereților vezicii biliare (așa-numita „hiperemie ultrasonoră”) și, respectiv, a gradului de inflamație.		R
Scintigrafia hepatobiliară.	Este o metoda diagnostica utilă pentru CAC. În mod normal preparatele radiofarmaceutice (acid diisopropyliminodiacetic) ocupă lumenul vezicii biliare într-o jumătate de oră. Conform studiilor, sensibilitatea investigației în CAC este 96%, iar specificitatea – 90%.		R
Radiografia panoramică a cavității abdominale.	Se efectuează doar cu scop de diagnostic diferențial cu alte cauze ale abdomenului acut.		R
Duodenoscopia.	Este indicată în cazurile icterului mecanic pentru evaluarea stării papilei duodenale mari (Vater) cu un eventual calcul biliar inclavat, prezenței și caracterului fluxului bilei în duoden.		R
Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP).	Este indicată doar în cazurile confirmate sau foarte probabile de coledocolitiază sau strictură distală a ductului biliar comun, complicate cu icter mecanic și / sau colangită.		R
Colangioancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP).	Este indicată în cazurile suspecte de prezență a calculilor în ductul biliar comun.		R
Ultrasonografia endoscopică (EUS).	Combină endoscopia și ultrasonografia și oferă imagini extrem de detaliate ale căilor biliare extrahepatice și a pancreasului. Investigația posedă o sensibilitate aproximativ egală cu cea a ERCP și MRCP în diagnosticul coledocolitiei.		R
Video- sau fibroesofagogastroduodenoscopia.	Permite evaluarea stării esofagului, stomacului și duodenului cu depistarea patologiilor alternative diagnosticului CAC.		R
Laparoscopia diagnostică.	Permite diferențierea formelor patomorfologice ale colecistitei și gradului de răspândire a peritonitei.		R

Notă: O – obligatoriu, R – recomandabil

C.2.4.4 Criteriile de evaluare a severității colecistitei acute (clasificare clinică)

Caseta 10. Severitatea colecistitei acute (clasificare clinică) (clasa de recomandare IIa).

CAC poate evalua clinic foarte divers, de la boală ușoară autolimitată până la forma fulminantă cu potențial pericol pentru viață pacientului. Ghidurile internaționale recomandă divizarea colecistitei acute în funcție de severitatea evolutivă în următoarele trei categorii: „ușoară” (clasa I), „de gravitate medie” (gradul II) și „gravă” (gradul III). Pentru descrierea celui mai sever grad de colecistita acută este argumentată utilizarea unei categorii aparte, deoarece indică necesitatea în resuscitare în condițiile secției de

terapie intensivă și tratament invaziv de urgență (chirurgical și / sau drenare) pentru a salva viața pacientului.

- **Colecistita acută ușoară (gradul I)** definește dezvoltarea colecistitei acute la un pacient sănătos, fără disfuncție de organe și cu modificările patologice ușoare în vezica biliară. Bolnavul cu CAC se clasifică în forma „ușoară“ (gradul I) când acesta nu are criterii pentru includerea în formele „de gravitate medie“ sau „gravă“ (gradul II-III). La pacienții cu grad ușor de CAC colecistectomia este un procedeu sigur, cu risc perioperator minimal.

- **Colecistita acută de gravitate medie (gradul II)** se stabilește în cazul când pacientul cu CAC prezintă cel puțin una dintre următoarele condiții:

1. Numărul de leucocite în sânge sunt elevate esențial ($> 18.000 / \text{mm}^3$);
2. Plastron inflamator dureros și palpabil în regiunea superioară dreaptă a abdomenului;
3. Debutul simptomelor > 72 ore;
4. Inflamație locală marcată (peritonită biliară, abces perivezical, abces hepatic, colecistita gangrenoasă, colecistita emfizematoasă).

În colecistita acută moderată gradul inflamației locale poate fi asociat cu creșterea dificultăților tehnice în efectuarea colecistectomiei.

- **Colecistita acută gravă (gradul III)** este definită în prezența disfuncției a oricărui dintre următoarele organe sau sisteme:

1. Disfuncție cardiovasculară (hipotensiune arterială refractară la resuscitare volemică de 30 ml/kg pe oră, sau hipotensiune care necesită corecția cu preparate vasopresorii);
2. Disfuncție neurologică (scăderea nivelului de conștiință);
3. Disfuncție respiratorie (raportul $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$);
4. Disfuncție renală (oliguria < 30 ml/oră, creatinina > 200 mg/l);
5. Disfuncție hepatică (INR $> 1,5$ sau nivelul protrombinei $< 60\%$);
6. Disfuncție hematologică (numărul trombocitelor $< 100.000 / \text{mm}^3$).

Notă:

- Atunci când colecistita acută este însoțită de colangită acută, ar trebui luate în considerație și criteriile elaborate pentru evaluarea severității colangitei acute.
- „Vârsta înaintată“ a bolnavului nu este inclusă ca un criteriu al severității situației clinice propriu-zise, dar indică probabilitatea înaltă de avansare rapidă spre forma gravă.

C.2.4.5. Diagnosticul diferențial

Caseta 11. Diagnosticul diferențial (clasa de recomandare IIb).

Recunoașterea formelor clasice ale colecistitei acute în cazul spitalizării precoce a bolnavilor nu este dificilă. Dificultăți diagnostice apar în cazurile atipice, când manifestările clinice nu corespund modificărilor patologice în vezică biliară, precum și în boală avansată complicată cu peritonită generalizată, când este imposibil de a identifica sursa primară a infecției intraabdominale. Erori diagnostice apar în 12-17% din cazurile de colecistită acută.

Patologiile care pot simula manifestările clinice ale CAC sunt următoarele:

- **Apendicita acută.** Simptomele – durerea, voma, constipațiile, febra – sunt foarte asemănătoare, dar localizarea durerii este diferită. În unele cazuri în special la subiecții obezi cu colecistul inflamă și situat inferior, cu peritonită și rigiditate musculară, diferențierea clinică de apendicită cu abcedare locală este aproape imposibilă.
- **Colangita.** Poate fi dificil sau imposibil de a distinge colangita secundară coledocolitiazii de colecistita acută. În general pacienții cu colangită au reacție sistemică mai severă cu febră mai înaltă, dar sensibilitate locală de intensitate mai mică, decât bolnavii cu CAC.
- **Colica biliară.** Colica biliară (nefiind asociată cu inflamația vezicii biliare) de obicei anticipă colecistita acută. Abdomenul în proiecția colecistului este moale, deși poate fi dureros la palparea profundă. Temperatura subnormală a corpului este mai caracteristică, decât febră. În colica biliară durerile dispar repede timp de câteva ore, în colecistita acută durerea este persistentă și poate persista pe parcursul câtorva zile.
- **Pancreatita acută.** Manifestările clinice inițiale ale colecistitei acute și pancreatitei acute uneori sunt foarte similare: anamneza litiazei biliare, debut acut după încălcare dietetică, sediul durerii în abdomenul superior, vome repetate. Caracteristicile distinctive ale pancreatitei acute sunt: starea generală gravă a bolnavului deseori asociată cu disfuncție organică, durerea abdominală „în centură”, semnele Grey-Turner și Cullen, nivelul crescut al amilazei și lipazei în sânge și urină.
- **Acutizarea ulcerului duodenal.** Semnele locale pot fi similare celor de colecistită cu peritonită locală. Însă, determinarea minuțioasă a anamnezei relevă apariția durerii peste 2,5 ore după alimentație, ameliorarea durerii după mâncare, pirozisul, eructațiile acide și vome periodice.
- **Ulcerul gastroduodenal perforat acoperit.** După un debut acut cu durere severă și elementele colapsului, starea bolnavului se normalizează rapid, iar durerea se localizează în hipocondrul drept și flancul drept abdominal. Diagnosticul diferențial este foarte dificil și întotdeauna necesită utilizarea metodelor imagistice, uneori invazive.
- **Ocluzia intestinală.** Voma repetată, pareza intestinală cu balonarea abdomenului și retenția de scaun, deseori existente în colecistita acută, pot fi confundate cu ocluzia intestinală. Aceasta din urmă se va distinge prin caracterul colicativ al durerilor, cu localizare neobișnuită pentru colecistita, hiperperistaltism, „clapotaj”, simptomul Wahl pozitiv și alte semne specifice. Oricum, pentru concretizarea diagnosticului este necesară radiografia abdominală panoramică.

- **Hepatita.** În cazurile de hepatită sensibilitatea la palpate poate fi determinată nu doar în hipocondrul drept, ci pe toată aria ficatului, inclusiv și în partea laterală. Aceasta se constată prin compresiune în spațiile intercostale inferioare laterale. Semnul descris este util pentru diagnostic, cu excepția cazurilor, în care hepatita coexistă cu colecistita. În hepatită declanșarea durerii rareori este bruscă.
- **Cancerul unghiului hepatic al colonului.** Durerea persistentă și localizată în hipocondrul drept, constipații și balonări intestinale, anorexia – sunt semne ale adenocarcinomului colonului drept și transversului, care pot fi ușor confundate cu CAC. La destrucția și microperforația tumorii cu abcedare se determină febră 38-38,5°C și plastron palpabil dureros. Diferențierea este și mai dificilă, ținând cont de neinformativitatea obișnuită a USG în astfel de situații, cauzată de intercalarea ansei aferente dilatate a colonului între peretele abdominal anterior și ficat.
- **Inflamațiile renale sau colica renală pe dreapta** (pielonefrita, paranefrita, nefro- și ureterolitiază). Deși sunt patologii cu manifestări clinice foarte diverse, este comună durerea de intensitate diferită situată pe flancul abdominal drept, superior în hipocondrul drept și în lomba dreaptă. Febra, fatigabilitatea, anorexia, grețurile și voma de asemenea pot fi prezente.
- **Pleuropneumonia bazală și pleurezia pe dreapta.** De regulă, febra este foarte înaltă – peste 40°C și este precedată de frison. Deși durerea la palpate în hipocondrul drept este prezentă, aceasta este mult mai superficială, palparea profundă a zonei subhepatice de obicei fiind posibilă. Fenomenele pulmonare auscultative – atenuarea respirației și crepitația sunt mai caracteristice pentru pleurezie decât pentru colecistită.
- **Infarctul miocardic și angina pectorală.** Cele mai frecvente patologii necardiace, cu care pacienții sunt aduși în secțiile cardiologice sunt colica biliară și colecistita acută precoce. Localizarea mediană a durerii biliare și iradiere durerii în regiunea cordului în unele cazuri poate prezenta dificultăți foarte mari de diagnostic. În asemenea situații electrocardiografia și testarea enzimelor cardiace sunt decisive.

C.2.4.6. Criteriile de spitalizare

Caseta 12. Criteriile de spitalizare a pacienților cu CAC (clasa de recomandare I).

- La suspjecția CAC (clinică și / sau imagistică) este indicată internarea în regim de urgență în secție chirurgicală, unde sunt asigurate condiții adecvate pentru asistența de urgență.

C.2.4.7. Tratamentul

C.2.4.7.1. Tratamentul conservator

C.2.4.7.1.1. Tratamentul medicamentos standard

Caseta 13. Tratamentul medicamentos standard (clasa de recomandare I).

Tratamentul medicamentos oportun și în volum deplin în mai multe cazuri permite regresia procesului inflamator în vezica biliară:

- Regim alimentar 0;
- Terapia perfuzională cu soluții cristaloide sau coloidale;
- Preparate spasmolitice (platifilină, papaverină);
- Analgezice parenterale (inclusiv opioide);
- Antibiotice (Caseta 14);
- Instalarea sondei nazogastrice în cazul persistenței grețurilor și vomiei;
- Remediile antiinflamatorii non-steroidiene (RAINS), cum ar fi indometacina și diclofenacul pot converti modificările inflamatorii în colecist și îmbunătăți contractilitatea vezicii biliare.

C.2.4.7.1.2. Utilizarea antibioticelor în colecistita acută

Caseta 14. Utilizarea antibioticelor în colecistita acută (clasa de recomandare IIb).

- Obiectivele administrării antibioticelor în colecistita acută sunt diferite: (1) ca tratament auxiliar pentru efectuarea intervenției chirurgicale precoce sau (2) ca tratament definitiv în conduită non-operatorie a episodului inflamator biliar acut.
- Alegerea inițială a antibioticelor în colecistita acută este empirică și trebuie să se bazeze pe spectrul microorganismelor patogene mai frecvent implicate, infecțiilor nosocomiale specifice spitalului, farmacodinamica și farmacocinetica preparatelor și evoluția procesului inflamator local și sistemic.
- Antibioticoterapia empirică poate fi administrată în regim de monoterapie sau terapie combinată (2-3 preparate). Monoterapia se recomandă pentru cazurile de CAC ușoară și de gravitate medie, cea combinată – pentru colecistita gravă și complicată.
- Cele mai utilizate antibiotice în calitate de monoterapie sunt cefalosporinele cu spectrul larg și fluorochinolonele: Ceftriaxonum, Cefazolinum, Cefazidimum, Cefuroximium și Ciprofloxacinum. Terapia combinată include administrarea următoarelor combinații: Ceftriaxonum + Metronidazolium, Cefazidimum + Metronidazolium, Ciprofloxacinum + Metronidazolium, Ceftriaxonum + Metronidazolium + Ampicillinum, și pentru cele mai severe cazuri și infecții nosocomiale – Imipenemum + Metronidazolium.
- Ghidurile Societății de Boli Infecțioase din America și Tokyo recomandă administrarea antibioticelor la pacienții cu colecistita acută diagnosticată și finisarea tratamentului pe parcursul primelor 24 ore după colecistectomie, cu excepția cazurilor, când sunt alte surse de infecție în afară de vezica biliară.
- În cazul abcesului perivezical, colecistitei gangrenoase, perforative sau emfizematoase observate în timpul colecistectomiei, se

recomandă continuarea antibioticelor timp de 4-5 zile, sau uneori 7 zile. În cazurile complicate de colecistită acută, durata tratamentului cu antibiotice se apreciază individual în dependența de evaluarea clinică.

- Totodată, necesitatea administrării antibioticelor în CAC ușoară este controversată. La bolnavii cu colecistită acută ușoară necomplicată antibioticoterapia poate fi rezervată și indicată numai în cazul lipsei ameliorării sau la apariția complicațiilor postoperatorii.
- În cazul dezvoltării complicațiilor septice în perioada postoperatorie, alegerea antibioticelor trebuie să se bazeze pe rezultatele însămânțărilor culturilor intraoperatorii, precum și ale culturilor din plagă sau din colecțiile lichidiene intraabdominale.

C.2.4.7.2. *Tratamentul chirurgical*

C.2.4.7.2.1. *Timpul efectuării tratamentului chirurgical*

Caseta 15. Timpul efectuării tratamentului chirurgical (clasa de recomandare IIa).

După timpul efectuării sunt 3 tipuri de colecistectomie în colecistita acută:

(1) **Operația urgentă imediată** – se efectuează în primele 6-24 ore după internare în evidența semnelor de colecistită acută distructivă și peritonită generalizată;

(2) **Operația urgentă amânată** – se efectuează în primele ore / zile de la spitalizare în cazul, când tratamentul conservator administrat este ineficace și simptomatologia persistă. Timpul efectuării colecistectomiei precoce variază între 24 ore și 7 zile. Conform recomandărilor ghidurilor internaționale, operația urgentă amânată pentru CAC este divizată în: **operația urgentă amânată precoce** (efectuată în perioada 24-72 ore de la internare) și **operația urgentă amânată tardivă** (practicată pe parcursul a 3-7 zile);

(3) **Operația programată** – este indicată peste câteva zile / săptămâni după internare, după ameliorarea stării generale și dispariția semnelor de inflamație acută din colecist.

Caseta 16. Colecistectomia urgentă imediată (clasa de recomandare IIa).

- Colecistectomia urgentă imediată are indicații restrânse și se efectuează la un grup mic de bolnavi, care la internare au semne clinice și instrumentale de perforație, gangrena colecistului sau peritonită generalizată, și în același timp sunt suficient de compensați pentru a tolera anestezia generală;
- Reieșind din indicațiile enumerate, accesul preferabil pentru efectuarea colecistectomiei în astfel de situație din start este cel deschis, prin laparotomie. Totodată, în unele cazuri intervenția poate fi începută cu laparoscopie diagnostică cu eventuală continuare prin colecistectomie laparoscopică (CEL);
- O altă aplicare comparativ nouă a intervenției urgente imediate se bazează pe studiile care au demonstrat, că CEL imediată în termen de 24 ore de la internare este sigură, iar rezultatele perioperatorii nu diferă comparativ cu cele ale pacienților care au suportat CEL în perioada 24-72 ore de la spitalizare. Astfel, CEL urgentă imediată este recomandată și pacienților cu CAC ușoară sau de gravitate medie și unele spitale pot prelua această practică;
- Cu toate acestea, colecistectomia laparoscopică urgentă imediată (în primele 24 ore) pentru CAC rămâne nepopulară, din motivele deficiențelor în organizarea intervențiilor videoendoscopice în orele suplimentare în mai multe spitale;
- Mai mult ca atât, se recomandă ca CEL de urgență pentru colecistita acută să fie efectuată numai în timpul orelor normale de lucru, și nu noaptea când lipsește personalul experimentat și nu sunt accesibile toate facilitățile instituției medicale.

Caseta 17. Colecistectomia laparoscopică urgentă amânată precoce (clasa de recomandare IIa).

- Indicația tradițională pentru colecistectomia urgentă amânată este lipsa ameliorării după tratament conservator (inclusiv antibioticoterapie) timp de 24-48 ore;
- O altă indicație se bazează pe recunoașterea unanimă, că tratamentul optimal al colecistitei acute este colecistectomia precoce. Abordarea chirurgicală precoce prevede efectuarea CEL în timpul spitalizării inițiale pentru colecistita acută;
- Nu există un consens privind timpul optim pentru realizarea colecistectomiei precoce după debutul bolii sau spitalizare. Predomină opinia, că colecistectomia precoce în caz de CAC trebuie efectuată într-o perioadă de 72 de ore, așa-numita „perioadă de aur”. După acest timp dificultatea tehnică a intervenției crește;
- Susținătorii colecistectomiei precoce consideră, că întârzierea operației expune pacienții riscului complicațiilor inflamatorii biliare. În plus, colecistectomia precoce reduce durata spitalizării și poate preveni riscul internărilor repetate, legate de calculii biliari neînlăturați;
- Colecistectomia precoce este sigură chiar și în CAC gravă și la bolnavii vârstnici.

Caseta 18. Colecistectomia laparoscopică urgentă amânată tardivă (clasa de recomandare III).

- În majoritatea cazurilor operația urgentă amânată tardivă este forțată și se efectuează în situațiile ineficienței tratamentului conservator pe fundalul persistării insuficienței organice sau decompensării patologiilor concomitente, sau / și spitalizării tardive a bolnavului cu CAC;
- Intervenția chirurgicală trebuie efectuată cât mai repede la pacienții internați cu CAC, deoarece ratele conversiei, complicațiilor și necesității în reintervenție sunt semnificativ mai mari în cazul când operația este amânată pentru mai mult de 7 zile de la debutul semnelor.

Caseta 19. Colectectomia laparoscopică programată (clasa de recomandare III).

- Abordarea chirurgicală amânată prevede tratament conservator în timpul spitalizării inițiale, urmat de colectectomie laparoscopică programată peste un interval de timp de 6-10 săptămâni;
- Argumentele în favoarea operației programate sunt următoarele: CEL precoce în condițiile inflamației acute a vezicii biliare poate fi însoțită de un risc mai mare al complicațiilor, inclusiv leziunilor majore ale căilor biliare. Perioada de așteptare este necesară pentru regresia schimbărilor inflamatorii în colecist;
- Totodată, 25-50% dintre pacienții cu CAC, care nu au beneficiat de colectectomie pe parcursul spitalizării inițiale, vor avea simptomatologie recurentă timp de următorii 2-3 ani și spitalizări repetate;
- Ca urmare, intervenția programată după un acces de CAC rezolvat conservator, deși este la decizia bolnavului, trebuie recomandată insistent.

C.2.4.7.2.2. Managementul pacienților cu colecistita acută cu spitalizare tardivă**Caseta 20. Managementul pacienților cu colecistita acută cu spitalizare tardivă (clasa de recomandare III).**

- Acest grup include pacienții cu colecistită acută, care au fost spitalizați peste o săptămână de la debutul simptomatologiei;
- Pe măsura extinderii perioadei de timp de la debutul bolii, infiltratul inflamator în zona perivezicală face operația laparoscopică foarte dificilă și, uneori, imposibilă. Rata de conversie la colectectomie deschisă (CED) este crescută de 4 ori (până la 40%) la bolnavii operați la a 7-a sau mai multe zile după debutul semnelor;
- În astfel de cazuri pacienții trebuie tratați individual, nu după scheme sau protocoale elaborate, ci reieșind din starea generală și severitatea complicațiilor septic locale și sistemice.

C.2.4.7.2.3. Alegerea accesului laparoscopic vs deschis**Caseta 21. Accesul laparoscopic vs deschis (clasa de recomandare I).**

Actualmente, abordarea laparoscopică este un standard pentru colectectomie în majoritatea spitalelor. Operația laparoscopică are avantaje semnificative față de intervenția deschisă în tratamentul pacienților cu CAC:

- Răspunsul imun și nivelul citokinelor, asociate cu severitatea răspunsului inflamator sistemic, după intervențiile laparoscopice sunt mai mici;
- Rata mortalității și morbidității, durata spitalizării și a recuperării, necesitatea în analgezie, incidența pneumoniei și infectării plăgilor postoperatorii la bolnavii cu CAC sunt semnificativ mai reduse după CEL comparativ cu CED;
- Dimpotrivă, rata hemoragiilor importante și a biliragiilor în perioada postoperatorie, precum și durata intervenției chirurgicale nu sunt semnificativ diferite la pacienții, care au suportat CEL și CED;
- Consensul Asociației Europene de Chirurgie Endoscopică (EAES) recomandă, ca colectectomia laparoscopică să fie considerată „metoda de elecție” în cazul CAC. Vârsta avansată a bolnavilor nu exclude utilizarea CEL.

C.2.4.7.2.4. Indicațiile către colectectomia deschisă

Tradițional indicațiile către colectectomie deschisă sunt divizate în condiții preoperatorii (care sunt și contraindicațiile către CEL) și constatări intraoperatorii apărute în timpul CEL.

Caseta 22. Indicațiile preoperatorii (contraindicațiile pentru colectectomie laparoscopică) (clasa de recomandare IIa).

- Imposibilitatea sanării căilor biliare extrahepatice și extracției calculilor intraductali în prezența colangitei asociate;
- Coledocolitiza fără colangită, dar în asocieră cu insuccesul sau indisponibilitatea sfincterotomiei și coledocolitextracției endoscopice preoperatorii;
- Ciroza hepatică cu hipertensiune portală. Motivele pentru evitarea CEL în acest grup de pacienți sunt de două tipuri: (1) Eventuala hemoragie din loja vezicii biliare, care este dificil, dacă nu imposibil, de stopat prin metodele laparoscopice actuale, și (2) duritatea țesutului hepatic cirotic nu permite vizualizarea și mobilizarea hilului hepatic, deoarece tracția cranială a ficatului frecvent este imposibilă;
- Alte forme de coagulopatie necorijată;
- Colecistita acută la pacienții în vârstă peste 65 ani și cu durată mare a simptomatologiei (peste 3-7 zile) sau cu abcese evidente perivezicale și hepatice se asociază cu o probabilitate de conversie a CEL foarte înaltă, iar bolnavii respectivi pot beneficia de intervenție inițial deschisă;
- Sarcina în termen avansat (a doua jumătate a trimestrului trei), atunci când uterul este situat deasupra ombilicului și o cameră de lucru suficientă pentru CEL nu poate fi obținută. În plus, în al treilea trimestru al sarcinii manipulațiile cu trocarele și leziunea accidentală a uterului pot induce travaliu prematur;
- Suspecție clinică și imagistică la sindromul Mirizzi, fistulă colecisto-duodenală sau cancer al colecistului;
- Incapacitatea de a efectua colectectomia laparoscopică din cauza experienței reduse sau echipamentului imperfect.

Caseta 23. Indicațiile intraoperatorii (conversia de la CEL la CED) (clasa de recomandare I).

- Imposibilitatea identificării anatomiei structurilor importante din cauza schimbărilor inflamatorii severe în zona infundibulocistică sau aderențelor secundare acceselor multiple de colecistită acută sau colică biliară;
- Pereții complet necrotizați ai vezicii biliare, ceea ce exclude prinderea și manipularea colecistului;
- Aderențe multiple și masive după intervențiile chirurgicale suportate pe etajul superior al abdomenului în trecut sau hernie

incizională voluminoasă (indicație relativă);

- Anomalii ale căilor biliare determinate vizual sau cu ajutorul colangiografiei intraoperatorii. Cele mai frecvente sunt: absența ductului cistic, intrarea ductului hepatic drept sau ductului aberant larg din lobul drept direct în lumenul colecistului;
- Leziuni biliare și vasculare majore;
- Acidoza metabolică dezvoltată intraoperator ca consecință a pneumoperitoneului cu dioxid de carbon și care nu poate fi corijată prin hiperventilare, reprezintă o indicație anesteziologică pentru conversie. Această complicație necesită confirmare prin măsurarea gazelor sanguine arteriale;
- Colecistita acută nu reprezintă prin sine o indicație către conversie, dar fiecare caz trebuie evaluat individual în funcție de durata simptomelor, vârsta pacienților, severitatea patologiilor concomitente și schimbări inflamatorii locale. Studiile au demonstrat, că pacienții care au simptome mai mult de 3-4 zile au avut o rată de conversie semnificativ mai mare decât cei cu durata mai scurtă a bolii. Oricum, intervenția poate fi inițiată de laparoscopia diagnostică cu vizualizarea vezicii biliare, care în dependența de situația locală poate fi continuată în varianta CEL sau conversată în CED.
- Totodată, atât pacientul cât și chirurgul trebuie să recunoască faptul, că conversia de la procedeul laparoscopic către operație deschisă nu este o complicație și poate fi necesară. Rata conversiei în colecistita acută este de 20-30% comparativ cu 3-5% în CEL programate.

Nota:

- Decizia despre conversie la colecistectomie deschisă trebuie luată până la producerea complicațiilor (!)

C.2.4.7.2.5.1. Colecistectomia deschisă

Caseta 24. Calea de acces (clasa de recomandare IIb).

- Cele mai frecvent utilizate pentru colecistectomie sunt inciziile subcostală pe dreapta și mediană (xifo-ombilicală). Deși incizia paramediană (pararectală sau transrectală din dreaptă) de asemenea este descrisă, aceasta se consideră nerațională și nu este recomandată;
- Incizia verticală pe linia mediană are avantaje în următoarele situații: atunci când este important de a efectua intervenția într-un timp mai scurt, când există cicatrice postoperatorie pe linia mediană, când se presupune operație simultană, când bolnavul primește anticoagulante sau are dereglări stabilite de coagulare;
- În cazul conversiei de la CEL la CED de asemenea sunt utilizate inciziile subcostală pe dreapta sau pe linia mediană. Nu este necesar și rațional să se „unească punctele“, create pentru plasarea troacarelor laparoscopice;
- Incizia trebuie să fie suficient de largă pentru un acces adecvat către zona subhepatică, efectuarea eventualelor intervenții suplimentare și determinarea patologiilor neașteptate prin explorare manuală.

Caseta 25. Procedeul CED (clasa de recomandare IIa).

Colecistectomia poate fi realizată retrograd (de la colul colecistului) și anterograd (de la fundul colecistului). **Colecistectomia retrogradă** începe cu ligaturarea și secționarea ductului cistic, apoi a arterei cistice și, ulterior, vezica biliară se degajează din patul său. **Colecistectomia anterogradă** începe de la fundul vezicii biliare către zona infundibulo-cistică. Degajarea veziculei din patul său este urmată de ligaturarea și secționarea arterei cistice, iar apoi de ligaturarea și secționarea ductului cistic.

- După deschiderea abdomenului se divizează aderențele inflamatorii fine, care formează un plastron în jurul colecistului, se evaluează gradul schimbărilor inflamatorii în vezica biliară, ligamentul hepatoduodenal și organele vecine;
- Se efectuează delimitarea colecistului inflammat de structurile adiacente cu meșe de tifon (flancul abdominal drept, stomacul și duodenul);
- Două pense fenestrate (Luer) sunt plasate pe vezica biliară: una în apropierea infundibulului, a două – în regiunea fundului pentru ameliorarea expunerii colecistului și tensionarea peritoneului deasupra ductului și arterei cistice spre dreapta;
- Prin disecție acută și bontă sunt identificate și mobilizate componentele triunghiului Calot: artera cistică, ductul cistic și ductul hepatic comun. Dacă aceasta este posibilă în mod sigur, ca regulă se practică colecistectomia retrogradă. În cazul când modificările inflamatorii sau fibrotice îngreuiază identificarea structurilor tubulare importante, se efectuează colecistectomie anterogradă;
- După mobilizare artera cistică este trasă spre vezica biliară suficient de departe, ca să nu fie confundată cu artera hepatică dreaptă (la pacienții cu ateroscleroză artera hepatică dreaptă poate fi alungită și ușor confundată cu artera cistică). După ce artera cistică este identificată cu siguranță, ultima este ligaturată cu fir neresorbabil;
- Apoi ductul cistic este identificat, mobilizat, se vor vizualiza clar comunicările acestuia cu colecistul și coledocul. Doar după aceasta ductul cistic poate fi clampat, secționat și ligaturat;
- În unele cazuri de CAC gangrenoasă se dezvoltă necroza la nivelul ductului cistic și ligaturarea sigură a acestuia este imposibilă. În astfel de situație se recomandă drenarea externă a coledocului cu un cateter prin orificiul restant al ductului cistic și peritonizarea acestuia cu un fir sintetic resorbabil 4-0 (Dexon, Vicryl, PDS);
- Cu foarfeca se continuă incizia peritoneului între vezica biliară și ficat spre fundul colecistului. Degajarea colecistului din patul său este efectuată cu foarfeca, iar sângerările din vasele mici sunt stopate prin diatermocoagulare;
- Patul vezicii biliare se coagulează definitiv cu diatermocoagulatorul. În cazuri de coagulopatie pentru obținerea hemostazei pot fi aplicați diverși bureți hemostatici (Tachocomb, Helistat, Surgispon sau Surgicel), sau loja se suturează cu fir sintetic resorbabil (Dexon, Vicryl, PDS);
- Înainte de suturarea cavității peritoneale în zona colecistului înlăturat și a ligamentului hepatoduodenal pe câteva minute se

aplică o meșă curată de tifon. Lipsa colorației bilioase indică asupra unei biliostaze sigure. În cazul prezenței bilei pe meșă este necesar de a identifica locul biliragiei, care în majoritatea cazurilor reprezintă ductul Luschka sau ductul aberant drept. Aceste ducturi biliare trebuie vizualizate, evaluate și suturate pentru prevenirea biliragiei persistente și a complicațiilor septică postoperatorii;

- Spațiul subhepatic drept se drenează cu un tub de dren (sau două tuburi).

C.2.4.7.2.5.2. Colecistectomia laparoscopică

Caseta 26. Procedeu CEL (clasa de recomandare I).

- În cavitate peritoneală sunt plasate patru trocare. Trocarul subombilical este utilizat pentru optică (laparoscop), două trocare laterale – pentru prinderea și expunerea colecistului și un trocar subxifoidal (de lucru) – pentru disecția, coagularea, clamparea și divizarea structurilor vezicii biliare;
- În primul rând se efectuează disecția în zona între vezica biliară și ficat cu identificarea sigură a componentelor triunghiului Calot: arterei cistice, ductului cistic și ductului hepatic comun;
- Ductul cistic și artera cistică sunt clampate și secționare;
- După disecția completă, vezica biliară este degajată din patul lobului drept al ficatului;
- Hemostaza definitivă în loja vezicii biliare se obține prin diatermocoagulare;
- La necesitate se efectuează asanarea spațiilor subhepatice și subdiafragmale drepte cu soluție fiziologică;
- Cavitatea peritoneală se drenează cu un tub (sau două tuburi – la necesitate), plasat de obicei printr-un trocar lateral din dreapta;
- Colecistul este înlăturat din cavitatea peritoneală prin incizia subombilicală. Când vezica biliară este necrotizată și complet distrusă, organul se înlătură într-un container plastic sau mănușă chirurgicală;
- Defectul aponeurotic subombilical necesită a fi suturat cu un fir neresorbabil pentru prevenirea herniilor posttrocar.

Notă:

- Recent sunt descrise procedee laparoscopice noi în cazul CAC (clasa de recomandare III):
- Colecistectomia laparoscopică retrogradă sau colecistectomia laparoscopică „de la fund” – este un procedeu utilizat în cazurile, când tehnica standard (disecția anterogradă) nu permite identificare suficientă a ductului și arterei cistice;
- Altă metodă în curs de dezvoltare reprezintă colecistectomia subtotală în cazul CEL dificile. Există tot mai multe dovezi referitoare la fezabilitatea și siguranța acestui procedeu, în același timp efectuarea operației poate necesita abilități laparoscopice avansate.

Caseta 27. Principiile specifice ale CEL în colecistita acută (clasa de recomandare I).

- Experiență suficientă în chirurgia miniminvasivă biliară și starea perfectă a aparatului laparoscopic;
- Decompresia colecistului printr-o puncție cu aspirația conținutului;
- Utilizarea penselor laparoscopice puternice și ascuțite pentru prinderea sigură a colecistului dur și tensionat;
- Anatomia trebuie să fie apreciată definitiv până la secționarea structurilor tubulare;
- Colangiografia intraoperatorie poate pune în evidență anatomia arborelui biliar în cazul imposibilității identificării structurilor triunghiului Calot. Totodată, în prezent rolul colangiografiei intraoperatorii de rutină în colecistita acută este controversat și nu există dovezi pentru a recomanda utilizarea acesteia;
- Pentru intervenție se va acorda un timp suficient;
- Decizia referitoare la conversie către CED trebuie luată ușor, la evidențierea dificultăților apărute pe parcursul procedurii laparoscopice.

C.2.4.7.2.6. Tehnologiile și procedeele noi în colecistită acută

Caseta 28. Tehnologiile și procedeele noi în colecistită acută (clasa de recomandare III).

- Tehnologiile chirurgicale noi în tratamentul LB includ colecistectomia mini-laparoscopică, tehnica cu trei trocare, colecistectomia cu un singur port, chirurgia endoscopică transluminală prin orificii naturale (NOTES) și colecistectomie robotică;
- Deși utilizarea modalităților chirurgicale noi tehnic este posibilă, acestea nu sunt nici practice, și nici rentabile în cazurile CAC severe.

C.2.4.7.2.7. Colecistostomia în colecistita acută

Caseta 29. Colecistostomia în colecistita acută (clasa de recomandare IIb).

- Colecistostomia (CS) poate reprezenta o alternativă a colecistectomiei la pacienții vârstnici cu comorbidități și CAC simptomatică, care au contraindicații absolute către anestezie generală;
- Nu există indicații stabilite pentru alegerea colecistostomiei în defavoarea colecistectomiei, din cauza diverselor definiții ale pacientului „critic” sau „cu risc anestezilogic înalt”. Decizia în mare parte se bazează pe evaluarea individuală de către chirurg și anesteziolog;
- CS trebuie practicată la pacienții critici cu CAC gravă sau de gravitate medie, care nu au răspuns pozitiv la tratamentul conservator în decurs de 3 zile;
- Colecistostomia percutanată (CSP) se poate efectua cu anestezie locală și ghidaj ultrasonor prin abord transhepatic sau transperitoneal. Rata succesului clinic a CSP este de 75-90%;
- CSP este contraindicată la pacienții cu ascită sau dereglări severe ale coagulării;

- Colectostomia chirurgicală (CSC) se efectuează cu anestezie locală asociată cu sedarea și oxigenarea adecvată a pacientului. Pentru planificarea inciziei înainte de procedură se utilizează ultrasonografia și mai rar – laparoscopia;
- În cazul CSC se efectuează incizie transversală mică. După aplicarea suturii circulare pe fundul vezicii biliare, ultimul se va deschide, aspirându-se conținutul. Ar trebui de înlăturat toate concremențele din lumenul colecistului. Apoi se plasează un tub de dren (mai preferabil este cateterul Foley cu balon sau Pezzer), care este peritonizat cu sutura circulară aplicată anterior. Vezica biliară se fixează la peritoneu și incizia peretelui abdominal se suturează. Tubul de colecistostomie de obicei este înlăturat peste 6-12 săptămâni.
- Nu este stabilit definitiv, dacă colecistectomia programată la distanță trebuie efectuată pacienților, la care s-a instalat colecistostomia de urgență. Totodată, necesitatea în reinternarea bolnavilor pe parcursul primului an după CS atinge 50%.
- Cu toate acestea, în anumite situații colecistectomia pare a fi opțiunea mai bună, decât CS pentru tratamentul colecistitei acute la bolnavii în vârstă și / sau în stare critică. În prezent, CS nu este recomandată ca modalitate de rutină pentru tratamentul colecistitei acute, ci doar ca o posibilă alternativă pentru a reduce riscul anesteziologic într-un subgrup mic de pacienți.

C.2.4.7.2.8. Coledocolitiiza asociată colecistitei acute

C.2.4.7.2.8.1. Diagnosticarea primară a coledocolitiizei asociate

Caseta 30. Diagnosticarea primară a coledocolitiizei asociate (clasa de recomandare IIb).

- Prevalența coledocolitiizei la pacienții cu LB simptomatică este între 10% și 20%;
- Probabilitatea prezenței calculilor concomitenți în ductul biliar principal la bolnavii cu LB înainte de colecistectomie trebuie stratificată în risc scăzut, moderat și sporit.
- Societatea Americană de Endoscopie Gastrointestinală a elaborat criteriile riscului înalt al coledocolitiizei asociate (cu specificitatea mai mare de 50%):
- Vizualizarea calculilor în coledoc la USG; și / sau
- Bilirubinemia > 40 $\mu\text{mol/l}$; și
- Dilatarea ductului biliar principal > 10 mm la USG.

Notă:

- Bilirubina și FA sunt cei mai exacti predictorii de laborator ai prezenței calculilor concomitenți în ductul biliar principal. Totodată, valorile fals-pozitive și fals-negative ale markerilor biochimici sunt frecvente la pacienții cu colecistită acută.

C.2.4.7.2.8.2. Conduita diagnostică a coledocolitiizei asociate

Caseta 31. Conduita diagnostică este dependentă de gradul de risc evaluat al coledocolitiizei asociate (clasa de recomandare IIa).

- Bolnavii cu risc minimal pot fi operați cu siguranță fără investigații preoperatorii suplimentare;
- Pacienții cu risc moderat al coledocolitiizei în perioada preoperatorie trebuie investigați prin colangiopancreatografia prin MRCP sau EUS. Ambele metode au sensibilitate și specificitate înalte în determinarea calculilor biliari intraductali (95%). Utilizarea colangiografiei intraoperatorii reprezintă o alternativă potențial eficientă pentru micșorarea incidenței calculilor coledocieni „reținuți” după colecistectomie;
- Utilizarea preoperatorie a metodei invazive – ERCP trebuie rezervată doar bolnavilor cu risc înalt al coledocolitiizei asociate.

C.2.4.7.2.8.3. Managementul coledocolitiizei asociate

Caseta 32. Managementul coledocolitiizei asociate (clasa de recomandare IIa).

La pacienții cu CAC și coledocolitiiză diagnosticată preoperator și / sau intraoperator este indicată sanarea căilor biliare extrahepatice cu extracția calculilor intraductali. Alegerea metodei curative depinde de particularitățile situației clinice, nivelul experienței chirurgicale, înzestrarea cu echipament și disponibilitatea serviciilor respective la fiecare spital în parte. Opțiunile posibile includ:

- Colectectomie deschisă cu explorarea ductului biliar comun. Studiile controlate randomizate au demonstrat că CED cu extracția deschisă a calculilor intraductali are cea mai mică incidență a calculilor reținuți, dar este însoțită de morbiditate și mortalitate înalte, în special la pacienții vârstnici;
- CEL cu extragerea laparoscopică a calculilor din ductul biliar. Este o metodă sigură și eficientă, însă necesită aparataj special preconizat pentru acest tip de intervenții, inclusiv echipament laparoscopic specific și radioscopie intraoperatorie, și nu este accesibilă în toate spitalele. În plus, severitatea procesului inflamator local în apropierea ductului biliar comun poate face imposibilă efectuarea procedurii;
- CEL cu extracție endoscopică (ERCP, sfincterotomie endoscopică) a calculilor din coledoc, efectuată preoperator sau postoperator. Rareori se poate efectua coledocolitextractie endoscopică chiar și intraoperator.

Notă:

- Operația în cazul CAC grave trebuie să fie îndreptată spre rezolvarea problemei în cauză, în timp ce calculii coledocieni pot fi extrași și mai târziu;
- În cazul determinării intraoperatorii a coledocolitiizei și imposibilității extragerii calculilor, prin canalul cistic în duoden poate fi introdus un cateter temporar (stent anterograd). Tratamentul definitiv al coledocolitiizei este amânat până la restabilirea completă a pacientului. Cateterul plasat în duoden favorizează efectuarea ERCP.

C.2.4.7.2.9. Complicațiile colecistitei acute

Caseta 33. Complicațiile colecistitei acute (clasa de recomandare I).

Incidența formelor complicate ale colecistitei acute variază de la 7,2% la 26%.

Colecistita acută gangrenoasă.

- Colecistita gangrenoasă apare în cazurile existenței unui statut vascular compromis la nivelul peretelui vezicii biliare;
- Deși gangrena vezicii biliare se dezvoltă mai frecvent la pacienții cu colecistită acalculoasă, aceasta poate reprezenta o fază evolutivă a colecistitei acute calculoase netratate în 2-30% de cazuri;
- Factorii clinici de risc ai colecistitei acute gangrenoase includ: diabetul, leucocitoza > 15.000 / mm³, vârsta > 51 ani, genul masculin și bolile concomitente cardiovasculare;
- USG transabdominală și CT au o sensibilitate mică (29,3%), însă specificitate înaltă (96%) în detectarea colecistitei gangrenoase.

Colecistita acută perforativă.

- Necroza transmurală duce la perforația peretelui vezicii biliare și scurgerea conținutului infectat în cavitatea peritoneală;
- Incidența perforației în colecistita acută este aproximativ 10%. Perforația colecistului mărește considerabil morbiditatea și mortalitatea în CAC;
- Perforația vezicii biliare poate fi clasificată ca localizată (sau subacută) și liberă (sau acută). Perforația localizată este mai frecventă și duce la formarea abcesului perivezical. Perforația în cavitatea abdominală liberă rezultă în peritonită biliară generalizată.

Peritonita biliară.

- Apare ca rezultat al scurgerii bilei în cavitatea peritoneală liberă din cauza perforației vezicii biliare și este asociată cu o mortalitate înaltă;
- Contaminarea inevitabilă a bilei transformă rapid peritonita biliară în cea purulentă, necesitând laparotomie de urgență imediată cu colecistectomie și asanarea cavității abdominale.

Abcesul perivezical.

- Se dezvoltă, când perforația peretelui vezicii biliare este acoperită de țesuturile adiacente cu formarea unui sau multiplelor abcese în jurul vezicii biliare;
- Afecțiunea se manifestă prin progresarea simptomelor inflamatorii locale și sistemice până la intoxicație septică severă.

Fistula biliară.

- Uneori, în cazurile adresării tardive și de CAC netratată poate apărea perforația nu doar a colecistului, ci și a organului vecin (duoden, stomac sau colon). Fistula colonului cauzează contaminarea severă și masivă a căilor biliare și poate duce la colangită și sepsis;
- În urma colecistitei acute poate să se formeze fistula între vezica biliară și duoden. După formarea fistulei episodul de colecistită acută se rezolvă spontan. De obicei fistula este cauzată de un calcul vezicular mare, care erodează prin peretele colecistului în duoden. În acest caz poate să se dezvolte ileusul biliar la nivelul valvei ileocecale sau a duodenului.

Colecistita acută emfizematoasă.

- În peretele vezicii biliare apare aer datorită infectării secundare cu bacteriile anaerobe producătoare de gaz – *Clostridium perfringens*;
- Colecistita emfizematoasă se dezvoltă mai frecvent la bărbați în vârstă înaintată și cu diabet zaharat;
- Radiogramele abdominale sau CT pot demonstra prezența aerului în interiorul peretelui sau lumenului vezicii biliare;
- Tratamentul include antibioticoterapia promptă și masivă cu acoperirea agenților patogeni biliari comuni, incluzând *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella* și *Clostridium* și colecistectomie de urgență.

C.2.4.7.2.10. Complicațiile postoperatorii după colecistectomie

Caseta 34. Complicațiile postoperatorii după colecistectomie (clasa de recomandare Ib).

- Bilioragie din ductul Luschka (0,1-0,5%);
- Leziuni majore ale căilor biliare extrahepatice cu bilioragie sau icter mecanic (0,5-1,2%);
- Leziuni vasculare (0,3%);
- Hemoragie intraabdominală clinic importantă;
- Peritonită (0,2%);
- Abcese intraabdominale (subhepatic, subdiafragmal etc.);
- Supurația plăgii postoperatorii;
- Complicații cardiovasculare și respiratorii (0,5-5%);
- Hernii incizionale sau posttrocar (paraombilicale).

C.2.4.7.2.11. Etapa postoperatorie

Caseta 35. Perioada postoperatorie (clasa de recomandare Ib).

- Mobilizarea bolnavilor în regim ambulant se recomandă din prima zi postoperator;
- Pacientul va începe alimentația lichidă în prima zi postoperator;
- În cazul complicațiilor poate fi necesară instalarea sondei nazogastrice pentru câteva zile;
- Alegerea analgeziei după colecistectomie actualmente este determinată de către chirurgul operator sau preferințele instituționale;
- Drenurile abdominale sunt înlăturate în prima zi a perioadei postoperatorii, sau peste câteva zile, când debitul eliminărilor

seroase neopatologice scade până la un volum minimal (mai puțin de 50 ml/ 24 ore);

- Pacienții pot fi externati peste 3-7 zile, în funcție de starea generală, eficacitatea tratamentului administrat, procedeul operator utilizat, evoluția postoperatorie și prezența complicațiilor.

Caseta 36. Criterii de externare (clasa de recomandare IIb).

- Normalizarea stării generale a pacientului;
- Restabilirea pasajului intestinal;
- Lipsa febrei;
- Lipsa complicațiilor postoperatorii.

C.2.5. Forme clinice particulare

C.2.5.1. Colecistita acută la vârstnici

Caseta 37. Colecistita acută la vârstnici (clasa de recomandare IIa).

- Litiiza biliară la vârstnici este mai virulentă, decât la populația tânără. Mai multe observații clinice demonstrează o incidență crescută a colecistitei emfizematoase, perforației vezicii biliare și complicațiilor septice ale CAC la vârstnici;
- Aceste diferențe sunt consecințele particularităților evoluției patologiei și diagnosticului întârziat. Incidența crescută la vârstnici a coledocolitiazii reflectă prezența bolii netratate de lungă durată;
- Simptomática la pacienții în vârstă peste 70 ani poate fi atipică: durerea în hipocondrul drept este absentă în 27% de cazuri, iar febra – în 45%. Așadar, pentru stabilirea precoce a diagnosticului CAC la vârstnici este necesar un grad elevat de suspiciune clinică;
- Rata mortalității în caz de CAC la pacienții vârstnici este aproape de 10 ori mai înaltă, decât la bolnavii tineri. Două cele mai frecvente cauze de deces după colecistectomia la vârstnici sunt complicațiile septice și patologiele cardiovasculare;
- Succesul tratamentului la pacienții vârstnici cu CAC este bazat pe stabilirea rapidă a diagnosticului, stabilizarea timpurie și colecistectomia urgentă amânată;
- Totodată, colecistectomia programată la pacienții vârstnici poate fi efectuată în condiții de siguranță cu morbiditate și mortalitate minimală.

C.2.5.2. Colecistita și ciroza hepatică

Caseta 38. Colecistita și ciroza hepatică (clasa de recomandare IIa).

- Studiile au demonstrat, că colecistectomia la pacienții cu ciroză hepatică este asociată cu rate înalte de morbiditate (50%) și mortalitate (10%), care sunt direct dependente de scorul Child-Pugh;
- Dificultățile colecistectomiei la pacienții cirofici sunt cauzate de hipertensiunea portală asociată, cavernomul perihilar, trombocitopenie ca consecință a hipersplenismului și coagulopatiei;
- Indicațiile către colecistectomie la un pacient cirotic trebuie să fie mai restrânse. Operația trebuie efectuată numai în cazul LB cu adevărat simptomatice sau la pacienții cu CAC, care nu răspund la tratament medicamentos adecvat și antibioticoterapie;
- La bolnavii cirofici tentativele înlăturării complete a vezicii biliare de la loja hepatică pot fi însoțite de hemoragie masivă. În acest caz este acceptabilă efectuarea colecistectomiei parțiale cu „lăsarea” peretelui posterior al colecistului *in situ* și diatermocoagularea mucoasei restante.

C.2.5.3. Colecistita acută în timpul sarcinii

Caseta 39. Colecistita acută în timpul sarcinii (clasa de recomandare IIa).

- Colecistita acută este a doua, după apendicita cauză, cauză a abdomenului acut în timpul sarcinii;
- Colecistita acută afectează 0,1% dintre femeile gravide și reprezintă o problemă chirurgicală majoră datorită riscului atât pentru mamă, cât și pentru făt;
- Tratamentul conservator al CAC în timpul sarcinii este urmat de rate de recurență în 40-70% cazuri;
- La pacientele gravide, la care CAC a fost tratată conservator, ratele avorturilor spontane, travaliilor și nașterilor premature sunt mai înalte, comparativ cu respectivele înregistrate la gravidele care au suportat colecistectomie;
- Ca urmare, ghidul Societății Americane a Chirurgiei Gastrointestinale și Endoscopice (SAGES) recomandă colecistectomia laparoscopică pentru toate pacientele cu LB simptomatică în timpul sarcinii;
- Când în timpul sarcinii este indicată colecistectomia, timpul optimal pentru efectuarea acesteia este al doilea trimestru sau începutul trimestrului trei, pentru evitarea travaliilor premature;
- Nu s-a constatat o diferență între rata nașterilor premature, greutatea fătului și scorul Apgar la naștere între femeile, ce au suportat colecistectomie laparoscopică sau deschisă pentru CAC în timpul sarcinii;
- CEL poate fi efectuată în toate trimestrele sarcinii, dar necesită o tehnică specială de plasare a trocarelor (tehnica Hasson) și o strategie individuală în poziționarea acestora;
- Numai chirurgii cu experiență vastă în chirurgia biliară miniminvasivă ar trebui să efectueze CEL în cazul colecistitei acute la gravide.
- Înainte de colecistectomie laparoscopică femeile gravide trebuie să fie pe deplin informate referitor la eventualele riscuri pentru făt.

C.2.6. Profilaxia

Prevenirea colecistitei acute cuprinde: excluderea maximal posibilă a factorilor de risc ai formării calculilor în vezica biliară (controlul diabetului, masei corporale, respectarea regimului alimentar), examinarea ultrasonografică abdominală periodică cu scopul detectării oportună a litiazei biliare, precum și recomandarea și efectuarea colecistectomiei laparoscopice programate pentru evitarea eventualelor complicații.

Caseta 40. Litiiza biliară simptomatică (clasa de recomandare I).

- Este necesar de a recomanda colecistectomia laparoscopică programată tuturor pacienților cu LB simptomatică (cu accese de colică biliară și alte manifestări caracteristice);
- În cazul prezenței factorilor de risc perioperatori (patologii concomitente decompensate, vârsta înaintată etc.), decizia referitoare la timpul, metoda intervenției și conduită perioperatorie trebuie luată individual, în comun, de către chirurg, anesteziolog și specialiștii-consultanți.

Caseta 41. Litiiza biliară asimptomatică.

- Aproximativ 50% din pacienții cu LB sunt asimptomatici;
 - Doar de la 1% la 2% pacienți cu LB asimptomatică pe an vor dezvolta complicații biliare majore;
 - Prin urmare, în LB asimptomatică la populația generală este justificată tactica expectativă.
- Indicații către colecistectomie programată profilactică în LB asimptomatică (clasa de recomandare IIa):**
- Diabetul zaharat;
 - Calcul singular mare (> 2,5-3 cm) (risc de cancer, fistulă bilio-biliară și bilio-digestivă);
 - Colecist de porcelan;
 - Pacienții, care pleacă în deplasare îndelungată în zone geografice cu asistența medicală problematică;
 - Sarcina programată;
 - Laparotomie programată concomitentă. Bolnavii cu risc elevat de complicații în cazul dezvoltării eventuale a colecistitei acute pot beneficia de colecistectomie simultană. Din acest motiv, colecistectomia profilactică trebuie luată în considerație la pacienții cu obezitate morbidă supuși unei intervenții chirurgicale bariatrice.
- Nota (clasa de recomandare IIb):**
- Implementarea largă a CEL a influențat și a lărgit indicațiile către colecistectomia profilactică în cazul LB asimptomatice.

Caseta 42. Metode alternative non-operatorii pentru LB (clasa de recomandare III).

- Posibilitatea dizolvării calculilor biliari prin medicație conservatorie sau destrucție prin litotripsie extracorporală cu unde de șoc – ESWL (*extra-corporeal shock wave lithotripsy*) deocamdată nu a fost testată referitor la CAC;
- Rata recurenței după ESWL este 30-50% la termenul de 5 ani;
- Acidul ursodeoxicolic a fost inefficient în cadrul studiilor randomizate la pacienții cu LB simptomatică, în așteptarea colecistectomiei programate;
- Factorii patogeni, care au indus formarea calculilor biliari, sunt responsabili de recurența acestora după aplicarea tratamentului non-operator.

C.2.7. Supravegherea pacienților

Caseta 43. Supravegherea pacienților cu CAC (clasa de recomandare IIb).

Medicul de familie.

- Indică consultația chirurgului după o lună de la intervenție, apoi o dată la trei luni pe parcursul primului an și, ulterior, o dată pe an.
- Indică analiza generală a sângelui și a urinei, ECG.
- Indică consultația altor specialiști, după indicații:
 - o Pentru tratamentul altor patologii concomitente;
 - o Pentru sanarea focarelor de infecție.

Chirurgul.

- Efectuează tratamentul conservator al complicațiilor survenite (hematom, serom, supurarea plăgii, durere postoperatorie).
- Scoate de la evidență pacientul tratat după restabilirea completă.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU**RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL**

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Medic de familie. • Asistenta medicului de familie. • Medic laborant. • Medic funcționarist (CMF).
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • USG (CMF). • Laborator clinic pentru aprecierea hemogramei și a urinei sumare.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Spasmolitice (Papaverini hydrochloridum, Plathyphyllini hydrotartras, Drotaverinum). • Preparate prokinetice (Metoclopramidum etc., pentru administrare parenterală). • Preparate antacide (Alumini hydroxidum, Magnesi hydroxidum etc., pentru administrare enterală). • H₂-histaminoblocante (Famotidinum etc., pentru administrare enterală). • Inhibitorii pompei protonice (Omeprazolom etc., pentru administrare enterală).
D.2. Subdiviziunile serviciului prespitalicesc de Asistență Medicală Urgentă	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Medic de urgență. • Asistenți/felceri de urgență.
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • ECG. • Pulsoximetru. • Glucometru. • Aparat pentru oxigenoterapie. • Ventilator.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Preparate pentru compensare volemică (cristaloizi – Sol. Natrii chloridum 0,9%; Sol. Natrii chloridum + Kalii chloridum + Calci chloridum (Ringer)) • Preparate antihistaminice (Diphenhydraminum) • Agenți inotropi (Dopaminum, Dobutamină)
D.3. Instituțiile /secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Medic de familie. • Chirurg. • Asistenta medicului de familie. • Asistenta chirurgului. • Medic laborant. • Renthgen-laborant.
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • USG. • Cabinet radiologic. • Instrumente pentru examen radiologic. • Laborator clinic și bacteriologic standard.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Spasmolitice (Papaverini hydrochloridum, Plathyphyllini hydrotartras, Drotaverinum). • Preparate prokinetice (Metoclopramidum etc., pentru administrare parenterală). • Preparate antacide (Alumini hydroxidum, Magnesi hydroxidum etc., pentru administrare enterală). • H₂-histaminoblocante (Famotidinum etc., pentru administrare enterală). • Inhibitorii pompei protonice (Omeprazolom etc., pentru administrare enterală).
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de chirurgie	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Chirurg. • Terapeut. • Anesteziolog. • Medic imagist. • Medic endoscopist. • Asistent al anesteziologului.

	<ul style="list-style-type: none"> • Asistenta chirurgului. • Medic laborant. • Renthgen-laborant.
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USG. • Cabinet radiologic. • CT. • Cabinet endoscopic dotat cu fibrogastroduodenoscop și duodenoscop. • Cabinet endoscopic. • Instrumente pentru examen radiologic. • Laborator clinic și bacteriologic standard.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sol. Lidocaini hydrochloridum 10%, 2%. • Spasmolitice (Papaverini hydrochloridum, Plathyphyllini hydrotartras, Drotaverinum). • Preparate prokinetice (Metoclopramidum etc., pentru administrare parenterală). • Cefalosporine (Cefuroximum, Cef tazidim etc., pentru administrare parenterală). • Preparate antiinflamatorii (Sol. Diclofenacum natricum 3,0, Sup. Diclofenacum natricum 100 mg). • Preparate analgetice neopioide (Sol. Dexketoprofenum, Sol. Ketoprofenum). • Preparate analgetice opioide (Sol. Tramadolium 100 mg, Sol. Morphinum 1%-1,0, Sol. Trimeperidinum 2%-1,0). • H2-histaminoblocante (Famotidinum etc., pentru administrare enterală). • Inhibitorii pompei protonice (Omeprazolium etc., pentru administrare enterală). • Preparate antihistaminice (Difenhidramină etc., pentru administrare parenterală). • Preparate de sânge (Plasmă proaspăt congelată, Concentrat eritocitar, Albuminum – pentru administrare parenterală). • Soluții coloidale și cristaloidale (sol. Dextranum 40, sol. Clorură de sodiu 0,9%, sol. Glucosum 5-10%, pentru administrare parenterală). • Vasodilatatoare (Sol. Magensii sulfas 25% etc., pentru administrare parenterală). • Cardiostimulante (Dopaminum, etc., pentru administrare parenterală).

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1	A facilita diagnosticarea precoce a CAC.	Ponderea pacienților diagnosticați precoce (primele 24 ore de la debut) cu CAC pe parcursul unui an. (în %)	Numărul de pacienți diagnosticați precoce cu CAC pe parcursul ultimului an x100	Numărul total de pacienți diagnosticați cu CAC pe parcursul ultimului an.
2	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu CAC.	Ponderea pacienților cu CAC care au beneficiat de tratament adecvat în termeni optimați conform recomandărilor din Protocolul Clinic Național <i>Colecistita acută calculoasă la adult</i> , pe parcursul unui an. (în %)	Numărul de pacienți cu CAC care au beneficiat de tratament adecvat în termeni optimați conform recomandărilor din Protocolul Clinic Național <i>Colecistita acută calculoasă la adult</i> , pe parcursul unui an x100	Numărul total de pacienți cu CAC care au beneficiat de tratament chirurgical, pe parcursul unui an.
3	A reduce rata de complicații și de mortalitate prin CAC.	<p>Ponderea pacienților cu CAC care au dezvoltat complicații postoperatorii, pe parcursul unui an. (în %)</p> <p>Rata mortalității prin CAC pe parcursul unui an. (în %)</p>	<p>Numărul de pacienți cu CAC, care au dezvoltat complicații postoperatorii, pe parcursul ultimului an x 100.</p> <p>Numărul de pacienți decedați prin CAC pe parcursul ultimului an x 1000</p>	<p>Numărul total de pacienți supuși tratamentului chirurgical pentru CAC, pe parcursul ultimului an.</p> <p>Numărul total de pacienți operați pentru CAC pe parcursul ultimului an.</p>

GHIDUL PACIENTULUI CU CAC

GENERALITĂȚI

Litiază biliară sau colelitiază – patologie caracterizată prin formarea calculilor în canalele biliare și vezica biliară din cauza alterării compoziției coloidale a bilei. Printre factorii, care favorizează formarea calculilor se pot enumera: stază biliară, infecția, vârsta înaintată, obezitatea, diabetul, vagotomia chirurgicală, nutriția parenterală totală, graviditatea, pierderea rapidă a masei corporale etc. Calculii se pot forma în orice porțiune a căilor biliare (ducturile intrahepatice sau extrahepatice), dar locul predominant al formării acestora este vezica biliară. Ca urmare, termenii „litiază biliară” și „colelitiază” deseori sunt utilizați pentru descrierea litiazii veziculare izolate.

Litiază veziculară – formarea și prezența calculilor doar în vezica biliară, ca regulă este însoțită de simptomatologie specifică, în primul rând accese de colică biliară.

Colecistită cronică apare ca rezultat al acceselor ușoare repetate autolimitate ale colecistitei acute, și se caracterizează prin atrofia mucoasei și fibroza pereților vezicii biliare. În majoritatea cazurilor este cauzată de iritare cronică de către calculii veziculari și deseori poate să se transforme în colecistita acută.

Colica biliară (durerea) – este semnul cel mai caracteristic al litiazii biliare, cauzat de obstrucția tranzitorie a ductului cistic sau infundibulului colecistului cu un calcul biliar. Durerea ca regulă debutează brusc, după alimentare, având durata de câteva ore.

Colecistita acută calculoasă – este inflamația acută a vezicii biliare, cauzată de inclavarea calculului biliar în infundibulul colecistului, recesul Hartmann sau ductul cistic.

CAUZE

- CAC este cauzată de un proces inflamator / infecțios nespecific, care implică pereții vezicii biliare și este asociat cu prezența calculilor biliari intraveziculari.
- Deși sunt întâlnite cazuri de colecistită acută acalculoasă, în majoritatea absolută (95%) aceasta este secundară obstrucției mecanice a ductului cistic sau infundibulului colecistului cu un calcul biliar.
- Acest obstacol duce la creșterea presiunii în vezica biliară. Producerea continuă a mucusului din epiteliu și distensia vezicii biliare rezultă în dereglările micro- și macrocirculatorii. Ulterior apare edemul seroasei, descuamarea mucoasei, congestia venoasă și limfatică, ischemia și necroza colecistului cu peritonită localizată sau difuză.
- Progresarea colecistitei acute este determinată de gradul și durata obstrucției ductului cistic de către calculul biliar. În cazul când obstrucția este parțială și de scurtă durată pacientul prezintă doar colică biliară. În cazul obstrucției complete și de lungă durată la bolnav se dezvoltă colecistita acută.
- Inflamația acută poate fi complicată de infecție bacteriană secundară, originară din căile biliare, sau pătrunsă prin intermediul sistemului portal limfatic sau venos. Cele mai frecvente microorganisme patogene sunt incluse în flora tractului gastrointestinal.
- Efectul principal în dezvoltarea CAC este de natură biochimică, iar infecția bacteriană are un rol secundar în geneza bolii. A fost identificat un număr mare de potențiali mediatori ai răspunsului inflamator, inclusiv acizii biliari, bila litogenică, sucii pancreatici, lizolecitina, fosfolipaza A și prostaglandine, care pot induce leziuni celulare și inflamație.

SIMPTOME

Manifestări tipice:

- Durere localizată în hipocondrul drept;
- Febră;
- Greață, vomă;
- Inapetență, anorexie;
- Senzație de amărăciune în gură;
- Icter.

Manifestări atipice:

- Dureri în epigastru;
- Greață, vomă;
- Inapetență, anorexie;
- Hemoragii digestive superioare;
- Hematemeză, melenă;
- Dureri în epigastru, periombilical;
- Dureri în hipocondrul stâng;
- Durere în centură;
- Frisoane, febra;
- Diaree sau constipație.

Manifestări generale:

- Febră/subfebrilitate/frisoane;
- Astenie, iritabilitate, cefalee;

- Dureri precordiale, tahicardie;
- Tahipnee;
- Dereglări psihoemoționale.

FACTORI DE RISC

Litiază biliară și colecistita cronică calculoasă este un factor important ce poate evolua spre dezvoltarea CAC. De aceea tratamentul chirurgical programat al pacienților cu litiază biliară și colecistită cronică calculoasă poate diminua considerabil rata pacienților cu CAC.

REGULI DE URMAT ÎN CAZUL CAC

- În cazul în care persoana suspectează CAC este necesar de contactat imediat serviciul AMU pentru a fi internat în spital sau de a se adresa la medicul de familie.

STILUL DE VIAȚĂ DUPĂ COLECISTECTOMIE PENTRU CAC

- În prima lună după intervenția chirurgicală din dieta pacientului se vor elimina complet carbohidrații ușor digerabili (produse de patiserie, produse fabricate din făină de grâu, zahăr, miere de albine, unele fructe, maioneza, ciocolata, băuturi acidulate), produsele picante, grase, prăjite și alimentele condimentate precum și alcoolul. Nutriția ar trebui să fie fracționată și regulată (de 4-6 ori pe zi). Noile produse sunt introduse în dietă treptat, cu permisiunea medicului. Eliminarea restricțiilor alimentare este posibilă în 30-40 de zile, în conformitate cu recomandările gastroenterologului.
- Aproximativ două luni după intervenția chirurgicală prin abord deschis (laparotomic) este necesară limitarea efortului fizic.

Anexa 2

FIȘA STANDARDIZATĂ pentru auditul medical bazat pe criterii în colecistita acută calculoasă

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU IMA			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Bărbat
		2	Femeie
4	Mediul de reședință	1	Urban
		2	Rural
		9	Nu se cunoaște
INTERNARE			
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă
		4	Spital
		5	Instituție medicală privată
9	Nu se cunoaște		
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA	
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția de chirurgie
		2	Secția de profil general
		3	Secția de terapie intensivă
		4	Alte
DIAGNOSTIC			
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă

		4	Spital	
		5	Instituție medicală privată	
13.	Investigații imagistice	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
ISTORICUL PACIENTULUI				
14.	Prezența litiazei biliare	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
15.	Prezența patologiilor asociate	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
PREGĂTIRE PREOPERATORIE				
16.	Pregătirea preoperatorie a fost efectuată în spital	1	Nu	
		2	Da	
17.	Timpul efectuării pregătirii preoperatorii	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște		
18.	INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ			
19.	Intervenția chirurgicală a fost efectuată în spital	1	Nu	
		2	Da	
20.	Data efectuării intervenției chirurgicale	ZZ/LL/AAAA		
21.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale	OO:MM		
22.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la debutul maladiei	OO:MM		
23.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la momentul internării	OO:MM		
24.	Operația efectuată în mod	Urgent		
		Urgent-amânat		
		Programat		
25.	Tipul anesteziei	Generală		
EXTERNARE ȘI TRATAMENT				
26.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)		
27.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)		
28.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)		
29.	Deces în spital	1	Nu	
		2	Din cauzele atribuite CAC	
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate	
		4	Alte cauze neatribuite CAC	
		9	Nu se cunoaște	

BIBLIOGRAFIE:

1. Abou-Saif A, Al-Kawas FH. Complications of gallstone disease: Mirizzi syndrome, cholecystocholedochal fistula, and gallstone ileus. *Am J Gastroenterol.* 2002 Feb;97(2):249-54.
2. Agresta F, Ansaloni L, Baiocchi GL, Bergamini C, Campanile FC, Carlucci M, Cocorullo G, Corradi A, Franzato B, Lupo M, Mandalà V, Mirabella A, Pernazza G, Piccoli M, Staudacher C, Vettoretto N, Zago M, Lettieri E, Levati A, Pietrini D, Scaglione M, De Masi S, De Placido G, Francucci M, Rasi M, Fingerhut A, Uranüs S, Garattini S. Laparoscopic approach to acute abdomen from the Consensus Development Conference of the Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), Associazione Chirurgi Ospedalieri Italiani (ACOI), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma (SICUT), Società Italiana di Chirurgia nell'Ospedalità Privata (SICOP), and the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2012 Aug;26(8):2134-64.
3. Amirthalingam V, Low JK, Woon W, Shelat V. Tokyo Guidelines 2013 may be too restrictive and patients with moderate and severe acute cholecystitis can be managed by early cholecystectomy too. *Surg Endosc.* 2017 Jul;31(7):2892-2900.
4. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F, Agresta F, Allegri A, Bailey I, Balogh ZJ, Bendinelli C, Biffi W, Bonavina L, Borzellino G, Brunetti F, Burlew CC, Camapanelli G, Campanile FC, Ceresoli M, Chiara O, Civil I, Coimbra R, De Moya M, Di Saverio S, Fraga GP, Gupta S, Kashuk J, Kelly MD, Koka V, Jeekel H, Latifi R,

- Leppaniemi A, Maier RV, Marzi I, Moore F, Piazzalunga D, Sakakushev B, Sartelli M, Scalea T, Stahel PF, Taviloglu K, Tugnoli G, Uraneus S, Velmahos GC, Wani I, Weber DG, Viale P, Sugrue M, Ivatury R, Kluger Y, Gurusamy KS, Moore EE. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2016 Jun 14;11:25.
5. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Strohmeyer L, Dornitz JA. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jan;71(1):1-9.
 6. Bari H, Khan MR, Shariff AH. Antibiotics in acute calculous cholecystitis – do Tokyo guidelines influence the surgeons' practices? *J Pak Med Assoc.* 2017 May;67(5):670-676.
 7. Brătucu E, Ungureanu D. Litiiza veziculară. În: Angelescu N, red. *Tratat de patologie chirurgicală. Vol. I-II.* București: Editura Medicală; 2001: 1915-1924.
 8. Campanile FC, Pisano M, Coccolini F, Catena F, Agresta F, Ansaloni L. Acute cholecystitis: WSES position statement. *World J Emerg Surg.* 2014 Nov 18;9(1):58.
 9. Cao AM, Eslick GD, Cox MR. Early laparoscopic cholecystectomy is superior to delayed acute cholecystitis: a meta-analysis of case-control studies. *Surg Endosc.* 2016 Mar; 30(3):1172-82.
 10. Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. *Br J Surg.* 2012 Feb;99(2):160-7.
 11. Ghidirim G, Guțu E. Calculous biliary disease. In: Ghidirim G, Guțu E, Rojnovăanu G. *Surgical pathology. Textbook for students and residents.* Chișinău: CEP Medicina, 2006: 111-133.
 12. Gomes CA, Junior CS, Saveiro SD, Sartelli M, Kelly MD, Gomes CC, Gomes FC, Corrêa LD, Alves CB, Guimarães SF. Acute calculous cholecystitis: Review of current best practices. *World J Gastrointest Surg.* 2017 May 27;9(5):118-126.
 13. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Strasberg S, Pitt H, Gadacz TR, de Santibanes E, Gouma DJ, Solomkin JS, Belghiti J, Neuhaus H, Büchler MW, Fan ST, Ker CG, Padbury RT, Liau KH, Hilvano SC, Belli G, Windsor JA, Dervenis C. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):78-82.
 14. Iliadi A, Bogdan V. Abdomen acut. În: Hotineanu V, red. *Chirurgie: curs selectiv.* Chișinău: CEP Medicina; 2008: 701-718.
 15. Keus F, Broeders IA, van Laarhoven CJ. Gallstone disease: Surgical aspects of symptomatic cholelithiasis and acute cholecystitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1031-51.
 16. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, Yoshida M, Mayumi T, Wada K, Miura F, Yasuda H, Yamashita Y, Nagino M, Hirota M, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Strasberg SM, Gadacz TR. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):15-26.
 17. Kortram K, van Ramshorst B, Bollen TL, Besselink MG, Gouma DJ, Karsten T, Kruyt PM, Nieuwenhuijzen GA, Kelder JC, Tromp E, Boerma D. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012 Jan 12;13:7.
 18. Koti RS(1), Davidson CJ, Davidson BR. Surgical management of acute cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2015 May;400(4):403-19.
 19. Maloman E. Chirurgia abdominală de urgență. Recomandări practice de diagnostic și tratament. Chișinău: Preprintiva; 2008.
 20. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, Fanelli R; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surg Endosc.* 2010 Oct;24(10):2368-86.
 21. Pitt HA, Ahrendt SA, Nakeeb A. Calculous biliary disease. In: Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Simeone DM, Upchurch GR, eds. *Greenfield's surgery: scientific principles and practice.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 960-982.
 22. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, Ordoñez CA, Leppaniemi A, Fraga GP, Coccolini F, Agresta F, Abbas A, Abdel Kader S, Agboola J, Amhed A, Ajibade A, Akkucuk S, Alharthi B, Anyfantakis D, Augustin G, Baiocchi G, Bala M, Barakat O, Bayrak S, Bellanova G, Beltrán MA, Bini R, Boal M, Borodach AV, Bouliaris K, Branger F, Brunelli D, Catani M, Che Jusoh A, Chichom-Mefire A, Cocorullo G, Colak E, Costa D, Costa S, Cui Y, Curca GL, Curry T, Das K, Delibegovic S, Demetrashvili Z, Di Carlo I, Drozdova N, El Zalabany T, Enani MA, Faro M, Gachabayov M, Giménez Maurel T, Gkiokas G, Gomes CA, Gonsaga RA, Guercioni G, Guner A, Gupta S, Gutierrez S, Hutan M, Ioannidis O, Isik A, Izawa Y, Jain SA, Jokubauskas M, Karamarkovic A, Kauhanen S, Kaushik R, Kenig J, Khokha V, Kim JI, Kong V, Koshy R, Krasniqi A, Kshirsagar A, Kuliesius Z, Lasithiotakis K, Leão P, Lee JG, Leon M, Lizarazu Pérez A, Lohsiriwat V, López-Tomassetti Fernandez E, Losteridis E, Mn R, Major P, Marinis A, Marrelli D, Martinez-Perez A, Marwah S, McFarlane M, Melo RB, Mesina C, Michalopoulos N, Moldovanu R, Mouaqit O, Munyika A, Negoï I, Nikolopoulos I, Nita GE, Olaoye I, Omari A, Ossa PR, Ozkan Z, Padmakumar R, Pata F, Pereira Junior GA, Pereira J, Pintar T, Pougouras K, Prabhu V, Rauseri S, Rems M, Rios-Cruz D, Sakakushev B, Sánchez de Molina ML, Seretis C, Shelat V, Simões RL, Sinibaldi G, Skrovina M, Smirnov D, Spyropoulos C, Tepp J, Tezcaner T, Tolonen M, Torba M, Ulrych J, Uzunoglu MY, van Dellen D, van Ramshorst GH, Vasquez G, Venara A, Vereczkei A, Vettoretto N, Vlad N, Yadav SK, Yilmaz TU, Yuan KC, Zachariah SK, Zida M, Zilinskas J, Ansaloni L. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* 2015 Dec 16;10:61.
 23. Silen W. *Cope's early diagnosis of the acute abdomen.* 17th ed. New York: Oxford University Press; 1987: 128-152.
 24. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan 15;50(2):133-64.
 25. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012 Apr;6(2):172-87.
 26. Sucandy I, Tellagorry J, Kolff JW. Minimally invasive surgical management of acute cholecystitis during pregnancy: what are the recommendations? *Am Surg.* 2013 Jul;79(7):E251-2.
 27. Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Nagino M, Mayumi T, Yoshida M, Miura F, Tanaka A, Yamashita Y, Hirota M, Hirata K, Yasuda H, Kimura Y, Neuhaus H, Strasberg S, Pitt H, Belghiti J, Belli G, Windsor JA, Chen MF, Kim SW, Dervenis C. Techniques of biliary drainage for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):46-51.
 28. Videhult P, Sandblom G, Rudberg C, Rasmussen IC. Are liver function tests, pancreatitis and cholecystitis predictors of common bile duct stones? Results of a prospective, population-based, cohort study of 1171 patients undergoing cholecystectomy. *HPB (Oxford).* 2011 Aug;13(8):519-27.
 29. Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirota M, Miura F, Mayumi T, Yoshida M, Strasberg S, Pitt HA, de Santibanes E, Belghiti J, Büchler MW, Gouma DJ, Fan ST, Hilvano SC, Lau JW, Kim SW, Belli G, Windsor JA, Liau KH, Sachakul V. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):91-7.
 30. Yusoff IF, Barkun JS, Barkun AN. Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003 Dec;32(4):1145-68.
 31. Zhu B, Zhang Z, Wang Y, Gong K, Lu Y, Zhang N. Comparison of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis within and beyond 72 h of symptom onset during emergency admissions. *World J Surg.* 2012 Nov;36(11):2654-8.

JUBILEU**PROFESORUL NICOLAE GLADUN
LA 75 DE ANI**

Comunitatea chirurgicală și academică a Republicii Moldova a sărbătorit la 16 mai 2020 aniversarea Profesorului Nicolae Gladun, savantul care, de o viață, slujește chirurgia cu devotament, pasiune și dăruire exemplară, el fiind cel care a adăugat tradiții noi, valori intrate în istoria științei chirurgicale și nemijlocit legate de numele Domniei sale.

Cu o deosebită generozitate dăruind din știința de carte și experiența sa celorlalți din jur, savantul și chirurgul Nicolae Gladun a construit o școală demnă de toată considerația și a educat generații de chirurși, mulți din ei ajunși, la rândul lor, specialiști cu renume. În același timp, Dumnealui nu încetează să-i minuneze pe cei din jur cu simplitatea și inteligența sa, având o disponibilitate de comunicare cum rar se întâlnește la oameni de asemenea nivel.

Renumitul chirurg, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Nicolae Gladun s-a născut la 16 mai 1945, în satul Drepcăuți, raionul Briceni, într-o familie de învățători, de la care avea să moștenească setea de carte, caracterul puternic, precum și dorința de muncă și perseverența.

Și-a început studiile la gimnaziul din satul Drepcăuți, raionul Briceni, apoi a urmat studiile la Școala de cultură generală nr. 2 din Lipcani, pe care a absolvit-o în 1963. În același an, după susținerea cu succes a examenelor de concurs, a fost înmatriculat la Facultatea de Medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Pe parcursul anilor 1963-1969, Nicolae Gladun studiază cu multă sârguință, evidențiindu-se ca un adevărat lider în viața studențească, la facultate și institut. Urmează internatura în domeniul Chirurgie în cadrul Clinicii de Chirurgie a Spitalului Clinic Republican, or. Chișinău. Activitatea practică medicală, conform repartizării, o începe la Spitalul Raional Orhei în calitate de medic chirurg (1970). Lucrează cu abnegație și dăruire de sine, meritând pe bune stima pacienților și colegilor săi. În 1972, la recomandarea Ministerului Sănătății, este transferat la Spitalul Clinic Republican în calitate de medic chirurg în secția Chirurgie toracică. Capacitatea de a avansa și de a reuși în tot ce face, l-a încurajat să treacă cu insistență și tenacitate prin multe încercări.

În 1972 efectuează o specializare în domeniul chirurgiei toracice la Institutul de Perfecționare a Medicilor din Kiev sub egida profesoarei Avilova Olga Matveevna. Dl Nicolae Gladun devine "fenomen" în chirurgie, cu un dar deosebit de a inventa și improviza în situațiile dificile din chirurgie. În 1974 devine șef secție de Chirurgie toracică a Spitalului Clinic Republican. Buna reputație, cunoștințele temeinice în domeniul profesional și calitățile morale excepționale l-au ajutat să-și îndeplinească cu dăruire obligațiunile în activitatea sa curativă și managerială. Anume prin prestația sa deosebită în domeniul chirurgiei toracice, meșteșugul acesta a fost ridicat la nivel de artă, fiind efectuate, cu succes, operații plastice pe trahee, bronhii și esofag, iar colaboratorii secției erau în postura de discipoli într-o școală chirurgicală, în care manopera unică și studiul științific sunt condiții indispensabile.

Numai de colaboratorii secției Chirurgie toracică au fost susținute trei teze de doctor habilitat și patru teze de doctor în medicină, iar Departamentul de Chirurgie Toracică a perpetuat și progresat, aici fiind tratați, la nivel contemporan, destrucțiunile pulmonare acute și cronice, echinococoză, traumatismele toracice severe și malformațiile traheo-bronșice congenitale. Pacienții cei mai gravi, cu cancer pulmonar și esofagian, necesitând procedee plastice moderne, care nu sunt efectuate în alte colective chirurgicale, sunt operați cu succes de maestrul Nicolae Gladun.

În 1993, omagiatul a fost angajat în calitate de asistent la Catedra de Chirurgie, Facultatea de Perfecționare a Medicilor a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și, astfel, și-a început activitatea pedagogică. Muncind zi de zi, a contribuit la instruirea multor generații de studenți, rezidenți, medici-cursanți, care își amintesc cu căldură de atitudinea pe care o avea față de discipolii săi. În 1994, îndrumat de profesorul Constantin Țibîrnă, susține teza de doctor în medicină cu tema „Tactica tratamentului chirurgical în procesele gangrenoase pulmonare”. Spiritul enciclopedic și dorința arzătoare de a efectua noi cercetări științifice l-au determinat pe dl Nicolae Gladun să acumuleze material pentru teza de doctor habilitat în științe medicale la tema „Electiunea procedeelelor chirurgicale, materialelor grefale și tehnicilor operatorii în plastiile de esofag”, pe care, în 2006, a susținut-o cu succes, sub egida academicianului Gheorghe Ghidirim. Profesorul Nicolae Gladun este autor și coautor al peste 250 de publicații științifice, inclusiv o monografie, multiple inovații și invenții. A elaborat programe de instruire postuniversitară a medicilor-chirurgi. Sub îndrumarea domniei sale au fost pregătite și susținute 7 teze de doctor în științe medicale. Actualmente este conducătorul a doi doctoranzi și consultant la pregătirea unei teze de doctor habilitat. Fiind mereu un cercetător și inovator, a efectuat numeroase stagii în țară și străinătate: Virginia de Est (SUA), București, Craiova, Timișoara (România), Sankt-Petersburg, Moscova (Rusia), Kiev (Ucraina). Rezultatele cercetărilor științifice au fost raportate de multiple ori în cadrul congreselor Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi”, congreselor naționale de Chirurgie din România, Ucraina, Rusia și Austria.

Îl deosebesc profesionalismul, spiritul înalt al responsabilității, dorința de a contribui din plin la eficientizarea procesului de instruire universitară și postuniversitară la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. În această calitate, s-a dovedit a fi un reprezentant de referință al sistemului de instruire în medicină, fapt confirmat prin conferirea titlului științifico-didactic de profesor universitar. Întreaga comunitate universitară îi poartă respect pentru ceea ce a izbutit să realizeze cu generozitate și mult suflet în calitate de șef Catedră de Chirurgie FECMF a USMF “Nicolae Testemițanu” (1998-2016).

A fost Președinte al Congresului al XI-lea al Chirurgilor din Moldova (2011); Președinte al Asociației Chirurgicale din Republica Moldova „Nicolae Anestiadi” (2011-2015); membru al Comisiei de atestare a chirurgilor; membru al comisiei în probleme de profil chirurgical. Activitatea dlui profesor Nicolae Gladun este apreciată cu ordinul „Insigna de onoare”.

Domnia sa este o personalitate în lumea medicală de o înaltă valoare și ținută științifică, didactică și practică, care și-a dăruit sufletul profesiei din care a făcut o reală pasiune, vocație de-o viață, pe care o slujește cu credință și devotament. Dl profesor Nicolae Gladun este un Om de omenie, onest, principial și iubitor de adevăr, sensibil la nedreptăți, sociabil și deschis, face parte din pleiada de savanți, pe care îi caracterizează profesionalismul, responsabilitatea, înalte calități morale și civice.

Dle profesor, Vă felicităm din suflet cu ocazia frumoasei aniversării de 75 de ani, pe care i-ați petrecut cu ardoare și tenacitate, întru călăuzirea urmașilor care pășesc cu siguranță, îndrumați cu har pe calea Dumneavoastră, cale dificilă, dar nobilă, luminată de căldura inimii și a speranțelor de viitor.

Întreaga comunitate chirurgicală îi dorește Dlui profesor Nicolae Gladun multă sănătate, fericire, prosperitate și realizări frumoase în continuare, precum și o profundă recunoștință din partea discipolilor. La mulți ani!

Colegiul de redacție al Revistei
Arta Medica

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. În prezent, *Arta Medica* publică cercetări originale și articole de recenzie, depuse independent, studii și cazuri clinice, cursuri, rapoarte scurte și corespondență, precum și lucrări oficiale și editoriale, în domeniile medicinei și sănătății, în limbile Engleză, Română și Rusă.

2. Manuscrisul trebuie trimis electronic, prin înregistrare pe pagina web oficială a revistei *Arta Medica* (<https://artamedica.md/>) de către autorul corespondent, completând Formularul pentru Declarația de autor (Authorship Statement Form) și Acordul de licență (License Agreement). Autorii sunt rugați să viziteze site-ul nostru web <https://artamedica.md/> și să respecte cu strictețe instrucțiunile în Etica de publicație și declarația de malpraxis (Publication Ethics and Malpractice Statement).

3. Toate lucrările trebuie executate după cum urmează:

- a. **Manuscrisele** ar trebui să fie tipărite în format A4, cu 1,5 distanță între rânduri, cu marginile paginii de 2,0 cm, formatul caracterelor 12 Times New Roman, în format OpenOffice, Microsoft Word sau fișier în format RTF.
- b. **Articolul original** (prezintă descoperiri științifice noi și originale, explică metodologia de cercetare și furnizează studii) trebuie să aibă mai puțin de 16 pagini și ar trebui să includă Introducere, Material și metode, Rezultate, Discuții, Concluzii și să fie urmată de nu mai mult de 40 de referințe.
- c. **Articolul de reviu literar** (oferă o imagine de ansamblu a unui domeniu sau subiect, efectuează sinteza cercetărilor anterioare) nu trebuie să depășească 25 de pagini și să conțină nu mai mult de 100 de referințe.
- d. **Pagina de titlu** ar trebui să includă numele și familia tuturor autorilor, titlurile lor academice, numele departamentului și instituției de unde a provenit lucrarea, numărul de telefon și adresa de e-mail a autorului corespunzător.
- e. **Rezumatul** trebuie să fie scris pe pagina de titlu și limitat de la 220 - 240 de cuvinte. Rezumatul articolului original ar trebui să includă 4 părți: Introducere, Material și metode, Rezultate, Concluzii. Rezumatul unui reviu literar ar trebui să includă două părți: Introducere și Concluzii. Rezumatul ar trebui să se termine cu 3 - 6 cuvinte cheie.
- f. **Tabelele și figurile** trebuie să fie tapate, numerotate consecutiv și urmate de un text explicativ. Figurile care trebuie să evidențieze o comparație sau detalii sunt publicate în culori.
- g. **Referințele** trebuie să fie listate în ordinea apariției lor în text, iar numerele corespunzătoare trebuie să fie introduse în text, între paranteze pătrate, în locuri corespunzătoare. Lista de referințe trebuie să conțină mai mult de 50% articole în Scopus sau WoS, mai mult de 80% - cu DOI și nu mai mult de 30% din monografii sau rezumate ale conferințelor. Referințele trebuie să respecte formatul general prezentat în Cerințele uniforme pentru manuscrisele depuse la *Jurnalele Biomedicale*, elaborate de *Comitetul Internațional al Editorilor de Reviste Medicale* (www.icmje.org), capitolul IV.A.3.g. Pentru informații suplimentare despre formularea corectă a referințelor, accesați următorul link: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
Referințele în grafie chirilică trebuie traduse în limba latină folosind *American Library Association* și *Tabelele de Romanizare ale Bibliotecii Congresului*, după cum urmează: A = A, Б = B, В = V, Г = G, Д = D, Е = E, Ё = E, Ж = ZH, З = Z, И = I, Ы = I, К = K, Л = L, М = M, Н = N, О = O, П = P, Р = R, С = S, Т = T, У = U, Ф = F, Х = KH, Ц = TS, Ч = CH, Ш = SH, Щ = SHCH, Ъ = ,, Ь = Y, Ь = ', Э = E, Ю = IU, Я = IA. Imediat după transliterare, ar trebui să urmeze traducerea titlului în engleză în paranteze pătrate. De exemplu: Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. și dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми забоя. Хирургия. 2012; 7: 18-26. [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (În Russ.)]

4. Fotografiile, desenele vor fi de o calitate bună și foarte bună, fiind scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF.

5. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

6. Pentru informații suplimentare accesați site-ul revistei <https://artamedica.md/> sau contactați redacția revistei la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 și prin e-mail: info@artamedica.md