

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2023

TEZĂ DE DOCTORAT

MANIFESTĂRI ORL LA

PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

-Rezumat-

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. RUGINĂ SORIN**

Student doctorand:
GEORGESCU BOGDAN-ALEXANDRU

CONSTANȚA
2024

Cuprins

PARTEA GENERALĂ.....	1
INTRODUCERE	1
1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	1
Manifestări ORL în infecția HIV	2
Manifestări ORL în infecția cu virusul SARS-CoV 2.....	2
Manifestări ORL la pacientul neoplazic radiotratat	3
PARTEA PERSONALĂ	3
2. Metodologie generală.....	3
2.1 OBIECTIVELE ȘI SCOPUL LUCRĂRII.....	3
2.2 Material și metodă.....	4
2.3 Analiza statistică a datelor	5
3. Studiul I	6
3.1 Material si metodă.....	6
3.2 Rezultate pentru Studiul I	7
3.3 Discuții și concluzii pentru Studiul I	14
4. Studiul II.....	15
4.1 Material și metodă.....	15
4.2 Rezultate pentru Studiul II	16
4.3 Discuții și concluzii pentru Studiul II.....	21
5. Studiul III.....	22
5.1 Material și metodă.....	22
5.2 Rezultate pentru Studiul III.....	23
5.3 Discuții și concluzii pentru Studiul III	30
6. CONCLUZII GENERALE.....	31
7. Elemente de originalitate a tezei:	34

8. LISTĂ PUBLICAȚII	34
9. Bibliografie selectivă.....	35

Cuvinte cheie: Manifestări, ORL, HIV, SARS-CoV2, neoplazici

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE

Manifestările ORL ale pacienților HIV pozitiv au pus probleme prin agresiunea agentului patogen greu responsiv la tratament, prin evoluția uneori nefavorabilă a bolii, prin monitorizarea dificilă a acestora, prin tratamentul medicamentos foarte agresiv, sau prin tratamentul chirurgical greu de abordat. Tratamentul cu antiretrovirale combinat cu tratamentul medicamentos agresiv ORL pune dificultăți majore pentru pacienții infectați cu HIV datorită toxicității ridicate.

Răspunsul imun este definit ca fiind un ansamblu de fenomene care se desfășoară în cascadă, ce apar ca urmare a interacțiunii specifice a sistemului imunitar cu antigenul, determinând activarea, proliferarea și diferențierea celulelor imunocompetente cu apariția celulelor efectoare și a celulelor cu memorie, care structurează imunitatea individuală. Imunosupresia este definită ca „o stare de disfuncție temporară sau permanentă a răspunsului imun care rezultă din injurii aduse sistemului imunitar. Aceasta poate fi consecința unor cauze medicale (boli sau proceduri) sau indusă de medicamente care suprimă sistemul imunitar. Numărul de pacienți cu imunosupresie într-o populație, este greu de estimat. Totuși specialiștii americani apreciază că aproximativ 3% din populația SUA, se află în această situație, datorită unor cauze identificate. Se cunoaște puțin despre rezultatele chirurgicale ORL la acești pacienți. Pe baza acestor considerații, s-au realizat studii pentru a identifica diagnostice și tratamente chirurgicale ORL comune pentru pacienții cu HIV / SIDA ca obiectiv principal și pentru a evalua rezultatele chirurgicale la acești pacienți ca obiectiv secundar.

1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Mecanismele de apărare ale organismului răspund întotdeauna când acesta se confruntă cu invazia unor antigene care au structură diferită față de structurile celulare normale (self) ale organismului. Cu cât diferența este mai mare, cu atât reacția împotriva sa va fi mai agresivă. Apărarea împotriva antigenelor care sunt denumite structuri non-self, este realizată de către sistemul imunitar. Funcționarea optimă a sistemului imunitar este condiționată de toleranța față de structurile self. În momentul în care se formează autoanticorpi sau se diferențiază limfocite autoreactive care nu mai recunosc self-

ul, toleranța dispare și răspunsul imun este direcționat împotriva structurilor normale proprii, care devin autoantigene sau self-antigene. Infecția cu virusul SARS-CoV 2, a fost considerată ca un posibil factor declanșator al unor manifestări de durată, ce au fost definite a constitui forma prelungită a bolii „Long COVID”, având la bază mecanisme de tip autoimun. Cercetările desfășurate în acești 2 ani de pandemie, au permis identificarea producerii de autoanticorpi ca markeri ai genezei evoluției acute, spre această formă cronică recunoscută azi în lumea medicală, ca Long COVID. O cercetare moleculară profundă la pacienții cu COVID-19 a constatat prezența autoanticorpilor în sângele periferic la diagnosticul inițial. Acesta a fost principalul factor de risc din cei 4 identificați, care preziceau dacă un pacient cu boală acută ar putea evolua spre Long COVID. Ceilalți predictorii precoce semnificativi ai simptomelor Long COVID – pe care cercetătorii i-au numit „sechele postacute” – au fost diabetul zaharat de tip 2, viremia SARS-CoV-2 și viremia virusului Epstein-Barr (EBV). Viremia EBV a sugerat că infecția latentă cu EBV a fost reactivată.

Manifestări ORL în infecția HIV

Manifestările orale regăsite în studiile de specialitate sunt : candidoza orală; leucoplazia păroasă; stomatita aftoasă recurentă; neoplasme (sarcomul și limfoamele Kaposi); condiții cauzate de herpes simplex, herpes zoster și virusul papiloma uman (HPV); boala parodontală și tuberculoza orală. Manifestările rinosinusale sunt: rinosinuzita acută și cronică; rinita alergică; neoplasme (sarcomul Kaposi și limfoame). Manifestările de la nivelul gâtului sunt: ganglionii limfatici măriți; implicarea glandei salivare. Manifestările otologice sunt: otita medie acută și cronică; otita medie seroasă; otita externă; polipi în canalul auditiv extern; neoplasm (sarcomul lui Kaposi); hipoacuzie senzorială; paralizie facială periferică.

Manifestări ORL în infecția cu virusul SARS-CoV 2

Literatura referitoare la manifestările ORL ale COVID-19 este încă saracă. Prin urmare, merită să se studieze manifestările ORL ale acestui nou virus și există o cerere de a identifica cu exactitate caracteristicile epidemiologice și clinice definitorii ale COVID-19.

Este remarcabil faptul că un procent dintre pacienții cu COVID-19 au avut OSA; deși asocierea directă dintre OSA și COVID-19 nu a fost încă raportată, pacienții cu SAOS netratați suferă de hipoxie intermitentă cronică care duce la hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, boli cerebrovasculare și obezitate; aceștia sunt factori de risc pentru o severitate mai mare a COVID-19. Enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) este receptorul de intrare al COVID-19; la pacienții cu SAOS, apare o dereglare a sistemului

renină-angiotensină. Prin urmare, trebuie să se țină cont de efectul somnului perturbat asupra sistemului imunitar și de protejarea pacienților cu OSA de COVID-19. În plus, trebuie ținut cont de faptul că pacienții care s-au recuperat după cazuri severe de COVID-19 pot fi expuși riscului de AOS din cauza fibrozei pulmonare. Manifestările otorinolaringologice sunt rare, dar proeminente în COVID-19, în special în forma ușoară sau moderată a bolii și ar trebui considerate ca potențiale caracteristici clinice. Identificarea în timp util a simptomelor otorinolaringologice poate duce la depistarea precoce a purtătorilor altfel asimptomatici.

Manifestări ORL la pacientul neoplazic radiotratat

Manifestările ORL la pacientul neoplazic au fost studiate de mulți autori și s-a dovedit că acești pacienți au avut evoluții nefavorabile atunci când terapia de bază a fost radiochimioterapia. Pacienții afectați de neoplasme au fost împărțiți după sediul manifestărilor ORL în pacienți cu afecțiuni ORL la nivelul cavității bucale, afecțiuni cu manifestări ORL la nivelul gâtului, la nivelul urechii și la nivel rinosinusal. Un semn de alarmă la pacienții neoplazici este acela că tratamentul oncologic radiochimioterapeutic induce imunosupresie. Imunosupresia cauzată de tratament reprezintă un factor de risc în apariția complicațiilor de mucozită orală. Atât pacienții imunodeprimați prin neoplasme radiochimiotratate cât și pacienții imunodeprimați prin infecția cu virusul imunodeficienței umane pot dezvolta complicații de mucozite orale.

PARTEA PERSONALĂ

2. Metodologie generală

2.1 OBIECTIVELE ȘI SCOPUL LUCRĂRII

Imunosupresia este definită ca „o stare de disfuncție temporară sau permanentă a răspunsului imun care rezultă din injurii aduse sistemului imunitar. Imunosupresia poate fi consecința unor cauze medicale (boli sau proceduri) sau indusă de medicamente care suprimă sistemul imunitar. Numărul de pacienți cu imunosupresie într-o populație, este greu de estimat. Totuși specialiștii americani apreciază că aproximativ 3% din populația SUA, se află în această situație datorită unor cauze identificate.

Teza actuală își propune să evalueze, influența unor tipuri diferite de imunodepresii asupra incidenței patologiei ORL, asupra aspectelor clinice, evoluției și tratamentului acestora. Opțiunea pentru o cură chirurgicală, necesită o abordare clinico-biologică complexă, completă precum și o pregătire specială a acestor pacienți.

Am conceput cercetarea în trei studii: afecțiunile ORL la pacienții: cu imunodeficiență majoră dobândită (HIV/SIDA); cu neoplasme supuse tratamentului radio/chimioterapic și la pacienții cu posibilă autoimunitate indusă după infecția cu SARS-CoV 2 sau postvacinal.

Principalele obiective ale cercetării mele constau în evaluarea diferitelor manifestări ORL la pacienții imunodeprimați precum la persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV), la persoanele neoplazice radio și chimiotratate, dar și la persoanele infectate cu virusul SARS-CoV 2. Un al doilea obiectiv îl reprezintă stabilirea unor variabile a caror influențare au avut impact și au condus la îmbunătățirea calității vieții acestora.

Scopul studiului a constat în împărțirea și clasificarea după sediu a manifestărilor ORL la pacientul imunodeprimat și modul în care conduita terapeutică a răspuns în funcție de complexitatea particulară a patologiei imunosupresive pentru fiecare pacient în parte. Dacă relația dintre variabilele studiate și manifestarea ORL propriu-zisă este concludentă, atunci scopul final al lucrării este de a elabora un ghid ORL pentru pacientul imunodeprimat care presupune o abordare mult mai specifică, mai atentă și mai meticuloasă a conduitei terapeutice, a examenului local ORL, a examenelor paraclinice, a investigațiilor suplimentare și a urmăririi evoluției favorabile sau nefavorabile.

2.2 Material și metodă

Studiul a fost efectuat în cadrul Clinicii de zi HIV/SIDA a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, în compartimentul de asistență psiho-socială a pacienților cu HIV/SIDA al Fundației Baylor Marea Neagră, în Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, în Spitalul de Urgență Militar Alexandru Gafencu Constanța, în Spitalul Clinic Colțea București și în Spitalul Clinic CF Cluj-Napoca în perioada 2018-2022.

Cercetarea a inclus 3 studii cu pacienți infectați cu virusul imunodeficienței umane, pacienți cu neoplasme radio și chimiotratate, pacienți infectați cu virusul SARS-CoV 2, care au manifestat afecțiuni ORL în perioada imunosupresiei, astfel:

Studiul 1: un lot de 223 de pacienți imunodeprimați prin infecție cu HIV (virusul imunodeficienței umane), cu complicații ORL, internați pe secțiile de Boli Infecțioase Constanța, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, Spitalul Militar de Urgență Alexandru Gafencu Constanța, Spitalul Clinic Colțea București și Spitalul Clinic CF Cluj-Napoca, în perioada 2018-2022 cu diagnostic ORL în funcție de sediul manifestărilor, cu tratament medicamentos și/sau tratament chirurgical. Pacienții au fost selectați dintr-un grup de 600 de persoane infectate cu HIV.

Studiul 2: un lot de 75 de pacienți imunodeprimați datorită tratamentului prin radioterapie și chimioterapie care au manifestat complicații ORL la vizita oncologică și au necesitat consult ORL în Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, Spitalul Militar de Urgență Alexandru Gafencu Constanța, Spitalul Clinic Colțea București, Spitalul Clinic CF Cluj-Napoca, în perioada 2018-2022. Pacienții au fost selectați dintr-un grup de 400 de persoane cu neoplasme localizate în diferite regiuni.

Studiul 3: un lot de 73 de pacienți infectați cu Virusul pandemic SARS-CoV 2 care au manifestat complicații ORL la consult, atât în perioada acută de infecție COVID-19, cât și în perioada post-Covid. Pacienții s-au prezentat la consult ORL la Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, Spitalul Militar de Urgență Alexandru Gafencu Constanța, Spitalul Clinic Colțea București, Spitalul Clinic CF Cluj-Napoca în perioada 2020-2022.

Din cele 3 loturi de studiu am analizat fiecare cohortă de pacienți imunodeprimați în parte, având un număr semnificativ de variabile comune precum vârsta, sexul, mediul de proveniență, nivelul educațional al pacientului, afecțiuni asociate, expunerea la factori de risc, numărul de limfocite CD4, sediul manifestărilor ORL, evoluția ORL, intervenții chirurgicale, calitatea vieții după tratamentul ORL, mortalitate, scala DASS-21, scala VAS. În perioada pandemică s-a stabilit statusul pacientului cu manifestări ORL (vaccinat/nevaccinat Covid și dacă a avut antecedente de infecție cu virusul SARS-CoV 2).

2.3 Analiza statistică a datelor

Datele experimentale au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics 25. Datele sunt prezentate ca medie $\pm$ deviație standard (DS) pentru variabilele continue în cazul distribuțiilor simetrice, ca mediană și IQR (Interval interquartilic) pentru variabile continue în cazul distribuțiilor asimetrice, sau ca frecvențe și procente în cazul variabilelor categoricale. Condiția de normalitate a fost determinată cu testele Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk. Procedurile utilizate au fost: Statistici descriptive (pentru caracterizarea variabilelor categoricale și continue definite la nivelul bazei de date), Grafice, Teste statistice parametrice: testul OneWay ANOVA (pentru compararea valorilor medii a trei sau mai multor grupuri independente), Teste statistice neparametrice: testul χ^2 al asociației (al legăturii) dintre două variabile categoricale, Testul z pentru compararea a două proporții, Testul Kruskal-Wallis H (utilizat pentru testarea diferenței dintre trei sau mai multe grupuri independente), Testul Mediane, Testul Wilcoxon T (utilizat

pentru testarea diferenței dintre două grupuri dependente). În toate situațiile nivelul de semnificație ales a fost $\alpha = 0.05$.

Pacientul imunodeprimat care a prezentat manifestări clinice ORL a fost studiat și analizat în cohortele de lucru astfel: în studiul I au fost evaluați pacienții imunodeprimați cu infecție HIV, în studiul II au fost evaluați pacienții imunodeprimați cu neoplasme radiotratate sau radio și chimio tratate și în studiul III au fost evaluați pacienții cu infecție covid-19, reprezentând studiul de cercetare cel mai actual și reprezentativ pentru susținerea și publicarea acestei teze de doctorat.

3. Studiul I

Obiective

- Evaluarea clinică a manifestărilor ORL la pacienții HIV pozitiv
- Stabilirea oportunității și a rezultatelor tratamentului chirurgical ORL
- Analiza evoluției pacientului după tratamentul ORL prin intermediul Scalelor de evaluare VAS, DASS-21

3.1 Material si metodă

Studiul a inclus 223 de pacienți infectați cu virusul imunodeficienței umane care au prezentat complicații clinice ORL și care au fost tratați concomitent atât pentru boala infecțioasă cât și pentru remiterea manifestărilor ORL. Persoanele incluse în studiu au fost evaluate clinic și biologic atât la momentul luării în evidență ca pacienți HIV pozitiv, cât și în momentul prezentării în clinice ORL pentru complicații în această sferă. Pe perioada internării pacienții au completat chestionare pentru a obține date despre calitatea vieții după tratamentul ORL pentru a stabili dacă există o îmbunătățire a stării de sănătate. În funcție de sediul manifestărilor ORL, pacienții infectați cu HIV au fost incluși în studiu după cum urmează: 85 de pacienți cu patologii ale cavității bucale, 41 de pacienți cu patologii ale gâtului, 51 de pacienți cu patologii ale urechii și 46 de pacienți prezintă patologii la nivel rinosinusal.

Criterii de includere

- + Pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane din 2018-2022
- + Manifestări ORL la pacienții HIV pozitivi

Criterii de excludere

- Pacienți cu alte patologii de pe secțiunile de ORL și de Boli Infecțioase
- Pacienți infectați cu virusul imunodeficienței umane fără manifestări ORL
- Pacienți HIV pozitivi fără date clinice complete în FOCG

3.2 Rezultate pentru Studiul I

Sediul manifestărilor ORL

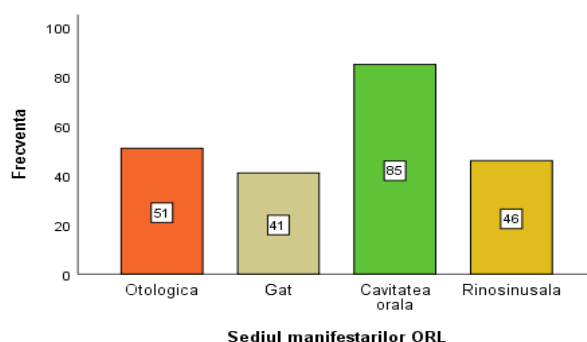


Figura 1 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu.

Cei mai mulți pacienți au prezentat candidoze orofaringiene persistente. Corelând cu studiile retrospective care au arătat că sediul cel mai frecvent este cavitatea bucală, putem afirma că avem un rezultat egal comparativ cu aceste cercetări. Al doilea sediu al manifestărilor ORL la pacientul imunodeprimat este urechea (sediul otologic), reprezentat de 51 de pacienți care s-au prezentat în clinica ORL pentru otite medii acute supurate, otite externe, otite medii cronice supurate sau otomicoze, în timp ce otitele seroase au avut o pondere mai scăzută. Față de pacienții seronegativi, aceste otite sau otomicoze au avut o evoluție mai severă și au necesitat tratament local agresiv și de durată. Al treilea sediu al manifestărilor ORL la pacientul imunodeprimat este nasul (sediul rinosinusal) reprezentat de 46 de pacienți care s-au prezentat în clinica ORL. Al patrulea sediu al manifestărilor ORL la pacientul imunodeprimat este gâtul reprezentat de 41 de pacienți care s-au prezentat în clinica ORL pentru adenopatii laterocervicale, toxoplasmoză, mononucleoză, adenite, laringite acute, laringite de reflux, paralizie de corzi vocale, polipi pe corzile vocale, neoplasme laringiene și limfoame Non-Hodgkin.

Repartiția pacienților HIV pozitiv cu manifestări ORL pe grupe de vârstă

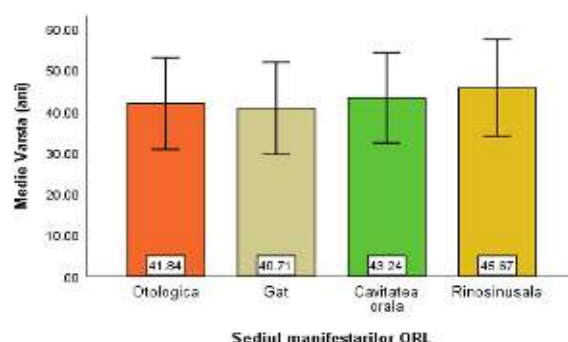


Figura 2 Reprezentare grafică Bar-Error Bar pentru variabila Vârsta (ani) în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu.

În studiu se observă că vârsta medie a pacienților infectați cu HIV este de 40 de ani, aceștia reprezentând o populație tânără și activă. Deși acești pacienți sunt foarte tineri, în studiu s-au observat complicații cronice severe. Tratamentul antiretroviral avansat reprezintă o dinamică pozitivă. Din această cauză tratamentul ORL răspunde favorabil dacă pacientul HIV pozitiv este stabil din punct de vedere al tratamentului antiretroviral.

Repartiția pacienților HIV pozitiv cu manifestări ORL în funcție de valoarea viremiei HIV ARN la momentul luării în evidență

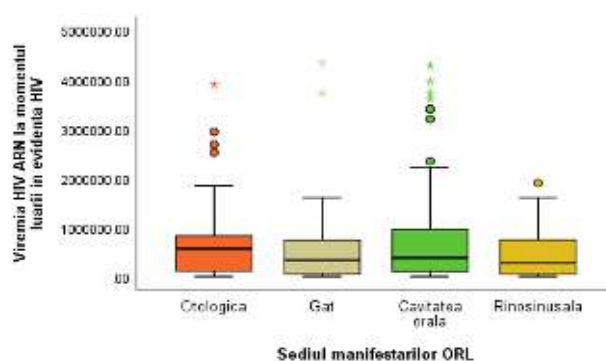


Figura 3 Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabila Viremia HIV ARN la momentul luării în evidență în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu.

Valoarea mare a viremiei de la momentul luării în evidență HIV indică faptul că pacienții au accesat tardiv serviciile medicale, ei aflându-se într-un stadiu avansat de imunodepresie, fiind necesară instituirea urgentă a tratamentului împotriva infecției cu HIV. Această determinare a viremiei este obligatorie încă din prima etapă a diagnosticului infecției cu HIV, în cazul depistării seroconversiei.

Repartiția pacienților HIV pozitiv cu manifestări ORL în funcție de valoarea viremiei HIV ARN la momentul depistării manifestărilor ORL

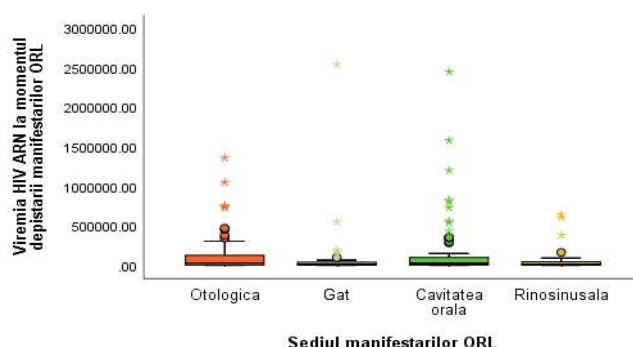


Figura 4 Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabila viremia HIV ARN la momentul depistării manifestărilor ORL în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu.

În momentul depistării afecțiunilor ORL se observă o scădere a viremiei HIV ARN datorită tratamentului eficient antiretroviral. Conduita terapeutică ORL trebuie să fie una agresivă și responsabilă.

Valoarea medie de viremie ARN HIV la momentul depistării manifestărilor ORL este 153 062 fiind mult mai mică față de media viremiei HIV ARN de la momentul depistării cu infecție HIV (581 000). Tratamentul corespunzător antiretroviral a stabilizat starea pacientului infectat. De asemenea se constată că răspunsul la tratamentul împotriva manifestărilor ORL este favorabil. 44.39% din totalul de 223 de pacienți infectați cu virusul imunodeficienței umane au avut o evoluție favorabilă a bolii. În concluzie viremia HIV ARN crescută la momentul depistării manifestărilor ORL poate influența evoluția afecțiunilor ORL.

Repartiția pacienților HIV după valoarea limfocitelor CD4 la momentul depistării HIV

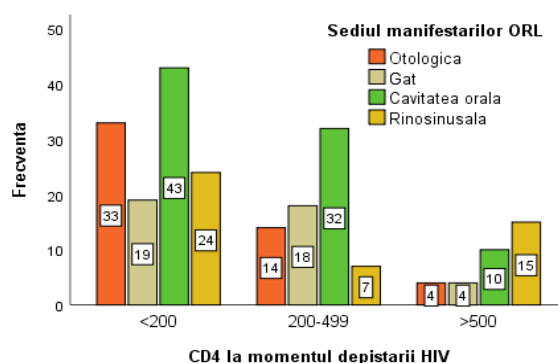


Figura 5 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila CD4 la momentul depistării HIV în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Studiul demonstrează că cei mai mulți pacienți au valoarea limfocitelor CD4 < 200 celule/μL la momentul depistării infecției cu virusul imunodeficienței umane (119 de pacienți din totalul de 223), datorită prezentării tardive la medicul infecționist. Studiile retrospective precizează că pacienții au în momentul depistării HIV o valoare CD4 foarte mică. Valorile cele mai scăzute în acest studiu se regăsesc în afecțiunile din sediul otologic (64,71%), urmat de afecțiunile din sediul rinosinusal (52,17%). Există o relație de dependență (o asociație, o legătură) între variabilele CD4 la momentul depistării HIV și Sediul manifestărilor ORL: $\chi^2_{\text{calc}} = 21.578$, $df = 6$, $p = 0.001 < \alpha = 0.05$ (Testul χ^2 al asocierii dintre două variabile categoricale).

Repartiția după valoarea limfocitelor CD4 la apariția manifestărilor ORL

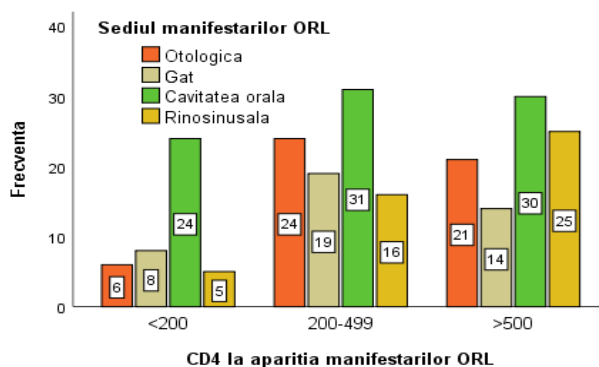


Figura 6 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila CD4 la apariția manifestărilor ORL în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În acest studiu se demonstrează că valoarea limfocitelor CD4 de la momentul apariției afecțiunii ORL este mai crescută față de momentul depistării infecției cu HIV. Pentru a se efectua o intervenție chirurgicală, valoarea CD4 la pacienții HIV pozitiv trebuie să fie >200 celule/μL. Valoarea limfocitelor CD4 limitează conduita terapeutică de natură chirurgicală deoarece pacientul trebuie să aibe valoarea limfocitelor CD4 >200 celule/μL. În această lucrare se observă o pondere crescută a limfocitelor CD4 > 200 celule/μL pentru sediul rinosinusal. Pacienții ce prezintă patologii la nivelul cavității orale au valori mici de limfocite CD4 (CD4 < 200 celule/μL, în procent de 28,24%), iar acest lucru sugerează faptul că aceștia sunt imunodeprimați sever și abordarea terapeutică a afecțiunii ORL, trebuie personalizată.

Repartiția pacienților HIV pozitiv cu manifestări ORL după stadiul bolii HIV

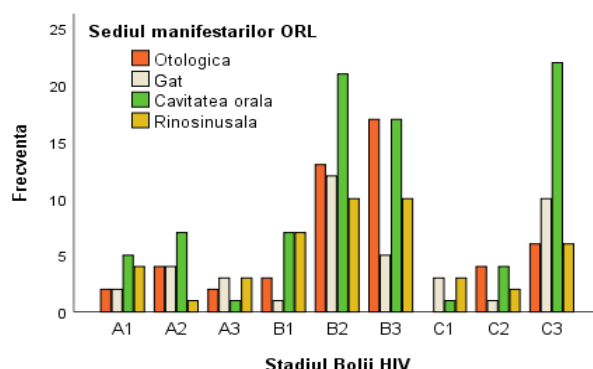


Figura 7 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Stadiul Bolii HIV în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Este de remarcat cum stadiul B2 al bolii HIV (valori ale limfocitelor CD4 cuprinse între 200-499 celule/ μ L) se identifică cel mai frecvent în toate patologiiile ORL de la nivelul urechii, gâtului, cavității orale sau de la nivel rinosinusal. În stadiul B3 pacientul infectat prezintă simptomatologie specifică, iar patologiiile ORL cel mai frecvent întâlnite sunt la nivelul urechii. La examenul clinic ORL, otoscopic se observă otoree muco-purulentă greu de tratat, sau secreții fungice. Cele mai afectate sedii pentru stadiul C3 al bolii HIV au fost la nivelul gâtului și a cavității orale. Candidozele orale persistente, adenopatiile latero-cervicale, cheilitele angulare, leucoplazia, sarcoamele Kaposi, neoplasmele laringiene, mononucleoza sau toxoplasmoza au fost întâlnite la pacienții HIV pozitivi aflați în stadiul C3 (SIDA).

Repartiția pacienților HIV pozitiv cu manifestări ORL după momentul apariției manifestărilor ORL

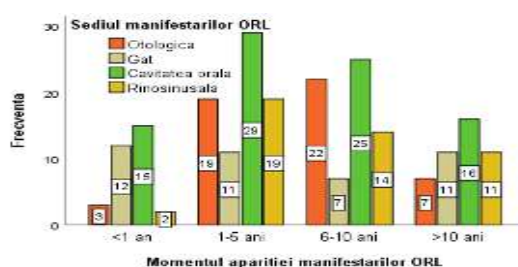


Figura 8 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Momentul apariției manifestărilor ORL în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În lotul nostru se observă că în primii 5 ani persoanele infectate au prezentat complicații ORL în procent aproximativ egal în toate sediile anatomice din sfera ORL: 37.25% la nivelul urechii, 26.83% la nivelul gâtului, 34.12% la nivelul cavității bucale, 41.30% la nivel rinosinusal. Între 6-10 ani de la depistarea infecției cu HIV, pacienții aflați în

studiu au prezentat complicații de natură otologică, precum infecții ale urechii medii și externe sau hipoacuzie neurosenzorială severă.

Repartiția pacienților HIV pozitiv cu manifestări ORL după evoluția complicațiilor ORL.

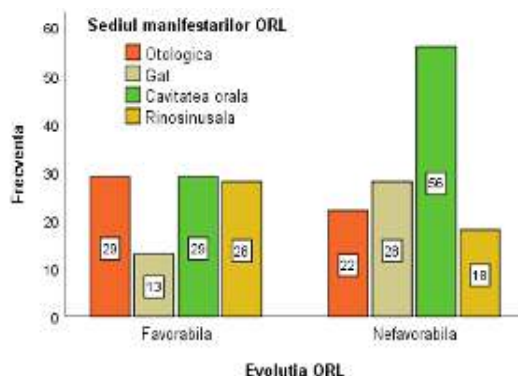


Figura 9 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Evoluția ORL în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În acest studiu există o asociere între evoluția ORL și sediul complicațiilor ORL care precizează că pacienții cu afecțiuni otologice precum otite, otomicoze, otomastoidite, hipoacuzii și au avut o rată de vindecare de 56%. Pacienții care au suferit complicații rinosinusale au prezentat o evoluție favorabilă în proporție de 60%. Persoanele cu afecțiuni la nivelul cavității orale și la nivelul gâtului (exemple: candidozele orale persistente, stomatitele, herpesul, anginele acute pultacee, adenopatiile laterocervicale, sarcomul Kaposi, limfoamele, laringitele, neoplasmele laringiene) au prezentat evoluții trenante în proporție de 65%.

Repartiția pacienților HIV pozitiv cu manifestări ORL după procentul de vaccinare pentru virusul pandemic 2020 SARS-CoV 2

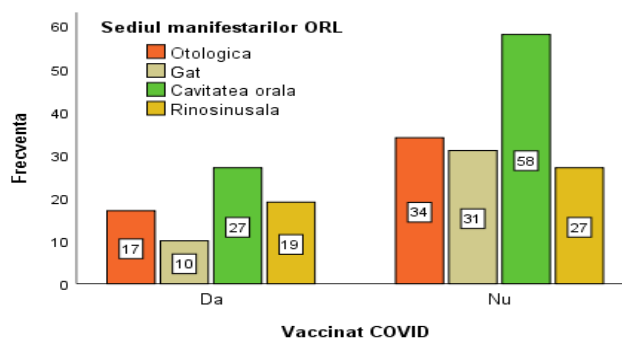


Figura 10 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Vaccinat COVID în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Empiric se demonstrează că cei mai mulți pacienți infectați cu HIV, deși sunt imunodeprimați și necesită o atenție deosebită în ceea ce privește sănătatea, ei nu sunt

vaccinați pentru virusul SARS-CoV 2 (doar 32 % dintre aceștia au fost vaccinați).În acest studiu se demonstrează faptul că excesul de afecțiuni ORL se datorează nevaccinării pentru virusul SARS-CoV 2. Cei mai mulți pacienți care nu s-au vaccinat, au prezentat complicații la nivelul cavității orale și la nivelul urechii (58 de pacienți pentru manifestări ale cavității orale și 34 de pacienți pentru manifestări otologice).

Repartiția pacienților HIV pozitiv cu manifestări ORL după mortalitate

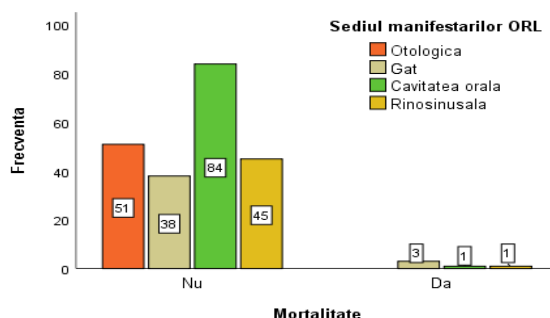


Figura 11 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Mortalitate în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În studiul nostru se observă că durata de viață a pacienților infectați cu HIV a crescut datorită tratamentului antiretroviral eficient, iar complicațiile ORL cu risc de deces sunt reprezentate de neoplasme. 2.24% dintre pacienții monitorizați au decedat datorită complicațiilor ORL. Cele mai multe complicații post-radioterapie au fost mucozitele orale, însă stadiul avansat al bolii HIV împreună cu manifestările ORL severe au condus la decesul pacientului imunodeprimat.

Repartiția pacienților HIV pozitivi cu manifestări ORL în funcție de scorul DASS-21 (Scalele de depresie, anxietate și stres).

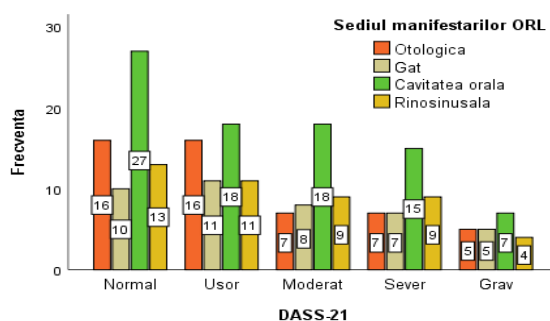


Figura 12 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila DASS-21 în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Scorul DASS-21 ia în considerare starea emoțională a pacientului de la externare. Cei mai mulți dintre pacienți au scorul normal sau ușor influențat datorită stresului cauzat de

boală, iar între 13-20% dintre pacienți au scorul sever întrucât pacienții sunt depresivi, anxioși și temători, fără a putea să înțeleagă scopul tratamentului medicamentos sau chirurgical și fără a putea înțelege motivul unui control ORL. Pacienții cu patologii la nivelul gâtului au scorul grav DASS-21 (12.20%). Pentru astfel de pacienți trebuie monitorizare periodică, astfel încât trauma suferită să aibe un parcurs cu un rezultat bun.

3.3 Discuții și concluzii pentru Studiul I

➤ Manifestările ORL la pacientul imunodeprimat predomină la persoanele cu vârsta medie de 40 de ani, majoritatea având o evoluție favorabilă datorită vârstei relativ mici.

➤ Cele mai întâlnite complicații ORL la pacientul infectat cu HIV sunt candidoza orală persistentă, adenopatiile laterocervicale, anginele acute pultacee, rinosinuzita acută și cronică, otomicoza urechii și otita medie acută supurată.

➤ Valoarea limfocitelor CD4 de la momentul apariției manifestărilor ORL este cuprinsă între 200-499 celule/ μ L în procent de 40% și mai mare de 500 celule/ μ L în procent de aproximativ 40%. Pacienții cu valori ale limfocitelor CD4 mai mari de 200 celule/ μ L au un prognostic mai bun, iar răspunsul la tratament este mai bun.

➤ Pacienții din studiu au prezentat comorbidități asociate precum neoplasm, ciroză, tuberculoză, diabet zaharat, hepatită, acestea complicând evoluția și conduita terapeutică. Tratamentul ORL concomitent cu gestionarea acestor afecțiuni asociate au generat dificultăți în managementul pacienților, fiind necesară adoptarea unei strategii adecvate în cadrul unei echipe multidisciplinare.

➤ Cele mai frecvente cazuri au fost depistate între 1 și 5 ani de la luarea în evidență a pacienților HIV pozitivi. Pacientul cu manifestări ORL care s-a prezentat la aproximativ 1 an de la luarea în evidență HIV are un status mai precar datorită viremiei crescute, numărului de limfocite CD4 aflat în limite scăzute. Pacienții cu manifestări ORL care s-au prezentat în clinica de ORL după 10 ani de la luarea în evidență HIV au un status mai bun, datorită viremiei scăzute și eficienței tratamentului antiretroviral combinat.

➤ Analiza scorului DASS-21 pentru calcularea stadiului de depresie, anxietate și stres la pacienții imunodeprimați prin infecție cu Virusul Imunodeficienței Umane care au avut afecțiuni ORL a fost predominat de o formă ușoară a scalei de depresie.

➤ 32.74% dintre pacienții HIV pozitivi aflați în studiu s-au vaccinat împotriva bolii Covid-19. Restul persoanelor nevaccinate au fost reticente față de această măsură de prevenție.

4. Studiul II

Obiective

- Evaluarea diferitelor manifestări ORL la pacienții neoplazici radiochimiotratați
- Stabilirea tratamentului chirurgical ORL pentru pacienții neoplazici radiochimiotratați
- Analiza evoluției pacientului după tratamentul ORL prin intermediul Scalelor de evaluare VAS, DASS-21

4.1 Material și metodă

Studiul II cuprinde 75 de pacienți cu diferite neoplasme radiochimiotratați sau tratați prin cură chirurgicală, în toate sediile clinico-anatomice care au prezentat complicații clinice ORL și care au fost tratați pentru remiterea manifestărilor ORL. Tehnicile utilizate pentru elaborarea cohorței au fost foile de observație, scrisorile medicale, analizele, examenul clinic ORL complet, examenul endoscopic, examenul fibroscopic, examenul micro-otoscopic, examenele imagistice de CT/RMN, examenul histopatologic, intervențiile chirurgicale.

Criterii de includere

- + Pacienții neoplazici radiotratați și/sau chimiotratați
- + Pacienții neoplazici cu manifestări ORL

Criterii de excludere

- Pacienții neoplazici fără tratament monitorizat
- Pacienții neoplazici fără manifestări ORL
- Pacienții neoplazici fără date complete clinice și paraclinice

4.2 Rezultate pentru Studiul II

Sediul manifestărilor ORL

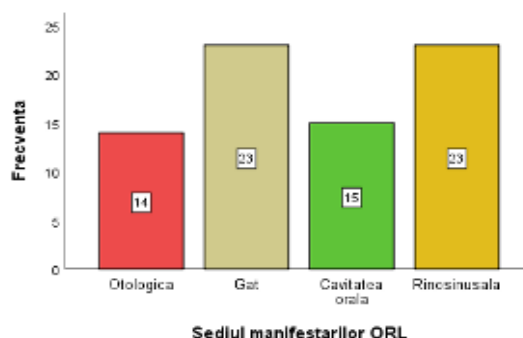


Figura 13 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu.

În acest studiu cele mai frecvente sedii anatomice ale manifestărilor ORL sunt la nivelul gâtului și la nivel rinosinusal. Următorul sediu al manifestărilor ORL la pacientul neoplazic este cavitatea orală cu un procent de 20%. Urechea este sediul cel mai puțin afectat cu un procent de 18.67% . În studiul nostru s-au regăsit pacienți neoplazici ce au prezentat complicații ORL precum otite externe, otite medii acute supurate, otomicoze, surditate brusc instalată, acufene, hipoacuzii de transmisie, otite seroase.

Distribuția pacienților neoplazici cu manifestări ORL în funcție de vârstă

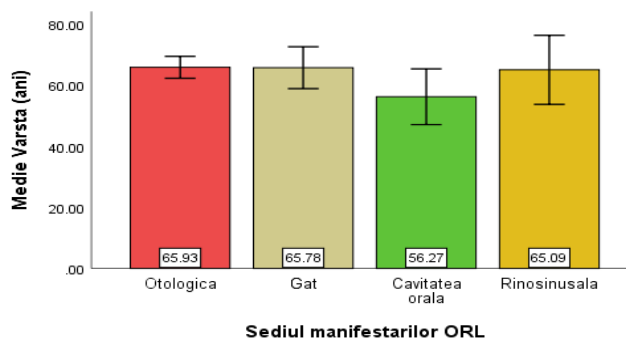


Figura 14 Reprezentare grafică Bar-Error Bar pentru variabila Vârstă (ani) în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Vârsta pacienților neoplazici cu manifestări ORL introduși în studiu a fost cuprinsă între 42-87 ani, cu o valoare medie de 63.69 ani și o deviație standard de 9.17 ani.

Distribuția pacienților neoplazici cu manifestări ORL în funcție de sex

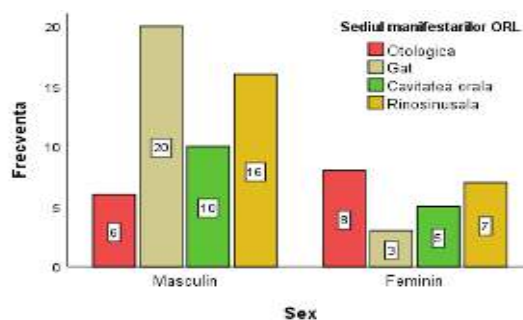


Figura 15 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Sex în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În acest studiu se constată că femeile sunt mai predispuse la complicații ORL de natură otologică prin otite medii acute supurate, otite seroase, otomicoze, tinitus, dop de cerumen, surditate brusc instalată sau hipoacuzii neurosenzoriale. Formațiunea tumorală laringiană este mult mai frecventă la bărbații (în procent de 86.96%) care s-au prezentat cu traheostome nefuncționabile, sângerări de la nivelul stomei, fistule, țesut de granulație, blocuri adenopatică sângerânde, necroză traheală, disfagii severe, recidive sau neoplasme secundare.

Distribuția pacienților neoplazici cu manifestări ORL în funcție de vechimea neoplasmului.

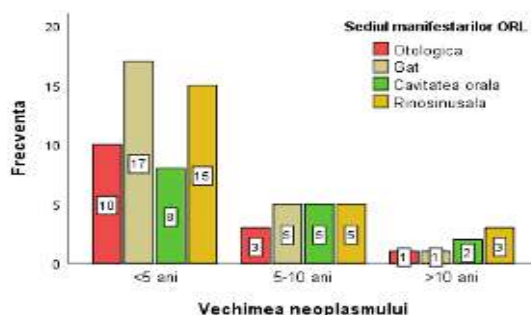


Figura 16 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Vechimea neoplasmului în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Majoritatea pacienților aflați în studiul II au istoric de neoplasm de mai puțin de 5 ani. Mucozitele orale, candidozele orofaringiene, amigdalitele cronice, formațiunile tumorale orofaringiene au continuat să apară și după 5 ani de la diagnosticul de neoplasm.

Distribuția pacienților neoplazici cu manifestări ORL în funcție de numărul de limfocite CD4 la momentul manifestărilor ORL

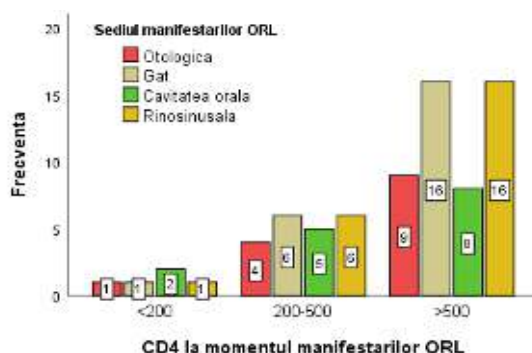


Figura 17 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila CD4 la momentul manifestărilor ORL în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În cohorta de studiu valoarea limfocitelor CD4 în raport cu sediul manifestărilor ORL rămâne constantă, cu o pondere aproximativ egală față de momentul postradioterapeutic. Frecvența cea mai mare a limfocitelor CD4 mai mici de 200 celule/ μ L în momentul manifestărilor ORL se depistează la nivelul cavității orale însă cu o valoare procentuală mult mai mică față de momentul postradioterapeutic. Cele mai frecvente patologii cu valori între 200 și 500 celule/ μ L a limfocitelor CD4 sunt la nivelul cavității orale. Focarele dentare, anginele pultacee, hipertrofia amigdalelor palatine, candidozele orale persistente, sunt mai predispuse să apară la pacienții neoplazici radiotratați care au o valoare a limfocitelor CD4 mai mică de 200 celule/ μ L. Se observă că numărul pacienților cu valori CD4 mai mari de 500 celule/ μ L crește în momentul manifestărilor ORL față de momentul începerii radioterapiei.

Repartiția pacienților neoplazici radiotratați cu manifestări ORL după procentul de vaccinare pentru virusul pandemic 2020 SARS-CoV 2

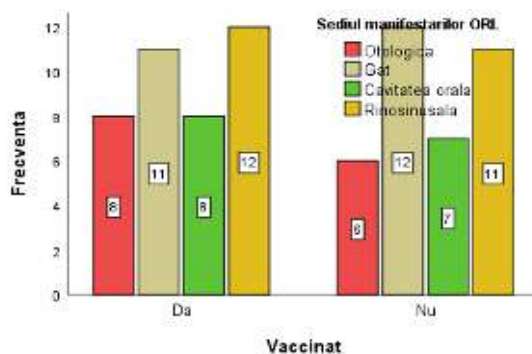


Figura 18 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Vaccinat în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Din punct de vedere al procentului de vaccinare împotriva virusului pandemic SARS-CoV 2, pacienții neoplazici radiotratați au fost vaccinați în proporție de 52%. Restul pacienților nu au fost de acord cu vaccinarea datorită temerii de reacții adverse.

Repartiția pacienților neoplazici radiotratați cu manifestări ORL după momentul apariției manifestărilor ORL

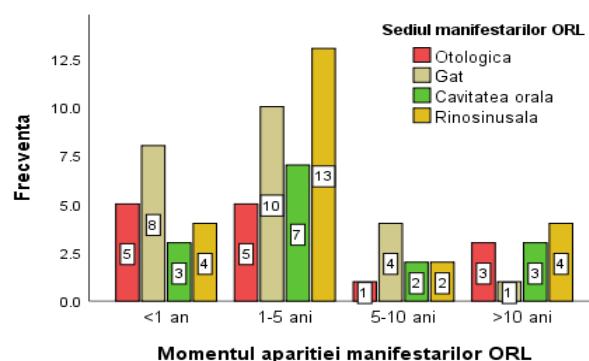


Figura 19 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Momentul apariției manifestărilor ORL în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În acest studiu se observă că manifestările ORL apar cel mai frecvent între 1-5 ani de la punerea diagnosticului de cancer. Se constată că imunodeprimarea prin radioterapie predispune la apariția unor manifestări otorinolaringologice. Cele mai multe complicații apărute între 1-5 ani sunt epistaxisurile, traheostomele nefuncționale, recidivele, mucozitele, sinuzitele cronice și otomicozele. Între 5 și 10 ani complicațiile ORL sunt rare, iar după 10 ani de la depistarea cancerului apar cel mai frecvent complicații de natură otologică și de la nivelul cavității orale.

Repartiția pacienților neoplazici radiotratați cu manifestări ORL după procentul mortalității neoplazice

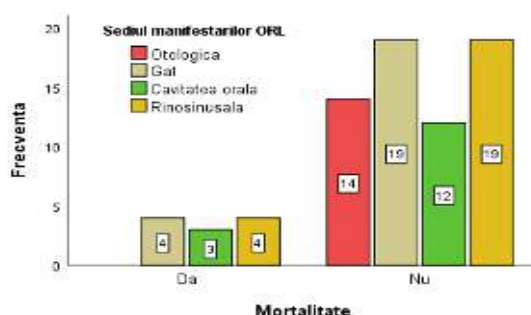


Figura 20 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Mortalitate în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu.

Procentul de mortalitate pentru pacienții neoplazici radiotratați cu comorbidități ORL este de 14.67%. Cei mai mulți dintre ei au decedat datorită evoluției nefavorabile a

formațiunilor tumorale și datorită stadiului avansat al bolii neoplazice. O parte din pacienți s-au prezentat cu recidive, formațiuni tumorale secundare, cu metastaze și tratament oncologic paliativ.

Repartiția pacienților neoplazici radiotratați cu manifestări ORL consultați în perioada de coalescență a infecției cu virusul SARS-CoV 2

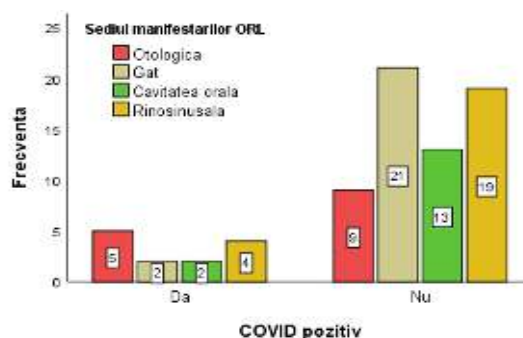


Figura 21 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila COVID pozitiv în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Din numărul total de pacienți neoplazici radiotratați aflați în cohorta de studiu, 13 au fost pozitivi la infecția cu virus SARS-CoV 2. Aceștia au prezentat manifestări ORL în perioada de coalescență. Imunodeprimarea deprinsă prin radioterapie a fost accentuată de infecția cu virus SARS-CoV 2.

Repartiția pacienților neoplazici radiotratați cu manifestări ORL după severitatea infecției anamnestice cu SARS-CoV 2

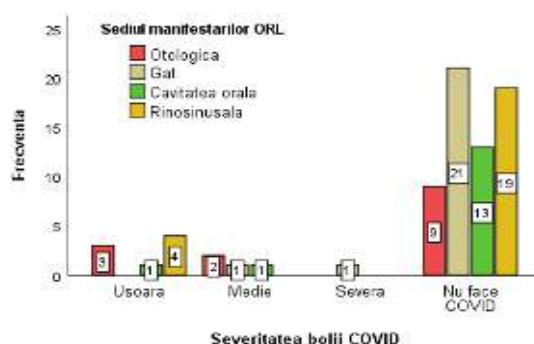


Figura 22 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Severitatea bolii COVID în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Cei mai mulți dintre pacienții neoplazici radiotratați cu manifestări ORL nu s-au infectat cu virusul pandemic SARS-CoV 2 (82.67%). Ceea ce este surprinzător în studiu, pacienții neoplazici radiotratați trecuți prin boala Covid-19 au avut forme ușoare sau au fost asimptomatici. În proporție de 10.67%, pacienții infectați cu virusul SARS-CoV 2 (cu forme ușoare sau asimptomatici) s-au prezentat la medicul otorinolaringolog pentru tinitus,

hipoacuzie neurosenzorială, vertij paroxistic pozițional benign, otite medii acute, epistaxis, hiposmii, rinite hipertrofice, angine acute pultacee, rinofaringite acute. Se constată că cei mai mulți pacienții neoplazici care au trecut prin boala Covid-19 s-au prezentat la clinica de ORL pentru afecțiuni ale urechii (21.43%) și afecțiuni ale nasului (17.39%).

Repartiția pacienților neoplazici radiotratați cu manifestări ORL după scorul DASS-21 (Scalele de depresie, anxietate și stres)

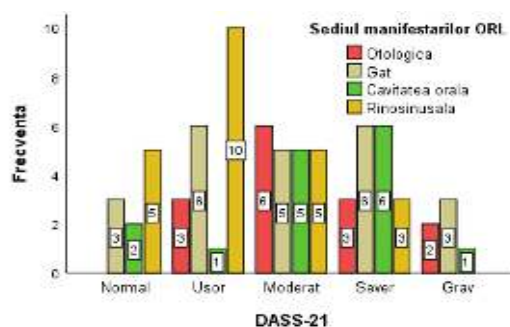


Figura 23 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila DASS-21 în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Pacienții ale căror patologii necesită un tratament mai îndelungat, sau evoluție ameliorată au un scor moderat al depresiei, anxietății și stresului. Otitele medii cronice, otomicozele severe rezistente la tratament, hipoacuziile neurosenzoriale, vertijul paroxistic pozițional benign, epistaxisurile repetate, adenopatiile latero-cervicale, disfagiile severe, problemele de deglutiție, laringitele și candidozele orale au un nivel scăzut de tolerabilitate, iar din această cauză pacienții cu aceste afecțiuni au un Scor DASS-21 moderat.

4.3 Discuții și concluzii pentru Studiul II

➤ În acest studiu se observă că incidența afecțiunilor maligne comune crește la populația în vârstă, iar radioterapia rămâne principalul tratament pentru unii pacienți. Acești pacienți sunt considerați imunodeprimați datorită existenței radiotoxiciității ridicate după tratament.

➤ Pacienții cu neoplasme la nivelul capului și gâtului trebuie tratați cu o deosebită atenție și monitorizați pentru posibilele reacții adverse de la nivelul mucoaselor. Mucozitele apărute post-radioterapie reprezintă o complicație severă și constituie o provocare majoră pentru pacienți.

➤ Cele mai frecvente sedii otorinolaringologice afectate la pacienții neoplazici radiotratați sunt gâtul și la nivel rinosinusal. În acest studiu s-au întâlnit la nivel rinosinusal patologii precum epistaxisul anterior, rinitele acute și cronice, rinosinuzitele cronice. La

nivelul gâtului au predominat afecțiuni precum adenopatiile laterocervicale, blocurile adenopatie sângerânde, traheostomele nefuncționabile, fistule, țesut de granulație peristomal, pareza de coardă vocală, formațiuni tumorale orofaringiene și laringiene.

➤ Scala analog vizuală pentru durerea resimțită de pacientul neoplazic radiotratat (VAS) la depistarea manifestărilor ORL a fost de aproximativ 5 puncte. După externarea din clinica ORL s-a observat o reducere a scorului de aproximativ 2-3 puncte. Simptomul dominant din sfera otorinolaringologică este durerea, resimțită de către pacient într-un anumit sediu, iar pentru medicul ORL ameliorarea durerii este foarte importantă în conduita terapeutică.

➤ Există o corelație contextuală între vechimea neoplasmului pacientului care a urmat radioterapie și alte conduite terapeutice oncologice și momentul apariției complicațiilor de natură otorinolaringologică. Cei mai mulți dintre pacienți au avut o vechime a neoplasmului mai mică de 5 ani, iar manifestările ORL la cei mai mulți dintre aceștia au apărut la mai puțin de 1 an de la radioterapie în procent de 26.67% și între 1 și 5 ani la 56.67% dintre ei.

➤ Analiza scorului DASS-21 pentru calcularea stadiului de depresie, anxietate și stres la pacienții neoplazici radiotratați care au avut afecțiuni ORL a arătat că cei mai mulți dintre aceștia trec printr-o depresie ușoară în procent de 26.67%, depresie moderată 28% și depresie severă 24%.

5. Studiul III

Obiective

- Evaluarea diferitelor manifestări ORL ale pacienților infectați cu virusul SARS-CoV 2
- Stabilirea tratamentului chirurgical ORL pentru pacienții post-Covid
- Analiza evoluției pacientului după tratamentul ORL prin intermediul Scalelor de evaluare VAS, DASS-21, FAS

5.1 Material și metodă

Studiul III cuprinde 73 de pacienți infectați cu virus SARS-CoV 2 vindecați și care au prezentat complicații clinice ORL și au fost tratați pentru remiterea manifestărilor ORL. Pacienții infectați cu Covid-19 au fost evaluați după manifestările ORL care au fost împărțite în funcție de sediul anatomic astfel: ureche (sediul otologic), gât, cavitatea bucală, nas

(sediul rinosinusal). Au fost cuprinși în studiu toți pacienții care s-au prezentat la medicul ORL în timpul puseului acut al infecției cu virus SARS-CoV 2, sau cu stare post-Covid ce au prezentat manifestări ORL asociate infecției cu virus SARS-CoV 2 în perioada iunie 2020-iunie 2022 în clinicile de ORL ale Spitalului de Urgență Constanța, Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, Spitalului Clinic Colțea București și Spitalului Clinic CF Cluj-Napoca. Datele au fost prelucrate din anamneză, din examenul clinic local ORL, din scrisorile și biletele de externare și din monitorizarea clinico-terapeutică a pacientului.

Criterii de includere

- + Pacienții Covid-19 pozitivi cu manifestări ORL
- + Pacienții cu un test Real Time PCR pozitiv
- + Pacienții Covid-19 pozitivi cu date clinice, paraclinice ce au necesitat investigații suplimentare ORL

Criterii de excludere

- Pacienții cu manifestări ORL fără test Real Time PCR pozitiv
- Pacienții Covid-19 pozitivi fără date complete clinice și paraclinice

5.2 Rezultate pentru Studiul III

Sediul manifestărilor ORL

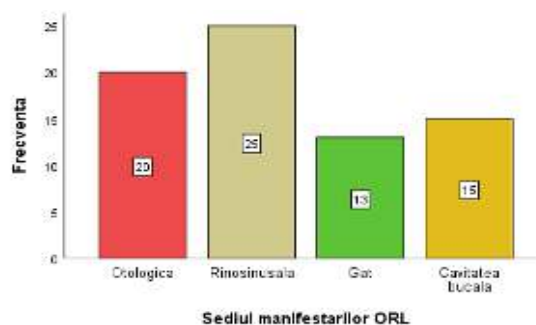


Figura 24 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În studiul meu au fost analizați 73 de pacienți infectați cu virusul SARS-CoV 2 care s-au prezentat la medicul otorinolaringolog pentru complicații. Se observă că cei mai mulți dintre pacienți au avut complicații la nivel rinosinusal (34%). Al doilea sediu al manifestărilor ORL la pacienții infectați cu virusul SARS-CoV 2 este urechea. Al treilea sediu al manifestărilor ORL la pacienții infectați cu virusul SARS-CoV 2 este cavitatea orală. La nivelul cavității orale am identificat afecțiuni precum anginele acute pultacee,

rinofaringitele, flegmoanele periamigdalene, candidozele orale, aftele bucale, xerostomia etc. Al patrulea sediu al manifestărilor ORL al pacienților infectați cu virus SARS-CoV 2 este la nivelul gâtului, într-un procent mai mic (17.81%). La nivelul gâtului am identificat patologii precum adenopatiile latero-cervicale.

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după valoarea Scalei analog vizuale pentru oboseală.

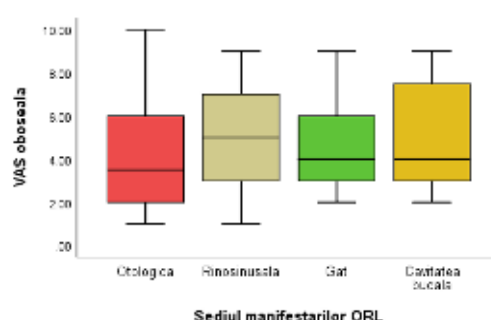


Figura 25 Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabila Scor VAS la oboseală în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Se observă că oboseala nu se remite după vindecarea infecției cu virusul SARS-CoV 2. În studiul nostru pacienții cu manifestări ORL post-Covid au completat un chestionar care calculează scorul VAS pentru oboseală. Toți pacienții care s-au prezentat în clinica de ORL au afirmat că oboseala persistă și după vindecarea de Covid-19. Oboseala a fost clasificată astfel: oboseală ușoară, oboseală moderată și oboseală severă persistentă. Gradul cel mai ridicat de oboseală (scor 10) a fost prezent la patologii din sfera ORL de natură rinosinusală precum la sinuzitele acute și cronice, la deviațiile de sept nazal, la rinitele virale și hipertrofice, la polipozele nazale.

Sediul manifestărilor ORL după afecțiunile asociate

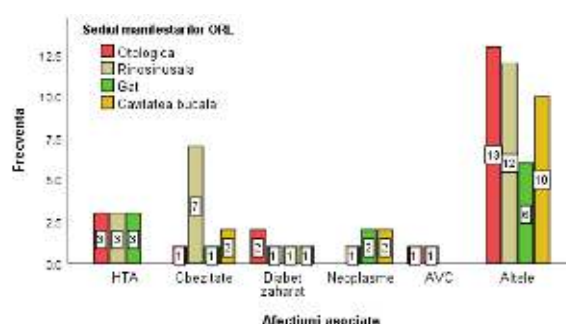


Figura 26 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Afecțiuni asociate în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Am luat în considerare cei mai importanți factori de risc de deces la cazurile confirmate cu infecție Covid-19 și anume bolile cardiovasculare, bolile renale cronice, cancerul,

diabetul zaharat, bolile pulmonare cronice, bolile hepatice cronice, bolile neurologice severe. În cohorta de studiu s-au prezentat pacienți cu manifestări otorinolaringologice după vindecarea de boală Covid-19. Aceștia au avut comorbidități precum hipertensiunea arterială, obezitate, diabet zaharat, neoplasme, accident vascular cerebral și alte comorbidități.

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după procentul de vaccinare pentru virusul pandemic 2020 SARS-CoV 2

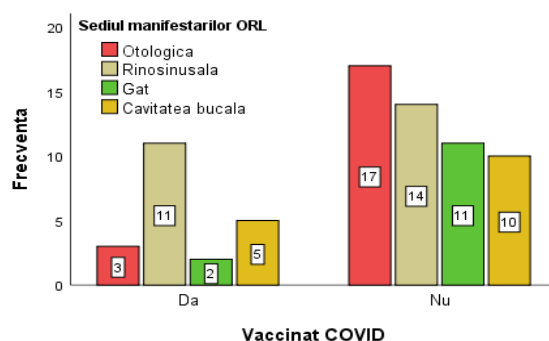


Figura 27 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Vaccinat COVID în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Din acest punct de vedere cei mai mulți pacienți nu s-au vaccinat (71%). În perioada după restricțiile impuse patologia ORL a fost cea obișnuită pacientii având acces la facilitățile de consultanță. La prezentarea în clinica ORL pacienții vaccinați au avut forme ușoare sau au fost asimptomatici. O parte dintre pacienții vaccinați cu istoric de infecție Covid-19, au avut manifestări otorinolaringologice după perioada de coalescență. Creșterea imunității este esențială pentru prevenirea bolilor otorinolaringologice.

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după severitatea bolii acute

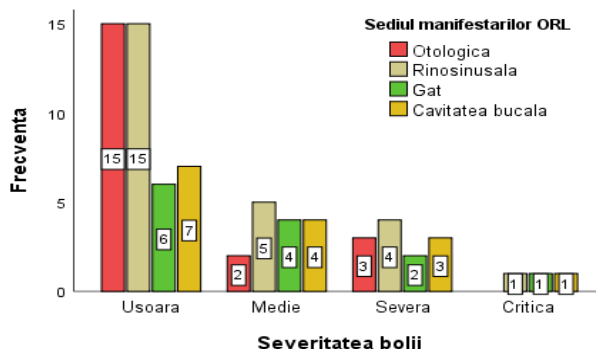


Figura 28 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Severitatea bolii în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În acest studiu s-au analizat anchetele epidemiologice și s-a constatat în urma anamnezei și a examenului clinic ORL că pacienții infectați cu virusul SARS-CoV 2 au prezentat forme ușoare, medii, severe și critice. Din punct de vedere al severității bolii Covid-

19 cei mai mulți pacienți au avut forma ușoară, iar raportat la sediul anatomic din sfera ORL o mare parte dintre aceștia s-au prezentat pentru afecțiuni otologice (75%), urmați de pacienți cu suferințe de natură rinosinusală (60%).

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după caracterul evoluției bolii Covid-19

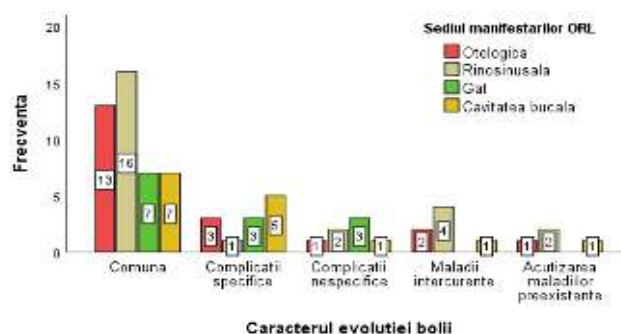


Figura 29 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Caracterul evoluției bolii în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Pacienții au fost împărțiți în funcție de sediul otorinolaringologic după următoarele caractere evolutive ale infecției cu virus SARS-CoV 2: infecție comună, infecție cu complicații specifice, infecție cu complicații nespecifice, infecție cu maladii intercurrente și infecție cu acutizarea maladiilor preexistente. Cei mai mulți dintre pacienții din cohorta de studiu au prezentat infecție comună (58.9%). Acutizarea maladiilor preexistente precum puseul de hipertensiune arterială, insuficiența cardiacă cronică, aritmiile cardiace, au fost prezente la pacienții aflați în studiu în proporție de 5,5%.

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după momentul apariției afecțiunilor

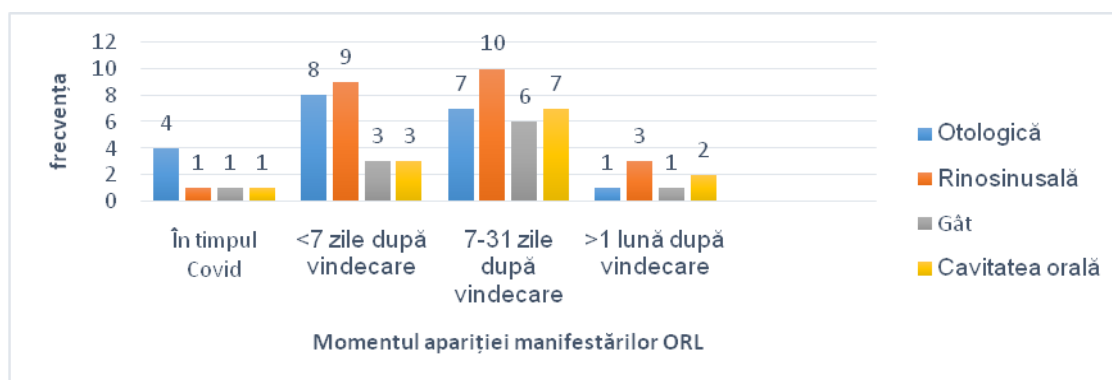


Figura 30 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Momentul apariției manifestărilor ORL în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

Se constată că în timpul infectării cu virus SARS-CoV 2, 9.6% dintre pacienți au prezentat complicații ORL. La consultul ORL s-a observat epistaxis anterior, otită medie acută supurată, laringită acută și flegmon periamigdalian. Cei mai mulți pacienți s-au prezentat pentru complicații ORL în primele 31 de zile de la vindecare. La aceste persoane s-a observat vertij paroxistic pozițional benign, sinuzită acută, rinită virală sau rinită cronică hipertrofică, anosmie, hiposmie, disfagie severă, ageuzie, xerostomie, afte bucale, laringită acută.

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după procentul mortalității

Procentul de mortalitate pentru pacienții cu manifestări ORL infectați cu virus SARS-CoV 2 este de 1.4%. Pacientul a decedat datorită evoluției nefavorabile ale neoplasmului (stadiul IV B). Infecția cu SARS-CoV 2 nu a complicat evoluția stării de sănătate a pacientului neoplazic.

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după gradele de miros

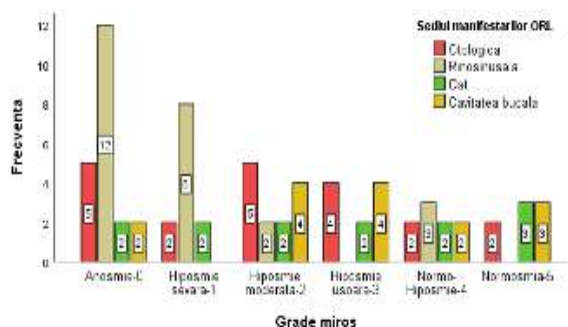


Figura 31 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Grade miros în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În studiu se observă că cei mai mulți pacienți cu afecțiuni la nivelul urechii au prezentat anosmie și hiposmie moderată. Persoanele cu afecțiuni la nivel rinosinusal au manifestat hiposmie severă și anosmie (32,48%). Se constată că cei mai mulți pacienți care au prezentat complicații la nivelul gâtului au prezentat normo-hiposmie sau nu au menționat tulburări de miros. De asemenea, se observă că pacienții cu angine acute pultacee, flegmoane periamigdalene, afte bucale, glosită și faringită post-Covid au raportat hiposmie ușoară și moderată. În acest studiu s-au încercat terapii moderne prin blocarea ganglionului stelat cu efecte benefice asupra calității mirosului pentru anumiți pacienți

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după intervențiile chirurgicale

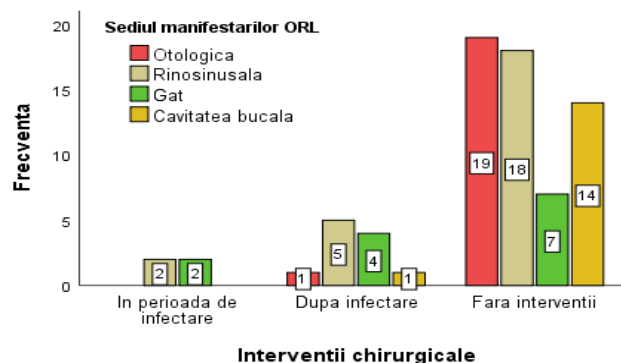


Figura 32 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Intervenții chirurgicale în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu.

Intervențiile chirurgicale survenite după vindecarea de boală Covid-19 sunt în procent de 20% pentru sediul rinosinusal și 30% pentru pacienții cu patologii la nivelul gâtului. În acest studiu se observă că la 79.5% dintre pacienți nu s-a instituit un tratament chirurgical, iar tratamentul medicamentos îndelungat și bine ținut a avut succes.

Repartiția pacienților post-Covid cu manifestări ORL după Scala depresiei, anxietății și stresului

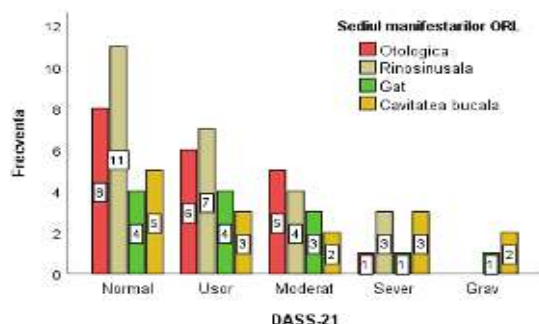


Figura 33 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila DASS-21 în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În acest studiu 38.4% dintre pacienții vindecați de Covid-19 au un scor DASS-21 normal. În această cercetare se observă că pacienții cu afecțiuni rinosinusale, deși au tulburări de miros și gust, aceștia sunt într-o stare emoțională pozitivă fără a dezvolta depresie. Acest studiu demonstrează că pacienții cu antecedente de infecție Covid-19 care au prezentat afecțiuni la nivelul urechii au depresie, anxietate și stres ușor și moderat. Cele mai multe persoane cu patologii de la nivelul gâtului au scorul DASS-21 ușor și moderat. Pacienții cu manifestări ORL la nivelul cavității bucale care au istoric de infecție Covid-19 au depresie ușoară, moderată și severă în procent de 13-20%. În studiu s-au identificat unele

cazuri de pacienți cu scor DASS-21 grav, având patologii precum osteomielită, cancer amigdalian, disfagie severă cu xerostomie și carcinom scuamos laringian.

Repartiția pacienților cu manifestări ORL după modificările stilului de viață post-Covid

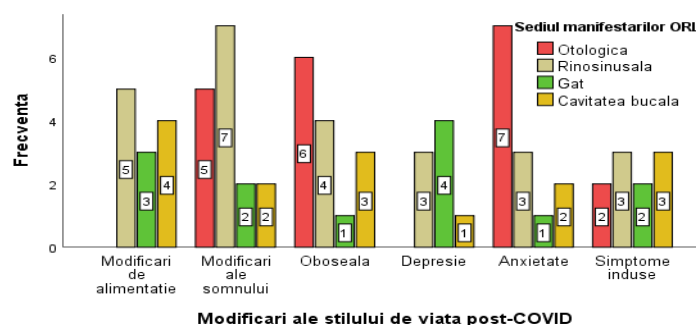


Figura 34 Reprezentare grafică Coloana pentru variabila Modificări ale stilului de viață post-COVID în funcție de categoriile variabilei Sediul manifestărilor ORL la pacienții din lotul de studiu

În acest studiu am grupat în 6 categorii schimbările stilului de viață: modificări de alimentație, modificări ale somnului, oboseala, depresia, anxietatea și simptome induse. Empiric s-a constatat că pacienții care s-au prezentat în clinica de ORL au avut modificări de alimentație în procent de 16.4%. Cei mai mulți dintre aceștia s-au prezentat pentru complicații la nivelul cavității bucale (26.7%) , la nivelul gâtului (23.1%) și la nivel rinosinusal (20%). Patologiile ORL întâlnite nu au avut conexiune cu această modificare a stilul de viață. 21.9% dintre pacienții vindecați de infecție Covid-19 care s-au prezentat în clinica ORL au prezentat modificări ale somnului. Oboseala este resimțită la 19.2% dintre pacienții care au avut manifestări ORL post-Covid. Anxietatea și depresia au fost prezente la pacienții cu manifestări la nivelul urechii și la nivelul gâtului în procent de 35%, respectiv 30.8%. În acest studiu s-a observat că unii dintre pacienți (13.7%) au generat simptome induse precum tuse, greață, vărsături, dispnee, atacuri de panică, senzație de nod în gât, disfagie și odinofagie, obstrucție nazală, senzație de corp străin rinosinusal, faringian sau esofagian, fără a se putea pune un diagnostic concret, clinic local, fibroscopic, endoscopic, paraclinic și imagistic.

5.3 Discuții și concluzii pentru Studiul III

Odată cu apariția acestui virus, tot mai mulți pacienți cu antecedente de infecție cu virus SARS-CoV 2 s-au prezentat la medicul otorinolaringolog pentru apariția unor simptome din această sferă.

Cele mai frecvente patologii întâlnite la pacienții vindecați de Covid-19 au fost vertijul pozițional paroxistic benign, otitele medii acute supurate, otomicozele, otomastoidita acută, aftele bucale, anginele pultacee, flegmoanele periamigdalene, disfagia severă, laringitele acute, rinofaringita acută, hipoacuzia neurosenzorială, neuronita, acufenele, epistaxisul anterior, rinitele cronice hipertrofice, rinitele virale, sinuzitele acute și cronice, anosmia și hiposmia, xerostomia, disgeuzia și ageuzia, glosita, paralizia de corzi vocale.

Vârsta medie a pacienților cu istoric de infecție Covid-19 cu manifestări ORL este de 48 de ani, aceștia fiind din mediul urban în proporție de 79.5%, cu o predominanță mai mare pentru sexul feminin.

În acest studiu se constată că în timpul infectării cu virus SARS-CoV 2, 20% dintre pacienți au prezentat afecțiuni la nivelul urechii. Cei mai mulți pacienți s-au prezentat pentru complicații ORL în primele 31 de zile de la vindecare. Acești pacienți au prezentat vertij paroxistic pozițional benign, sinuzită acută, rinită virală, anosmie, hiposmie, disfagie severă, ageuzie, xerostomie, afte bucale, laringită acută. După o lună de zile de la vindecarea de infecție Covid-19, 12% dintre pacienți au prezentat manifestări rinosinusale precum sinuzite acute și cronice reacute, anosmie, hiposmie și 13% dintre pacienți au prezentat afecțiuni la nivelul cavității bucale precum flegmoane periamigdalene, angine acute pultacee, xerostomie, ageuzie, glosită, disfagie severă, paralizie de coardă vocală.

Pacienții cu antecedente de infecție cu virus SARS-CoV 2 diagnosticați cu afecțiuni de natură ORL precum vertijul pozițional paroxistic benign, anosmia, hiposmia, xerostomia, ageuzia, disgeuzia, disfagia severă, hipoacuzia neurosenzorială, anginele pultacee au o evoluție nefavorabilă. Cele mai frecvente cazuri (64%) cu evoluție nefavorabilă se regăsesc la pacienții cu afecțiuni rinosinusale datorită perioadelor de reacute sau simptomatologiei persistente. De cele mai multe ori 83.6% dintre pacienți au dezvoltat forme acute.

Intervențiile chirurgicale din timpul pandemiei au survenit la 5.5% dintre pacienții aflați în studiu. Cele mai frecvente operații au fost biopsierea ganglionilor laterocervicali și traheotomiile de urgență. După vindecarea pacienților de Covid-19, intervențiile chirurgicale au survenit la 15.1% dintre pacienții prezentați cu complicații otorinolaringologice.

În acest studiu s-a realizat scala de evaluare a oboselii care a demonstrat că 37% dintre pacienți au simțit oboseală minimă după vindecarea de Covid-19 cu preponderență mai

ridicată la pacienții cu manifestări ORL la nivelul gâtului, urechii și cavității bucale. Oboseala medie apare la pacienții cu manifestări rinosinusale și la nivelul urechii, iar oboseala severă este resimțită la 20.5% dintre pacienții cu istoric de Covid-19 care au prezentat complicații ORL. Oboseala reprezintă un trigger pentru modificarea stilului de viață și pentru starea emoțională a pacientului.

În acest studiu s-a observat că pacienții vindecați de virusul SARS-CoV 2 prezintă modificări semnificative ale stilului de viață: alimentația, somnul, starea fizică și psihică, starea emoțională, perturbări de cogniție. Modificările de alimentație sunt prezentate la 16.4 % dintre pacienții aflați în studiu cu o preponderență mai ridicată la cei cu manifestări la nivelul nasului, gâtului și cavității bucale.

6. CONCLUZII GENERALE

1. Studiul particularităților dezvoltării afecțiunilor ORL în legătură cu starea sistemului imunitar reprezintă o provocare ce a generat această cercetare.

2. Starea sistemului imunitar, la pacienții cu imunodepresie dobândită (HIV), sau indusă terapeutic (radio/chimioterapie), poate determina afecțiuni specifice în sfera ORL, precum candidoza orofaringiană, leukoplazia păroasă a limbii, adenopatii regionale.

3. În lipsa unui diagnostic imunologic cunoscut, acestea pot reprezenta momentul depistării și diagnosticării unei stări de imunodepresie, incluzând specialistul ORL în echipa multidisciplinară de asistență a acestor pacienți.

4. Studiile arată că gravitatea afecțiunilor ORL nu este influențată în cazurile de imunodepresii controlate terapeutic, în schimb, crește durata de convalescență și de vindecare.

5. Abordarea terapeutică a pacientului ORL cunoscut cu imunodepresie, trebuie să optimizeze interferența dintre terapia specifică afecțiunii de organ (invazivă sau neinvazivă) și terapiile concomitente (terapia antiretrovirală, respectiv terapia oncologică).

6. Cele mai întâlnite complicații ORL la pacientul infectat cu virusul HIV sunt candidoza orală persistentă, adenopatiile laterocervicale, anginele acute pultacee, rinosinuzita acută și cronică, otomicoza urechii, otita medie acută supurată, leukoplazia păroasă a limbii.

7. Cele mai frecvente intervenții chirurgicale ale pacienților HIV pozitivi aflați în acest studiu au fost biopsiile adenopatiilor cervicale, antrostomiile maxilare pe cale endoscopică ale sinuzitelor cronice și amigdalectomiile datorate anginelor cu puroi repetitive.

8. Mucozitele apărute post-radioterapie la pacienții cu neoplasme la nivelul capului și gâtului trebuie tratate cu o deosebită atenție și monitorizarea permanentă a pacienților, acestea reprezentând o posibilă complicație severă.

9. La nivelul gâtului au predominat afecțiuni precum adenopatiile laterocervicale, blocurile adenopatie sângerânde, traheostomele nefuncționabile, fistule, țesut de granulație peristomal, pareza de corzi vocale, formațiuni tumorale orofaringiene și laringiene.

10. Afecțiunile din sfera otorinolaringologică au avut ca simptom cardinal durerea, resimțită de către pacient într-un anumit sediu, evaluarea intensității acesteia și ameliorarea ei fiind importantă în conduita terapeutică.

11. Scala analog vizuală pentru durerea resimțită de pacientul neoplazic radiotratat (VAS) la depistarea manifestărilor ORL a fost de aproximativ 5 puncte. Cura terapeutică de specialitate a determinat ameliorarea durerii și implicit, îmbunătățirea calității vieții, scorul fiind de aproximativ 2-3 puncte.

12. Cele mai frecvente neoplasme care au dezvoltat și manifestări ORL au fost cele localizate proximal: laringiene, orofaringiene, neoplasmele de planșeu bucal. Am înregistrat, de asemenea, manifestări ORL asociate neoplasmelor bronhopulmonare, mamare, de col uterin, neoplasmele de colon.

13. Apariția virusului SARS-CoV 2, ce a declanșat pandemia COVID 19, a crescut adresabilitatea pacienților trecuți prin boală la medicul otorinolaringolog pentru apariția unor simptome din această sferă încă de la debutul bolii.

14. Datorită efectelor asupra imunității determinate de virusul SARS-CoV 2 (fenomene de autoimunitate), pacienții diagnosticați cu complicații de natură ORL precum vertijul pozițional paroxistic benign, anosmia, hiposmia, xerostomia, ageuzia, disgeuzia, disfagia severă, hipoacuzia neurosenzorială, anginele pultacee, au o evoluție trenantă, dificil de controlat terapeutic.

15. Din totalul prezentărilor în clinica de ORL, intervențiile chirurgicale din timpul pandemiei au fost de 5.5% pentru pacienții aflați în lotul studiu. Cele mai frecvente operații au fost biopsierea ganglionilor laterocervicali și traheotomii de urgență. După vindecarea pacienților de Covid-19, intervențiile chirurgicale au survenit la 15.1% din pacienții prezentați cu complicații otorinolaringologice.

16. La pacienții vindecați de COVID 19, s-au produs modificări semnificative ale stilului de viață: alimentația, somnul, starea fizică și psihică, starea emoțională, perturbări de cogniție, datorită afecțiunilor cu impact asupra calității vieții acestora precum hipoacuzia neurosenzorială, tinitusul, otomicoza dar și la pacienți cu disfagie severă, angine și flegmoane agresive, insuficiență respiratorie cronică.

17. Tusea, disfagia, amețelile, cefaleea, senzația de greață și vărsături, obstrucția nazală, disgeuzia, tinitusul, hipoacuzia, sunt câteva semne și simptome, ce pot induce grade variabile de depresie, pentru care pacientul se prezintă la medicul otorinolaringolog în perioada de convalescență.

18. Studiile efectuate relevă noua poziție a medicului ORL în medicina actuală, mult mai implicată în cunoașterea mai profundă a pacientului, în evaluarea inițial complexă, mai ales a statusului imunitar, fapt determinant al unei conduite optimizate cu maximizarea eficienței terapeutice.

19. Elaborarea Ghidului pentru specialiștii în domeniu reprezintă un pas important în abordarea multidisciplinară a patologiei ORL, prin facilitarea unui diagnostic precoce și a unei atitudini prompte.

Având în vedere toate aceste aspecte dezbătute în teza de doctorat, ținând cont de complexitatea bolii imunosupresive, de datele care sunt necesare pentru a putea trata medicamentos sau chirurgical un astfel de pacient, de echipa multidisciplinară de care este nevoie (medicul otorinolaringolog, medicul infecționist, medicul anestezist, medicul oncolog, medicul radioterapeut, medicul radiolog, medicul de laborator și medicul psihoterapeut), am considerat necesară conceperea unui ghid ORL al pacientului imunodeprimat.

7. Elemente de originalitate a tezei:

1. Lucrarea reprezintă prima cercetare dedicată analizei aspectelor patologiei ORL la pacienți cu afectare a sistemului imunitar (imunodepresie, fenomene autoimune, etc);
2. Contextul pandemic a favorizat evaluarea impactului infecției cu SARS-CoV 2 și a vaccinării specifice în patologia ORL;
3. Este prima abordare a impactului patologiei ORL, asupra calității vieții pacienților;
4. Teza s-a materializat în elaborarea unui prim Ghid ilustrat al afecțiunilor ORL la pacienții cu imunodepresie, dedicat colegilor Otorinolaringologi, dar în aceeași măsură și celorlalți specialiști.

8. LISTĂ PUBLICAȚII

1. Bogdan-Alexandru Georgescu, Bianca Neagu, Andrei Osman, Carmen Liana Mocanu, Professor Sorin Rugina- The impact of ENT manifestation in COVID-19 patients, Romanian Journal of Infectious Diseases, Volume 25 , no.3, 2022 Ref: Ro J Infect Dis. 2022;25(3).DOI: 10.37897/RJID.2022.3.4 https://rjid.com.ro/articles/2022.3/RJID_2022_3_Art-04.pdf
2. Asist.univ.dr Bogdan Alexandru Georgescu, stud.Flavia Anisia Rusu, stud.Nicoleta Raluca Sasu, dr.Carmen Liana Mocanu, Conf.Univ.dr. Emma Gheorghe, Prof.Univ.Dr. Sorin Rugina- Aspecte ale chirurgiei ORL la pacienții imunodeprimați, Viața Medicală, MedicHub Media București, volumul Boli infecțioase 2022-Patologia infecțioasă în pandemie, 2022
3. Bogdan-Alexandru Georgescu, Sorin Rugina, Carmen Liana Mocanu, Emma Gheorghe- The Impact of ENT comorbidities in HIV disease, Academia Romana, Proceedings of Romanian Academy, Series B, 2021, Volum 23 no.3, 253-258, 2021 <https://acad.ro/sectii2002/proceedings> Chemistry/doc2021-3/Art04.pdf
4. Dr.Alexandru Georgescu, Prof. Dr Sorin Rugina, Conf. Dr Emma Gheorghe, Sef lucr. Dr Carmen Mocanu,-Comorbidități otorinolaringologice în infecția cu HIV, Viața Medicală, MedicHub Media Bucuresti 2021, Boli infectioase 2021, 27-32, 2021

9. Bibliografie selectivă

1. Mihăescu G., Imunologie și imunochimie, ed. Universității din București, 2001, București, 146-176
2. <https://ro.scribd.com/document/472128895/CURS-DE-IMUNOLOGIE-doc>
3. Rebedea I., Cupșa A., Boli infecțioase, Editura Medicală București, București, 2000, 422-468
6. Kolchinsky P, Kiprilov E, Sodroski J. (2001). Journal of Virology. 75: 2041-2050
- Kwong PD, Shaw GM. (2003). Nature. 422: 307-312.
9. Paul R. Gorry *, 1, 2 , Melissa Churchill 1 , Suzanne M. Crowe 1, 2 , Anthony L. Cunningham 3 and Dana Gabuzda 4, 5, Retracted Current HIV Research, 2005, 3, 53-60 53
1570-162X/05 \$50.00+.00 © 2005 Bentham Science Publishers Ltd.
Pathogenesis of Macrophage Tropic HIV-1
10. Benea Elisabeta O., Streinu-Cercel A. - Managementul bolnavului cu infecție HIV, Institutul Matei Bal°, București, 2001.
11. JAY A. LEVY, Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection, Vol. 57, No.1, 1993 American Society for Microbiology, Department of Medicine and Cancer Research Institute, University of California of Medicine, San Francisco, California, 187-194
12. ECDC (2018). WHO HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 (2016, data); <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2017-2016-data>.
13. WHO (2018). Guidelines on HIV self-testing and partner notification ; <http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv-self-testing-guidelines/en/>.
14. <https://dspiasi.ro/ziua-mondiala-de-lupta-impotriva-hiv-sida-2018/>
15. Comisia Națională de Luptă Anti-SIDA – Date statistice. Evoluția infecției HIV/SIDA în România, 31 decembrie 2017; http://cnlas.ro/images/doc/31122017_rom.pdf
174. Boylan, M. R. et al. Does HIV Infection Increase the Risk of Short-Term Adverse Outcomes Following Total Knee Arthroplasty? The Journal of arthroplasty 30, 1629–1632, <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.03.018> (2015).
175. Tang, Z. et al. Effects of high CD4 cell counts on death and attrition among HIV patients receiving antiretroviral treatment: an observational cohort study. Scientific reports 7, 3129, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03384-7> (2017).

240.Pazarli AC, Ekiz T, ilik Faik. Coronavirus disease 2019 and obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath; 2020. ; Apr 28: 1(letter to editor).

241.Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol 2020; 30 (08) 4381-4389