



Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara
Departamentul III - Disciplina Fiziopatologie

FIZIOPATOLOGIE MEDICINĂ an III



LP_01

Partea I: Explorarea REACȚIEI INFLAMATORII

2021

1

OBIECTIVE EDUCAȚIONALE

La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

- Solicite testele care explorează reacția inflamatorie acută și cronică în funcție de valoarea lor clinică
- Interpreteze testele generale de inflamație
- Cunoască valoarea clinică a procalcitoninei în evaluarea severității unei infecții bacteriene sistemice
- Cunoască modificările de laborator cauzate de infecția cu virusul SARS-COV2



Procalcitonin
(sepsis) rapid test



2

2

I. Inflamația – Definiție, clasificare

▪ **Definiție:** răspunsul țesuturilor vii adiacente unei zone de leziune indusă de factori fizici, mecanici, chimici, infecțioși sau imunologici.

▪ **Clasificare:**

a. Inflamația ACUTĂ (< 2 săptăm.)

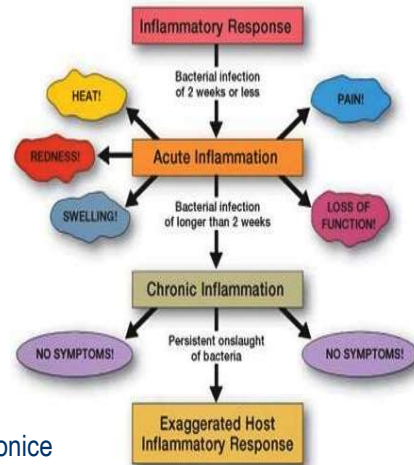
☞ **Reacție de apărare TRANZITORIE**

- procese infecțioase
- necroze și leziuni tisulare

b. Inflamația CRONICĂ (> 2 săptăm.)

☞ **Proces patologic PERSISTENT**

- boli reumatismale cronice
- boli autoimune
- boli metabolice: DZ
- boala neoplazică
- bolile cardiovasculare și respiratorii cronice ("low-grade chronic inflammation")



3

3

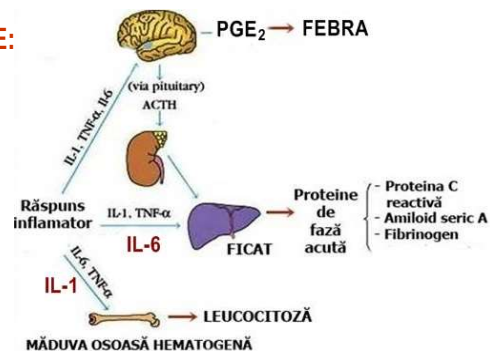
I. Inflamația – Reacția de FAZĂ ACUTĂ

▪ **Definiție:** răspunsul sistemic al organismului, indiferent de **etiologie**, de natura **localizată** sau **sistemică** a evenimentului declanșator al inflamației și care cuprinde:

- manifestări nespecifice: febră, oboseală, inapetență etc.
- modificări ale testelor generale de inflamație

▪ **Teste GENERALE de INFLAMAȚIE:**

- **Leucograma:**
 - Nr. total de leucocite
 - Formula leucocitară
- **VSH**
- **Proteine de fază acută**
- **ELFO** proteinelor serice



4

4

A. Leucograma

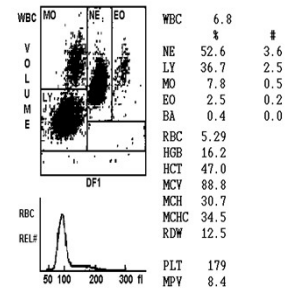
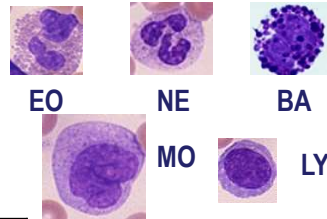
1. Numărul total de LEUCOCITE

Valori NORMALE:

- adulți: 4 000 – 11 000/mm³ sau /μL (4 -11 x 10⁹/L)

2. Formula LEUCOCITARĂ (VN la adulți)

Leucocit	Val. x 10 ⁹ /L	Procent din Nr.L	Variații PATOLOGICE Leucocitoză +
NE	2 – 7,5	45-75 %	Neutrofilie în <i>infecții bacteriene acute</i>
LY	1,5 – 4	20-55 %	Limfocitoză (± monocitoză) în <i>infecții virale și infecții bacteriene cronice</i> (TBC)
MO	0,2 – 0,8	2-8 %	
EO	0,04 – 0,4	1-4 %	Eozinofilie în <i>infecții parazitare și alergii</i>
BA	0,01 – 0,1	<1 %	



HISTOGRAMĂ sânge periferic

5

5

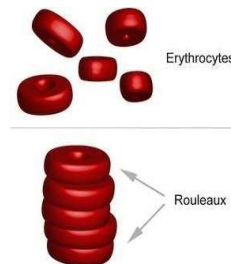
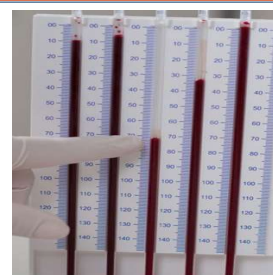
B. Viteza de SEDIMENTARE a HEMATILOR (VSH)

▪ **Definiție** = înălțimea coloanei de PLASMĂ separată de eritrocite (sânge recoltat pe citrat de sodiu) în decurs de 1 oră

▪ **Factori DETERMINANȚI:**

Factor determinant	Variație patologică	Modificarea VSH-ului
1. Masa de eritrocite	↓ Anemii	↑
2. Concentrația de proteine (! globuline)	↑ Inflamația acută și cronică	↑
3. Concentrația de fibrinogen	↑ Inflamația cronică	↑

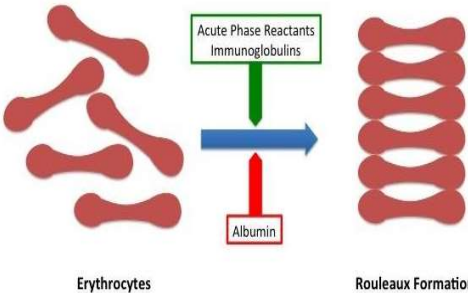
Metoda Westergreen



6

6

B. Viteza de SEDIMENTARE a HEMATIILOR (VSH)

Adult	V.N.	Modificările VSH în INFLAMAȚIE
Vârsta < 50 ani	< 15 mm/h	- crește la 24 de ore de la debutul inflamației acute - scade în 4-6 zile după rezoluția inflamației - este crescut în inflamația cronică și neoplasme
Valoarea VSH este ușor crescută: - La femei - Cu vârsta		

7

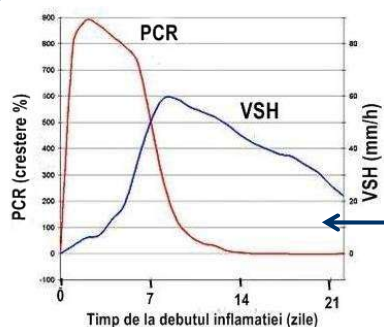
B. Viteza de SEDIMENTARE a HEMATIILOR (VSH)

Valoare CLINICĂ:

① Test **SCREENING NESPECIFIC** de identificare inflamației **mai sensibil** în:

- infecții bacteriene
- boli autoimune

② Test **INFLAMATOR NESPECIFIC** de monitorizare a terapiei antiinflamatorii din afecțiunile reumatologice cronice cu **PCR normal sau ușor ↑!!!**



PCR = Proteina C reactivă
("CRP" = C Reactive Protein)

Valori crescute ale VSH în
inflamația CRONICĂ (cu
valori normale ale PCR)

8

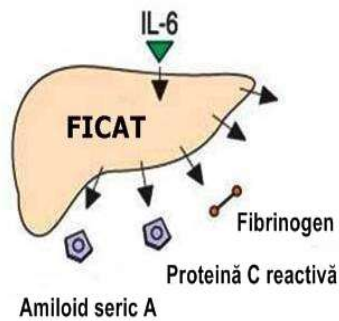
8

C. Proteinele (reactanții) de FAZĂ ACUTĂ

- **Definiție:** proteine serice, de origine hepatică, a căror concentrație **crește** după 8-12 ore de la debutul procesului inflamator, sub acțiunea IL-6

- **Clasificare:**

- ❑ **Factorii coagulării:** fibrinogenul
- ❑ **Inhibitorii proteazelor:** α_1 -antitripsina, α_2 -macroglobulina
- ❑ **Proteinele transportoare:** haptoglobina, ceruloplasmina, feritina
- ❑ **Complementul seric:** fracțiunea C3
- ❑ **Alte proteine:** **proteina C reactivă**, **amiloidul seric A**



- Cei mai importanți reactanți de fază acută care *se dozează curent* sunt:
 - **Proteina C reactivă**
 - **Fibrinogenul**

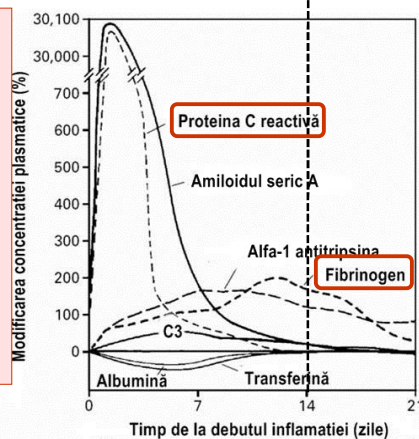
9

9

C. Proteinele de FAZĂ ACUTĂ

▪ În inflamația ACUTĂ:

☞ creșterea este **MARE** și **CORELATĂ** cu severitatea răspunsului inflamator



▪ În inflamația CRONICĂ:

☞ creșterea este mai **MICĂ** și **NU** poate fi corelată cu severitatea răspunsului inflamator

10

10

C. Proteinele de FAZĂ ACUTĂ

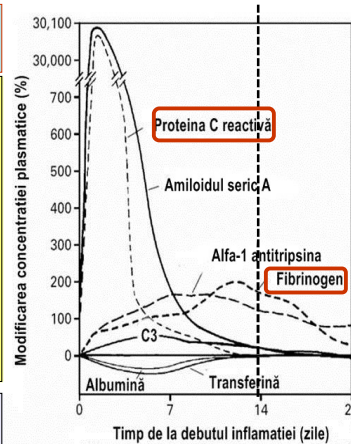
Inflamație ACUTĂ (< 2 săptăm.)

CRP:

- Crește RAPID de **20-30 x** în primele **4-6 h**
- Scade RAPID odată cu remisiunea inflamației
- Marker de inflamație **acută** **superior VSH**

Fibrinogen:

- Crește LENT de **2-3 x** în primele **24-48 h**
- Scade LENT odată cu remisiunea inflamației



Marker	V.N.
CRP	< 5 mg/L
Fb	200-400 mg/dL

Inflamație CRONICĂ (> 2 săptăm.)

CRP:

- Este crescută
- Marker de inflamație **cronică**
- Când este normală
- Se utilizează VSH

Fibrinogen:

- Este crescut
- Marker de inflamație **cronică**

11

11

Proteina C REACTIVĂ

- Definiție:** proteină de fază acută sintetizată, în principal, de către **hepatocite**, ca răspuns la ↑ citokinelor pro-inflamatorii (mai ales **IL-6**), din:
 - ✓ inflamații **acute** – infecții bacteriene, leziuni tisulare
 - ✓ inflamații **cronice**

Rolurile proteinei C reactive

Favorabil	funcționează ca factor de opsonizare și de activare a complementului
Nefavorabile	- atragerea monocitelor circulante la nivelul pereților vasculari cu transformarea lor în macrofage (Mf) - stimulează producția citokinelor proinflamatorii și a radicalilor liberi de oxigen de către Mf (cu oxidarea lipoproteinelor LDL → LDLox) - favorizează fagocitarea LDL/LDLox de către Mf → agravarea aterosclerozei

12

12

Proteina C REACTIVĂ

- **Valoare CLINICĂ** = cel mai **UTIL** marker inflamator **NESPECIFIC**, superior VSH-ului, deoarece **NU** depinde de:
 - masa eritocitară
 - concentrația serică de globuline

Variații PATOLOGICE	Valoare CLINICĂ
1. Infecții bacteriene acute ▪ PCR > 100 mg/L	▪ MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI la terapia antimicrobiană
2. Boli inflamatorii cronice și proliferări neoplazice ▪ PCR = 10-100 mg/L	▪ MONITORIZAREA EVOLUȚIEI terapiei antiinflamatorii și imunosupresoare
3. În intervențiile chirurgicale Nivel max = 48-72 h	▪ Marker de monitorizare postoperatorie

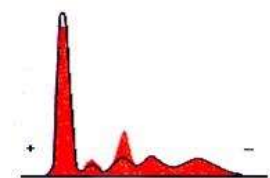
13

13

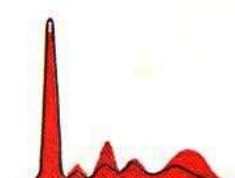
D. Electroforeza (ELFO) proteinelor SERICE

- **ELFO** = metoda de separare a fracțiunilor proteice din SER
- **Disproteinemia** = modificările raportului dintre fracțiunile proteice pe ELFO

Disproteinemii	Alb.	α_1	α_2	β	γ
Normal	50-60%	3-6%	7-10%	11-14%	15-23%
Inflamație ACUTĂ	↓	↑	↑	-	-
Inflamație CRONICĂ	↓	↑	↑	-	↑



Inflamație ACUTĂ



Inflamație CRONICĂ

În inflamație valoarea **PROTEINEMIEI TOTALE** rămâne normală (6-8 g/dL) !

14

14

E. Procalcitonina (PCT)

▪ **Definiție:** precursor al calcitoninei cărui nivel seric:

- Crește în infecțiile **BACTERIENE** severe

↳ Sub acțiunea **endotoxinelor bacteriene**

adipocitele produc PCT (nu generează CT)

- Detectabilă în **2-4h** de la apariția toxinelor bacteriene în sânge

- Rămâne în limite normale în: infecțiile virale, bolile autoimune, bolile inflamatorii cronice

▪ **Valoare CLINICĂ**

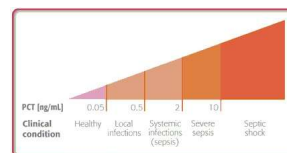
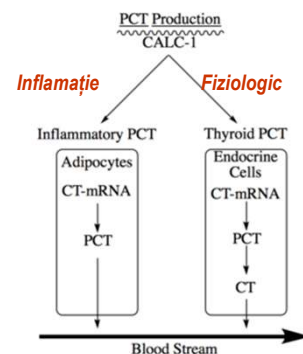
1. Diagnosticul diferențial al inflamațiilor sistemice severe

— de natură **infecțioasă bacteriană** vs. **non-infecțioasă**

2. Monitorizarea pacienților cu risc crescut de complicație infecțioasă severă

- postoperator
- după transplant de organe
- în cursul tratamentului imunosupresor
- după traumatisme multiple

3. Permite ghidarea duratei tratamentului antibiotic



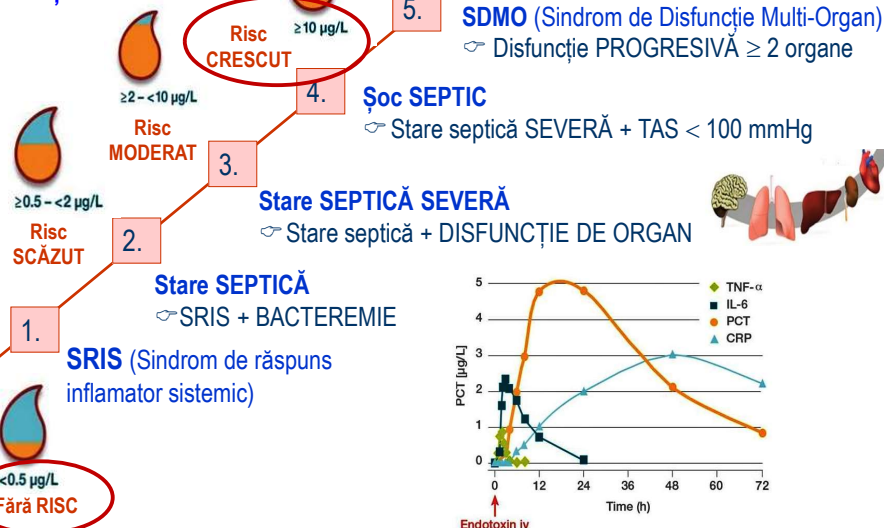
15

15

E. Procalcitonina (PCT)

4. Reflectă severitatea SRIS și a riscului de progresiune spre șoc SEPTIC

DECES prin INSUFICIENȚĂ ACUTĂ de ORGANE



16

16

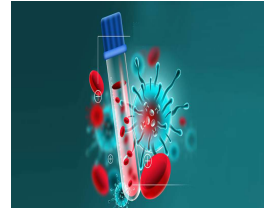
Modificările de laborator asociate COVID 19

COVID-19 - afecțiune determinată de coronavirusul sindromului respirator acut sever, tulpina **SARS-COV2** asociată cu:

- **inflamație sistemică** în **formele medii**
- „**hiper-inflamație**” și „**furtuna citokinică**” în **formele severe** dată de eliberarea masivă în circulație a **citokinelor proinflamatorii IL-1, IL-6** (dozate în mod curent)

Modificările de laborator constau în:

- ↑ **PCR** (necorelată constant cu creșterile IL-1, IL-6)
- ↑ **fibrinogenului** (↓ în faza avansată)
- ↑ **PCT**
- **Leucocitoză cu limfopenie**
- **Trombocite normale sau crescute** inițial și **scăzute** tardiv



! Obs.: trombocitopenia este factor de prognostic negativ

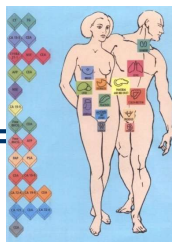
17

17



Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

Departamentul III - Disciplina Fiziopatologie



FIZIOPATOLOGIE MEDICINĂ an III

LP_01

Partea a II-a: Markerii TUMORALI

2021

18

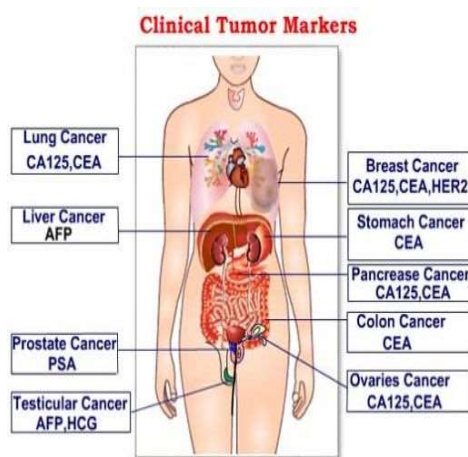
18

OBIECTIVE EDUCATIONALE

□ La sfârșitul acestei lucrări practice, studenții trebuie să:

- Solicite și interpreteze semnificația clinică a markerilor tumorali corespunzători profilurilor oncologice ale:

1. Cancerului MAMAR
2. Cancerului OVARIAN
3. Cancerului de PROSTATĂ



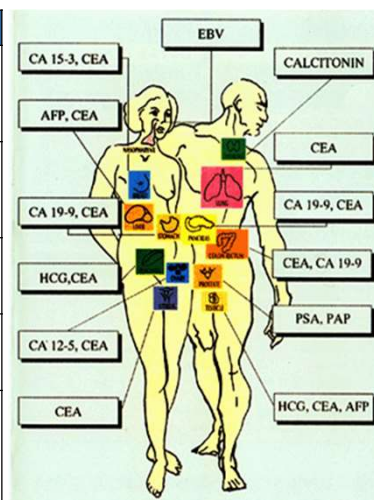
19

19

II. MARKERI TUMORALI – Definiție, clase

□ **Definiție:** orice macromoleculă a cărei **PREZENȚĂ** sau **CREȘTERE** a concentrației în organism are **legătură cu dezvoltarea bolii canceroase**

Clasa	Markeri tumorali
1. Antigene oncofetale	▪ AFP (alfa-fetoproteina) ▪ CEA (antigenul carcino-embriionar)
2. Antigene asociate tumorilor (CA)	▪ CA125 ▪ CA 15-3 ▪ CA19-9
3. Proteine tisulare tumorale	▪ HE4 (proteina epidimală umană 4)
4. Enzime și izoenzime	▪ PSA (antigenul specific prostatic)
5. Hormoni și precursori produși ectopici	▪ β-HCG (gonadotropina corionică umană) ▪ Calcitonina



20

20

II. MARKERI TUMORALI - Caracteristici

- **Sursa:**
 - celulele **TUMORALE**
 - unele celule non-tumorale stimulate de către boala malignă
- **Sunt de 2 tipuri:**
 - **markeri UMORALI:** prezenți în ser, urină sau alte lichide ale organismului
 - **markeri TISULARI:** proveniți din țesuturile de origine a tumorii maligne
- **Sensibilitate SCĂZUTĂ**
 - nu pot fi detectabil în prezența unui **NUMĂR MIC** de celule canceroase
- **Specificitate tumorală SCĂZUTĂ**
 - creșteri ale concentrației unor markeri tumorali pot fi întâlnite și în **afecțiuni BENIGNE** (tumori benigne, procese inflamatorii cronice)
- **Specificitate de organ SCĂZUTĂ**
 - creșteri ale unui marker tumoral pot fi întâlnite în **MAI MULTE TIPURI DE CANCERE**

21

21

II. MARKERI TUMORALI - Caracteristici

- **Markerii tumorali trebuie interpretați întotdeauna ÎMPREUNĂ cu rezultatele:**
 1. Examenului CLINIC
 2. Explorării PARACLINICE: imagistică (ecografie, CT, RMN), endoscopie
 - ☞ **pentru FORMULAREA diagnosticului de CANCER !**
 3. Biopsiei (examen morfolopatologic)
 - ☞ **pentru CONFIRMAREA diagnosticului de CANCER !**
- **Markerii tumorali au UTILITATE PRACTICĂ sub formă de:**
 - ☞ **profiluri ONCOLOGICE / determinări COMBINATE !**



22

22

II. MARKERI TUMORALI – Utilitate CLINICĂ

1. Test SCREENING

- **Obiectiv:** depistarea grupurilor cu **RISC CRESCUT** = pacienți asimptomatici, dar cu istoric de afecțiune malignă în familie!

Markerii tumorali **NU sunt indicați** pentru screening-ul pacienților *asimptomatici*!

Excepție!

- PSA pentru cancerul de prostată
- Calcitonina pentru cancerul tiroidian



Obs.: Datorită riscului de **supradiagnostic** și **complicații legate de biopsie** asociat screening-ului populațional au fost stabilite *limite de cut-off* (valori prag) pentru cei doi markeri tumorali, care odată depășite sunt sugestive pentru existența patologiei maligne

23

23

II. MARKERI TUMORALI – Utilitate CLINICĂ

2. Diagnostic PRECOCE

- **Obiectiv :** depistarea precoce a tumorilor maligne în grupurile cu risc crescut la pacienții simptomatici cu probabilitate mare de afectare malignă!

Markerii tumorali **NU sunt indicați** pentru diagnosticul precoce al pacienților *simptomatici*!

Excepție!

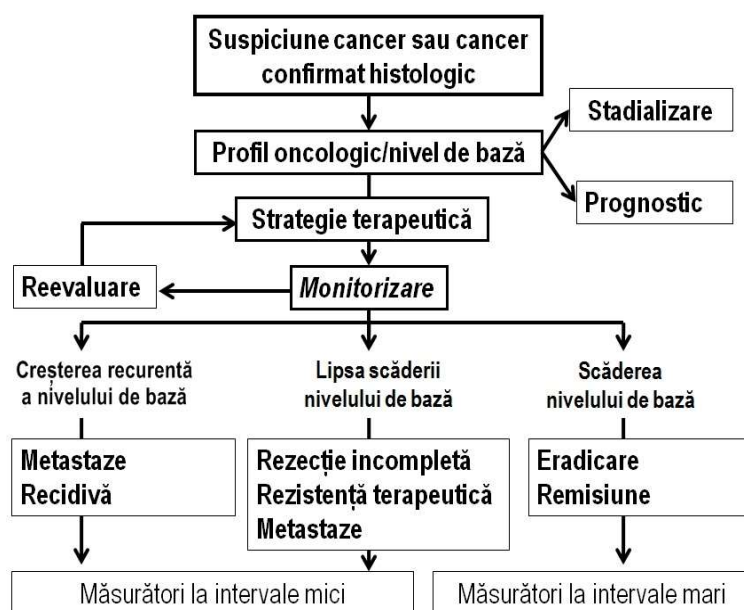
- AFP pentru cancerul HEPATIC
- AFP + β -HCG pentru cancerul TESTICULAR
- PSA pentru cancerul de PROSTATĂ
- CA 125 + HE4 (Scorul ROMA) pentru cancerul OVARIAN



24

24

II. MARKERII TUMORALI – Algoritm de utilitate CLINICĂ



27

27

II. MARKERI TUMORALI – Profiluri ONCOLOGICE

Profil ONCOLOGIC	Markeri de PRIMĂ LINIE
Cancer COLORECTAL Cancer PANCREATIC	CA 19-9 CEA
Cancer HEPATIC	AFP CEA
Cancer TIROIDIAN	Calcitonina CEA
Cancer TESTICULAR	AFP β – HCG
Cancer MAMAR	CA 15-3 CEA
Cancer OVARIAN	CA 125 HE4
Cancer de PROSTATĂ	PSA CEA

Obs.: Mutația genelor **BRCA1/BRCA2** duce la o creștere majoră a riscul dezvoltării *cancerului de sân, ovar sau prostată*. În prezența istoricului familial pozitiv, evaluarea acestora prin prelevare de sânge venos ar putea constitui o metodă de **screening genetic** și **lărgi spectrul opțiunilor terapeutice** (inhibitori PARP - poli-ADP-riboză de tip polimerază)

28

28

A. Profilul CANCERULUI MAMAR

MARKER	Screening	Diagnostic precoce	Monitorizare tratament	Detectare metastaze	Detectare recidivă	Prognostic
CA 15-3	-	-	+	+	+	-
CEA	-	-	+	-	+	+

De reținut!

- **NU** se recomandă utilizarea **CA 15-3** pentru **screening**!
- Diagnosticul de cancer mamar este:
 - formulat pe baza **ecografiei mamare** ± **mamografiei**
 - confirmat prin **biopsie mamară**



29

29

B. Profilul CANCERULUI OVARIAN

Marker	Screening	Diagnostic precoce	Monitorizare tratament	Detectare metastaze	Detectare recidivă	Prognostic
CA 125	-	+	+	+	+	+
HE4	-	+	-	-	-	-
CEA	-	-	+	-	+	+

De reținut!

- **NU** se recomandă utilizarea **CA 125** pentru **screening**!
- Determinarea combinată **CA 125 + HE4** reprezintă **scorul ROMA** care evaluează riscul ca tumora ovariană să fie malignă
- Diagnosticul de cancer ovarian este:
 - formulat pe baza **ecografiei transvaginale**
 - confirmat prin **biopsie ovariană**



Perioadă	Risc CRESCUT	Risc SCAZUT
Premenopauză	Scor $\geq 11,4\%$	Scor $< 11,4\%$
Postmenopauză	Scor $\geq 29,9\%$	Scor $< 29,9\%$

30

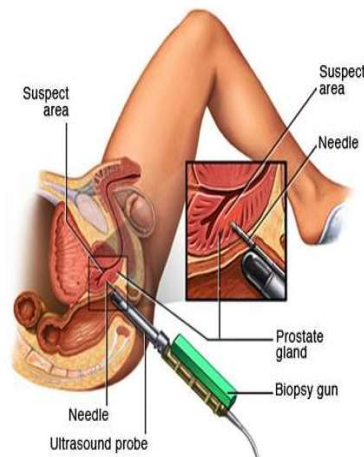
30

C. Profilul CANCERULUI de PROSTATĂ

MARKER	Screening	Diagnostic precoce	Monitorizare tratament	Detectare metastaze	Detectare recidivă	Prognostic
PSA total	+	+	+	+	+	+

De reținut!

- **PSA total cuprinde:**
 - fracțiunea fixată pe α 1-antichimotripsină (PSA-ACT)
 - fracțiunea liberă (free-PSA)
- Diagnosticul de cancer prostatic este:
 - formulat pe baza **ecografiei transrectale**
 - confirmat prin **biopsie prostatică**



31

31

C. Profilul CANCERULUI de PROSTATĂ

□ PSA total:

Vârstă	Valoare NORMALĂ
< 40 ani	$\leq 1,4$ ng/mL
40-50 ani	≤ 2 ng/mL
50-60 ani	$\leq 3,1$ ng/mL
60-70 ani	$\leq 4,1$ ng/mL
> 70 ani	$\leq 4,4$ ng/mL

Nivel de risc	Valoare PSA
Scăzut	≤ 10 ng/mL
Intermediar	11-20 ng/mL
Ridicat	> 20 ng/mL

□ PSA liber:

- **se determină din același ser cu PSA total** dacă:
 - PSA total = **4-10 ng/ml**
 - PRIMA biopsie prostatică este **NEGATIVĂ** pentru cancer de prostată
- Se interpretează ca **raport PSA liber x 100 / PSA total**

PSA total	Raport NORMAL
2-4 ng/ml	$> 10\%$
4-10 ng/ml	$> 25\%$

Interpretare

Un raport PSA liber/PSA total $< 25\%$ impune o a doua biopsie prostatică!

32

32

ÎNTREBĂRI

***1. Care dintre următoarele afirmații referitoare la VSH este adevărată?**

- A. Crește după 4-6 ore de la declanșarea inflamației acute
- B. Depinde de numărul de leucocite
- C. Este un test inflamator nespecific
- D. Este un test inflamator sensibil în infecțiile virale
- E. Este un test cu valoare clinică mare pentru monitorizarea tratamentului antimicrobian

33

33

ÎNTREBĂRI

***2. Care dintre următoarele afirmații referitoare la proteina C reactivă este adevărată?**

- A. Este o proteină de fază acută produsă de ficat
- B. Depinde de raportul albumine/globuline serice
- C. Este influențată de numărul de eritrocite
- D. Înregistrează o creștere marcată în infecțiile virale
- E. Are o valoare practică mai mică decât VSH-ul

34

34

ÎNTREBĂRI

3. Care dintre următoarele sunt teste generale de inflamație care pot fi utilizate pentru monitorizarea evoluției reumatismelor inflamatorii cronice?

- A. VSH
- B. ELFO
- C. Amiloidul A
- D. Proteina C reactivă
- E. Leucograma

35

35

ÎNTREBĂRI

4. Selectați afirmațiile corecte referitoare la fibrinogen:

- A. Este un test cu valoare clinică în inflamația acută
- B. Este un test cu valoare clinică în inflamația cronică
- C. Creșterea sa determină creșterea VSH
- D. Este un test de monitorizare postoperatorie
- E. Este un marker al riscului crescut de infecție sistemică bacteriană

36

ÎNTREBĂRI

5. Care dintre următoarele fracțiuni ELFO cresc în disproteinemia din inflamația acută?

- A. Albuminele
- B. α 1-globulinele
- C. α 2-globulinele
- D. β -globulinele
- E. γ -globulinele

37

37

ÎNTREBĂRI

6.*Procalcitonina:

- A. Este produsă de celulele C ale glandei tiroide în condiții patologice
- B. Valorile crescute indică risc crescut de complicație infecțioasă sistemică
- C. Este markerul infecțiilor virale
- D. Scade în șocul septic avansat
- E. . Scade în șocul sever complicat cu SDMO

38

38

ÎNTREBĂRI

7. Investigațiile de laborator în infecția cu virusul SARS-COV2 relevă:

- A. Limfocitoză
- B. Scăderea procalcitoninei
- C. Trombocitopenie în formele severe
- D. Scăderea PCR
- E. Limfopenie

39

39

ÎNTREBĂRI

***8. Care dintre următoarele afirmații sunt adevărate:**

- A. În infecțiile virale este prezentă leucocitoza cu neutrofilie
- B. Proteina C reactivă scade captarea LDL de către macrofage
- C. În cazul complicațiilor postoperatorii nivelul proteinei C rămâne crescut
- D. În formele severe ale COVID-19 se asociază hiperinflamația cu furtuna citokinică
- E. Nivelul seric al PCR depinde de concentrația globulinelor și de modificările eritrocitelor

40

40

ÎNTREBĂRI

***9. Care dintre următoarele determinări combinate de markeri tumorali are utilitate clinică în diagnosticul precoce al cancerului ovarian?**

- A. CA15-3 + CEA
- B. CEA 125 + HE4
- C. PSA total+ PSA liber
- D. AFP + β - HCG
- E. AFP + CEA

41

41

ÎNTREBĂRI

10. Care dintre următorii markeri tumorali fac parte din profilul oncologic al cancerului mamar?

- A. CA19-9
- B. AFP
- C. CA15-3
- D. CA125
- E. CEA

42

42

Caz CLINIC 1

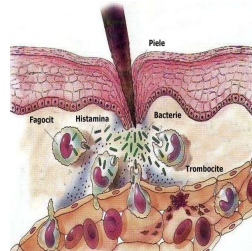
Un pacient în vârstă de 19 ani, cunoscut de DZ tip 1, se internează pentru o plagă înțepată la nivelul piciorului. Pacientul este febril (38°C). În jurul plăgii, tegumentul este roșu și cald. Piciorul este edemațiat și dureros.

Ce diagnostic intră în discuție?

Ce investigații sunt necesare pentru diagnostic?

▪ **Leucograma:**

- Nr. L = $15 \times 10^9/\text{L}$
- NE = $7,8 \times 10^9/\text{L}$
- EO = $0,1 \times 10^9/\text{L}$
- BA = $0,01 \times 10^9/\text{L}$
- LY = $1,5 \times 10^9/\text{L}$
- MO = $0,6 \times 10^9/\text{L}$



43

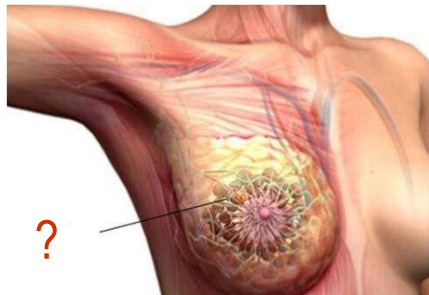
43

Caz CLINIC 2

O femeie în vârstă de 52 de ani se prezintă la medic pentru diagnosticul unui nodul la nivelul glandei mamare drepte, depistat recent prin autoevaluare. Obiectiv, formațiunea tumorală are consistență dură, este neregulată, fixată în plan profund și cu retracție cutanată.

Ce diagnostic intră în discuție?

Ce investigații sunt necesare pentru diagnostic?



44

44