
**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ
DE
DOCTORAT**

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL
PROFILULUI CLINICO-MORFOLOGIC
AL HEMORAGIEI CEREBRALE
- REZUMAT -**

Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA

Student - Doctorand:
Carmen Corina STANCU

2013

CUPRINS

CUPRINS	I
ABREVIERI	VI
INTRODUCERE	1
STADIUL CUNOAȘTERII	4
CAPITOLUL I ELEMENTE DE MORFOLOGIE CEREBRALĂ	5
VASCULARIZAȚIA CEREBRALĂ.....	6
<i>Vascularizația arterială</i>	6
<i>Sistemul venos cerebral</i>	27
UNITATEA NEUROVASCULARĂ.....	33
<i>Generalități</i>	33
<i>Descrierea anatomică</i>	34
<i>Alterarea joncțiunilor</i>	40
SPAȚIILE LICHIDIENE CEREBRALE.....	41
<i>Spațiile derivate din tubul neural primitiv</i>	41
<i>Spațiul subarahnoidian</i>	44
CAPITOLUL II HEMORAGIA CEREBRALĂ	47
INTRODUCERE.....	48
DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE.....	48
EPIDEMIOLOGIE.....	49
FACTORI DE RISC.....	49
<i>Modificabili</i>	49
<i>Nemodificabili</i>	50
ETIOLOGIE.....	51
<i>Hipertensiunea arterială</i>	51
<i>Angiopatia amiloidă</i>	52
<i>Malformațiile vasculare</i>	52
FACTORI DECLANȘANȚI.....	55
<i>Factorii endogeni</i>	55
<i>Factorii exogeni</i>	55
PATOGENIA.....	56
<i>Modul de formare al hematomului</i>	56
ANATOMIE PATOLOGICĂ.....	57
<i>Localizare</i>	57
<i>Aspecte macroscopice ale ICH</i>	60
CLINICA HEMORAGIEI CEREBRALE.....	66
<i>Scale de evaluare clinică</i>	67
INVEȚIGAȚII IMAGISTICE.....	69
<i>Computer Tomografia nativă</i>	69
<i>Angiografia CT</i>	69
<i>Rezonanța Magnetică Nucleară</i>	70
NOI TENDINȚE TERAPEUTICE.....	70
EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC.....	72

PROFILAXIA ICH	73
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	74
CAPITOLUL III MATERIAL ȘI METODE	75
MATERIALUL STUDIAT.....	76
<i>Criteriile de includere</i>	76
<i>Loturile de Studiu</i>	77
<i>Sursele de date.....</i>	78
METODE DE LUCRU	78
<i>Tipul de studiu</i>	78
<i>Obiective.....</i>	78
<i>Parametri analizați</i>	79
<i>Achiziția imaginilor microscopice</i>	85
<i>Prelucrarea statistică a datelor</i>	85
<i>Scalele de stratificare a parametrilor.....</i>	86
CAPITOLUL IV STUDIUL CLINIC.....	91
HEMORAGIA CEREBRALĂ ÎN STATISTICA INTERNAȚIONALĂ.....	92
DISTRIBUȚIA TEMPORALĂ.....	93
<i>Variația anuală</i>	93
<i>Variația lunară.....</i>	94
<i>Variația sezonieră</i>	95
SEXUL PACIENȚILOR.....	96
MEDIUL SOCIAL.....	97
GRUPA DE VÂRSTĂ.....	98
SEVERITATEA HTA	100
ASOCIEREA CU ALȚI FACTORI DE RISC	101
APECTAREA STĂRII DE CONȘTIENȚĂ	103
GRADUL AFECTĂRII NEUROLOGICE.....	104
<i>Scorul NIHSS la internare.....</i>	104
<i>Scorul NIHSS la externare.....</i>	105
EVENIMENTELE TROMBO-EMBOLICE	107
TIPUL EXTERNĂRII	109
DURATA SPITALIZĂRII.....	110
COMENTARIILE FINALE ASUPRA STUDIULUI CLINIC	112
CAPITOLUL V STUDIUL MORFOLOGIC	114
STUDIUL ASPECTELOR MACROSCOPICE.....	115
<i>Localizarea focarelor hemoragice.....</i>	115
<i>Hemoragia intracerebrală profundă</i>	118
<i>Hemoragia intracerebrală lobară</i>	123
<i>Hemoragia în trunchiul cerebral și cerebel.....</i>	130
<i>Dimensiunile focarului de ICH.....</i>	132
<i>Complicarea cu inundație ventriculară și extensia în spațiul subarahnoidian</i>	148
<i>Edemul perilezional și efectul de masă.....</i>	150
STUDIUL MODIFICĂRIILOR MORFOLOGICE ALE PERETELUI VASCULAR.....	153
<i>Generalități</i>	153
<i>Edemul perilezional.....</i>	159
<i>Prezența microhemoragiilor</i>	161
<i>Modificările peretelui arterelor mari.....</i>	163

<i>Modificările arterelor penetrante și arteriolelor</i>	<i>168</i>
<i>Modificările capilarului.....</i>	<i>172</i>
<i>Geneza focarului hemoragic</i>	<i>177</i>
COMENTARII FINALE ASUPRA STUDIULUI MORFOLOGIC.....	178
CAPITOLUL VI CORELAȚII CLINICO-MORFOLOGICE	183
.....	
INFLUENȚA TERAPIEI ASUPRA PROGNOSTICULUI PACIENȚILOR	184
STAREA LA EXTERNARE – VÂRSTA PACIENȚILOR.....	185
STAREA LA EXTERNARE – HTA	186
STAREA LA EXTERNARE – SCORUL GSC	186
STAREA LA EXTERNARE - SCORUL NIHSS.....	187
STAREA LA EXTERNARE – DURATA SPITALIZĂRII	188
STAREA LA EXTERNARE – EVENIMENTE TROMBOEMBOLICE	189
STAREA LA EXTERNARE – TOPOGRAFIA HEMORAGIEI	190
STAREA LA EXTERNARE – VOLUMUL HEMATOMULUI	191
STAREA LA EXTERNARE –INUNDAȚIE VENTRICULARĂ.....	192
STAREA LA EXTERNARE – HEMORAGIE SUBARAHNOIDIANĂ	192
TOPOGRAFIE HEMATOM – VÂRSTĂ	193
TOPOGRAFIE HEMATOM – HTA	194
TOPOGRAFIE HEMATOM – SCOR GSC.....	195
TOPOGRAFIE HEMATOM – SCOR NIHSS.....	196
TOPOGRAFIE HEMATOM – INUNDAȚIE VENTRICULARĂ.....	197
TOPOGRAFIE HEMATOM – DURATĂ SPITALIZARE	198
VOLUM HEMATOM – HTA.....	199
VOLUM HEMATOM - SCOR GSC	200
VOLUM HEMATOM - SCOR NIHSS.....	201
VOLUM HEMATOM - INUNDAȚIE VENTRICULARĂ.....	201
HEMORAGIE INTRAVENTRICULARĂ – HTA.....	202
HEMORAGIE INTRAVENTRICULARĂ – SCOR GSC	203
HEMORAGIE INTRAVENTRICULARĂ - SCOR NIHSS.....	204
COMENTARII FINALE ASUPRA CORELAȚIILOR CLINICO-MORFOLOGICE.....	205
CONCLUZII.....	207
BIBLIOGRAFIE.....	210
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE DIN LITERATURA DE SPECIALITATE	211
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE PERSONALE	233

ABREVIERI

ACA	Artera cerebrală anterioară
ACC	Artera carotidă comună
AchA	Artera coroidiană anterioară
ACI	Artera carotidă internă
ACM	Artera cerebrală medie
ACoA	Artera comunicantă anterioară
ACoP	Artera comunicantă posterioară
ACP	Artera cerebrală posterioară
ACS	Artera cerebeloasă superioară
AICA	Artera cerebeloasă antero-inferioară
AIT	Accident ischemic tranzitoriu
AngioCT	Angiografie Computer Tomograf
AVC	Accident vascular cerebral
BHE	Bariera hemato-encefalică
CT	Computer Tomograf
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiogramă
GSC	Glasgow Coma Scale
HE	Hematoxină – Eozină
HIC	Hipertensiune intracraniană
HSA	Hemoragie subarahnoidiană
HTA	Hipertensiune arterială
HVS	Hipertrofie ventriculară stângă
ICH	Hemoragie intracerebrală
IHC	Imunohistochimie
IMA	Infarct miocardic acut
IV	Intraventricular
LCR	Lichid cefalorahidian
MAV	Malformații arterio-venoase
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PICA	Artera cerebeloasă postero-inferioară
rFVIIa	Factor VII recombinat și activat
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
TA	Tensiunea arterială
TEPA	Trombembolism pulmonar
Tn T	Troponina T
TVP	Tromboză venoasă profundă
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

CUVINTE CHEIE:

Hemoragie cerebrală, terapie hemostatică, volum hematom

INTRODUCERE

Hemoragia cerebrală (ICH) este o formă devastatoare de accident vascular cerebral, constituind una din cauzele principale de deces la ora actuală în lume. Are un impact major asupra sănătății publice prin costurile enorme pe care le implică spitalizarea și managementul unui astfel de pacient cât și prin reducerea productivității, hemoragia cerebrală fiind o afecțiune ce lasă în urma ei invaliditate severă (Earnshaw et al., 2006).

Hemoragia cerebrală prin particularitățile ei din punct de vedere etiopatogenic și topografic, impune un tratament individualizat, uneori cu posibilități de intervenție neurochirurgicală, alteori tratament strict conservator.

Paradoxal, deși procentul pacienților cu hemoragie cerebrală spitalizați a crescut în ultimii ani, nu s-a înregistrat concomitent și o reducere a mortalității (Lloyd-Jones et al., 2010). Acest aspect probabil și datorită inexistenței încă, a unui tratament medicamentos specific.

Dacă până la momentul realizării prezentei lucrări nu există speranța unei terapii medicamentoase capabile să determine rezorbția rapidă a hemoragiei, există posibilitatea reală a unei terapii ce vizează o complicație precoce de temut și anume expansiunea hematomului cerebral: terapia cu Factorul VII recombinat și activat (rFVIIa).

Factorul VII recombinat și activat sau eptacog alfa este o proteină obținută prin inginerie genetică, similară structural și funcțional factorului VII din plasma umană, destinat inițial terapiei pacienților hemofilici.

Utilizarea lui în neurologie și neurochirurgie a surescitat numeroase controverse de-a lungul timpului. Oprește expansiunea hemoragiei dar are reacții adverse tromboembolice, nu îmbunătățește prognosticul pe termen lung la toți pacienții și terapia este foarte costisitoare, au spus unii clinicieni.

Cercetătorii au căzut de acord privind necesitatea selectării atentă, pe criterii prestabilite a pacienților candidați la acest gen de terapie și reconsiderarea poziției privind doza terapeutic eficientă.

Monoterapia cu rFVIIa a fost deja testată în numeroase trialuri clinice (Mayer et al., 2005; 2008). Studiile desfășurate în ultimii ani, precum și cele aflate în derulare în lume, au identificat deja criteriile potențiale de selectare a pacienților prin adăugarea la criteriile clinice și biologice cunoscute a unui nou criteriu paraclinic: biomarkerul "spot sign" evidențiat prin examinarea Angiografie Computer Tomograf (Demchuk et al., 2012).

Vitaminei K pe de altă parte, îi sunt descoperite noi veleități: proprietăți vasoprotectoare, neuroprotectoare, modulatorie prin proteinele dependente de ea a proliferării celulelor stem de la nivelul nișei subventriculare și constituie o necesitate la unii pacienți cu deficiență dobândită de factor VII (Gely – Pernot et al., 2012; Chou, Inks & Josey, 2013).

Luând în considerare aceste aspecte, precum și faptul că în literatura de specialitate românească nu am găsit date despre studiul morfologic al hemoragie cerebrale în funcție de tratamentul administrat, în particular cea tratată cu rFVIIa și Vitamina K, mi-am propus să abordez acest subiect.

Astfel, lucrarea de față încearcă să fie și ea o modestă contribuție la înțelegerea acestei afecțiuni redutabile.

STADIUL CUNOAȘTERII

În prima parte a lucrării, alcătuită la rândul ei din 2 capitole, am încercat să conturez o introducere și o punere în temă în ceea ce privește, pe de o parte elementele de morfologie cerebrală, iar pe de altă parte, o descriere detaliată a ultimelor date cu privire la epidemiologia, etiologia, patogenia, diagnosticul și tratamentul hemoragiei cerebrale.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Partea a doua a lucrării, reprezentând contribuția personală, este structurată în 4 mari capitole înlănțuite după schema clasică, consacrată a unui studiu de cercetare.

În primul capitol, am definit materialul de studiu, am descris metodologia de cercetare folosită, scalele de stratificare care au permis filtrarea adecvată a cazurilor, prezentarea algoritmului de investigare morfologică a hemoragiei cerebrale ce include atât evaluarea macroscopică cât și microscopică și utilizarea analizei cantitative computerizate a unora din parametri.

TIPUL DE STUDIU

Studiul s-a desfășurat în două direcții principale:

- ⇒ o analiză retrospectivă care a vizat cazurile internate și diagnosticate în 2008
- ⇒ o analiză prospectivă care a inclus cazurile noi apărute în perioada elaborării lucrării din 2009 și până în 2012

SCOPUL STUDIULUI

- ⇒ Evaluarea comportamentului hematomului intraparenchimos sub diferitele protocoale terapeutice
- ⇒ Identificarea mecanismului care a condus la deces cu ajutorul necropsiei

MATERIAL ȘI METODE

Baza de studiu a fost constituită din 720 de pacienți diagnosticați cu hemoragie intracerebrală spontană, spitalizați în Secția Neurologie a Spitalului Județean de Urgență din Slatina în perioada 2008 - 2012.

Pacienții cu hemoragie intracerebrală spontană documentată prin examinare Computer Tomograf cerebral efectuată la internare au fost considerați potențial eligibili.

Distribuția pacienților în loturile de studiu s-a efectuat în funcție de protocolul terapeutic administrat (Figura 1).

Au rezultat astfel, trei loturi de studiu:

- ⇒ **Lotul A** 319 cazuri ce nu au primit tratament hemostatic
- ⇒ **Lotul B** 361 cazuri tratate cu hemostatice convenționale în doze standard, în diferite combinații. Tot în acest lot au fost incluse și cazurile care au primit terapie cu rFVIIa dar la care protocolul de selecție, de reevaluare imagistică sau terapeutic nu a fost respectat integral
- ⇒ **Lotul C** 40 cazuri selectate pe criterii prestabilite, tratate cu o doză unică de 20 μg/kgc de rFVIIa în primele 4 ore de la debutul simptomatologiei

urmată de terapia cu Vitamina K 40 mg/zi fracționată în 4 prize, timp de 5 zile

STUDIUL CLINIC

Al doilea capitol al părții speciale a cuprins analiza parametrilor epidemiologici și clinici, datele fiind obținute din foile de observație clinică și fișele de studiu ale pacienților tratați cu rFVIIa.

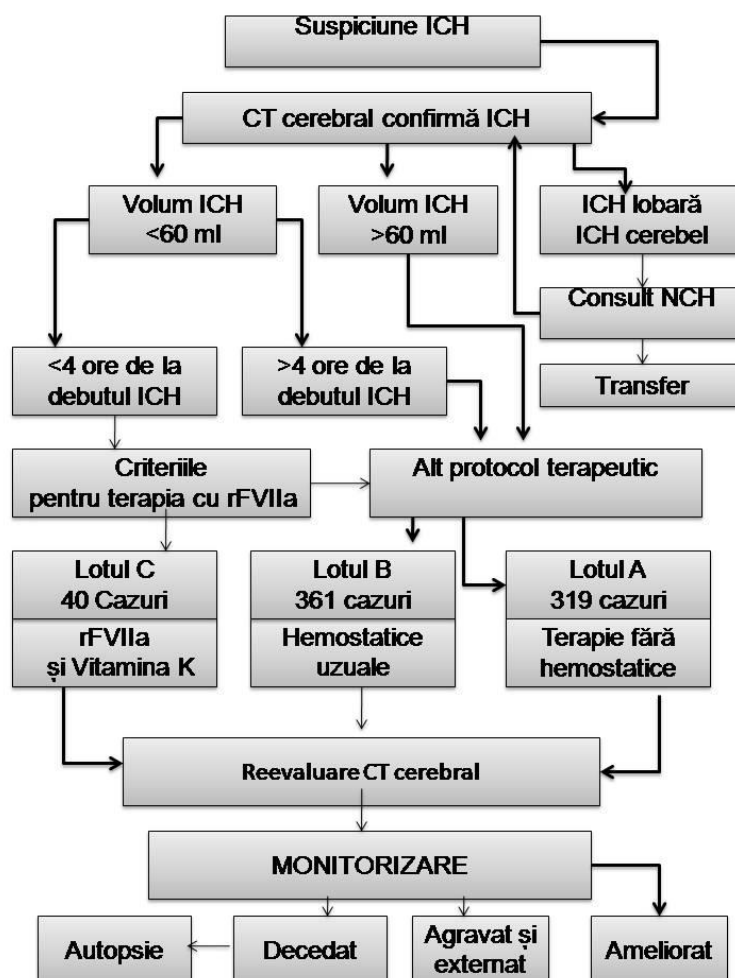


Figura 1: Algoritm de diagnostic și tratament al pacienților evaluați

STUDIUL MORFOLOGIC

Cel de-al treilea capitol a vizat analiza parametrilor morfologici, informațiile fiind obținute din :

⇒ **examinarea imaginilor Computer Tomograf**

Volumului hematomului a fost determinat prin metoda ABC/2. Deși această tehnică poate genera erori a fost preferată datorită timpului scurt în care se obține calcularea volumului hematomului (Kothari et al., 1996; Divani et al, 2011).

⇒ **examenul necroptic** - examinarea diferitelor segmente ale encefalului în timpul necropsiei cu determinarea diametrelor hematomului și prelevarea de țesut pentru examenul microscopic

Fragmentele prelevate au fost supuse tehnicilor histologice clasice de

prelucrare. S-au folosit atât colorații clasice, uzuale dar și specifice pentru diferitele componente ale structurilor vasculare: hematoxilină – eozină (HE) pentru evaluarea morfologică generală și Tricromic van Gieson, Tricromic Goldner, Imunomarcare CD34 pentru evaluare calitativă a structurilor vasculare.

Aspectele histopatologice au fost selectate cu ajutorul microscopului Olympus.

STUDIUL CORELAȚIILOR CLINICO-MORFOLOGICE

Ultimul capitol al părții speciale a urmărit stabilirea unor corelații între diferiții parametri de evaluare morfologică și clinică ai hemoragiei cerebrale.

Analiza statistică

Pentru unii dintre parametrii fie ei clinici sau morfologici s-au folosit scale de stratificare. Datele categoriale au fost analizate folosind testul chi-pătrat și regresia liniară. Unele date cu distribuție normală au fost prezentate sub formă de medie \pm DS și au fost comparate folosind testul t student cu două margini. Valoarea a lui p sub 0.05 a fost considerată semnificativă.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

STUDIUL CLINIC

În urma analizei tuturor parametrilor clinici la cele trei loturi s-au obținut următoarele rezultate:

- La cazurile analizate, hemoragia intracerebrală spontană a survenit cel mai adesea în anotimpul rece cu vârfuri de incidență în lunile decembrie și ianuarie.
- Majoritatea pacienților au provenit din mediul rural, cu o ușoară predominanță a sexului masculin.
- Hemoragia cerebrală se manifestă de la vârste relativ tinere, imediat după 45 de ani, cu tendință constant ascendentă către 65 de ani.
- Boala hipertensivă, în stadii avansate de evoluție a fost prezentă la majoritatea pacienților. Dislipidemia, alcoolul și fumatul au fost cei mai frecvenți factori de risc asociați ICH după hipertensiunea arterială.
- Severitatea afectării neurologice de către focarul hemoragic la cele mai multe dintre cazuri a fost moderată spre severă de cele mai multe ori asociată cu afectarea stării de conștiență.
- Cea mai bună ameliorare a stării din punct de vedere neurologic s-a obținut la pacienții din Lotul C.
- Evenimentele trombo-embolice au lipsit din Lotul C. Cel mai mare număr de evenimente trombo-embolice a fost înregistrat la pacienții din Lotul A.
- O treime din cazuri au avut evoluție nefavorabilă soldată cu deces sau externare la solicitarea aparținătorilor. Lotul B este cel în care s-au înregistrat cele mai multe evoluții nefavorabile. Cea mai bună evoluție a fost înregistrată la pacienții din lotul C unde nu au existat decese sau agravări ale stării generale.
- Durata medie de spitalizare a pacienților tratați cu Factor VII recombinat și activat a fost de 9.4 zile. În celelalte loturi de studiu, durata medie a spitalizării a fost mai mică, dar statistica a fost influențată de cazurile care au decedat sau au fost externate la cerere după o durată scurtă de spitalizare.

STUDIULUI MORFOLOGIC

Analiza caracteristicilor **morfologice macroscopice** ale variatelor forme de hemoragie intracerebrală a dus la conturarea câtorva concluzii:

- Cea mai frecventă localizare a hemoragiei cerebrale a fost cea profundă în substanța cenușie. La acest nivel, regiunea capsulo-talamică stângă fiind cea mai afectată, volumul hemoragiilor fiind majoritar sub 30 ml în toate loturile de studiu.
- Formele de hemoragie cu localizare lobară au fost situate predominant parietal, cu volum sub 30 ml. Hemoragiile lobare masive, cu volum peste 60 ml au afectat întreg emisferul în care au fost situate, cazurile având evoluție nefavorabilă indiferent de tipul de terapie administrată.
- Hemoragiile la nivelul trunchiului cerebral au fost hemoragii pontine, foarte mici cu volum sub 3 ml, în timp ce majoritatea hemoragiile la nivelul cerebelului au avut dimensiuni mici și nu au beneficiat de indicație neurochirurgicală.
- Un număr semnificativ de cazuri au prezentat inundație ventriculară încă de la prezentare. Extensia în spațiul subarahnoidian a fost complicația identificată la o parte din cazurile cu hemoragie multilobară care au decedat.
- Edemul perilezional în diferite grade a fost prezent pe imaginile CT la mai mult de o treime din cazuri.
- Unele hemoragi mici și medii s-au complicat în evoluție prin expansiunea hematomului determinând decesul pacienților.
- Reducerea rapidă, semnificativă a dimensiunilor hemoragiei a fost obținută doar la pacienții din Lotul C.

În ceea ce privește **aspectele microscopice** trebuie făcute câteva precizări:

- Marea majoritate a cazurilor au avut fie ca factor major de risc, fie ca factor declanșator, boala hipertensivă.
- Modificările degenerative ale peretelui arterial și arteriolar nu au sugerat prezența unor depozite anormale de material amorf, focal. Drept urmare nu am direcționat diagnosticul histopatologic spre o angiopatie amiloidă și deci nu s-a impus completarea algoritmului de investigare morfologică cu efectuarea colorației speciale pentru amiloid (Roșu de Congo).
- Nu am întâlnit focare de necroză fibrinoidă în plin perete vascular sănătos. Leziunile vasculare observate și analizate au fost interpretate ca fiind generate de efectul nociv, cronic al bolii hipertensive asupra structurilor vasculare de distribuție.
- Leziunile descrise, în diferite stadii de evoluție, au fost observate atât la nivelul structurilor vasculare din imediata vecinătate a focarului hemoragic, cât și la distanță de acesta și în emisferul contralateral.

CORELAȚII CLINICO-MORFOLOGICE

Rolul terapiei hemostatice este de a tenta oprirea sângerării și prevenirea expansiunii hematomului factorul major de predicție al mortalității și dizabilității prin hemoragie intracerebrală (Dowlatsahi et al., 2013).

Succesul oricărei terapii presupune înainte de toate salvarea vieții pacientului.

Întrebarea este ce a determinat evoluția nefavorabilă a unor pacienți? Care sunt acei factori care au influențat direct sau indirect prognosticul evolutiv?

În acest scop cel de-al patrulea capitol consemnează posibilele corelații dintre diferiții parametri de evaluare morfologică și clinică ai hemoragiei cerebrale.

Analizele efectuate au scos în evidență următoarele aspecte:

- Prognosticul evolutiv al pacientului cu hemoragie cerebrală este direct influențat de gravitatea afectării neurologice la internare exprimată prin scorurile GSC și NIHSS.
- Complicațiile trombo-embolice survenite pe perioada spitalizării nu au fost relaționate de tipul de terapie administrată dar au influențat evoluția cazurilor, acestea soldându-se cu deces.
- Durata spitalizării este în relație de inversă proporționalitate cu gravitatea hemoragiei și de directă proporționalitate cu evoluția pacienților spre ameliorare, în special în localizarea profundă.
- Hemoragiile cu volum peste 60 ml, cu origine în substanța cenușie profundă au avut prognostic nefavorabil.
- Inundația ventriculară și extensia subarahnoidiană agravează evoluția și prognosticul pacienților cu ICH.
- Severitatea afectării neurologice exprimată prin scorurile GSC și NIHSS este dependentă de volumul, topografia hemoragiei precum și de prezența complicațiilor de tip hemoragie intraventriculară.
- Cea mai gravă afectare a stării de conștiență este asociată hemoragiilor lobare, în timp ce severitatea deficitului neurologic este dependentă de localizarea profundă a ICH.
- Hemoragiile profunde, voluminoase sunt direct influențate de gravitatea hipertensiunii arteriale și se complică frecvent cu inundația ventriculară.

CONCLUZII

În urma analizei tuturor parametrilor clinici și morfologici la cele trei loturi, am încercat în final să schițăm profilurile care s-au conturat din înmănuncherea acestora și care în opinia noastră arată astfel:

Profilul clinic cel mai des întâlnit la pacienții cu hemoragie intracerebrală studiați a fost: bărbat, cu vârsta medie de 65 de ani, provenit din mediul rural, cunoscut cu hipertensiune arterială severă neglijată terapeutic, cu dislipidemie, mai totdeauna fumător și consumator de alcool, cu hemoragie survenită cel mai frecvent în sezonul rece și care a debutat cu afectare neurologică moderată spre severă.

Profilul morfologic cel mai frecvent întâlnit al hematoamelor analizate a fost: hematom cu volum sub 30 ml, localizat capsulo-talamic sau parietal la nivelul emisferului stâng, cu edem perilezional prezent de la internare, cu potențial expansiv, uneori complicat cu inundație ventriculară, ce poate surveni pe fondul unor leziuni preexistente de tip arteriosclerotic. Plaja de variație a acestui profil se poate întinde de la hemoragii foarte mici cu volum sub 3 ml, cum ar fi cele pontine până la hemoragii lobare, masive cu volum de peste 60 ml complicate cu extensie intraventriculară și/sau în spațiul subarahnoidian.

Profilul dinamicii evolutive a hematoamelor analizate a îmbrăcat două aspecte fundamentale:

- Evoluție clinică nefavorabilă, soldată cu decesul pacienților, indiferent de protocolul terapeutic aplicat în cazul hemoragiilor masive, cu volum peste 60 ml.

- Expansiunea hematomului în cazul hemoragiilor mici și medii indiferent de localizare și lipsite de protecția terapiei cu rFVIIa și Vitamina K.

Profilul unei terapii eficiente adresate accidentului vascular hemoragic poate îmbrăca trei aspecte:

- Protocol terapeutic în care nu sunt utilizate hemostatice
- Protocol terapeutic cu hemostatice convenționale
- Protocol terapeutic în care sunt incluse rFVIIa și Vitamina K

Dintre toate acestea, studiul nostru a demonstrat că ultima variantă ar putea fi singura terapie eficientă, fapt atestat de oprirea expansiunii hematomului.

Profilul potențialului candidat pentru terapia cu rFVIIa și Vitamina K ar putea fi următorul: pacient cu vârsta sub 65 ani, ce întrunește criteriul temporal și criteriile clinice, cu hipertensiune arterială severă la internare, cu o afectare moderată spre severă din punct de vedere neurologic determinată de o hemoragie intracerebrală spontană localizată profund în substanța cenușie, cu volum mediu de 30 ml.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Chou, C.J., Inks, E.S. & Josey, B.J. 2013, "Vitamin K: a structural basis for the design of novel neuroprotective agents?", *Future medicinal chemistry*, vol. 5, no. 8, pp. 857-860.
- Demchuk, A.M., Dowlatshahi, D., Rodriguez-Luna, D., Molina, C.A., Blas, Y.S., Dzialowski, I., Kobayashi, A., Boulanger, J., Lum, C. & Gubitz, G. 2012, "Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study", *The Lancet Neurology*, vol. 11, no. 4, pp. 307-314.
- Divani, A.A., Majidi, S., Luo, X., Souslian, F.G., Zhang, J., Abosch, A. & Tummala, R.P. 2011, "The ABCs of accurate volumetric measurement of cerebral hematoma", *Stroke*, vol. 42, no. 6, pp. 1569-1574.
- Dowlatshahi, D., Hogan, M.J., Sharma, M., Stotts, G., Blacquiére, D. & Chakraborty, S. 2013, "Ongoing bleeding in acute intracerebral haemorrhage", *The Lancet*, vol. 381, no. 9861, pp. 152.
- Earnshaw, S.R., Joshi, A.V., Wilson, M.R. & Rosand, J. 2006, "Cost-effectiveness of recombinant activated factor VII in the treatment of intracerebral hemorrhage", *Stroke*, vol. 37, no. 11, pp. 2751-2758
- Gely - Pernot, A., Coronas, V., Harnois, T., Prestoz, L., Mandairon, N., Didier, A., Berjeaud, J.M., Monvoisin, A., Bourmeyster, N. & De Frutos, P.G. 2012, "An Endogenous Vitamin K - Dependent Mechanism Regulates Cell Proliferation in the Brain Subventricular Stem Cell Niche", *Stem Cells*, vol. 30, no. 4, pp. 719-731.
- Kothari, R.U., Brott, T., Broderick, J.P., Barsan, W.G., Sauerbeck, L.R., Zuccarello, M. & Khoury, J. 1996, "The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes", *Stroke*, vol. 27, no. 8, pp. 1304-1305.
- Lloyd-Jones, D., Adams, R.J., Brown, T.M., Carnethon, M., Dai, S., De Simone, G., Ferguson, T.B., Ford, E., Furie, K. & Gillespie, C. 2010, "Heart disease and stroke statistics—2010 update A report from the American Heart Association", *Circulation*, vol. 121, no. 7, pp. e46-e215

- Mayer, S.A., Brun, N.C., Begtrup, K., Broderick, J., Davis, S., Diring, M.N., Skolnick, B.E. & Steiner, T. 2005, "Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage", *New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 8, pp. 777-785.
- Mayer, S.A., Brun, N.C., Begtrup, K., Broderick, J., Davis, S., Diring, M.N., Skolnick, B.E. & Steiner, T. 2008, "Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage", *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 20, pp. 2127-2137.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE PERSONALE

Lucrări publicate în reviste de specialitate indexate MEDLINE și B+

- Stancu, C.C., Pleșea, I., Enache, S., Diaconescu, R., Cameniță, A. & Tenovici, M. 2011, "Morphoclinical study of intracerebral hemorrhage with subarachnoid effusion", *Rom J Morphol Embryol*, vol. 52, no. 1 Suppl, pp. 263-271.
- Stancu, C. C., Diaconescu, R. 2012, „Recombinant Activated Factor VII for bilateral spontaneous basal ganglia haemorrhage with tetraventricular extension-case report”, *Analele Universitatii Dunarea de Jos din Galati*, No 2, pp. 21-23.

Rezumate publicate în reviste de specialitate din țară și străinătate

- Diaconescu, R., Stancu, C. C., Coteanu M.F. 2013, „ Hemostatic therapy for acute intracerebral hemorrhage”, *Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie*, vol. XII, no. 1 Suppl, pp. 49-50.
- Diaconescu, R., Stancu, C. C., Coteanu M.F. 2013, „ A comparative effectiveness study of recombinant activated factor VII in off-label use: monotherapy versus combination therapy for acute intracerebral haemorrhage”, *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 333, Supplement 1, pp. e279.

Comunicări reprezentative la manifestări științifice internaționale și naționale

- Diaconescu, R., Stancu, C. C., Coteanu M.F. 25 septembrie 2013, „A comparative effectiveness study of recombinant activated factor VII in off-label use: monotherapy versus combination therapy for acute intracerebral haemorrhage”. The XXI World Congress of Neurology, Viena, Austria.
- Diaconescu, R., Stancu, C. C., Coteanu M.F. 15-18 mai 2013, „Hemostatic therapy for acute intracerebral hemorrhage”. Al XI-lea Congres al Societății de Neurologie din România, București
- Diaconescu, R., Stancu, C. C., Coteanu M.F. 7-8 iunie 2013, „Studiul clinic al hemoragiei intracerebrală spontană la Spitalul Județean de Urgență Slatina în perioada 2008-2012”, Zilele UMF, Craiova