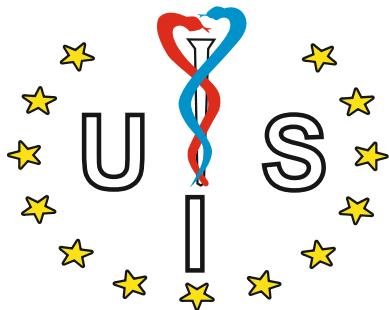


ISSN 1821-0872



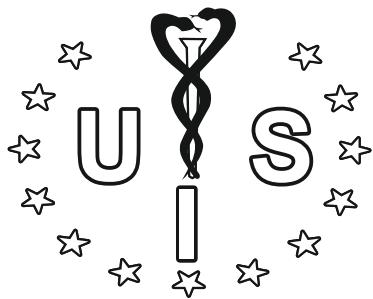
INTERNIST

NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE

SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE

VOLUME 7, MAJ 2015, BROJ 1

ISSN 1821-0872



INTERNIST

NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE

SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE

VOLUME 7, MAJ 2015, BROJ 1

Naučni časopis
Udruženja internista Srbije

INTERNIST

Predsednik izdavačkog saveta:
Branko Lović - Predsednik
Udruženja internista Srbije

Glavni urednik:
Aleksandar Nagorni

Zamenik glavnog urednika:
Dragan Lović

Scientific Jurnal of
Serbian Association of internal medicine

INTERNIST

President of editorial council
Branko Lović
President of the Serbian Association of internal medicine

Editor in Chief:
Aleksandar Nagorni

Assistant Editor in Chief:
Dragan Lović

IZDAVAČKI SAVET / EDITORIAL COUNCIL

Aleksandra ARANĐELOVIĆ
Milika AŠANIN
Branko BELESLIN
Mirjana BOGIĆ
Branka BONAĆI-NIKOLIĆ
Mirko BULAJIĆ
Dušica ČELEKETIĆ
Dragomir DAMJANOV
Nemanja DAMJANOV
Ana ĐORĐEVIĆ-DIKIĆ
Aleksandra DUDVARSKI-ILIĆ
Jan Wiliam ELTE (Netherland)
Višeslav HADŽITANOVIĆ
Harry Van HULSTEIJN (Netherland)
Nenad JOKSIMOVIĆ (FYR Macedonia)
Dragana JOVANOVIĆ
Valentin KOKORIN (Russian Federation)
Goran KORAČEVIĆ
Anna KOTULSKA (Poland)
Mirjana KROTIN
Miodrag KRSTIĆ
Eugene Joseph KUCHARZ (Poland)
Katarina LALIĆ
Nebojša LALIĆ
Zorica LAZIĆ
Anatoly MARTYNOV (Russian Federation)
Goran MILAŠINOVIĆ
Branislava MILENKOVIĆ
Tomica MILOSAVLJEVIĆ

Marija MITIĆ-MILIKIĆ
Radomir NAUMOVIĆ
Ljudmila NAGORNI-OBRADOVIĆ
Milan NEDELJKOVIĆ
Ivana NEDELJKOVIĆ
Miodrag OSTOJIĆ
Tatjana PEJČIĆ
Radmila PETROVIĆ
Vesna BOŠNJAK-PETROVIĆ
Nada PILIPOVIĆ
Andreas PITTARAS (Greece)
Milica PROSTRAN
Nebojša RADOVANOVIC
Sanvila RAŠKOVIĆ
Andrey SPASSKIY (Russian Federation)
Ivana STANKOVIĆ
Aleksandra STANKOVIĆ
Vesna STOJANOV
Siniša STOJKOVIĆ
Petar SVORCAN
Vesna ŠKODRIĆ-TRIFUNOVIĆ
Davor ŠTIMAC (Croatia)
Ivan TASIĆ
Vesna TOMIĆ-SPIRIĆ
Stevan TRBOJEVIĆ (Bosnia and Herzegovina)
Violeta VUČINIĆ -MIHAJLOVIĆ
Miodrag VUKČEVIĆ
Vladan VUKČEVIĆ
Danijela ZAMAKLAR

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Dušan BASTAĆ
Živoslava BRANKOVIĆ
Zorica CVETKOVIĆ
Nenad CRNČEVIĆ
Vladimir ČOLIĆ
Dragan DJORDJEVIĆ
Dimitrije JANKOVIĆ
Tanja JOZIĆ
Aleksandra MILOŠEVIĆ
Predrag MITROVIĆ
Viktor STOIČKOV
Vladan PETROVIĆ
Snežana RALJEVIĆ
Dragan VASIĆ
Marija ZDRAVKOVIĆ
Radmila ŽIVKOVIĆ

Vlasnik i izdavač:
Udruženje internista Srbije
Niš, Jovana Ristića 20-2
www.uis.org.rs

Published by
Serbian Association of internal medicine
Niš, Jovana Ristića 20-2, Serbia
www.uis.org.rs



B. N. Stamenković

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet,
Klinika za reumatologiju,
Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja

Rad poslat: oktobar 2014.
Revizija uradena: decembar 2014.
Rad prihvaćen: januar 2015.

Revijalni rad
Internist 2015; 7 (1) 319-323

REITEROVA BOLEST (REAKTIVNI ARTRITIS)

REITER DISEASE (REACTIVE ARTHRITIS)

ABSTRACT

Reiter disease/ Reactive arthritis (RD/ReA) follows an acute urogenital (Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealiticum), or enteral infection (Salmonella, Shigella, Yersinia, Campilbacter) in genetically predisposed persons. HLA B27 antigen is a marker for disease susceptibility, but probably another gen is responsible for the occurrence of the disease. Musculoskeletal features of RD/ReA develop one to four weeks following an acute infection. Arthritis is the most significant manifestation, it may progress to chronic arthritis, with oligoarticular or, less frequently, mono or polyarticular distribution. Enthesopathies are frequent, on the plantar or posterior aspect of the calcanei as well as unilateral or bilateral dactylitis of the feet. Inflammatory low back pain occurs approximately in 50% of patients, frequently with radiological signs of uni or bilateral sacroiliitis. Extra articular manifestations occur in some patients. These include eye involvement, genitourinary tract symptoms, oral mucosal ulcer, cutaneous manifestation (keratoderma blennoragica, circinate balanitis) and cardiovascular system involvement. The management of RD/ReA is the same as other inflammatory rheumatic disorders: education, general measures, medical therapy (NSAIDs, Glucocorticoids systematically or locally, Methotrexate, Sulfasalazine). Treatment with tumor necrosis factor (TNF) blocker may be used in the rare patients who are resistant to NSAIDs and non biologic DMARD therapy. The triggering infection, if present, could be treated with antibiotics, with no influence on the arthritis.

Key words : Reiter disease, Reactive arthritis, infections

Reaktivni artritis (ReA) se definiše kao artritis koji nastaje posle infekcije, mada se infektivni mikroorganizmi ne nalaze u zglobu. ReA predstavlja formu spondiloartritisa (SpA).

Naziv Reiterova bolest (RB) – Reaktivni artritis (ReA) uveden je 1969. godine. Odnosi se na artritis koji ima sledeće odlike: prethodi mu infekcija poznate prirode, između početka infekcije i početka artritisa postoji latentni period koji iznosi najčešće 7 do 20 dana; uzročnik prethodne infekcije se ne nalazi u zglobu; antibiotici, efikasni u lečenju prethodne infekcije, ne deluju na artritis. Reumatska groznica i RB su navedeni kao tipični primeri reaktivnog artritisa (1). Iako se više od 40 godina RB shvata kao reaktivni artritis i poslednjih godina je naziv „ReA“ prihvaćen kao sinonim za RB, više od 40 godina prisutni su dokazi da je RB infekcijski artritis, odnosno, da se u sinovijskoj tečnosti ili sinovijskom tkivu nalaze živi mikroorganizmi ili njihovi antigeni delovi, što se pre svega odnosi na hlamidiju.

Originalna definicija ReA ne može tačno da ukaže na mikroorganizme koji su bili prihvaćeni kao uzročnici ReA i 1999. godine na panelu

eksperata determinisana je lista gastrointestinalnih ili urogenitalnih mikroorganizama koji bi mogli biti uzročnici ReA (2) i to su: Chlamydia trachomatis, Yersinia, Salmonella, Shigella i Campylobacter, Escherichia coli, Clostridium difficile i Chlamydia pneumoniae. Kasnije su predloženi drugi patogeni mikroorganizmi u svrhu dijagnostike i terapije ReA (7). Međutim, ni jedan od novih dijagnostičkih i terapijskih postupaka ili alternativnih naziva nije bio adekvano validiran. Dakle, definicija ReA još uvek evoluirala. Identifikovane su dve glavne kliničke karakteristike za ReA i one podrazumevaju postojanje intervala od nekoliko dana do nekoliko nedelja između početne infekcije i artritisa, kao i prisustvo tipičnog mono ili oligoartikularnog artritisa, često na donjim ekstremitetima. ReA prelazi u hroničan oblik ukoliko artritis traje duže od šest meseci. Naziv ReA nekad se koristi za kliničku trijadu postinfektivnog artritisa koju čine artritis, uretritis i konjunktivitis, a koja formalno nosi naziv RB. Ovi bolesnici, ipak, predstavljaju samo subset bolesnika sa ReA (9).

Za bolesnike za koje se smatra da imaju ReA, a koji svojim karakteristikama inicijalno ili

kasnije ispune Assessment of Spondylo-Arthritis International Society (ASAS) kriterijume za aksijalni ili periferi spondiloartritis (SpA), smatralo se da imaju formu SpA kojoj prethodi epizoda genitalne ili gastrointestinalne infekcije. Ova forma uključena je u ASAS kriterijume i može da podrži dijagnozu periferne SpA i da uključi bolesnike sa ReA u tu grupu.

Od predloženih brojnih **dijagnostičkih kriterijuma** za RB za praktične svrhe najpogodniji su posturetritisni ili postenterokolitisni artritis.

ReA nije česta bolest, javlja se kod mladih odraslih osoba oba pola. Do danas nema mnogo podataka o prevalenci i godišnjoj incidenci. Među bolesnicima sa SpA koje vide, ReA nije česta bolest, javlja se sporadično. Incidencu iznosi 0.6 do 27 na 100.000 osoba (3,4). 0-21% bolesnika razvije ReA posle infekcije mikroorganizmima koji su uzročnici bolesti. Incidencu i prevalencu ReA zavisi od geografskog regiona. Uopšte, medju patogenim mikroorganizmima najčešća je hlamidija i 4-8% bolesnika sa infekcijom hlamidijom razvije artritis (10).

Bolesnici sa RB imaju tipičnu **kliničku sliku** asimetričnog oligoartritisa, najčešće do 4 nedelje posle inicijalne infekcije (2,7,8). Prema konzensusu eksperata interval izmedju inicijalne infekcije i pojave artritisa kreće se od nekoliko dana do nekoliko nedelja (2,8). Kod najmanje polovine pacijenata artritis se povlači za šest meseci, dok kod većine obolelih dolazi do povlačenja simptoma unutar jedne godine. Tipične kliničke manifestacije ReA uključuju: simptome crevne ili genitourinarne infekcije, promene na lokomotornom aparatu i ekstrartikularne znake i simptome.

Karateristični simptomi i znaci genitourinarne i enterogene infekcije, koji mogu dovesti do RB su dijareja i uretritis. Bolesnici sa artritisom koji je nastao posle enterogene infekcije, mogu razviti aseptični uretritis. U nekim bolesnika sa infektivnim uretritisom, posebno hlamidijom, infekcija može biti asimptomatska i ona se identificuje u slučaju sumnje na ReA. Među enterogenim bakterijama koje dovođe do ReA najčešće su: salmonela, šigela (šigela fleksneri, šigela dizenterije), šigela sonei, jersinija (yersinia enterocolitica 0:3 i 0:9), kampilobakter, klostridium difficile. Najčešći genitalni patogen za ReA je hlamidija trachomatis, a ređe se sreću drugi uzročnici kao što je hlamidija pneumonije, ureaplastma urealitikum, mikoplazma genitalium, ešerihija koli.

Promene na lokomotornom sistemu podrazumevaju artritis i entezitis.

Artritis ima tipičnu kliničku sliku sa akutnim početkom - asimetričnim oligoartritisom, koji često zahvata donje ekstremitete, mada 50% bolesnika ima artritis na gornjim ekstremitetima, a neki

imaju poliartritis malih zglobova (8). Ređe se javlja aksijalni artritis na bilo kom nivou kičme i na sakroiličnim zglobovima. Kod manjeg broja bolesnika artritis traje duže od šest meseci, kada prelaze u hronični oblik ReA.

Entezitis ili entezopatija sinonim su za inflamaciju oko enteze, koja se može javiti u bolesnika sa ReA i drugim vrstama SpA. Najčešći karakteristični znak entezitisa je otok pete. Česta mesta entezitisa na peti su insercije Ahilove tetine i plantarne fascije na kalkaneusu. Klinički sliku karakteriše bol, otok i lokalna osjetljivost. Učestalost entezitisa u bolesnika sa ReA se kreće 20 do 90% (7,8,11).

Kod jednog broja bolesnika prisutan je daktilitis, „sausage digits“ („kobasičasti prsti“) (8). Učestalost **daktilitisa** u ReA nije poznata ali je po iskustvu brojnih autora (8,17) manja nego u psorijatičnom artritisu – PsA; najčešći je na prstima stopala i to na drugom, trećem i/ili četvrtom, obično jednostrano (8).

Ekstraartikulatno zahvatanje u RB je udruženo sa različitim manifestacijama koje mogu biti prisutne u akutnoj i hroničnoj fazi bolesti (4, 8). Relativna učestalost svake od ovih manifestacija nije saopštена. Prema jednoj evropskoj studiji u 186 bolesnika učestalost zahvatana očiju i kože je bilo približno u 20 i 15% (17).

Laboratorijski nalazi u RB /ReA nisu specifični, već su pokazatelj težine i obima zapaljenjskog procesa. Nekoliko tipova nalaza koji mogu biti prisutni uključuju: serološku i druge dokaze prethodne ili prateće infekcije; povećanje reaktanata akutne faze; pozitivni test za humani leukocitni antigen HLA-B27; inflamatorni sinovitis. Posebnim ispitivanjima se dokazuje priroda uvodne infekcije, odnosno njen uzročnik, naročito kada nije bilo kliničkih znakova urogenitalne ili intestinalne infekcije (asimptomatski, subklinički oblici). Pregledom mokraće, brisa uretre ili cerviksa može se utvrditi prisustvo hlamidije, ureaplastme ili mikoplazme, a koprolkturom (u početku bolesti) izazivač akutnog gastroenterokolitisa, dok se serološkim pregledima (u kasnijoj fazi bolesti) mogu otkriti antitela na uzročnike prethodne crevne infekcije (šigele, salmonele, jersinije, kampilobakter).

Reaktanti akutne faze (RAF) kao što su sedimentacija eritrocita ili C-reaktivni protein mogu biti povećani u zavisnosti od stepena sistemskog zahvatana i od aktivnosti bolesti. U nekim bolesnika mogu biti normalni. Povećanje RAF utvrđeno je u više od polovine bolesnika sa RB (ReA). Kod nekih bolesnika sreće se periferna leukocitoza sa povećanjem broja granulocita. Nalaz u mokraći zavisi od vrste bolesti: u urogenitalnom obliku može se u sedimentu naći veći broj leukocita (nekada postoji

sterilna piurija) ili eritrocita, obično kao znak circinatnog balanitisa ili cistitisa. U sekretu uretre može se naći gonokokus.

Antigen HLA-B27 se nalazi kod 70-90% bolesnika sa RB (ReA), kod bolesnika sa epidemijskim (enteropatijskim) oblikom i ređe. Nalaz B27 antiga može koristiti u dijagnozi nepotpunih i monosimptomskih oblika bolesti. B27 negativni bolesnici neće imati teži oblik bolesti (sakroiliitis, hronični artritis, spondilitis) i verovatno neće dobiti akutni uveitis. Od RB (ReA) oboli samo oko 20% B27 pozitivnih osoba koje dobiju akutni uretritis ili akutni enterokolitis. Nasledna pojava bolesti se javlja kod B27 pozitivnih srodnika, češće u enteropatijskom obliku. HLA-B27 antigen je genetski marker za pojavu bolesti; verovatno postoji poseban gen za RB (ReA) koji je u bliskom odnosu sa B27 antigenom (5,8,17).

Nalazi u **sinovijskoj tečnosti** su nespecifični sa karakteristikama inflamatornog artritisa sa većim brojem leukocita, predominantno neutrofila. Broj leukocita je obično između 2.000-64.000/mm³.

Pri utvrđivanju **dijagnoze RB (ReA)** na radiografijama ne postoji specifičan nalaz. Promene su obično vezane za zglobni otok i inflamatorni artritis. Bolesnici sa bolom u peti mogu imati kalkanealni trn; ovaj nalaz je, ipak, nespecifičan i može se videti u drugim artritisima i kod asimptomatskih osoba. U bolesnika sa hroničnom bolešću na radiografijama su prisutne erozivno-destruktivne promene u metatarzofalangnim zglobovima (jednostrano ili asimetrično), obostrani sakroilični artritis (više od 90%), atipični spondilitis (60%) (8). U hroničnoj bolesti metodama slikanja kao što je ultrasonografija, scintigrafija ili slikanje magnetnom rezonancijom (MRI) mogu se otkriti promene konzistentne sa perifernim sinovitisom, entezitisom ili sakroiliitisom (17).

RB (ReA) je klinička dijagnoza. Ne postoji ni jedan dijagnostički test – niti validni dijagnostički kriterijum. Dijagnoza može biti postavljena u bolesnika sa: karakterističnim nalazom na lokomotornom sistemu, koji uključuje oligoartritis perifernih zglobova, najčešće asimetrično na donjim ekstremitetima, entezitis, daktilitis, ili inflamatorni bol u ledjima; dokazom prethodne ekstraartikularne infekcije (prisustvo uretritisa ili dijareje). U slučaju jasnog ili suspektnog „silent“ uretritisa, obično može da se identificuje hlamidija specijalnim tehnikama. Kulture stolice se obično ne rade u bolesnika kod kojih je inicijalna epizoda dijareje prestala; nedostatak dokaza je vezan za drugi uzrok oligoartritisa, monoartritisa ili entezitisa, jer se slični nalazi mogu javiti u bolesnika sa drugim reumatskim bolestima kao što je septički artritis, druge forme SpA, kristalni artritis, druge forme inflamatornog poliartritisa- RA,

SLE, poststreptokokni artritis ili Lyme artritis.

U nedostatku definitivnih **dijagnostičkih** testova za RB (ReA) (12) koriste se **sledeći kriterijumi**: u bolesnika sa novim početkom artritisa koji je asimetričan mono ili oligoartikularan, pretežno na donjim ekstremitetima i u kojih su isključene druge dijagnoze verovatnoća za RB (ReA) je 40%; u bolesnika sa tipičnom prezentacijom artritisa kod koga su druge reumatske bolesti isključene, uz simptomatski enteritis sa pozitivnom kulturom u stolici na bakterije, dijagnoza RB (ReA) se postavlja sa velikom verovatnoćom; u bolesnika sa tipičnom prezentacijom artritisa, u kojih su druge dijagnoze isključene, uz dokazanu simptomatsku inicijalnu infekciju hlamidijom trahomatis verovatnoca za RB (ReA) je velika, 90%. U bolesnika bez simptoma infekcije hlamidijom trahomatis, ako je ona detektovana u urinu, verovatnoća za dijagnozu RB (ReA) je 60%.

Dijagnostička vrednost inflamatornog bola u kičmi i ekstraartikularnih nalaza, uključujući konjuktivitis, balanitis i keratodermu blenoragiku, nije evaluirana sistematski u dugotrajnim studijama (17).

Radi **potvrde dijagnoze** kod bolesnika suspektnih na RB (ReA) u većine bolesnika treba uraditi sledeće: u **istoriji bolesti** treba razlikovati manifestacije na lokomotornom aparatu karakteristične za RB (ReA) od onih u drugim bolestima i utvrditi simptome koji ukazuju na prethodnu ili konkomitantnu infekciju, naročito dijareju ili uretritis. **Fizički pregled** podrazumeva detaljan pregled zglobova i enteza kičmenog stuba; **standardnom radiografijom** zahvaćenih zglobova i enteza uključiti druge uzroke bola. U zavisnosti od istorije bolesti i fizičkog nalaza rade se sledeća ispitivanja: u bolesnika sa efuzijom u zglobu može se uraditi **artrocenteza i ispitivanje sinovijske tečnosti**, uključujući ukupan broj leukocita, diferencijalnu L. formulu, tražiti kristale i bakterije bojenjem po Gramu u kulturi radi isključenja septičkog artritisa. PCR tehnika za dokaz mikroorganizama u sinovijalnoj tečnosti ili tkivu ne koristi se u rutinskoj kliničkoj evaluaciji i lečenju ReA; u bolesnika sa aktivnom dijarejom potrebno je uraditi **kulture stolica** na salmonelu, šigelu, kampilobakter i jersiniju. Serološki testovi za mikroorganizme iz creva nisu indikovane zbog nespecifičnosti (12); u bolesnika sa sumnjom na infekciju hlamidijom trahomatis i u bolesnika bez gastrointestinalne i genitourinarne simptomatologije treba uzeti **uzorak prve porcije urina ili vaginalni bris** radi testiranja na hlamidiju specijalnim tehnikama, **rutinske laboratorijske testove**, krvnu sliku, leukocitarnu formulu, RAF, probe za bubreg i jetru i analizu urina; uraditi **testiranje na HLA-B27** jer pozitivni test može

povećati verovatnoću za RB (ReA) i uopšte prisustvo drugih SpA; **serološka testiranja** (RF, ACPA) u bolesnika sa poliartritisom treba uraditi radi isključenja RA.

Akutni inflamatorni mono ili oligo artritis može se javiti u različitim poremećajima, te je vrlo važno u diferencijalnoj dijagnozi RB (ReA) isključiti: kristalni artritis koji se dijagnostikuje identifikacijom kristala natrijum urata ili kalcijum pirofosfata u sinovijskoj tečnosti; septički artritis ili Lyme bolest koja može da se dokaže u zglobojnoj tečnosti ispitivanjem kulture i serološkim testiranjem bolesnika koji su bili u endemskim područjima; različite sistemske poremećaje koji zahvataju gastrointestinalni trakt gde neki infektivni poremećaji mogu dovesti do dijareje i artritisa nalaz koji može da pobudi sumnju na RB (ReA); enterovirusne infekcije udružene sa artritisom mogu predstavljati nespecifičnu inflamatornu bolest zglobova, mada artritis nije česta manifestacija enterovirusne infekcije. U ovakvim slučajevima drugi simptomi upućuju na virusnu etiologiju artritisa, kao što su kožne promene, povišena temperatura, mijalgija, a mogu biti zahvaćeni i veliki i mali zglobovi, pleuritični bol, miokarditis. Dijareju i artritis mogu imati bolesnici sa inflamatornom bolešću creva (ulcerativni kolitis, Crohnova bolest, Behcetova bolest, Celiakija, Whipple bolest, parazitarne infekcije) koja ima specifične karakteristike – mogu da se diferenciraju hroničnim poremećajima gastrointestinalnog sistema, fizičkim pregledom, serologijom, biopsijom ili kulturom.

U bolesnika sa genitourinarnim simptomima i artritisom treba isključiti gonokoknu infekciju kulturama sinovijalne tečnosti, koje će olakšati dijagnozu gonokoknog artritisa. Artritis i artralgija su retke komplikacije u BCG (Bacillus Calmette-Guerin) lečenju karcinoma mokraćne bešike.

U SpA artritis i entezitis se javljaju bez simptoma prethodne infekcije. Poststreptokokni artritis u bolesnika sa reumatskom groznicom posle streptokoknog faringitisa razlikuje se od RB (ReA) nedostatkom entezitisa. Kod ovih pacijenata druge kliničke i laboratorijske karakteristike i dokazi skorošnje streptokokne infekcije razlikuju ove pacijente od RB (ReA).

Kod bolesnika sa RB (ReA), posebno onih sa genitourinarnom infekcijom, indikovano je **lečenje infekcije** koja dovodi do artritisa. Bolesnici sa simptomima artritisa i periartikularnim manifestacijama leče se po određenom programu, a lečenje se sprovodi i kod postojanja ekstraartikularnih manifestacija.

Antibiotici ne deluju na artritis, ali se primenjuju u lečenju inicijalne infekcije, u slučaju postojanja dokaza o genitourinarnoj infekciji. U lečenju hroničnog artritisa uloga antibiotika nije dokazana.

Iako heterogeni rezultati meta analiza randomizovanih studija, koje su poredile lečenje antibioticima u odnosu na placebo u RB (ReA), nisu pokazali da antibiotici značajno doprinose remisiji RB (ReA). Antibiotici nisu indikovani za enterogene nekomplikovane infekcije, mada u slučaju aktivnih, antibiotik je neophodan, posebno u prisustvu komorbiditeta kod starih osoba ili kod imunokompromitovanih osoba. Nema dovoljno dokaza o potrebi primene antibiotika u hroničnoj RB (ReA). Kod bolesnika sa genitourinarnom infekcijom, posebno kad je ona akutna sa hlamidijom trahomatis, primena antibiotika je neophodna; indikovana je, takođe, i kod simptomatske rekurentne genitourinarne infekcije, kada je test na infekciju hlamidijom pozitivan.

Lečenje antibioticima može prevenirati ponovnu pojavu artritisa kod ovih bolesnika. Lečenje akutne infekcije hlamidijom pre nastanka ReA u bolesnika i njegovog partnera može smanjiti verovatnoću za nastanak ReA. Primena jednog antibiotika u hroničnom RB (ReA) uzrokovanih hlamidijom nema dokaza; naprotiv, kombinacija antibiotika bila je efikasna u bolesnika kod kojih je dokazano PCR tehnikom da je artritis nastao posle inicijalne infekcije hlamidijom. Međutim, PCR testovi koji se koriste u studijama nisu primenljivi u kliničkoj praksi.

Lečenje artritisa antiinflamatornim i imunosupresivnim lekovima sprovodi se kako u akutnoj tako u hroničnoj RB (ReA). U akutnoj RB (ReA) za lečenje se koriste nesteroidni antiinflamatori lekovi (NSAIL) ukoliko ne postoje kontraindikacije za njihovu primenu u maksimalnoj antiinflamacijskoj dozi i kontinuirano. Zbog mogućih neželjenih efekata (gastrointestinalni, bubrežni, hepaticni i KV) potrebna je kontrola ovih bolesnika i laboratorijska kontrola, u početku na dva meseca a kasnije na tri ili šest meseci. Kod perzistiranja simptomatologije primenjuju se oralno glikokortikoidi, kao i intraartikularno (IA) u redukciji zglobove inflamacije. Iako se radi o infektivnoj etiologiji RB (ReA) nema dokaza o pogoršanju simptomatologije pri IA primeni glikokortikoida ili sistemskoj. Kod bolesnika sa velikim brojem zahvaćenih zglobova, koji nisu povoljno reagovali na NSAIL i IA glikokortikoide, primenjuju se male i umerene doze oralnih glikokortikoida. Kod bolesnika koji nisu odgovorili na lečenje NSAIL za četiri nedelje i koji zahtevaju više od 7,5 mg glikokortikoida za period od tri do šest meseci indikovano je lečenje lekovima koji modifikuju bolest.

U hroničnoj RB (ReA) uvode se **nebiološki lekovi** koji modifikuju tok bolesti (LMTB) kod bolesnika koji nisu reagovali na inicijalnu terapiju sa NSAIL i glikokortikoidima i to sulfasalazin (SSZ) ili metotreksat (MTX) (13). U bolesnika koji su

rezistentni na nebiološki LMTB primenjuje se lečenje inhibitorima faktora tumorske nekroze (TNF).

Lečenje nebiološkim LMTB traje najmanje četiri meseca za SSZ ili tri meseca za MTX, u maksimalnoj dozi koja se toleriše, radi određivanja odgovora na lečenje koje se prekida ukoliko je postignuta remisija. Ukoliko nema odgovora na nebiološki LMB prema iskustvu kliničara prelazi se na alternativni lek ili direktno na **primenu bioloških lekova**. Dakle, ukoliko bolesnici ne reaguju ili imaju kontraindikacije na SSZ i MTX koriste se **anti TNF inhibitori (Etanercept ili Infliximab)**. Ukoliko nema odgovora na uveden biološki lek u periodu od tri meseca prelazi se na drugi TNF inhibitor. Lečenje može da se isključi kod bolesnika u remisiji osnovne bolesti, koja je postignuta TNF inhibitorom (i traje najmanje tri meseca) i lek se ponovo uvodi u terapiju ako je došlo do relapsa/egzacerbacije. (15). Upotreba TNF inhibitora u RB (ReA) saopštена je u pojedinih slučajevima i manjim serijama, zasnovana na iskustvu kliničara primenom TNF u drugim SpA (14).

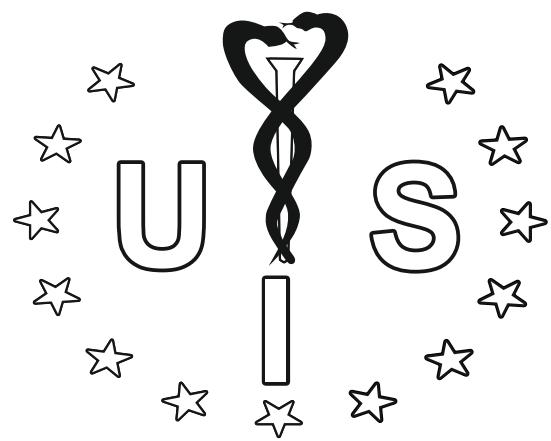
Lečenje drugih kliničkih manifestacija (očne, promene na koži i sluzokoži) zasnovano je na iskustvu u lečenju istih manifestacija u drugim reumatskim bolestima (16).

Očne manifestacije zahtevaju oftalmološko lečenje, dok se promene na koži i sluzokoži manjeg intenziteta leče simptomatski. Teže zahvatanje kože zahteva lokalnu primenu steroida. Kod bolesnika koji ne reaguju na topikalne medikamente primeњuju se LMB ili TNF inhibitori.

Prognoza RB (ReA) varira u zavisnosti od uzročnika i genetskih svojstava bolesnika (5, 7). Većina bolesnika postiže kompletну remisiju posle tri do pet meseci ili imaju manje aktivnu bolest koja traje šest do dvanaest meseci posle početka bolesti. Hronični artritis ima 15 do 20% bolesnika sa RB (ReA). Kod nekih bolesnika u hroničnoj fazi bolesti razviju se znaci i simptomi karakteristični za neku drugu SpA. HLA-B27 pozitivni bolesnici imaju lošiju prognozu.

REFERENCES

1. Ahvonens P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. *Acta Rheumatol Scand* 1969; 15:232.
2. Braun J, Kingsley G, Van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol* 2000; 27:2185.
3. Townes JM. Reactive arthritis after enteric infections in the United States: the problem of definition. *Clin Infect Dis* 2010; 50:247.
4. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:386.
5. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25:347.
6. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14:390.
7. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:419.
8. Vlastimir Mladenović, Đunajder Kerimović-Morina. Reiterova bolest (Reaktivni artritis). Beograd, 2007.
9. Panush RS, Wallace DJ, Dorff RE, Engleman EP. Retraction of the suggestion to use the term „Reiter's syndrome“ sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum* 2007; 56:693.
10. Carter JD, Rehman A, Guthrie JP, et al. Attack rate of Chlamydia-induced reactive arthritis and effect of the CCR5-Delta-32 mutation: a prospective analysis. *J Rheumatol* 2013; 40:1578.
11. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34:251.
12. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum* 2002; 46:319.
13. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2021.
14. Flagg SD, Meador R, Hsia E, et al. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 53:613.
15. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1274.
16. Carter JD. Reactive Arthritis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Eighth edition, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, et al. (Eds), McGraw Hill Medical, New York 2012, p. 243.
17. David T Yu, Joachim Sieper, Paul L. Romain. Reactive arthritis. Apr 2015.



INTERNIST



A.I. Martynov, V.A. Kokorin ,
A.A. Spassky, M.I. Voevoda, G.P. Aroutunov

Leninski prospect
Moscow, Russia

Rad poslat: oktobar 2014.
Revizija uradena: decembar 2014.
Rad prihvaćen: januar 2015.

Originalni rad
Internist 2015; 7 (1) 325-329

NEW POSSIBILITIES OF EARLY DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH HEART TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN

NEW POSSIBILITIES OF EARLY DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH HEART TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN

ABSTRACT

Early diagnosis and start of treatment lead to improvement of prognosis and course of acute coronary syndromes. In some cases, the differential diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) is complicated. The most common presently myocardial necrosis markers - cardiac troponins and creatine kinase MB fraction are not effective enough in the early stages of the disease.

According to the results of a multicenter non-commercial investigation of clinical efficacy of early diagnosis of myocardial infarction with heart type fatty acid binding protein (hFABP) conducted in 17 cities of Russia, a new rapid express-test for the qualitative measurement of hFABP has a higher sensitivity, accuracy, and predictive values compared with troponin I test in the early stages of AMI and may be recommended for widespread use in clinical practice.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, early differential diagnosis, cardiac type fatty acid binding protein (hFABP), troponin I.

Efficacy of the treatment of acute myocardial infarction (AMI) is determined by timely diagnosis and early beginning of the treatment; each hour lost worsens the course and prognosis of the disease [1]. Currently the leading role in the differential diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) belongs to the myocardial necrosis markers, such as cardiac troponins I and T and MB-fraction of creatine kinase (CK-MB). In early stages of acute myocardial infarction, due to late release of those markers, an assessment of their levels is not informative enough, and can lead to errors in diagnosis and selection of treatment, especially in cases of atypical clinical presentation and the absence of clear ECG changes (no elevation of ST segment, on the background of left bundle branch block (LBBB) and previous infarction changes) [2].

Heart type fatty acid binding protein (hFABP) is a cytoplasmic low molecular weight protein that performs the binding and transport of fatty acids in cardiomyocytes. After the damage of the cell membrane hFABP quickly enters into the blood circulation, reaching the diagnostic values after 1-2 hours, maximum - 6 hours after the onset of clinical symptoms, and returned to normal

levels after 24 h (Fig. 1), with a similar with myoglobin kinetics [3].

The investigation of hFABP as a marker of myocardial necrosis began in the late 80s [4]. Results of subsequent studies show high efficiency of hFABP evaluation in the early diagnosis of AMI: it exceeds cardiac troponins in sensitivity and has much higher specificity than myoglobin [5-8].

Most of the studies of efficacy of measurement of hFABP in patients with AMI were performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), which allows a quantitative assessment of its concentration. However, this test in the early stages of ACS is associated with a number of difficulties, requiring special conditions and significant time and financial costs. In this context, express methods of hFABP levels measurement, which based on the immunochromatographic method and allow a qualitative or semi-quantitative assessment of the level of hFABP, become more important for practical purposes. The main advantages of these tests are the ease of implementation, compactness, rapid obtaining of results, no need of hardware and specialized place, and can be used both in hospital and pre-hospital care [9-10].

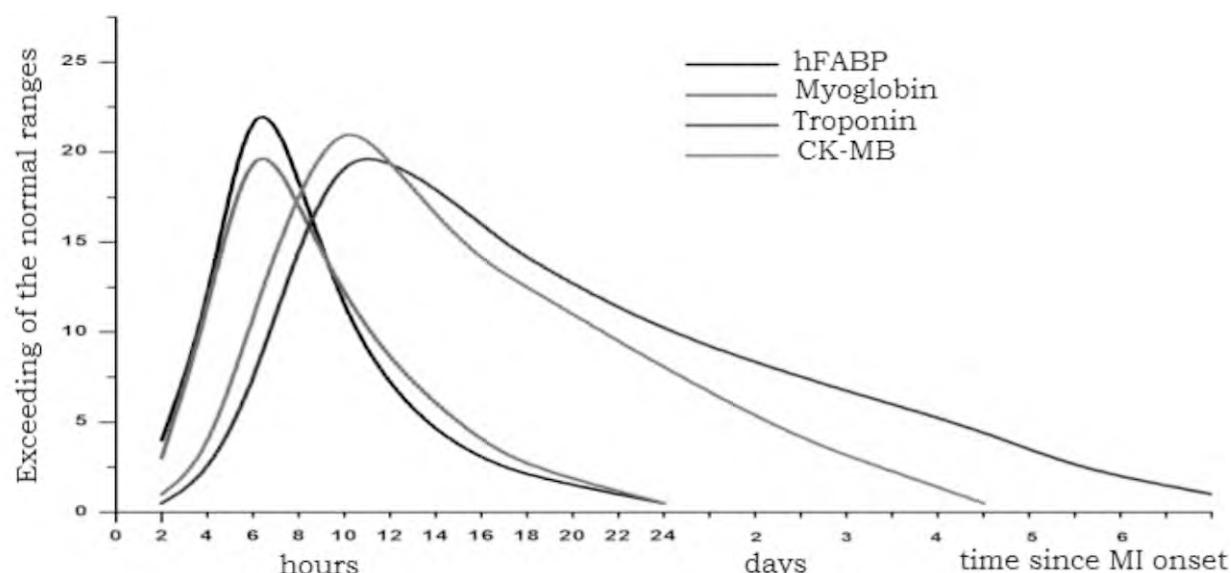


Figure 1. Kinetics of the most common myocardial necrosis markers

In 2008, the "BioTest" company (Novosibirsk, Russia) developed a one-step in vitro express test "CardioFABP" for the qualitative determination of hFABP in whole venous blood, using a combination of specific monoclonal antibodies. After receiving the permission from the Russian Health authorities in 2010, the methodology has been actively studied in a number of clinics in various regions of the Russian Federation. The first data confirmed high sensitivity of the test (within 77-100%, depending on the time of acute myocardial infarction) and good specificity (67 to 100%). The disadvantages of these studies include small sample of patients ($n=57-220$) and the differences in design [11-15].

A multicenter non-commercial investigation of the clinical efficacy of early diagnosis of acute myocardial infarction, with the fatty acid binding protein (GIANT) was organized by the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM). The aim of the study was to assess the specificity and sensitivity of the qualitative detection of the hFABP in blood compared with cardiac troponins in the early (first 12 hours) stages of ACS.

MATERIAL AND METHODS

The trial was conducted in accordance with the standards of Good Clinical Practice (GCP) and the principles of the Helsinki Declaration. The protocol of the study was approved by the ethic committees of all participating clinical centers.

Patients older than 18 years with a typical anginal pain (or its equivalent) lasting more than 20 minutes and occurring within 1-12 hours, who have signed the informed consent were eligible for enrollment in the study. The exclusion criteria were: acute myocardial infarction in the previous 30 days, recent

stroke, surgery, extensive burns, massive wounds and injuries, percutaneous coronary intervention or electrical cardioversion within last month, pregnancy or lactation, cancer stage 4, severe kidney failure.

Concentration of the hFABP in whole venous blood was assessed using qualitative immunochromatographic express-test "CardioFABP" (Bioteest, Russia) which allow to detect hFABP values with sensitivity of 15 ng/ml. The level of cardiac troponin I was measured using a qualitative express-test Troponin I WB-Check-1 (VEDALAB, France), with sensitivity of the test 1 ng/ml. The final diagnosis was established on the basis of the totality of clinical, ECG and laboratory data, as recommended by the ESC Guidelines (2008, 2011) [1, 16].

To compare the efficacy of methods, the measures of sensitivity (proportion of true positives among patients with acute myocardial infarction), specificity (proportion of true negative tests among patients without AMI), accuracy (the ratio of correctly tested to the total number of patients tested by this method), positive and negative predictive values were evaluated. Statistical analysis was carried out in the laboratory of information and computer technology of the Belarusian State Medical University.

The study was conducted in 24 hospitals of 17 cities of the Russian Federation in the period between May 2011 and January 2012. The list of investigators is presented in Appendix 1. 1049 patients (671 male (64%) and 378 (36%) women), aged from 26 to 91 years (average – 62.7 ± 0.4 years old) were enrolled in the study. Anamnestic characteristics of the patients are shown in Table 1. In 392 patients (37.3%) tests were performed in the period between 1 and 3 hours, in 372 (35.5%) - between 3

and 6 hours and in 285 (27.2%) - from 6 to 12 hours after onset of clinical presentations. On ECG at admission 634 (60.4%) patients had elevation of ST segment, 205 (19.5%) - depression of ST segment, 33 patients (3.1%) - LBBB, 222 (21.2%) - Q wave and in 129 (12.3%) cases the changes were absent or non-specific.

Table 1. Anamnestic characteristics of the patients

History of	% of the total	
	Number of patients	number of patients
Previous MI	302	28,8
Angina pectoris	553	52,7
Arterial hypertension	827	78,8
Previous PCI	67	6,4
Previous CABG	12	1,1
Atrial fibrillation	122	11,6
Smoking	404	38,5
Family history of coronary artery disease	195	18,6
Diabetes mellitus	182	17,3
Atherosclerosis of peripheral arteries	68	6,5
Hypercholesterolemia	295	28,1
Stroke or TIA	98	9,3
Chronic lung diseases	73	7
Chronic kidney diseases	26	2,5
Anemia	46	4

Acute myocardial infarction was diagnosed in 724 (69%) cases, unstable angina - in 251 (23.9%), other heart diseases in 54 (5.1%), and 20 (1.9%) patients had clinical symptoms caused by extracardiac pathology. The diagnosis verification was based on qualitative analysis of MB-CK performed in 811 (77.3%) patients, troponin I - in 533 (50.8%), troponin T - in 109 (10.4%), echocardiography performed in 632 (60.2%) patients, angiography or left ventriculography results - in 391 (37.3%).

RESULTS AND DISCUSSION

hFABP test results were positive in 561 cases, troponin I - in 349. Among 724 patients with a confirmed diagnosis of AMI, hFABP test was positive in 535 cases, troponin I in - 337. Sensitivity of hFABP test was estimated to be 73.9% compared

to 46.7% for troponin I. The specificity of the test was determined by testing of 325 patients without AMI and was estimated to be 92% for hFABP test and 97.2% for troponin I. There was no direct relationship between test results and age, sex and body mass index (BMI) of the patients. Accuracy of hFABP test equaled 79.3% and troponin I test - 62.2%. The positive predictive value was 0.95 for hFABP test and 0.97 for troponin I test, and the negative predictive value was - 0.61 and 0.45, respectively. Reliability of the difference in the tests results (alternative hypothesis H1) for the above parameters was confirmed by the statistical chi-square test of Pearson with the probability of error P0,05.

The results of sensitivity and specificity of the test, depending on the timing of their implementation are presented in Fig. 2 and 3.

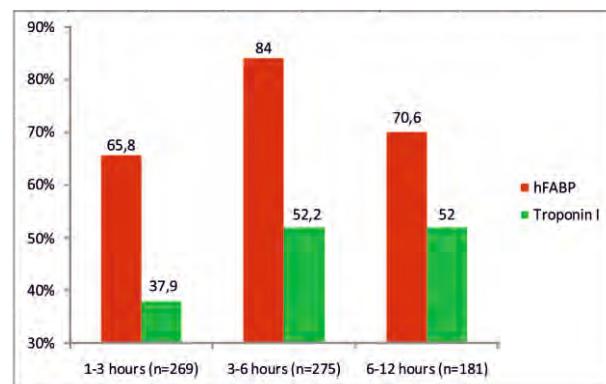


Figure 2. The sensitivity of the hFABP and Troponin I tests at different intervals after acute myocardial infarction onset (%)

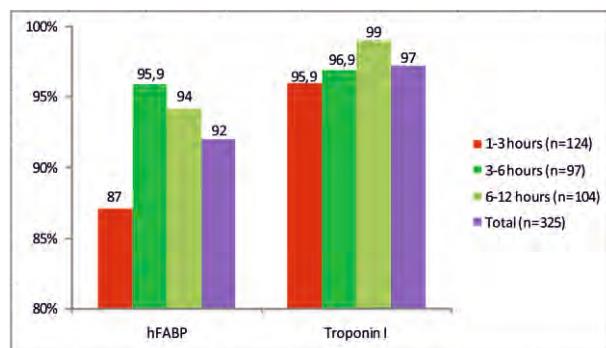


Figure 3. The specificity of the hFABP and Troponin I tests at different time intervals

In the time period between 1 and 3 hours after the clinical onset of AMI, test sensitivity was 65.8% for hFABP, and 37.9% for troponin I, with a specificity of 87% and 95.9% - for hFABP and troponin I, respectively. In the time interval from 3 to 6 hours after symptoms onset, hFABP sensitivity was 84%, troponin I – 52.2%, and the specificity - 95.9 and 96.9%, respectively. In the period of 6-12

hours, hFABP sensitivity was 70.6%, troponin I - 52%, specificity - 94.3% (for hFABP) and 99% (for troponin I).

Thus, test sensitivity of hFABP reached a peak in the time interval of 3 to 6 hours from the onset of MI. In all studied time intervals sensitivity of the hFABP test exceeds that for troponin I (18-32%), having slightly lower specificity.

In assessing the results of tests based on changes in the ECG, higher levels of the hFABP test sensitivity were reported with STEMI (74.9%, n=574) or LBBB (100%, n=13) compared to ST segment depression and absence or non-specific ECG changes. The higher sensitivity of troponin I test has been reported in patients with ST segment elevation (47.6%, n=574) or depression (51.1%, n=90) compared with minimal ECG changes or LBBB. In all types of ECG changes hFABP test sensitivity was significantly higher than troponin I test (19-73%). The specificity of the hFABP test was slightly lower than troponin I test, but more than 90% in any type of ECG changes (Table 2).

Table 2. Sensitivity and specificity of tests depending on the type of ECG changes

ECG changes	Sensitivity, %		Specificity, %	
	hFABP	Troponin I	hFABP	Troponin I
ST segment elevation	74.9	47.6	94.6	96.4
LBBB	100	27.3	91.7	100
ST segment depression	70	51.1	91.2	94.7
Absence / minimal ECG changes	63.6	27.3	91.5	97.9

The patients with acute myocardial infarction and negative hFABP test result (n=189) compared with patients with positive test result more often had a history of angina (54% vs. 46.2%), lung diseases (2.6% vs. 10.3%) and smoking (34.9% vs. 42.4%), and AMI in such cases was rarely complicated by acute heart failure (23.8% and 31.6%, respectively).

Patients without AMI and false-positive hFABP test result were more likely to have a history of kidney diseases (7.7% vs. 1.7%), previous myocardial infarction (50% vs. 39.1%) and there was significantly higher mortality (7.7% vs. 0.3%) and incidence of left ventricular dysfunction among them (3.8% and 0.7%, respectively).

CONSLUSIONS

The results of the GIANT confirmed previously obtained data on heart type fatty acids binding protein (hFABP). Substantially for all of the studied parameters, qualitative test for hFABP, largely excelled the test for troponin I, except for slightly lower specificity. With its high sensitivity, the test for hFABP is significantly more effective in identifying patients with AMI, while higher specificity of the troponin test can be used to rule out the diagnosis of AMI more accurately. Diagnostic effectiveness of the hFABP test is particularly high in the early stages of the disease (in the first 1-6 hours), excelling at this time period all other biomarkers in terms of sensitivity and specificity (Table 3) [17].

Table 3. The sensitivity and specificity of biomarkers in patients with myocardial infarction (M. Plebani, 2005)

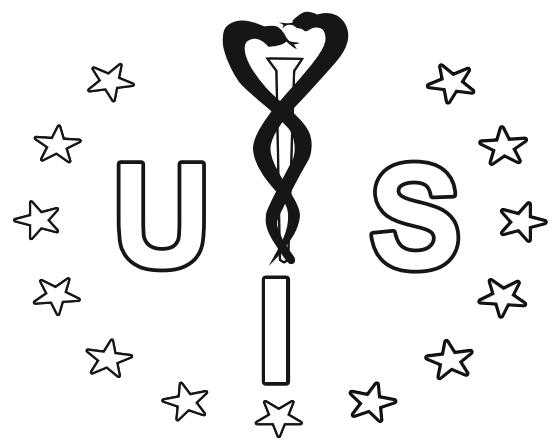
Biomarker	Sensitivity, %			Specificity, %
	1-3 h after MI onset	3-6 h after MI onset	6-12 h after MI onset	
Myoglobin	64	94	98	60
Troponin T	47	70	90	96
Troponin I	54	81	89	91
CK-MB	44	49	92	92
hFABP*	66	84	71	92

*According to GIANT data (2012)

Therefore, the express test "CardioFABP" allows to reveal AMI in the early stages of the disease more accurately, compared with widely used troponin I test. hFABP test has a great practical significance in difficult-to-diagnose cases of MI (in an atypical course of the disease, transient ST segment elevation, non-specific ECG changes, presence of LBBB). The convenience and simplicity of the method allows its more wide practical application for the early diagnosis of myocardial necrosis.

REFERENCES

1. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2008) 29, 2909–2945
2. Wu A.H.B., Feng Y.J., Contois J.H., Pervaiz S. Comparison of myoglobin, creatine kinase-MB and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. Ann Clin Lab Sci 1996; 26:291-300
3. Kleine A.H., Glatz J.F., Van Nieuwenhoven F.A., Van der Vusse G.J. Release of heart fatty acid-binding protein after acute myocardial infarction in man. Mol Cell Biochem 1992; 116:155-162
4. Glatz J.F., van Bilsen M., Paulusaen R., Veerkamp J.H., Van der Vusse G.J., Reneman R.S. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. Biochim Biophys Acta 1988; 961:1:148-152
5. McCann C.J., Glover B.M., Menown I.B. Moore M.J., McEneny J., Owens C.G. et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. Eur Heart J 2008; 29(23):2843-2850
6. Nakata T., Hashimoto A., Hase M., Tsuchihashi K., Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. Cardiology 2003; 99:96–104
7. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A., Murphy S.A., Buros J.L., Cannon C.P. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2006; 114:550–557
8. Seino Y., Ogata K., Takano T., Ishii J., Hishida H., Morita H. et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. Am J Med 2003; 115:185-190
9. Chelobanov B.P., Afinogenova G.N., Cheshenko I.O., Zyryanova A.V., Veliev S.N. Analytical characteristics of rapid tests for immunoassay analysis. Laboratory 2010; 2:17-18. Russian (Челобанов Б.П., Афиногенова Г.Н., Чешенко И.О., Зырянова А.В., Велиев С.Н. Аналитические характеристики экспресс-тестов для иммунохроматографического анализа. Лаборатория 2010; 2:17-18)
10. Alhashemi J.A. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. Am J Emergency Med 2006; 24:149-155
11. Gilyarevsky S.R., Baturina, O.V., Larin A.G. et al. The effectiveness of a rapid test for qualitative determination of the levels of fatty acid binding protein in the blood in diagnosis of myocardial infarction in the early stages of its clinical manifestations. Materials of the Russian National Congress of Cardiology, Moscow 2011, 75. Russian (Гиляревский С.Р., Батурина О.В., Ларин А.Г. и др. Эффективность использования экспресс-теста для качественного определения уровня белка, связывающего жирные кислоты, в крови для диагностики инфаркта миокарда в ранние сроки после развития его клинических проявлений. Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва 2011;75)
12. Golovenkin S.E., Shulman, V.A., Pelipetskaya E.Y. et al. Capability of "CardioFABP" rapid test in diagnosis of acute myocardial infarction. Emergency Department Physician 2011; 11:25-30. Russian (Головенкин С.Е., Шульман В.А., Пелипецкая Е.Ю. и др. Возможности экспресс-теста «КардиоБСЖК» при диагностике острого инфаркта миокарда. Врач скорой помощи 2011; 11:25-30)
13. Zyryanova A.V. Yarokhno N.N., Nikolaev K.Y. Immunoassay method for determining the effectiveness of cardiac, fatty acid binding protein (FABP) in early differential diagnosis of acute coronary syndrome. Circulatory and cardiac pathology 2010; 4:12-16. Russian (Зырянова А.В., Ярохно Н.Н., Николаев К.Ю. Эффективность иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. Патология кровообращения и кардиохирургия 2010; 4:12-16)
14. Kalinichenko R.M., Syrkin A.L., Kopylov F.Y. Application of immunoassay method of FABP detection in the differential diagnosis of myocardial infarction and unstable angina. "Human and Medicine" congress materials, Moscow 2011; 62. Russian (Калиниченко Р.М., Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю. Применение иммунохроматографического метода определения БСЖК в дифференциальной диагностике инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Материалы Конгресса «Человек и лекарство», Москва 2011; 62)
15. Ryabov V.V., Suslova T.E., Maximov A.I., Markov V.A. Determination of fatty acids binding protein (FABP) in the diagnosis of myocardial infarction: experience of Research institute of Cardiology. Cardiology and rheumatology 2010; 1(2):17-21. Russian (Рябов В.В., Суслова Т.Е., Максимов А.И., Марков В.А. Определение белка переносчика жирных кислот в диагностике инфаркта миокарда: опыт НИИ кардиологии. Кардиоангиология и ревматология 2010; 1(2):17-21)
16. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011; 32:2999–3054
17. Plebani M. External quality assessment programs: past, present and future. Jugoslav Med Biohem 2005; 24(3):201-206



INTERNIST



M. Lović¹, L. Savić², D. Matić², D. Lović³,
D. Đorđević¹, I. Tasić¹, M. Ostojačić⁴

¹ Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", Niš, Srbija

² Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Intermedica Dr Lović; Niš, Srbija

⁴ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Rad poslat: januar 2015.

Revizija uradena: mart 2015.

Rad prihvaćen: april 2015.

Originalni rad
Internist 2015; 7 (1) 331-336

METABOLIČKI SINDROM: UTICAJ NA LEČENJE I ISHOD U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA SA ST SEGMENT ELEVACIJOM

METABOLIČKI SINDROM: UTICAJ NA LEČENJE I ISHOD U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA SA ST SEGMENT ELEVACIJOM

ABSTRACT

Introduction The presence of Metabolic syndrome (MS) promotes the development of atherosclerotic cardiovascular disease as well as the appearance of its complications and is a sole indicator of the elevated risk for new cardiovascular events. It remains a controversy whether the patients with MeS had worse long term prognosis after the myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI).

Objective The aim of this study is to determine the impact of metabolic syndrome on the treatment and the appearance of new unwanted cardiovascular events in patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention (pPCI).

Methods The study group consisted of 559 consecutive STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention (pPCI) in K.C.Serbia. A 36 month-follow up was conducted among all the patients. A check-up was carried out in all the patients after a month and at the end of the follow-up. A telephone visit was conducted in all patients after 3, 6, 12, 24 and 36 months. All the patient who reported new cardiovascular events were summoned for the check-up for events evaluation. At the end of the study, after 36 months, the data were collected for 507 patients. AHA/NHLBI (American Heart Association and national Heart, Lung and Blood Institute) criteria were used for diagnosing the patients.

Results Out of 507 patients, the group of 217 patients was with MeS whereas 290 patients composed the group without MeS. The prevalence of MeS was 42.80%. In the group of patients with MeS during a three-year of follow-up an increased use of medications was notified. A significant difference was noticed in the use of ACE inhibitors, statines and diuretics. During the follow-up, a significant increase of secondary prevention measures was noticed in patients with MeS. During the three-year follow-up, a significant increase of unwanted cardiovascular events ($p=0.0063$) was detected in the group of patients with MeS. The presence of MeS significantly influenced the appearance of new myocardial infarction ($p=0.004$), new unexpected revascularizations ($p=0.002$), the occurrence of symptoms for congestive heart failure ($p=0.028$) as well as the increased number of hospitalizations due to heart failure ($p=0.050$). The increased number of cardiovascular death cases (CVD), strokes and surgical revascularizations was detected in the group of patients with MeS; however, there was no statistically significant difference in relation to the group of patients without MeS.

Conclusion Patients with MeS are at high risk for the appearance of new cardiovascular events regardless of the fully conducted secondary prevention.

Key words: metabolic syndrome, myocardial infarction, myocardial infarction with ST segment elevation, new cardiovascular events

UVOD

Metabolički sindrom (MeS) se definiše na osnovu prisustva sledećih faktora rizika: hipertrigliceridemije, niskog nivoa HDL holesterola, hipertenzije, abdominalne gojaznosti i insulinske rezistenčije¹. Iako je broj smrtnih ishoda prouzrokovanih akutnim infarktom miokarda opao u toku prethodne

decenije², broj slučaja reinfarkta miokarda ostaje nepromenjen što ukazuje koliko je značajno razumeti faktore rizika koji stoje iza novih kardiovaskularnih događaja (KVD)³. Postoje studije koje su se bavile proučavanjem uticaja MeS na pojavu novih KVD kod pacijenata koji su preživeli infarkt miokarda sa ST segmnet elevacijom (STEMI), i na osnovu rezultata ovih studija MeS je prediktor lošije

prognoze^{4,5}.

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je procena uticaja metaboličkog sindroma na primenu medikamentne terapije i na pojavu novih neželjenih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa STEMI lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (pPCI).

ISPITANICI I METOD RADA

Ovom studijom je obuhvaćeno 559 konsekutivnih pacijenata koji su zbog STEMI lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (pPCI) u KC. Srbije. Pacijenti su praćeni 36 meseci. Svim pacijentima je urađen kontrolni pregled nakon mesec dana i na kraju praćenja; tokom praćenja telefonska vizita je sprovedena nakon 3, 6, 12 i 24 meseci; svi pacijenti koji su prijavili novi kardiovaskularni događaj su pozivani na kontrolni pregled radi evaluacije događaja. Na kraju studije nakon 36 meseci prikupljeni su podaci za 507 pacijenata. Za postavljanje dijagnoze su korišćeni AHA/NHLBI (American Heart Association and national Heart, Lung and Blood institute) kriterijumi: centralna gojaznost obim struka 102/88 (M/Ž); Tg \geq 1.7 mmol; HDL < 1.03/1.3 mmol (M/Ž); sistolni arterijski krvni pritisak \geq 130 mmHg i ili dijastolni arterijski pritisak \geq 85 mmHg ili na antihipertenzivnoj terapiji; vrednosti glikemije veće od 5,6 mmol ili na terapiji oralnim hipoglikemicima⁶. Praćena je pojava neželjenih događaja: kardiovaskularne smrti (KVS), novog infarkta miokarda (NIM), šloga, novih neplaniranih revaskularizacija (PCI i ili CABG) i pojave srčane insuficijencije (SI).

Podaci dobijeni u našem istraživanju su obrađeni u programu SPSS 16.0 for Windows. U cilju testiranja razlike korišćeni su χ^2 test, Fisher-ov test i Studentov t-test. Za analizu preživljavanja i pojave novih događaja korišćene su Kaplan Meierove krive. Nivo značajnosti u svim navedenim metodama bio je na granici od 0.05.

REZULTATI

Svi pacijenti su podeljeni u dve grupe; na pacijente kod kojih je postavljena dijagnoza MeS (217 pacijenata) i grupu pacijenata bez prisustva MeS (290 pacijenata). U ispitivanoj populaciji je zabeležena visoka incidencija MeS (42.80%). Opštne karakteristike ispitanika date su tabeli br. 1.

Iz tabele br. 1 se vidi da je kod ispitanika sa prisutvom MeS zabeleženo statistički značajno ($p < 0.001$) prisustvo faktora rizika koji sačinjavaju

MeS; takođe se može uočiti da su pacijenti sa MeS stariji nego li pacijenti bez prisustva ovoga sindroma. U grupi pacijenata koji nisu imali MeS bilo je statistički značajno više pušača, dok među ispitivanim grupama nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti po polu. Prisustvo pozitivne anamnese o kardiovaskularnim bolestima je bilo zastupljenije kod pacijenata sa MeS sa statističkom značajnošću.

Tabela 1. Opštne karakteristike ispitivinih pacijenata

	MeS(+) (N=217)	MeS(-) (N=290)	p
Pol Ž	57(26.26%)	57(19.65%)	
Pol M	160(73.24%)	233(80.35%)	0.078
Starost	60.78 \pm 11,1	58.17 \pm 11.7	0.012
DM	76(35.02)	26(8.97%)	0.001
HLP	148(68.20%)	145(50.00%)	0.001
HTA	177(81.57%)	159(54.83%)	0.001
Hereditet	100(46.8%)	129(44.48%)	0.746
Gojaznost*	170 (78.34%)	138 (47.58%)	0.001
Pušenje	144(66.36%)	221(76.20%)	0.009
Anamneza(+) za KVB	49(22.58%)	38(13.10%)	0.005

*Pacijenti koji imaju obim stuka iznad cut-off vrednosti po kriterijumima za muškarce i žene.

Analizom dobijenih podataka tokom hospitalizacije (tabela br. 2) uočava se da su pacijenti sa MeS imali značajno veće vrednosti sistolnog krvnog pritiska, diastolnog krvnog pritiska, obima struka, glikemije, HDL holesterola, triglicerida i BMI, dok u vrednostima ukupnog holesterola i LDL holesterola nisu zabeležene značajnije razlike.

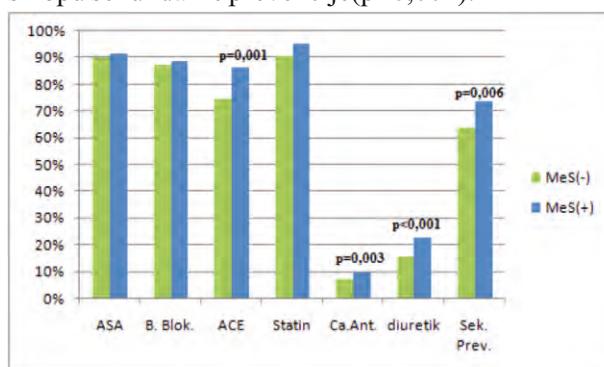
Tabela 2. Parametri dobijeni tokom hospitalizacije

Parametri dobijeni	MeS(+) (N=217)	MeS(-) (N=290)	p
Tokom hospitalizacije			
Sistolni TA(mmHg)	137.6 \pm 24.4	129.2 \pm 22.9	<0.001
Diastolni TA(mmHg)	87.4 \pm 13.3	83.2 \pm 11.6	<0.001
Obim struka (cm)	106.56 \pm 10.72	95.09 \pm 13.23	0.001
Glikemija (mmol/L)	7.53 \pm 5.14	5.55 \pm 3.15	<0.001
HDL (mmol/L)	1.07 \pm 0.2	1.15 \pm 0.3	0.001
Tg (mmol/L)	2.18 \pm 1.12	1.73 \pm 1	<0.001
BMI (kg/m ²)	28.77 \pm 3.76	26.15 \pm 3.86	<0.001
LDL (mmol/L)	3.57 \pm 1.06	3.70 \pm 1.00	0.180
Chol. tot.(mmol/L)	5.57 \pm 1.29	5.64 \pm 1.26	0.594
Fibrinogen(mg/L)	5.13 \pm 2.02	4.44 \pm 1.82	<0.001
CRP (mg/L)	28.84 \pm 34.43	16.14 \pm 24.01	<0.001
SE	27.51 \pm 21.93	21.21 \pm 19.31	0.003
EF(%)	49.6 \pm 9.59	49.57 \pm 10.08	0.972
Anteriori N(%)	27(12.44%)	39(13.44%)	0.739
Višesudovna KB N(%)	152(70.00%)	178(61.38%)	0.043

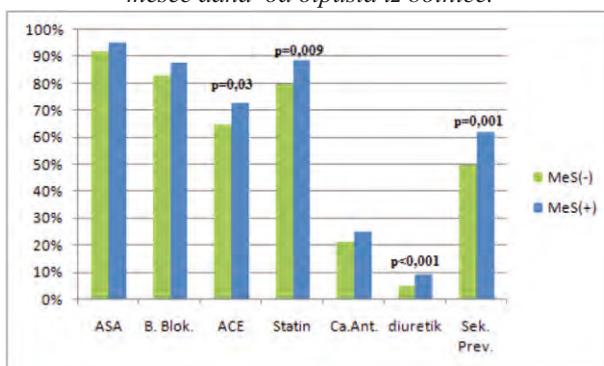
Takođe se može zapaziti da nije bilo značajnije razlike u vrednosti ejekcione frakcije i broju prednjih infarkta među ispitivanim grupama.

Ispitanici sa MeS su imali značajno veće vrednosti markera inflamacije nego li ispitanici bez MeS; takođe se može zapaziti i da su ispitanici sa MeS imali teži oblik koronarne bolesti.

U grafikonu br.1 su prikazani podaci o upotrebi kardiovaskularnih medikamenata sa prve kontrole. Može se zapaziti da su pacijenti sa MeS u većem procentu koristili medikamente. Značajna razlika se beleži u upotrebi ACE inhibitora ($p=0,001$); kalcijum antagonista ($p=0,003$), diureтика ($P\leq 0,001$) kao i primeni medikamenata u sklopu sekundarne prevencije ($p=0,006$). U grafikonu br.2 su prikazani podaci o upotrebi kardiovaskularnih medikamenata nakon 36 meseci praćenja. Može se zapaziti da su pacijenti sa MeS u većem procentu koristili sve ispitivane medikamente. Značajna razlika se beleži u upotrebi ACE inhibitora ($p=0,03$); statina ($p=0,009$), diureтика ($P\leq 0,001$) kao i primeni medikamenata u sklopu sekundarne prevencije ($p=0,001$).



Grafikon 1. Primena medikamentne terapije nakon mesec dana od otpusta iz bolnice.



Grafikon 2. Primena medikamentne terapije nakon 36 meseci nakon otpusta iz bolnice

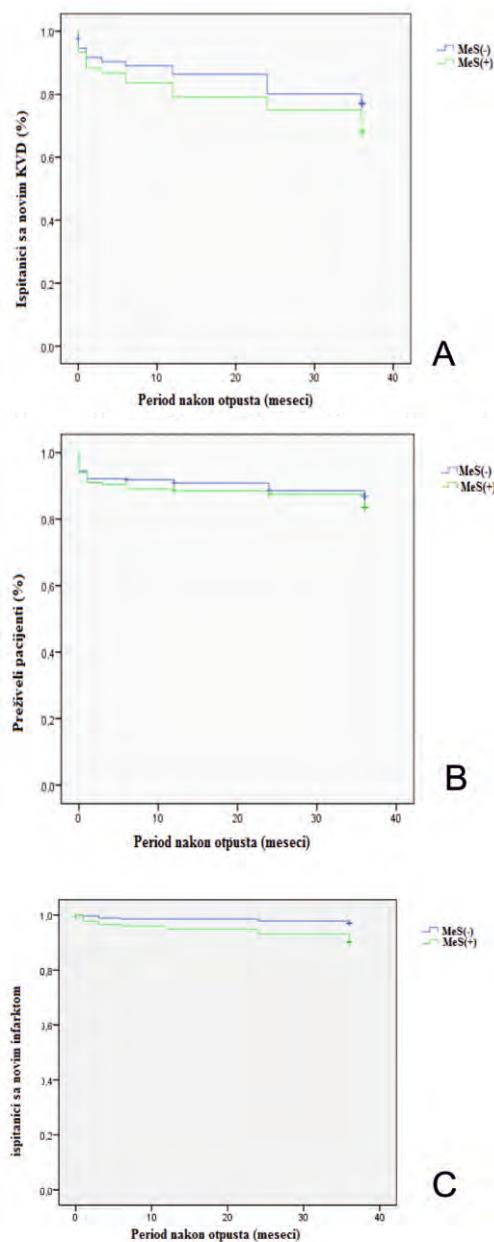
Iz tabele br. 3 se može zapaziti da je prisustvo MeS značajno uticalo na pojavu novih nefatalnih infarkta miokarda, na pojavu novih neplaniranih revaskularizacija pre svega na PCI, dok na hiruršku revaskularizaciju nije imao uticaja. Interesantno je to što je skoro polovinu neplaniranih PCI bilo izazvano trombozom stenta u grupi ispitanika sa MeS, dok je u grupi ispitanika bez prisustva MeS tromboza stenta bila zastupljenija u značajno manjem procentu.

Tabela 3. Distribucija neželjenih događaja po ispitivanim grupama

Novi događaji nakon 36 mes.	MeS(+). (N=217)	MeS(-) (N=290)	p
Kardiovaskularna smrt	30(13.82%)	34(11.72%)	0.480
Novi infarkt miokarda	17(7.83%)	7(2.41%)	0.004
Moždani udar	6(2.76%)	2(0.69%)	0.055
Nova neplanirana revaskular.	33(15.20%)	20(6.90%)	0.002
Nova PCI	26(11.98%)	15(5.17%)	0.005
Tromboza stenta	13(5.99%)	6(2.07%)	0.021
Aortokoronarni By-pass	7(3.23%)	5(1.72%)	0.271
Simptomi srčane insuficijencije	35(16.13%)	28(9.66%)	0.028
Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije	9(4.15%)	4(1.38%)	0.050

U grupi ispitanika sa MeS nakon 36 meseci je zabeležen veći procenat kardiovaskularnih smrtnih ishoda ali nije bilo statistički zanačajne razlike u odnosu na grupu ispitanika bez prisustva ovog sindroma. Takođe, prisustvo MeS je značajno uticalo na pojavu simptoma srčane insuficijencije kao i na procenat novih hospitalizacija zbog srčanog popuštanja.

Prisustvo MeS značajno utiče na prosečno vreme do pojave novih kardiovaskularnih događaja ($p=0,023$). U grupi pacijenata sa MeS prosečno vreme do pojave novih KVD je iznosilo 28,811 meseci sa standardnom greškom 0,948 a kod ispitanika bez prisustva MeS 30,810 meseci sa standardnom greškom 0,660. U ispitivanim grupama nismo uočili statistički signifikantne razlike u dužini preživljavanja u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma ($p=0,284$). Prosečno preživljavanje ispitanika sa metaboličkim sindromom je iznosilo 31,934 meseci sa standardnom greškom od 0,791, dok je prosečno preživljavanje ispitanika bez prisustva MeS iznosilo 32,600 meseci sa standardnom greškom od 0,578. Prosečno vreme do pojave novog infarkta miokarda kod pacijenata sa metaboličkim sindromom je iznosilo 34,146 meseci sa standardnom greškom od 0,566 i statistički je signifikantno bilo kraće u odnosu na ispitanike bez prisustva metaboličkog sindroma. ($p=0,002$). Grafikon br.3.



Grafikon 3. Kaplan-Majerove krivulje: A pojave novih kardiovaskularnih događaja, B preživljavanja; C pojave novih infarkta miokarda

DISKUSIJA

Rezultati prethodnih studija pokazuju da je prisustvo MeS bilo često kod pacijenata sa koronarnom bolešću, zato što je skoro polovina pacijenata imala MeS i to je bilo povezano sa značajnim kardiovaskularnim rizikom^{7,8}. Ford u svojoj studiji je ukazao da je MeS u velikom procentu prisutan kod pacijenata sa STEMI⁹. Nasuprot tome nedavno je grupa eksperata izrazila sumnju u vezi sa kliničkom verodostojnosti MeS^{10,11}, a njegova klinička značajnost je ostala kontraverza. Naša studija bazirana na neselektivnoj populaciji pacijenta koji su hospitalizovani zbog STEMI, je potvrdila visoku prevalencu MeS kod pacijenata sa STEMI.

MeS predstavlja skup nekoliko faktora rizika koji mogu da ukažu na loš ishod. Komponente koje sačinjavaju MeS se sastoje od onih faktora rizika koji imaju direktni uticaj na proces ateroskleroze¹². Sve veći i veći broj studija ukazuje na visok nivo cirkulišućih protrombotočnih faktora, koji dovode do kardiovaskularnih događaja, predisponirajući trombotične epizode. Takođe, kod pacijenata sa MeS utvrđeno je prisustvo proinflamatornog stanja koje je potvrđeno povećanim prisutstvom inflamatornih markera, što ukazuje na povećani rizik za nove kardiovaskularne događaje^{13,14,15}. Naša studija potvrđuje činjenicu da pacijenti sa MeS imaju značajno povišene markere inflamacije (CRP, Fibrinogen i SE) u odnosu na grupu ispitanika bez MeS, što ukazuje na povišen rizik za nove kardiovaskularne događaje. Takeno sa saradnicima je u svojoj studiji pokazao da je MeS povezan sa visokim nivojem CRP i da je značajan prediktor pojave novih KVD kod pacijenata sa preživelim STEMI³. Našom studijom smo utvrdili da je prisutvo MeS udruženo sa porastom CRP i da značajno utiče na pojavu novih KVD. MeS je značajno povezan sa ponovnim koronarnim revskularizacijama i pojmom srčane insuficijencije, što može biti povezano sa razvojem nove koronarne stenoze ili restenoze u toku perioda praćenja, uzrokujući ishemiju miokarda i disfunkciju leve komore³.

Među pacijentima sa prethodnim kardiovaskularnim događajima, nedavno se ispostavilo da je MeS povezan sa visokom stopom ukupne smrtnosti i srčanom smrću, nefatalnim šlogom i nefatalnim I.M¹⁶. Takođe je pokazano da je MeS povezan sa visokom incidencijom srčane insuficijencije¹⁷. Ranije studije su pokazale da je MeS jak prediktor kasne pojave šećerne bolesti i reinfarkta miokarda, a rizik umiranja među pacijentima sa Mes je bio povezan sa transformacijom u DM¹⁶. Ako su pacijenti praćeni u dužem vremenskom periodu moguće je da je dugotrajni nepovoljni ishod značajno povećan kod pacijenata sa MeS u odnosu na pacijente bez MeS. Postoji veliki broj razloga zbog čega MeS može uticati na smrtnost. Njegove komponente kao što su centralna gojaznost, insulinska rezistencija, dislipidemija, hipertenzija su faktori rizika za nastanak endotelne disfunkcije, koja je važan faktor u patofiziologiji ateroskleroze i AKS. MeS je praćen protrombinskim proinflamatornim stanjem a markeri zapaljenja koreliraju sa prisutvom MeS kod onih koji su preživeli AIM^{12,18,19}. Pacijenti sa smanjenom tolerancijom glukoze koja je otkrivena tokom prijema zbog STEMI imaju pojačanu stopu nefatalnog CVI, nefatalnog I.M; tešku srčanu insuficijenciju i kardiovaskularnu smrt²⁰. Višesudovna koronarna bolest je

povezana sa prisustvom MeS kod pacijenata sa manifestovanim kardio-vaskularnim oboljenjem, što može da ukaže na lošu prognozu⁸. Naši rezultati potvrđuju ovu činjenicu jer su naši pacijenti sa MeS u značajno većem procentu imali nalaz višesudovne koronarne bolesti. Prema dobijenim rezulatima utvrdili smo da je verovatnoća pojave novih nefatalnih infarkta miokarda kod pacijenata sa MeS skoro tri puta veća nego li kod pacijenata bez MeS, a takođe i da prisustvo MeS značajno utiče na pojavu srčane insuficijencije. U našoj studiji MeS i njegove komponente su bile povezane sa razvojem novih kardio-vaskularnih događaja, MeS nije korelirao sa mortalitetom tokom praćenja, što je slično nalazima u studiji koju su sproveli Zeller M i sar.¹⁷ i Pandey i sar.²¹

Studije o sprovođenju mera sekundarne prevencije kod koronarnih bolesnika pokazuju visoku prevalencu štetnih karakteristika stila života, faktora rizika i nedovoljne upotrebe profilaktičkih lekova kod pacijenata sa koronarnim oboljenjem. Postoji znatna varijacija u stilu života kod pacijenata, naročito što se tiče pušenja, ali i u upotrebi nekih profilaktičkih lekova. Promena stila života, ciljne vrednosti faktora rizika i terapijski ciljevi preporučeni od evropskih udruženja za prevenciju koronarnih bolesti u kliničkoj praksi se ne realizuju kod većine pacijenata širom Evrope.²² Rezultati naše studije pokazali su da je komplijansa medikamentne terapije u sekundarnoj prevenciji zadovoljavajuća u poređenju sa EUROSPIRE III studijom²³.

Upoređujući pacijente sa prisustvom MeS i one bez prisustva ovog sindrom zapaža se da su pacijenti sa MeS prilikom obe kontrole u većem procentu imali upotrebu medikamenta u sklopu mera sekundarne prevencije. Na prvoj kontroli pacijenti sa MeS su u značajnijem procentu su uzimali ACE inhibitore, kalcijumske antagoniste i diuretike; dok je na kraju praćenja utvrđeno da pacijenti sa MeS u značajnom procentu uzimali ACE inhibitore, statine i diuretike.

Povezanost MeS i loše prognoze pojačava kliničku važnost ovog sindroma, a naročito je dominantna kod pacijenata sa AIM²⁴. Pacijenti sa MeS bi trebalo da se dijagnostikuju i da se u skladu sa dijagnozom leče, upravo zbog povećane prevalence MeS kod pacijenta sa STEMI. Iako trenutno ne postoje specifičan način lečenja MeS kao celine, lečenje individualnih komponenti putem promena životnih navika, i korekcije lipidnog statusa je pokazalo da usporava progresiju MeS i smanjuje rizik od KVB^{16,25}.

ZAKLJUČAK

Prisutvo MeS je značajan prediktor pojave novih kardiovaskularnih događaja i pojavi srčane insuficijencije tokom trogodišnjeg praćenja kod pacijenata sa STEMI i pored pirmene kompletne medikamentozne terapije u sklopu sekundarne prevencije.

LITERATURA

- Alberti K, Eckel R, Scott M, Grundy SM, Zimmet P, Cleeman J, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120:1640–1645.
- American Heart Association. Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: AH; 2003.
- Masayoshi T, Satoshi Y, Yoritaka O, Isao M, Atsushi K, Katsusuke Y et al. Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients With Acute Myocardial Infarction Potential Association With C-Reactive Protein. Circulation. 2008; 72: 415–419.
- Sianos G, Morel M, Kappetein A, Morice M, Colombo A, Dawkins K et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroInterv. 2005; 1:219-227.
- Celik T, Turhan H, Kursaklioglu H, Iyisoy A, Yuksel U, Ozmen N et al. Impact of metabolic syndrome on myocardial perfusion grade after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST elevation myocardial infarction. Coronary Artery Disease. 2006; 17(4): 339-343.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr, Spertus JA, Costa F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation. 2005; 112:2735–2752.
- Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Léspérance J, Lévesque S, Varga S. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. Am J Cardiol. 2004; 93:159–164.
- Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. SMART Study Group. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Eur Heart J. 2004; 25:342–348.
- Ford S. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Federation Among Adults in the U.S. Diabetes Care. 2005; 28:2745–2749.
- Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? Circulation. 2007; 115:1806–1811.
- Gale EA. Should we dump the metabolic syndrome? Yes. BMJ. 2008; 336:640.

12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circ J.* 2002;106:3143–3421.
13. Vague P, Rarcah D, Scelles V. Hypofibrinolysis and the insulin resistance syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19 Suppl 1:11–15.
14. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulatioin and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:899–904.
15. Juhan-Vague I, Morange PE, Alessi MC. The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32:269–273.
16. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F, Marchioli R. GISSI-Prevenzione Investigators. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:277–283.
17. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, Beer JC, Oudot A, Rioufol G, Makki H, Farnier M, Rochette L, Vergès B, Cottin Y. Observatoire des Infarctus de Cote-d'Or Survey Working Group. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2005;165:1192–1198.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr, Spertus JA, Costa F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112:2735–2752.
19. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, Humphries SE, di Minno G, Margaglione M, Tremoli E, Kooistra T, Morange PE, Lundman P, Mohamed-Ali V, Hamsten A. HIFMECH Study Group. Low grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. *Metabolism.* 2004;53:852–857.
20. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25:1990–1997.
21. Pandey S, Baral N, Majhi S, Acharya P, Karki P, Shrestha S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in acute myocardial infarction and its impact on hospital outcomes. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2009;29(2):52–5.
22. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen, et al. European Guidelines on Cardiovascular Diseases Prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14 (Suppl 2): 51–113.
23. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EURO-ASPIRE I, II, III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009; 373: 929–940.
24. Kushmendra Parashar, Anoop Jain, Neeraj Chaturvedi, Manish Ruhela. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its Impact on Hospital Outcomes in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *BMR JOURNALS,* 2015;1:1:1–6.
25. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr, Cleeman JI, Kahn RA. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation.* 2004;109:551–55.



T. Pavlović¹, D. Čeleketić^{1,2}, D. Pavlović³

¹Kliničko-bolnički centar „Zemun”, Beograd, Srbija
²Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Srbija
³Ginekološko akušerska klinika „Narodni Front”

Rad poslat: novembar 2014.
Revizija urađena: januar 2015.
Rad prihvaćen: mart 2015.

KLINIČKE MANIFESTACIJE NEŽELJENE REAKCIJE NA KLOZAPIN - prikaz slučaja

CLINICAL MANIFESTATIONS OF CLOZAPIN SIDE EFFECTS – CASE REPORT

ABSTRACT

Lung parenchyma has ability of metabolic biotransformation, and drug bioactivation as well, the process producing toxic metabolites. Different drugs and their metabolites have different affinity towards lung parenchyma, where they accumulate and, in certain conditions, cause toxic reactions and tissue damage. Over 450 drugs may cause side effects in the respiratory tract. Drug induced lung diseases by their clinical and histological characteristics may mimic almost all respiratory pathology. The recognition of drug induced lung diseases is difficult, as their clinical, radiological and histological findings are non-specific, especially in the cases when several drugs are used. The diagnosis is made by the connection of drug exposition and the onset of disease, whereby all the other causes must be excluded. The treatment consists in excluding the drug and corticosteroid therapy in patients with progression or resistant forms of disease. We are presenting the rare case of lung damage connected with the Clozapin therapy in patient with the history of mental disease.

Key words: drug-induced lung disease DILD, clozapin, hypersensitivity pneumonitis, venous thromboembolic disease

UVOD

Pluća su zbog svoje velike kontaktne površine meta za različite moguće toksične materije. Plućni parenhim ima metaboličku sposobnost biotransformacije, ali i bioaktivacije lekova, pri čemu nastaju toksični metaboliti. Toksični efekat leka na pluća može da bude direktni ili indirektni¹. Direktни efekti mogu biti idiosinkratski, ili dozno zavisna toksičnost na lek ili na neki od njegovih metabolita. Više od 450 lekova može da izazove oštećenje pluća, ali je prava frekvencija nepoznata². Broj lekova, kao uzrok bolesti pluća, nesumljivo će rasti kako se razvijaju novi agensi.

Nuspojave leka jeste svaka neželjena reakcija na lek primjenjen u pravoj indikaciji u terapijskoj dozi. Varijalnost odgovora na lek između pojedinačaca je veliki problem u kliničkoj praksi.

Prema kliničkopatološkim karakteristikama, plućne nuspojave leka mogu imitirati gotovo kompletну pulmološku patologiju. Lekovima izazvana povreda pluća može da dovede do komplikacija uključujući oštećenja disajnih puteva, plućnog parenhima, medijstinuma, pleure, plućne vaskulature i/ili neuromišićnog sistema. Plućne bolesti i simptomi toksičnosti, mogu nastati odmah nakon

prve upotrebe leka, nakon duže upotrebe, a nekada čak i nedeljama i mesecima nakon uzimanja pojedinih lekova. Dijagnoza se postavlja na osnovu povezanosti izloženosti leka i nastanka bolesti, pri čemu svi drugi uzroci moraju biti isključeni. Verovatnoća povezanosti leka i bolesti se procenjuje Naranjo algoritmom³. Relativno sigurna potvrda neke nuspojave leka jeste njena ponovna pojava nakon ponovljene primene istog leka tzv. pozitivan rechallenge efekat¹³.

Nema podataka o zastupljenosti plućnih nuspojava lekova u populaciji, ali postoje izveštaji da ove bolesti čine 3,5-5% novootkrivenih bolesnika sa patologijom plućnog intersticijuma⁵. Registar neželjenih reakcija na lek na osnovu prikupljenih svi publikovanih podataka i pojedinačnih prijava, dostupni su na internet stranici <http://www.pneumotox.com>.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik 29g. star, sa istorijom šizoafektivnog poremećaja, hospitalizovan zbog kašla, bolova u levom hemitoraxu, visoke telesne temperature do 40 C, otoka i bola desne noge, opšte slabosti i malaksalosti, nastalih nekoliko dana uoči prijema. Bolesnik

snik nije pod nadzorom neuropsihijatra, uvidom u medicinsku dokumentaciju duži niz godina je na terapiji tegretolom, a naknadno su dobijeni podaci o samoinicijativno uvedenoj terapiji klozapinom mesec dana unazad.

Pri prijemu bolesnik visokofebrilan, dispnoičan, acijanotičan. Auskultatorno na plućima normalan disajni šum uz retke inspirijumske pukote levo bazalno. Srčana akcija ritmična, ubrzana, tonovi jasni, bez šuma, TA 110/80mmHg. Abdomen mek, palpatorno bolno neosetljiv uz hepatosplenomegaliju. Extremiteti - globalni edem desne noge, palpabilnih perifernih pulzacija.

U laboratorijskim nalazima visoke vrednosti reaktanata akutne faze inflamacije (SE, Le, CRP, fibrinogen), uredan hematogram i broj Tr. Biohemski parametri, sem patoloških vrednosti transamini-naza, u granicama referentnih vrednosti. Bakteriološkim pregledom sputuma nisu izolovani patogeni, pregled serije sputuma na *Mycobacterium tuberculosis* metodom homogenizacije- negativani. Urinokulture sterilne. Zasejane hemokulture sterilne. Serološke analize na *Mycoplasma pneumoniae* – negativne. Nazofaringealni bris za PCR na virus influenze negativan. Imunološke analize (ASTO, RF, cirkulišuća At) negativni. Tu markeri (CEA, AFP, CA 19,9, PSA) negativni. Virusni markeri (HBs, HCV, anti HIV) nereaktivni. Radiografski prijemu - levo bazalno nehomogeno zasenčenje u smislu zapaljivih promena, uz suspektan pleuralni izliv. Urađen EHO abdomena- verifikovana hepatosplenomegalija, obostrano manji pleuralni izliv, više levo. Ehokardiografski verifikovan manji perikardni izliv, bez znakova za akutno plućno srce, bez prisustva trombnih masa u srčanim šupljinama. Urađena kompjuterizovana tomografija pluća visoke rezulucije (HRCT)- obostrano bazalno zasenčenje karaktera mlečnog stakla, koje u nivou hilusa ka interlobarnoj pleuri imaju nodularni izgled, obostrano manji pleuralni izliv.

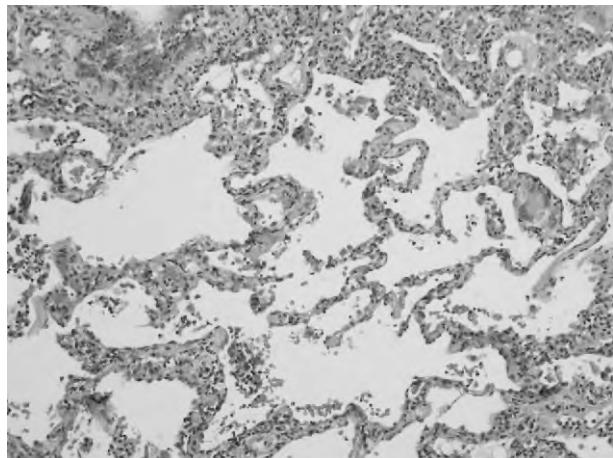


Slika br. 1 HRCT pluća pacijenta

Urađena pleuralna punkcija, biohemiskim pregledom pleuralni punktat odgovara eksudatu,

bakteriološkim pregledom nisu izolovani patogeni, citološkim pregledom pleuralnog punktata- ustanovljena dominacija limfocita, pregled metodom homogenizacije i Low-negativani na *M. tuberculosis*. Na osnovu histohemijske i imunohistohemijske analize preparata bez znakova maligniteta. Zbog sumnje na duboku vensku trombozu (DVT) urađen dopler pregled krvnih sudova, potvrđena DVT desne femoralne vene. Uvedena terapija niskomolekularnim heparinom. Uradjenene laboratorijske pretrage -D dimer visok 10000, nivo antitrombina III, protein C i S, faktor V,VIII i X, titar kardiolipinskih At, lupus koagulans At u referentnom opsegu.

Urađen bronhološki pregled- endoskopski nalaz uredan, u citološkom pregledu bronhoaspirata dominiraju limfociti, bakteriološkim pregledom nisu izolovani patogeni. Histopatološki nalaz transbronhijalnog biptata (TBB)- znaci intersticijalne pneumonije, infiltracija intersticijalnih prostora limfocitima, plazma ćelijama i multijedarnim gigantskim ćelijama (slika br. 2).



Slika 2. histološki preparat TBB

Spirogram- restriktivne smetnje ventilacije srednjeg stepena. U gasnim analizama- laka hipoksemija.

Bolesnik inicijalno lečen trojnom antibiotskom terapijom (cefalosporini III generacije, hinaloni, metronidazol) bez terapijskog odgovara, i dalje teškog opštег stanja, febrilan, intoksiciran, održavaju se visoke vrednosti reaktanata akutne faze zapaljenja. Beleži se progresija radiografskog nalaza i pogoršanje gasne razmene. Uvedena korigovna anti-biotika terapija (meropenem, vankomicin, makrolidi), uz kontinuiranu kiseoničku terapiju i potrebnu simptomatsku. Febrilnost se održava do 40C u trajanju od 10 dana. Kako obavljeni ispitivanje nije razjasnilo etiologiju aktuelnog dešavanja u smislu bakterijske, virusne, gljivične infekcije, a imunološke analize su bile u radu; uvedena je kortikosteroidna terapija u visokim dozama na koju dolazi

do pada febrilnosti do 38C, delimične regresije parametara zapaljenja. Zbog sumnje na imunološku reakciju u plućima na nedavno uveden klozapim sa procenjenom verovatnoćom Naranjo skalom, lek isključen, uveden haloperidol, nastavljena kortikosteroidna terapija uz antikoagulantnu. U daljem toku bolesnik subjektivno i objektivno bolje, sa ko-rekcijom vrednosti parametara zapaljenja, transamini-naza, regresijom radiografskog nalaza i pleurope-rikardnog izliva. Ehosonografski se beleši regresija procenjene hepatosplenomegalije. Regresija lokalnog kliničkog nalaza DVT i ehodoplerom verifikovana rekanalizacija flebotromboze desne noge. Bolesnik otpušten sa oralnom antikoagu-lantnom terapijom, kotikosteroidima uz redukciju doze, zamenjen klozapim haloperidolom. Na kontroli nakon tri meseca, bolesnik bez znakova, sim-ptoma pneumonitisa, toksičnog hepatitisa, i DVT, u daljem dvogodišnjem praćenju bez recidiva istih.

DISKUSIJA

Klozapin, atipični antipsihotik, je benzo-diazepinski derivat. Njegovi terapeutiski efekti su posredovani verovatno dopaminergičnim i serotonergičnim aktivnostima. Smatra se da je najefikasniji antipsihotik za lečenje rezistentne šizofrenije, posebno kod pacijenata koji su suicidni. Uprkos njegovoj efikasnosti, opšta upotreba klozapina u kliničkoj praksi je donekle ograničena zbog nekoliko ozbiljnih neželjenih efekata.

Na <http://www.pneumotox.com>. su prijava-vljeni neželjeni efekti klozapina: pleuralni izlivi, pleuroperekardni izlivi (ANA negativni), subakutni pneumonitis, venski i plućni tromboembolizam, bronhospazam, astma, aspiraciona pneumonija, la-ringealni edem, angioedem, neutropenije, agranulo-citoze, sepse, miokarditis, neutrofilne dermatoze, hiccup kod bolesnika sa Alchajmerovom bolešću⁵.

Najčešći oblik lekom indikovanog ošteće-ja pluća su Lekovima indukovane intersticijalne bolesti pluća (**Drug-induced interstitial lung disease- DIDL**), koje se mogu prezentovati svim histopatološkim oblicima intersticijalne pne-uemonije. Procjejuje se da su DIDL zastupljene u 3,5-5% novootkrivenih bolesnika sa patologijom pluć-nog intersticijuma. Dijagnoza DIDL se zasniva na sledećim kriterijumima^{6,7}:

(1) istorija izloženosti leku, njegova identifikacija, doza i trajanje terapije (2) Kliničke slike i histopatoloških nalaza koji su u skladu sa ranijim zapažanjima sa istim lekom. (3) Isključenje druge bolesti pluća (4) Poboljšanje nakon obustavljanja sumnjivog leka (5) ponavljanje simptoma na rechallenge, što može biti opasno.

Brojne metode za procenu kauzalnosti aktuelnog dešavanja i ordiniranog leka, su svrstane u tri kategorije: stručna procena, algoritmi i metoda vero-vatnoće⁸. Objektivna procena pacijenta i plućnog statusa, istorija lečenja od ključnog je značaja da se difirencira lekom indukovana bolest od primaranog procesa. Dijagnostički postupci podrazumevaju laboratorijske analize, radiografiju pluća i ili HRCT grudnog koša, testove plućne funkcije, i po potrebi invazivne procedure- biopsija pluća, bronhoskopija. Druge neinvazivne procedure podrazumevaju eho-kardiogram, bakteriološki pregled sputuma, imuno-loške analize u smislu vaskulitisa i bolesti vezivnog tkiva.

Laboratorijske analize nisu specifične, skretanje u leukocitarnoj formuli može biti u pravcu eozinofilije u slučajevima eozinofilnih pneumonija, ali odsustvo periferne eozinofilije ne isključuje istu lekom izazvanu. Imunološke analize (ANCA At, anticitoplazmatska i AT antglomerularna bazalne membrane) su od suštinskog značaja za dife-rencijalnu dijagnozu primarne sistemske bolesti od DIDL⁹.

U plućnom parenhimu radiološke promene su najčeće difuzne i udružene sa promenama na pleuri. HRCT je osjetljiviji od radiografskog nalaza, ali je retko specifičan za etiologiju leka i ograničene je prognostičke vrednosti¹⁰. U testovima plućne funkcije se registruju restriktivni i obstruktivni poremećaj ventilacije u vezi sa histološkim tipom DIDL, uz smanjenu difuziju. U GA arterijske krvi može da se beleži hipoksija, ali za bolesnike sa DIDL obavezno je testiranje u naporu jer mnogi pacijenti sa blagom bolešću pokazuju desaturaciju samo tokom napora. Bronhoskopija sa bronhoalveolarnom lavažom je minimalno invazivna, dobro se podnosi i korisna je u proceni pacijenata koji imaju difuzno infiltrativne bolesti pluća, u kombinaciji sa kliničkim podacima, radiografskim metodama doprinosi verovatnoći postavljanja dijagnoze.

Poređenje posmatranog slučaja sa prethodnim slučajevima je veoma važan deo dijagnostičkog postupka. Standardizovana procena uzročnosti je rutinska procedura u centrima farmakovigilance širom sveta, koja podrazumeva proces prikupljanja, procene, prezentovanja, i tumačenja osumnjičene neželjene reakcije na lek⁸. Verovatnoća povezanosti leka i bolesti se procenjuje Naranjo algoritmом- spe-cijalno dizajniranim upitnikom za određivanje vero-vatnoće da je neželjena reakcija na lek zapravo posledica leka ili rezultat drugih faktora. Prema scoru, verovatnoća neželjene reakcije na lek je rangirana kao definitivna, verovatna, moguća i sumnjava³.

Potvrda da je aktuelno stanje posledica ordi-niranog leka je povlačenje simptoma po isključenju terapije. Ukoliko do njega ne dođe, potrebna je revi-

zija zaključaka. Kortikosteroidna terapija je rezervisana za rezistentne oblike ili u slučaju progresije bolesti. Relativno sigurna potvrda neke nuspojave leka jeste njena ponovna pojava nakon ponovljene primene istog leka tzv. pozitivan rechallenge efekat¹³. Ovakav dokaz se zbog etičkih razloga retko primenjuje, sem u slučaju vitalnih indikacija. Dešavalo se u praksi, da se zbog neusklađenosti zdravstvenog sistema, potrebe praćenja i ordiniranja terapije od lekara različitim specijalnostima, naprave propusti i dogodi rechallende efekat.

Bolesnici na terapiji klozapinom imaju povećanu stopu smrtnosti od tromboembolijskog događaja. Apsolutni rizik moratliteta bolesnika na terapiji kozepinom se povećava za faktor 5.25¹⁰. Mogući mehanizam udruženosti upotrebe klozapina i venskog troboembolizma je verovatno multifaktorijski. Postoje dokazi da klozapin i dr. antipsihotici dovode do niza koagulacionih abnormalnosti, i da imaju visok afinitet za serotoninske receptore 2A, što dovodi do povećanja broja Tr, njihove adhezivnosti i agregacije, dovodi do stvaranja antifosfolipidnih At i hiperprolaktinemije. Nije dokazano da klozepin, kao i drugi antipsihotici, izazivaju direktnu štetu na cirkulatorni sistem¹². Dokazana je povezanost metaboličkog sy i upotrebe antipsihotika, što može da se ispolji dislipidemijom, insulinском rezistencijom i gojaznošću. Primećeno je da se DVT i plućne embolije, češće javljaju kod bolesnika na terapiji klozapinom mlađe životne dobi. Činjenica je da statički protok krvi kod bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima može da bude pod uticajem sedativa i sedetarnog načina života. Izbegavanje faktora rizika, kao što su povećanje težine i sedetarni način života, može ublažiti neke od rizika klozapina, kao što je klozapin indukovana VTE. Pri uvođenju terapije klozepinom uvek treba razmotriti odnos rizika od VTE i koristi od terapije.

U literaturi su prijavljeni slučajevi pojave pneumonitisa, pleuroperikardnih izliva, toksičnog hepatitisa, DVT izazvanih klozapinom, ali u našem slučaju je prisutno više kliničkih manifestacija neželjene reakcije na lek, procenjenih Naranjo skalom kao verovatnim. Obzirom na simptome, pozitivne markere inflamacije, hepatosplenomegaliju, radiografski nalaz na plućima, započeli smo dijagnostiku u sva tri pravca (infekтивне, imunološke i maligne bolesti). Inicijalno smo započeli lečenje u

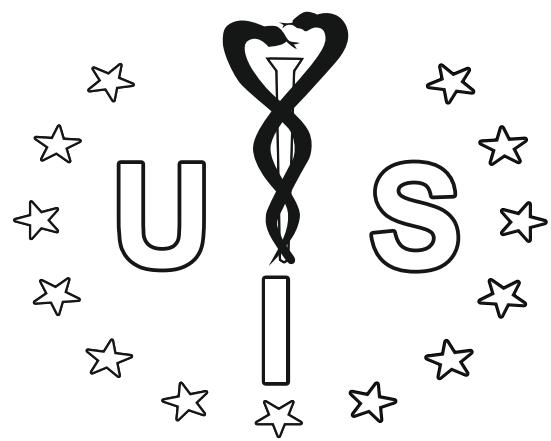
smislu infektivnog sy i lečenje DVT antikoagulantnom terapijom. Kako nismo dobili terapijski odgovor, a sve kulture su bile negativne, pod sumnjom na imunološko dešavanje smo uveli kortikosteroidnu terapiju, bez postizanja kompletног terapijskog odgovora. To nas je navelo da uradimo reviziju svih kliničkih nalaza i anamnističkih podataka, te smo na osnovu naknadnih podataka o skorašnjem samoinicijativnom uvođenju klozapina u terapiju, posumnjali da se radi o neželjenim efektima leka i iste procenili Naranjo skalom kao verovatno povezane. Isključili smo lek, nastavili sa kortikosteroidnom terapijom obzirom na multipne kliničke manifestacije neželjene reakcije na lek, nakon čega dolazi do kompletne sanacije laboratorijskih nalaza inflamacije, regresije radiografskog nalaza na plućima, ehosonografski procenjenog hiperspleniza i doplerultrasonografskog nalaza krvnih sudova DEx. Naknadno pristigao PH nalaz TBB je ukazivao na hipersenzitivni pneumonitis. HRCT nalaz, iako nema specifičnih obrazaca, takođe odgovara nalazu hipersenzitivnog pneumonitisa. Patološke vrednosti transaminaza i hepatomegalija su shvaćeni u sklopu toksičnog hepatitisa kao posleidce terapije klozapinom, iako nije rađena biopija jetre, jer su isti sanirani po isključenju leka. Iako je naš bolesnik bio sa visokim BMI, sreditarnim navikama, DVT se ne može prepisati ovim faktorima rizika, obzirom da nakon povlačenja klozapina iz terapije, u daljem praćenju nije došlo do recidiva istih.

ZAKLJUČAK

Pluća su respiratorni ali i metabolički organ koji učestvuje u biotransformaciji i bioaktivaciji lekova. Da bi se smanjio potencijalni morbiditet i mortalitet od respiratornih bolesti izazvanih lekovima, svi zdravstveni radnici treba da budu upoznati sa mogućim neželjenim efektima lekova koje prepisuju. Bolesti pluća izazvane lekovima se u izvesnoj meri mogu sprečiti, a mogućnosti poboljšanja uključuju bolju informisanost, izbegavanje određenih lekova kod pacijenata sa ranije dijagnostikovanom reakcijom na lek. Smatra se da će genotipizacija u budućnosti identifikovati pacijente u visokom riziku od teških toksičnih odgovara na lek, i omogućiti odgovarajuće individualno doziranje.

LITERATURA

- 1.Delaunois L.M. Mechanisms in pulmonary toxicology. Clin Chest Med 2004;25:1-14
2. Camus P, Rosenow E. Iatrogenic lung disease. Clin Chest Med. 2004;25:xiii–xix. [PubMed]
2. Flieder D, Travis W. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. Clin Chest Med. 2004;25:37–45. [PubMed]
3. Nemery B, Bast A, Behr J, et al. Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. Eur Respir J. 2001;18:30S–42S. [PubMed]
3. Naranjo CA, Bustos U, Sellers EM et al. (1981). "A method for estimating the probability of adverse drug reactions". *Clin. Pharmacol. Ther.* 30 (2): 239–45. doi:10.1038/clpt.1981.154. PMID 7249508
- 4.Cacoub P.et al. the DRESS syndrome, a literature review. Am J Med. 2011; 124:588-597
5. Pneumotox online: the drug-induced lung diseases. Available from: www.pneumotox.com. [Accessed February 2014]
6. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med.2004; 25:479–519. [PubMed]
7. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63:v1–v58.[PubMed]
8. Agbabiaka T, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. Drug Safety.2008; 31:21–37. [PubMed]
9. Ganguli A, Pirmohamed M. Management of drug-induced interstitial lung disease. Prescriber. 2006;5:41–6.
10. Lindell R, Hartman T. Chest imaging in iatrogenic respiratory disease. Clin Chest Med. 2004;25:15–24.[PubMed]
- 11.Hägg S, Jönsson AK, Spigset O. Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy BMJ. 2009 Sep;8(5):537-47.
- 12.Ravindra Neelakanthappa Munoli, M.B.B.S.; Samir Kumar Praharaj, *Clozapine-Induced Recurrent Pulmonary ThromboembolismThe Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2013; 25:E50-E51.doi:10.1176/appi.neuropsych.12070186
- 13.Anna K. Jönsson, Olav Spigset,Dr Staffan Hägg Venous Thromboembolism in Recipients of Antipsychotics, CNS DrugsAugust 2012, Volume 26, Issue 8, pp 649-662



INTERNIST



D. Đorđević^{1,2}, J. Cvetković¹,
M. Mladenović¹, M. Lović¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Niš
²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Rad poslat: februar 2015.
Revizija uradena: april 2015.
Rad prihvaćen: april 2015.

PRIKAZ PACIJENTA SA KARDIOMIOPATIJOM PROUZROKOVANOM HEMOHROMATOZOM

CASE REPORT OF PATIENT WITH CARDIOMYOPATHY CAUSED BY HEMOCHROMATOSIS

ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disease that occurs as a result of the C282Y mutation in the HFE gene and is characterized by an increased amount of iron in the blood and its accumulation in parenchymal organs. This disease leads to severe cardiomyopathy, cirrhosis of the liver, and diabetes mellitus with skin hyperpigmentation ("the bronze diabetes"). Early diagnosis is important for the initiation of appropriate therapy, to prevent the development of cirrhosis and heart failure in these patients. We presented a patient with severe cardiomyopathy and cirrhosis of the liver, diagnosed with hemochromatosis after endomyocardial biopsy which is considered to be hereditary bearing in mind the positive family history. After starting phlebotomy therapy, and after a full rehabilitation program, this patient had complete regression of echocardiographic changes and withdrawal symptoms.

Key words: hemochromatosis, cardiomyopathy, liver cirrhosis, endomyocardial biopsy.

UVOD

Srčana insuficijencija može nastati zbog strukturnih, funkcionalnih i/ili električnih poremećaja. Etiološki srčana dekompenzacija može nastati zbog ishemije, metaboličkih poremećaja, imuno-loških faktora, infektivnih faktora, endokrinoloških poremećaja, genetskih faktora, neoplastičnih procesa, kao i u trudnoći. (1). Često je teško otkriti etiološki faktor, posebno kada je niske učestalosti u opštoj populaciji, kao što je hemohromatoza. Hemohromatoza je bolest prekomernog nakupljanja gvožđa u krvi i parenhimatoznim organima. Prema mehanizmu nastanka može biti primarna (genetski uslovljena) i sekundarna (uslovljena produženom terapijom gvožđem i ponavljanim transfuzijama). Primarna hereditarna hemohromatoza (HH) je je autozomno recesivna bolest koja u svom evolutivnom toku dovodi do dijabetesa, kardiompatije i ciroze jetre. Incidenca hemohromatoze kod Evropljana je 0.5% i većina ovih bolesnika su nosioci C282Y i H63D mutacija u HFE genu na hromozomu 6p21.3 (2).

PRIKAZ PACIJENTA

Pacijent starosti 26 godina je zbog izraženih otoka nogu, otežanog kretanja, gušenja i malignih poremećaja srčanog ritma u smislu ponavljanih

postojanih i prekidnih ventrikularnih tahikardijskih i atrijalne tahiaritmije, hospitalizovan i lečen u Opštoj bolnici u Somboru. Nakon tri dana lečenja, stanje pacijenta se pogoršalo, poremećaji ritma se nisu mogli kontrolisati i pored ponavljanih elektrokonverzija. Pacijent biva upućen u Institut za Kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica.

Pacijenta na prijemu u Institut u teškom opštem stanju, sa kliničkim znacima teške kongestivne srčane slabosti NYHA IV, sa hepatosplenomegalijom, bilateralnim pleuralnim izlivima i generalizovanim edemima. Krvni pritisak 110/70mmHg, EKG na prijemu: sinusni ritam, SF 90/min, normogram, sa negativnim T talasima u desnim prekordijalnim odvodima, koji se smenjuje sa atrijanom fibrilacijom SF 150/min uz negativne T talase u desnim prekordijalnim odvodima. Istog dana tokom monitorisanja u Koronarnoj jedinici Instituta na monitoru EKG-a: tahikardija sa širokim QRS kompleksom po tipu komplettnog bloka leve grane Hissovog snopa, SF oko 200/min koja je zahtevala neodložnu elektrokonverziju. U više navrata je rađena elektrokonverzija i defibrilacija. Bolesnik lečen diureticima, amiodaronom i antikoagulantnom terapijom, a po prevođenju u NYHA III u terapiju dodavane i manje doze beta blokatora. Od tada se ne registruju maligni poremećaji srčanog ritma i u dva navrata rađen je 24-časovni holter monitoring koji je pokazao retke

pojedinačne SVES, SVES u paru i salve od 7 SVES u nizu tako da se od planirane ugradnje kardioverter defibrilatora odustalo. Ejekcionalna frakcija leve komore je izmerena 32% ehokardiografski. Radiografija srca i pluća je pokazala uvećanu srčanu senku uz obostrane pleuralne izlive desno do visine trećeg rebra i levo do visine petog rebra. Izrazito uvećana srčana senka, prominentne desne pretkomore sa CT indeksom $> 0,7$, srce širokom bazom naleže na diaphragmu. Potom urađena pleuralna punkcija desno i evakuirano 750ml bistrog pleuralnog puntata žučkaste boje (bakteriološki sterlinog).

Urađen CT pregled toraksa na kome je viđena kardiomegalija praćena perikardijalnom i pleuralnom efuzijom, atelektazom i pneumonijom obostrano. Viđena je i umerena hepatosplenomegalija, ascit i hidrops žučne kese koji su praćeni i povećanjem odgovarajućih laboratorijskih parametara u krvi-dvostrukom povećanje gama GT, trostrukom povećanje transaminaza, uz lako izraženu anemiju i trombocitemiju.

Urađen MR pregled srca kojim je isključeno postojanje aritmogene displazije desne komore.

Urađen EHO pregled abdomena kojim je viđena uvećana jetra bez fokalnih lezija, žučni vodovi bez osobnosti, holecista distendirana, presavijena bez znakova akutne upale i kalkuloze. Pankreas bez osobnosti. Slezina uvećana 142x82mm bez fokalnih promena, hiperehogenije strukture. Bubrezi u granicama normale. Ne vidi se slobodna tečnost u abdomenu. Pleuralni izliv obostrano.

Kardioangiografija je pokazala da su leva i desna pretkomora urednog luminograma. Leva komora u celini uvećana, difuzno lako hipokinetična EF 40%. Mitralni otvor imponuje nekalcifikovan i kompetentan. Desna komora u celini izraženo uvećana, kinetična u svim segmentima. U toku desne ventrikulografije regurgitacija kontrasta četvrtog stepena u desnu pretkomoru.

Imajući u vidu da se prvo bitno sumnjalo na dijagnozu miokarditisa, urađena je kompletna virusologija i nađeno prisustvo antitela klase IgM i IgG na Herpes simplex virus (1,22 AU/ml i 1,3 AU/ml pozitivan), antitela IgM na Virus Coxackie (140 U/ml pozitivan), antitela IgM i IgG na Virus Citomegalovirus (19 U/ml i 2,0 AU/ml pozitivan), antitela IgM na Virus Adeno (1,61 AU/ml pozitivan).

Patohistološki nalaz endomiokardne biopsije odgovara srednjestepenoj hipertrofiji i dilataciji mišićnih vlakana kao i lakostepenoj intersticijalnoj fibrozi i u srednjoj meri izhraženoj hemosideroziji (govori u prilog kardiomiopatije koja je posledica nakupljanja gvožđa u miokardu).

Dijagnoza potom potvrđena nalazima transferina, feritina, feremije i vrednostima TIBC i UIBC.

Urađen MR pregled abdomena kojim je kasnije potvrđeno postojanje hemohromatoze sa znacima ciroze jetre i splenomegalije.

Od ranijih bolesti bolesnik navodi da je pre četiri godine zbog anemije uzimao preparate gvožđa nekoliko nedelja u konsultaciji sa regionalnim hematologom. U porodičnoj anamnezi navodi da je rođeni ujak umro u 29. godini života, a da je bolovao od „viška gvožđa“.

Zbog ustanovljene hemohromatoze konsultovan hematolog i gastroenterolog hepatolog i započete terapije flebotomijama. Do otpusta urađeno je sedam flebotomija i evakuirano 4000ml krvi.

Na dolasku u Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“ pacijent je bio bez bolova u grudima, bez gušenja, bez osećaja lupanja srca. Tokom pregleda bolesnika u statusu bez značajnih osobnosti osim nalaza na srcu u smislu lako akcentovanog II tona nad pulmonlnom arterijom i nalaza pri pregledu jetre koja se plapira za jedan poprečni prst.

Elektrokardiogram na dolasku: sinusni ritam, normogram, SF 52/min, normalne širine QRS kompleksa, plitko negativan T talas u V2 i V3, apliran T talas u D3 i aVL, bez poremećaja srčanog ritma.

Tokom perioda rehabilitacije pacijent uključen u svakodnevni program kardiovaskularnih vežbi i treninga na ergo bicklu koji je dobro podneo. Nije bilo poremećaja ritma, arterijski krvni pritisak i frekvencija srca su se kretili u granicama normalnih vrijednosti. Urađen test fizičkim opterećenjem na Ergometar biciklu sa punom terapijom, u trajanju od 16 minuta do 100W, pri tome pacijent nije imao tegobe. Vrednosti krvnog pritiska su se kretele od 110/70mmHg do 150/80mmHg, a srčane frekvencije od 50/min do 136/min. Na monitoru tokom testa nisu zabeleženi markeri ishemije miokarda kao ni poremećaji srčanog ritma.

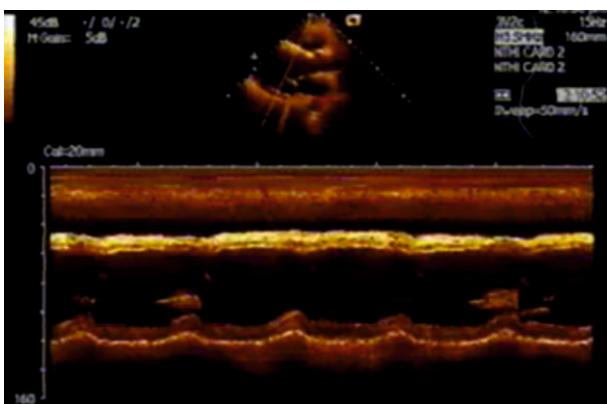
Urađen ehokardiografski pregled: leva komora normalne veličine, očuvanog oblika (slika 1) smanjene globalne kontraktilne funkcije EF 52% (M-mode), septum smanjenog sistolnog debljanja, hiperehogen (slika 2). Zrnasta fibroza je prisutna u ostalim delovima miokarda. Miokard normalne debljine. Mitralni kuspisi su bez bitnih promena. Leva pretkomora je normalne veličine, mitralna regurgitacija u tragu. Koren aorte je normalne širine, očuvane separacije kuspisa, normalnog protoka u sistoli. Desna komora je normalne veličine. Trikuspidna regurgitacija umerenog stepena. Plućna arterija je normalne širine, trag regurgitacije na zalistku. Perikard je intenzivnijeg eha, bez izliva.

Pacijent je otpušten sa dijagnozama: Cardiomyopathia restrictiva infiltrativa cum ferri, Cirrhosis hepatis pro haemochromatosis, Anaemia chromatosis. Predložena terapija na otpustu: tbl.

Metoprolol 2x25mg, tbl. Amiodaron 200mg dnevno, tbl. Acenokumarol dnevna doza prema vrednostima INR-a, tbl. Silimarina 3x2.



Slika 1: Presek srca - četiri srčane šupljine. Vidi se relativno dobro očuvan oblik leve komore.



Slika 2: Parasternalni uzdužni presek leve komore, prikaz u M modu. Vidi se smanjeno sistolno debljanje septuma i njegova hiperehogenost.

DISKUSIJA

Mutacija na HFE genu je po prvi put opisana 1996. godine i ona je prouzrokovana zamenom aminokiseline tirozin–aminokiselinom cistein na poziciji 282 ovog proteinskog produkta (C282Y)(2).

Ranijih godina se smatralo da će sve osobe koje imaju dokazanu ovu gensku mutaciju razviti i fenotipsku ekspresiju. Danas je jasno da se HH javlja u svega 70% C282Y homozigota, a u manje od 10% C282Y homozigota se zapravo razvija preopterećenje gvožđem sa oštećenjem organa i kliničkim manifestacijama hemohromatoze (3,4).

Tokom preopterećenja gvožđem, transferin je zasićen dok višak slobodnog gvožđa ulazi kroz L tip Ca^{++} kanale u kardiomiocite gde se transportuje u lisozome i tu skladišti (5). Patološko deponovanje gvožđa najpre počinje u epikardijumu potom u miokardijumu pa tek zatim zahvata i endokardijum što i objašnjava kasno javljanje srčane sistolne disfunkcije (6).

Kada dođe do prekomernog nakupljanja gvožđa, ono katalizuje Fentonovu reakciju u kojoj dolazi do produkcije hidroksilnih jona, veoma reaktivnih slobodnih radikalala, koji dalje prouzrokuju lipidnu peroksidaciju i dovode do izmena u permeabilnosti membrane ćelije. Ove promene dovode do smrti kardiomiocita što vodi razvoju kardiomiopatije (6,7). Ovi dokazi govore u prilog tome da je nagomilavanje gvožđa u sarkoplazmatskom retikulumu kardiomiocita u ovoj bolesti zapravo problem deponovanja, a nije infiltrativni proces. S toga se smatra da je kardiomiopatija u HH reverzibilni proces ukloiko se otkrije u ranoj fazi i započnu terapije flebotomijama (7).

Gvožđe samo po sebi ima proaritmjski efekat tako da njegova neujednačena rapoređenost po ćeliji omogućava neravnomernu brzinu prenosa repolarizacije pa se time može objasniti visoka učestalost atrijalnih i ventrikularnih tahiaritmija u bolesnika sa HH (8).

Ozbiljnost miokardne disfunkcije zavisi od od količine deponovanog gvožđa i u većini slučajeva je to mešovita dilataciono restriktivna kardiomiopatija. Ekokardiografske karakteristike su srednje remodelovana, nehipertrofična leva komora sa sistolnom i dijastolnom disfinkcijom, sa remodeledvanim pretkomorama i očuvanim valvulama. U kasnom stadijumu bolesti dilatacija komora vodi različitom stepenu trikuspidne i mitralne regurgitacije (9).

U mnogobrojim studijama je pokazano da rana primena flebotomija u ranom stadijumu hemohromatoze pre razvoja dijabetesa, ciroze jetre ili kardiomiopatije, značajno smanjuje mortalitet u bolesnika obolelih od HH (10,11). Poboljšanje srčane funkcije kod pacijenata sa kardiomiopatijom prouzrokovanim hemosiderozom i refraktornim aritmijama je zabeleženo nakon agresivnog uklanjanja "viška gvožđa" iz krvi ponavljanim flebotomijama, naročito ukloiko se lečenje započne u što ranijoj fazi bolesti (12,13,14).

Kako smo pokazali i u slučaju našeg pacijenta, kardiomiopatija prouzrokovana nakupljanjem gvožđa može biti reverzibilna ukoliko se na vreme otkrije uzrok i započne odgovarajuća terapija. Trebalo bi napraviti genetski skrining naročito u bližih rođaka obolelog od hemohromatoze i time omogućiti rano lečenje asimptomatskih bolesnika (15). Takođe, asimptomatske osobe koje imaju povišeni nivo feritina i transferina u krvi, treba tretirati kao asimptomatske bolesnike sa hemohromatozom i redovno pratiti kako ne bi došlo do akumulacije gvožđa u parenhimatozne organe. U našoj zemlji se još uvek ne radi genetski skrining ovakvih osoba, ali je moguće raditi merenje transferina i feritina u krvi kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom.

Pacijent koga smo prikazali je jedan od retkih koji se gotovo potpuno oporavio nakon primenjene adekvatne terapije, i ako je uzrok kardiomiopatije otkriven u kasnom stadijumu HH.

Kardiomiopatija prouzrokovana hemohromatozom je potencijalno letalna, ali i izlečiva bolest ukoliko se dijagnoza postavi u ranoj fazi bolesti i započne se sa adekvatom terapijom. S toga treba uvek kod bolesnika sa neobjasnivim uzrokom srčane insuficijencije, razmotriti i mogućnost postojanja hemohromatoze i izvršiti odgovarajuća dijagnostička ispitivanja.

SAŽETAK

Hereditarna hemohromatoza (HH) je autozomno recesivna bolest koja nastaje kao posledica mutacije C282Y na HFE genu i karakteriše se povećanom količinom gvožđa u krvi i njegovim nagonjilavanjem u ćelijama parenhimatoznih organa.

Ova bolest u svom završnom toku dovodi do teške kardiomiopatije, ciroze jetre i dijabetes melitusa uz hiperpigmentaciju kože ("bronzani dijabetes"). Rana dijagnoza kao i pronalaženje pacijentata sa predispozicijom da razviju HH je važno radi započinjanja adekvatne terapije, i time sprečavanja razvoja ciroze i srčane insuficijencije u ovih pacijentata. Prikazan je pacijent sa teškom kardiomiopatijom i cirozom jetre, u koga je nakon endomiokardne biopsije postavljen dijagnoza hemohromatoze za koju je se predpostavlja da je hereditarna, imajući u vidu podatak o postojanju opterećenja za ovu bolest u bližih srodnika. Nakon započinjanja terapije flebotomijama, i nakon punog programa rehabilitacije, kod ovog bolesnika je doslo do potpune regresije ehokardiografskih promena na miokradu i povlačenja simptoma.

Ključne reči: hemohromatoza, kardiomiopatija, ciroza jetre, endomiokardna biopsija.

LITERATURA

- 1 Seferović P, i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane Insuficijencije. 2012
2. Fuchs J, Podda M, Packer L et al. Morbidity risk in HFE associated hereditary hemochromatosis C282Y heterozygotes. Toxicology 180: (2002); 169-181.
3. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med 2008;358:221-230.
4. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, et al. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet 2002;359:211-218.
5. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. Blood Rev 2008;22 Suppl 2:S14–21.
6. Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. Cardiovasc Drugs Ther 1994;8:101–10.
7. Horwitz LD, Rosenthal EA. Iron-mediated cardiovascular injury. Vasc Med 1999;4:93–9.
8. Wu VC, Huang JW, Wu MS, et al. The effect of iron stores on corrected QT dispersion in patients undergoing peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 2004;44:720–8.
9. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Cardiac diseases due to systemic illness, medication or infection. The echo manual. Boston: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.p.174-6.
10. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 1991;101:368-372.
11. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 1996;110:1107-1119.
12. Candell-Riera J, Lu L, Seres L, et al. Cardiac hemochromatosis: beneficial effects of iron removal therapy. An echocardiographic study. Am J Cardiol 1983;52:824–9.
13. Rivers J, Garrahy P, Robinson W, et al. Reversible cardiac dysfunction in hemochromatosis. Am Heart J 1987;113:216–7.
14. Dabestani A, Child JS, Henze E, et al. Primary hemochromatosis: anatomic and physiologic characteristics of the cardiac ventricles and their response to phlebotomy. Am J Cardiol 1984;54:153–9.
15. Bruce R, Bacon,1 Paul C, et al. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD PRACTICE GUIDELINE



D. Jovanović

Odeljenjeneurologije, Klinički centar Zemun,
Beograd, Srbija

Rad poslat: novembar 2014
Revizija urađena: decembar 2014
Rad prihvaćen: februar 2015.

SPASTIČNA PARAPAREZA USLED EKSPANZIVNOG PROCESA - KORELACIJA NALAZA I DIJAGNOSTIČKIH METODA

SPASTIČNA PARAPAREZA USLED EKSPANZIVNOG PROCESA - KORELACIJA NALAZA I DIJAGNOSTIČKIH METODA

APSTRAKT

Tumori kičmene moždine nastaju od tkiva parenhima moždine, nervnih korenova, meningea, intraspinalnih krvnih sudova, simpatičkih nerava ili kičmenih pršljenova. Ekstramedularni tumori daju simptomatologiju koja je pre svega posledica spoljašnjeg, kompresivnog dejstva, dok su intramedularni tumori često spororastući i obično se protežu kroz veći broj segmenata kičmene moždine. Prikazali smo bolesnicu, staru 56 godina, hospitalizovanu zbog tegoba s hodom, progresivnog karaktera. Neurološki nalaz je pokazao postojanje spastična parapareze. Prema anamnestičkim podacima tegobe su počele 28 godina ranije zbog čega je pacijentkinja tada imala neurohiruršku operaciju uklanjanja benigne cistične formacije intramedularno na nivou Th 10-11. Namera nam je bila da kroz prikaz slučaja spastične parapareze kao posledice ekspanzivnog procesa kičmene moždine u svetu razmatranja korelacije između neurološkog nalaza i neurofizioloških kao i neuroimaging dijagnostičkih metoda ilustrijemo njihov značaj, odnosno multidisciplinarni prilaz u otkrivanju etiopatogeneze neuroloških oboljenja. Analiza raspoloživih, odnosno prikupljenih medicinskih informacija – anamnestičkih podataka, neurološkog nalaza i njegove evolucije, kao i rezultata dobijenih dijagnostičkim metodama – magnetna rezonanca, evocirani potencijali, elektroneurografija. Ovaj prikaz predstavlja jednostavnu, ali efektivnu ilustraciju važnosti višestrukog pristupa u dijagnostičkom ispitivanju i posledično i lečenju neuroloških pacijenata.

Ključne reči: spastična parapareza, nivosenzibiliteta, ekspanzivni process, magnetna rezonanca, evocirani potencijali, elektroneurografija

UVOD

Tumori kičmene moždine ili nervnih korenova slični su intrakranijalnim tumorima po celularnosti. Mogu nastati iz parenhima moždine, nervnih korenova, meningea, intraspinalnih krvnih sudova, simpatičkih nerava ili kičmenih pršljenova (1.2). Dele se prema lokalizaciji u tri grupe: intramedularne, intraduralne i ekstraduralne (2.3). Tumor kičmene moždine su retki, oko četiri puta ređi od intrakranijalnih, a obično se javljaju u mlađoj populaciji i srednjoj životnoj dobi. U osnovi, ekstramedularni tumori daju simptomatologiju kao posledicu kompresivnog, odnosno spoljašnjeg dejstva, dok intramedularni tumori su često spororastući i obično se protežu kroz veći broj segmenata kičmene moždine, a daju simptome kako usled direktnе destrukcije nervnog tkiva, tako i kompresivnim dejstvom, dejstvom edema usled sekundarnog zapaljenskog dejstva ili razvojem siringomijelije (3.4.5.).

Ovde ćemo prikazati slučaj pacijentkinje obolele od recidivirajućeg intramedularnog tumora,

sa dva ataka, u vremenskom okviru od trideset godina.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja G.U., 56 godina stara, hospitalizovana je na odeljenju neurologije zbog tegoba u vidu otežanog hoda, progresivnog karaktera, radi dopunskog dijagnostičkog ispitivanja etiologije smetnji, prijemna dijagnoza Dg. Paraparesis spastiča. pp lat.sin. Tegobe u vidu slabosti u nogama, otežanog hoda, nestabilnosti u hodu, počele su pre otprilike 28 godina. Usledila je nakon oko godinu dana neurohirurška operacija uklanjanja benigne cistične formacije intramedularno Th10-L1. Nakon operacije je bila bolje, ali su zaostale tegobe sa hodom, sa slabosću izraženije leve noge, kao i povremena inkontinencija mokrenja. Posle tri godine je počela da hoda uz pomoć štapa. Poslednjih nekoliko meseci pre prijema na odeljenje hod postaje progresivno otežaniji, sa povećanjem spasticiteta u nogama, veoma često pada zbog slabosti.

Na prijemu somatski nalaz uredan. U neurološkom nalazu blagi levi centralni facialis, ostali nalaz na kranijalnim nervima je uredan, na rukama blago življi MTR desno, ostali nalaz je uredan, na nogama spastično povišen tonus, više levo, smanjene GMS i pokretljivosti, slabost peronealne muskulature levo, ne dovodi noge u primarni položaj za antigravitacione probe, elevacija leve noge od podloge je moguća 20-25 stepeni, desne do 45 stepeni, refleksi živi, izraženije desno, plantarni odgovor je desno atipičan, levo je fleksioni, pozicioni senzibilitet je narušen na nivou malih zglobova stopala, simetrično, vibracioni senzibilitet je simetrično snižen do nivoa processusa xiphoides, površni senzibilitet je snižen, desno referiše nivo približno na Th7, zatim obostrano približno u nivou Th10-11, uz snižen osećaj za dodir, temperaturnu razliku i bol na desnoj nozi, cerebelarne probe na nogama ne izvodi zbog slabosti, u Rombergu je nestabilna sa i bez kontrole vidom, uz potenciranje pri isključivanju kontrole vidom, hod uz pomoć štapa, uz lateralizaciju levo i peronealan hod levo, sfinkteri inkontinenca urina.

U laboratorijskim analizama, izuzev sniženog nivoa vitamina B12, do nivoa za uključivanje supstitucije, ostali nalaz je bio uredan. EMNG na rukama je bio u referentnom opsegu, na nogama desno sa znacima umerene radikularne lezije korenova L5 i S1, levo sa znacima umerene radikularne lezije korenova L3, umereno do umereno jake radikularne lezije korenova L4, umereno jake radikularne lezije korenova L5, umereno jake do jake radikularne lezije korenova S1, umereno jake lezije n.tibialisa, umereno do umereno jake lezije n.peroneusa. SSPE nalaz odgovara leziji na nivou kičmene moždine ispod C5 na vlakna dorzalne kolumnе i u sistemu n.tibialisa desno, nalaz u sistemu n.medijanusa je obostrano uredan. Rezultati spovedenih dijagnostičkih neurofizioloških ispitivanja evocirani potencijali, EMNG ukazali su na oštećenje u predelu dorzalne kolumnе kičmene moždine, bez zahvatanja signala sa ruku, kao i poliradikularne lezije na nivou lumbosakralnog pleksusa, što je u skladu sa neurološkim nalazom kod pacijentkinje.

Dijagnostika je kompletirana sa MR torakalne kičme koji je pokazao postojanje intramedularnog tumorskog procesa, više sa leve strane, lokalizovanog na nivou od C7-Th2 kičmenog pršljena, odnosno Th1-Th4 segmenta kičmene moždine i Th6-Th7 kičmenog pršljena (suspektno i Th5), odnosno Th8-Th9 segmenta kičmene moždine (suspektno i Th6-Th7), kao i postojanje strukture lokalizovane paravertebralno s leve strane, od nivoa bifurkacije traheje do subdiafragmalnog regiona.

Savetovana je dalja kontrola od strane neurohirurga radi odluke o daljem lečenju. U ovom

trenutku odluka o operativnom zahvatu još uvek nije doneta, dalje se prati pacijentkinjino stanje, tako da nas potpuni zaključak ove naše priče tek očekuje.

DISKUSIJA

Nije nam namera da ovde ulazimo u razmatranje, iako je to samo po sebi privlačno pitanje, odnosno tema za diskusiju, prirode tumorskih procesa kod naše pacijentkinje, naročito pitanja recidiva intramedularnog tumora, njegove patogeneze, eventualne histologije, genetske osnove, mogućih modusa lečenja, prognoze i slično (4.6).

Postoje dva aspekta ovog prikaza slučaja na koje smo želeli da skrenemo pažnju, za koje smo smatrali da bi mogli biti od interesa i to dvostrukog, pre svega zbog svog teorijskog, ali samim tim i praktičnog značaja. Kako za neurologe i neurofiziologe, odnosno sa teorijskog i dijagnostičkog aspekta s jedne strane, tako i za neurohirurge, odnosno praktičnog i terapijskog aspekta, s druge strane. Zajedničko razmatranje ova dva aspekta priče pružiće nam mogućnost analize celokupnog dijagnostičko terapijskog protokola ovakvih pacijenata (7.8).

Dijagnostikovanje neurološkog oboljenja je od svog prvog koraka, odnosno uzimanja anamneze i osnovnog pregleda visoko specifično, odnosno usko stručno u poređenju s drugim oblastima. Kod dijagnostikovanja oboljenja iz drugih internističkih grana u mnogo većem stepenu nego što je to slučaj sa neurologijom, postoji potreba za multidisciplinarnim pristupom koju specijalista određene oblasti mora imati u vidu, sa značajnim aspektom interakcije drugih grana medicine, odnosno organskih sistema. Nikako se ne može reći da to nije slučaj sa neurologijom, ali zbog svoje visoke diferenciranosti i specifičnosti nervnog sistema, pristup neurološkom pacijentu je specifičan i posebno individualizovan. Jedna od karakteristika te svojevrsne izdvojenosti jeste i postojanje takozvanih anatomska funkcionalnih nivoa organizacije nervnog sistema što za sobom povlači visoku specifičnost kliničke slike u zavisnosti od anatomske lokalizacije oštećenja i otuda posebnu senzitivnost neurološkog nalaza (3.4.6.). Upravo ova visoko diferencirana povezanost između strukture koja je oštećena i posledične kliničke slike od velike je pomoći neurologu u prvoj diferencijalno dijagnostičkoj orientaciji kao i dijagnostičkom protokolu koji je indikovan (4.7.8.9).

Krenimo onda redom, od tog prvog koraka, neurološkog pregleda i analize nalaza kod pacijentkinje u našem slučaju u svetu anatomska funkcionalnog korelata. Podatak, potvrđen neurološkim nalazom, da tegobe zahvataju noge daje nam prvu informaciju o nivou nervnog sistema na koji treba da fokusiramo svoju pažnju u potrazi za

uzrokom tegoba, verovatno distalno od cervikalne kičme, moguće na nivou endokranijuma, ali manje verovatno. Nalaz spastično povišenog tonusa, uz hiperrefleksiju, atipičan plantarni odgovor desno, uz mišićnu slabost na nogama, sve kao posledice oštećenja centralnog motornog neurona, odnosno piramidnog puta u prednjim funikulima, dalje sužava zonu potrage za „sumnjivim licem“ sa visokim stepenom sigurnosti na torakalnu kičmu (2.5.7.9.). Ovom projekcijom kičmene moždine prolaze i putevi značajni u kontrolni posturalnosti (tractus vestibulospinalis, tractus tectospinalis i reticulospinalis), što je još jedan od kliničkih simptoma. Oštećenje površnog senzibiliteta nam je ukazalo na (jednu od) lokalizacija procesa u predelu prednjebočnih segmenta kičmene moždine (pravac projekcije tractusa spinothalamicusa Edingeri), pružajući nam kroz podatak o nivou ispada senzibiliteta u predelu Th7 sa desne strane, odnosno Th10-11 bilateralno, dodatni podatak o segmentu kičmene moždine u kome možemo očekivati lokus procesa. Od značaja je još jedan podatak koji nam ovaj nalaz o nivou daje, a koji nam može pružiti indirektne smernice o eventualnoj prirodi patološkog procesa. Naime, podatak o razlici u nivou površnog senzibiliteta trupa sa desne strane i nivoa ispada površnog senzibiliteta obostrano govore nam o patološkom procesu koji se pruža na više nivoa kičmene moždine i koji se nesimetrično pruža u odnosu na poprečni presek, ali i uzdužnu osu pravca pružanja kičmene moždine, ili, postojanja multiplih fokusa na različitim nivoima. Ovome drugome u prilog ide i nalaz ukrštenog ispada površnog senzibiliteta za desnu nogu. No, imajući u vidu lokalizaciju prethodno operisanog intramedularnog procesa, to se ovaj poslednji podatak može posmatrati i u svetlu tog podatka. S obzirom na prirodu anatomskog puta tr. spinothalamicus Edingeri koji prenosi površni svesni senzibilitet, odnosno njegovo ukrštanje na nivou kičmene moždine i to na istom ili 1 do 2 nivoa iznad segmenta u kome aksona vlakna i neurona ovog puta ulaze u kičmenu moždinu, imamo potencijalnu lokalizaciju procesa u predelu Th5-7 sa leve strane, odnosno Th8-11 obostrano. Imajući u vidu da se snopovi vlakana pomenutog puta prostorno raspoređuju tako da su spolja postavljena vlakna iz nižih, a centralno iz viših segmenata kičmene moždine to ukazuje na mogućnost spoljašnje lokalizacije lezije u odnosu na samu kičmenu moždinu i eventualnog kompresivnog dejstva ekstramedularnog procesa, odnosno površno postavljenog intramedularnog procesa. Međutim pomenuti disocijativni ispad senzibiliteta za desnu nogu, odnosno na nivou distalnog dela torakalne kičme, ukazuje i na moguću intramedularnu, odnosno kombinovanu leziju (10.12.). Opet, ne treba zaboraviti da kroz prednjebočni segment prolaze i putevi značajni za očuvanje

posturalnosti (tractus spinocerebellaris anterior i drugi).

Oštećenje dubokog pozicionog senzibiliteta je utvrđen već na najdistalnijem i anatomske funkcionalno najfinijem nivou ovog sistema, već u malim zglobovima stopala, što ukazuje na oštećenje odgovarajućeg senzitivnog puta, ali nam nije od velikog lokalizacionog značaja. S druge strane oštećenje vibracionog senzibiliteta sa nivoom u regionu ksifoidnog procesusa, odnosno približno Th5 nivou kičmene moždine, daje nam dodatni lokalizacioni orientir, kao i podatak o oštećenju puta lemniscus medialisa, za koji znamo da prolazi zadnjim funikulima kičmene moždine (2.11.13.).

Inkontinencija urina je, svakako, posledica oštećenja refleksnog luka na nivou same kičmene moždine, zbog poremećaja prenosa impulsa preko od viših centara u mozgu preko proksimalnije postavljenih segmenata kičmene moždine zahvaćenih samim procesom (13.14).

Pogledajmo sada šta nam govore rezultati dopunske dijagnostike i prodiskutujmo taj nalaz u svetu neurološkog nalaza. EMNG je direktno potvrdio, pokazavši znake difuzne poliradikuloneuropatije na nogama, dok su ruke pošteđene, osnovnu patološku i kliničku premisu. Međutim, evocirani potencijali su se ovde pokazali kao izuzetno dragoceno dijagnostičko sredstvo u smislu znatno preciznije lokalizacije lezije i prirode oštećenja nervnog sistema, na osnovu ispada nivou prenosa puta nervnog impulsa, a na taj način, u korelaciji sa neurološkim nalazom, pružajući nam dublji uvid u moguću prirodu samog procesa (3.6.9). Evocirani potencijali su ukazali na ispad u prenosu preko dorzalnih kolumni distalno od nivoa C5 i sistema n.tibialis. Ovaj nalaz se uklapao u neurološki nalaz – oštećenje vibracionog senzibiliteta, motornog neurona, iako je ovaj eventualnu leziju lokalizovao nešto distalnije, pravu potvrdu rezultata neurofizioloških ispitivanja dao nam je rezultat magnetne rezonance, kao i još jednu potvrdu validnosti temeljno urađenog neurološkog nalaza. Postojanje dve lezije u vidu intramedularnog tumorskog procesa, više sa leve strane, lokalizacije C7-Th2 kičmenog pršljena, odnosno Th1-Th4 segmenata kičmene moždine i Th6-Th7 kičmenog pršljena (suspektno i Th5), odnosno Th8-Th9 (suspektno i Th6-Th7) kičmene moždine je u izvanrednoj korelaciji sa nalažom pregleda, u okviru dopuštene margine greške, zbog visoke subjektivnosti koju za sobom povlači ispitivanje ispada senzibiliteta, naročito površnog i to u ovom slučaju i ne tako velike margine(1.5.9).

Ne treba zaboraviti da je iz razloga čisto tehničke prirode prilikom evociranih potencijala rađen samo ograničen mod ispitivanja provodljivosti samo kroz puteve zadnjih kolumni. Ali i tako

dobijeni nalaz je u impresivnoj korelaciji sa neurološkim nalazom i MR potvrdom, stoga nema sumnje da bi preciznije sprovedeno ispitivanje evociranim potencijalima samo pružilo dodatne opsežne informacije o prirodi oštećenja nervnih struktura. S druge strane, magnetna rezonanca je pokazala i postojanje strukture, delimično solidne delimično cistične prirode lokalizovane paravertebralno s leve strane približno od nivoa bifurkacije traheje do gornjeg subdiafragmalnog nivoa (10.13). Ovaj nalaz daje još jedan korelat neurološkom nalazu koji je govorio o procesu koji se pruža na više nivoa, što, poznavajući patologiju nervnog sistema tog regiona, odmah mora najpre probuditi sumnju na tumorski proces. Ali i potvrđuje sumnju o mogućem kombinovanom procesu, intramedularnom i ekstramedularnom i otuda dvojakom mehanizmu dejstva, izuzetno retkoj kombinaciji kada su u pitanju spinalni ekspanzivni procesi.

Ovde smo vam predstavili analitički niz rasuđivanja, korak po korak, ali i međusobnom komparacijom različitih faza ispitivanja, odnosno korelacijom sakupljenih informacija, obrazlažući tok razmišljanja kojim smo došli do jedinstvene slike patologije procesa u ovom prikazu slučaja. Ovo je, naravno, samo jedan primer, sa svojim posebnostima, kao i svaki drugi. Ali, ono što smatramo važnim jeste sam prikaz postupka sinteze, odnosno simbioze kliničkog i dijagnostičkog postupanja, rezonovanja u cilju postavljanja dijagnoze, samim tim i osmišljavanja terapijskog postupka. Pokazatelj koliko mnogo korisnih informacija možemo dobiti samo iz neurološkog pregleda, kao prvog koraka u svojevrsnom dijagnostičkom algoritmu, kao i značaju zaključaka koje možemo iz njega izvesti (1.5.9). On jeste bitan kao prvo, iako svakako ne konačno, odnosno apsolutno merodavno merilo, ukazujući nam na lokalizaciju oštećenja, ali ne i na prirodu etiopatološkog mehanizma, odnosno oštećenja, u određivanju daljih pravaca dijagnostičkog razmišljanja. Sledeći priordan i neophodan korak za postavljanje konačne dijagnoze jesu neurofiziološka i neuroimaging ispitivanja. Ali, samo zajedno i ravnopravno tretirajući svaki od dijagnostičkih parametara, oslanjajući se na podatke dobijene svakim od konstituenata ovog sleda dešavanja, neophodno posmatrajući ih kao celinu, u kojoj svaki sastavni deo konačne dijagnostičke slike čini parametar od apsolutne važnosti, a suma je veća od zbiru pojedinih činilaca, možemo polagati pravo na šansu da dođemo do toliko traženog i priželjkivanog odgovora.

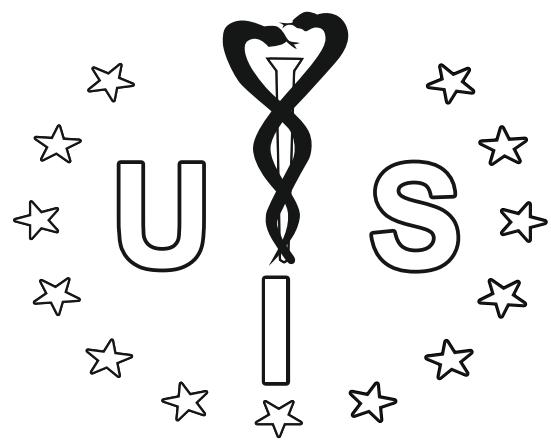
ZAKLJUČAK

Mišljenja smo da ovaj prikaz slučaja predstavlja jednostavnu, ali nadasve jasnou i efektivnu ilustraciju važnosti višestrukog pristupa dijagnostičkom ispitivanju i posledično i lečenju neuroloških pacijenata. Dijagnostikovanje neuroloških oboljenja kao primarnih procesa u kičmenoj moždini predstavlja poseban izazov, kako za kliničara, tako možda i još više za neurofiziologe i radiologue. Ovo je posledica izvesne izolovanosti ovog dela nervnog sistema, u smislu anatomske lokalizacije velikog broja finih struktura i posledično finih neurofunkcionalnih mehanizama u jednom kako neposrednoj inspekciji zatvorenom i samo indirektno dostupnom sistemu, isto tako često kriptičnom sistemu i samom „neposrednom“ dijagnostičaru. Izuzetna delikatnost strukturne organizacije ovog dela nervnog sistema čini ga često neprijatnom temom i za same neurohirurge (2.12.14). Otuda, ova „zona“ neurologije, pa i neurofiziologije, predstavlja neprestan izvor novih (i starih) praktičnih izazova. S jedne strane u osmišljavanju preciznijih i finijih mehanizama dijagnostikovanja i identifikacije mnoštva postojećih karakterističnih patoloških entiteta, kao i metoda njihovog lečenja. Upravo sve ovo čini neophodnim blisku saradnju i korelaciju nalaza neurologa, neurofiziologa i radiologa u dijagnostikovanju prirode neurološkog oboljenja i odluke o načinu lečenja, jer jedni bez drugih delovaće kao trojica nuždom spojenih tragača, od kojih svaki poseduje po jedan deo mape zakopanog blaga, ali neće da je pokaže drugoj dvojici već vreba priliku da se dokopa i njihovog dela i celog plena za sebe. A svi znamo kako se ta priča završava.

S druge strane, tu je izazov pokušaja da uvek iznova i dublje proniknemo u funkcionalisanje nervnog sistema i smisao njegovog funkcionalisanja. Jer, više nego u bilo kojoj oblasti medicine, možda i jedino u neurologiji, postavlja se i to pitanje, neizbežno manje ili više filozofsko, u zavisnosti od individualnih pretenzija, smisla funkcionalisanja, jer to pitanje smo, ne smemo zaboraviti, u stanju da postavimo upravo zahvaljujući složenosti našeg nervnog sistema, jer nas on čini onim što jesmo. Njegova anatomija, njegova fiziologija. I njegova patologija. I to samo mi. To je i jedna obaveza koju dugujemo samima sebi, velike odgovornosti prema nama koji se bavimo ovom oblašću medicine, kao i prema drugima, koji žele odgovore, iz lične zapitanosti. To nije više samo stvar toga što je u pitanju i kako lečiti, već i zašto je to tako i zašto želimo da uradimo nešto u vezi toga. I to ne smemo zaboraviti.

LITERATURA

- 1.Ropper H. Allan, Samuels A. Martin : Adams & Victor's Principles of Neurology, 9th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc., 2009.
- 2.Bradley G. Walter, Daroff B. Robert, Fenichel M. Gerald, Jankovic Joseph : Neurology in Clinical Practice, 5th edition, Butterworths Heinemann Elsevier, Philadelphia, SAD, 2008.
- 3.Goetz Christopher G. : Textbook of Clinical Neurology, III ed., Saunders, 2007.
- Rowland P. Lewis et all : Merritt's Neurology, 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Mumenthaler Mark, Heinrich Mattle, Taub Ethan : Fundamentals of Neurology, Thieme, Stuttgart, Germany, 2006.
- Rowland P. Lewis et all. Merritt's Neurology.11th edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Menasho SJ, Iyer RS. : Pediatric spinal neoplasia: a practical imaging overview of intramedullary, intradural, and osseous tumors. *CurrProblDiagnRadiol.* 2013 Nov-Dec;42(6):249-65.
- Kurokawa R, Kim P, Kawamoto T, Matsuda H, Hayashi S, Yamazaki S, Hatamochi A, Mori S, Shimoda M, Kubota K. : Intramedullary and retroperitoneal melanocytic tumor associated with congenital blue nevus and nevus flammeus: an uncommon combination of neurocutaneousmelanosis and phacomatosispigmentovascularis--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53(10):730-4.
- Wu L, Deng X, Yang C, Xu Y.: Intramedullary spinal capillary hemangiomas: clinical features and surgical outcomes: clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2013 Oct;19(4):477-84.
- Tsuji O, Nakamura M, Fujiyoshi K, Ishii K, Watanabe K, Hosogane N, Tsuji T, Momoshima S, Toyama Y, Chiba K, Matsumoto M. : Cervical intramedullary ependymoma masquerading as cervical spondylotic myelopathy on MRI analysis. *J Orthop Sci.* 2013 Mar;18(2):355-8.
- Moraes N, Mascarenhas L, Soares-Fernandes JP, Silva A, Magalhaes Z, Costa JA. : Primary spinal glioblastoma: A case report and review of the literature. *OncolLett.* 2013 Mar;5(3):992-996. Epub 2012 Dec 14.
- Hafiz MG, Rahman MR, Yeamin MB.: Intradural intramedullary spinal cord meningioma in a seven years old female child. *Mymensingh Med J.* 2013 Jan;22(1):180-5.
- Furtado SV, Dadlani R, Ghosal N, Rao AS. Solitary thoracic vertebral body cysticercosis presenting with progressive compressive myelopathy. *NeuroClin.* 2013 Feb;31(1):241-68. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.011.
- Maira G¹, Amante P, Denaro L, Mangiola A, Colosimo CSurgical treatment of cervical intramedullary spinal cord tumors. *Neurol Res.* 2001 Dec;23(8):835-42.
- Peng L, Qi ST, Chen Z, Fen WF, Fang LX, Huang LJ, Cheng JP. Radical microsurgical treatment of intramedullary spinal cord tumors. *Chin Med J (Engl).* 2006 Aug 20; 119(16):1343-7.



INTERNIST

INTERNIST



B. N. Stamenković

REITEROVA BOLEST (REAKTIVNI ARTRITIS) 319

A.I. Martynov, V.A. Kokorin, A.A. Spassky, M.I. Voevoda, G.P. Aroutunov

NEW POSSIBILITIES OF EARLY DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH HEART TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN 325

M. Lović, L. Savić, D. Matić, D. Lović, D. Đorđević, I. Tasić, M. Ostojić

METABOLIČKI SINDROM: UTICAJ NA LEČENJE I ISHOD U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA SA ST SEGMENT ELEVACIJOM 331

T. Pavlović, D. Čeleketić, D. Pavlović

KLINIČKE MANIFESTACIJE NEŽELJENE REAKCIJE NA KLOZAPIN - prikaz slučaja 337

D. Đorđević, J. Cvetković, M. Mladenović, M. Lović

PRIKAZ PACIJENTA SA KARDIOMIOPATIJOM PROUZROKOVANOM HEMOHROMATOZOM 343

D. Jovanović

SPASTIČNA PARAPAREZA USLED EKSPANZIVNOG PROCESA - KORELACIJA NALAZA I DIJAGNOSTIČKIH METODA 347



INTERNIST

Uputstvo za pisanje rada

Opšta upustva

Tekst rada kucati u programu WORD, Latinicom, sa dvostrukim prevodom, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 (12Pt). Posle svakog znaka interpukcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol.

Radove slati isključivo na srpskom jeziku, osim sažetka rada koji je na engleskom jeziku.

Radove slati putem elektronske pošte na adresu (email: info@uis.org.rs)

Rad mora da sadrži:

1. Naslovna strana

Na prvoj stranici treba navesti sledeće:

- Naslov rada
- Puna imena i prezimena autora (bez titula)
- Zvaničan naziv ustanove u kojima autori rade i mesto i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora.
- Ukoliko je rad saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti naziv sastanka, kao i mesto i vreme održavanja.
- Na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt i email adresu, jednog od autora radi korespondencije.

2. Sažetak (abstrakt)

Sažetak, na posebnom listu na engleskom jeziku, do 500 reči, u prikazima slučajeva do 200, na kraju sažetka navesti 2-6 ključnih reči. Sažetak mora da sadrži: uvod, cilj rada, metod rada, rezultate i zaključak.

3. Tekst

Tekst originalnog rada mora da sadrži: uvod, cilj rada, metodologiju, rezultate, diskusiju, zaključak, literaturu.

Prikaz bolesnika: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena.

4. Literatura

Korišćenu literaturu otkucati na posebnom listu iza teksta. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navodjenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30.

5. Legende za slike, grafikone, tabele

Legende za slike poslati na posebnom listu, na kraju rada iza literature. Grafikone poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad grafikona. Tabele poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad tabele

Obim rukopisa: Celokupni rukopis rada mora iznositi za originalni rad, do 5000 reči, za prikaz bolesnika do 2000 reči.

Propratno pismo: Uz rad obavezno poslati propratno pismo, koje treba da sadrži:

- Izjavu da rad nije predhodno publikovan i da nije podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu
- Izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi koautori.

Slanje rada: Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se putem emaila: info@uis.org.rs

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616.1/4.

INTERNIST : naučni časopis Udruženja internista Srbije = scientific journal of Serbian Association of Internal Medicine / glavni urednik Aleksandar Nagorni . - Vol. 1 (2009) . - Niš (Jovana Ristića 20-2) : Udruženje internista Srbije, 2009 (Niš : Punta) . - 28 cm

Tromesečno
ISSN 1821-0872 = Internist (Niš)
COBISS.SR-ID 156455436

Instructions for writing a paper

General instructions

Type the text of the paper in WORD program, in Latin, with double spacing, using only Times New Roman font of size 12 (12Pt). After every punctuation mark, leave just one blank space. If special signs (symbols) are used in the text, use Symbol font. Send the papers only in Serbian, except for the paper abstract which should be in English.
Send the papers by e-mail address (email: info@uis.org.rs)

The paper has to contain:

1. Front page

State the following on the front page:

- Paper title
- Full names and surnames of the authors (without titles)

• Official name of the institution and town where authors work in the order respective to the indexed numbers of the authors

- If the paper has been presented at some scientific meeting, name the meeting, as well as when and where it was held.

- At the bottom of the page, state the name and surname, contact address and e-mail address of one of the authors for the sake of correspondance

2. Abstract

Abstract, should be on a separate sheet of paper in English, up to 500 words, in case reports up to 200 words, with 2-6 key words stated at the end. Abstract should contain: introduction, purpose of the paper, working method, results and the conclusion

3. Text

Text of the original paper must contain: introduction, purpose of the paper, methodology, results, discussion, conclusion and literature.

Patient's report: introduction, patients' report, discussion, literature. Names of patients, initials or numbers of case reports should not be used

For medication names use just generic names.

4. Literature

Type used literature on a separate sheet of paper after the text. References should be numbered by ordinal Arabic numbers according to their appearance in the text. Number of references should not exceed over 30.

5. Legends for pictures, graphs and tables

Send legends for pictures on a separate sheet, at the end of the paper after literature. Send graphs on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the graph. Send tables on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the table.

Manuscript opus: The entire manuscript for original paper must have 5000 words, that is 2000 words for patient's report

Covering letter: It is obligatory to send with the paper a covering letter which should contain:

- A statement that the paper has not been published before and that it has not been submitted for publishing in another magazine

- A statement that the manuscript has been read and approved by all co-authors

Sending of the paper: Paper manuscript and all the supplements should be sent by email: info@uis.org.rs