



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



## **TEZĂ DE DOCTORAT**

# **ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, PATOLOGICE ȘI DE PROGNOSTIC ÎN EVALUAREA TRAUMATISMELOR CRANIOCEREBRALE LA COPII**

*(rezumat)*

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
PROF. UNIV. DR. PURCARU FLOREA**

**STUDENT – DOCTORAND:  
ZORILĂ ANDREEA LAVINIA**

**Craiova**

**2020**

# Cuprinsul selectiv al tezei de doctorat

<b>I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>3</b>
1. Epidemiologia traumatismelor craniene.....	3
2. Traumatisme cranio-cerebrale – caracteristici .....	4
2.1 TCC minor .....	4
2.2 TCC moderat și sever.....	4
3. Biomarkeri.....	5
<b>II. CONTRIBUȚII PROPRII .....</b>	<b>6</b>
<b>IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....</b>	<b>6</b>
1. Diagnosticul serologic după un traumatism cranian .....	7
1.1 Obiectiv .....	7
1.2 Material și metodă .....	7
1.3 Rezultate și discuții .....	7
2. Evaluarea leziunilor cerebrale la copiii decedați consecutiv unui traumatism cranio-cerebral .....	8
2.1 Obiectiv .....	8
2.2 Material și metodă .....	8
2.3 Rezultate și discuții .....	9
3. Evaluarea costurilor pacienților diagnosticați cu traumatism cranio cerebral .....	10
3.1 Obiectiv .....	10
3.2 Material și metodă .....	10
3.3 Discuții și concluzii.....	11
4. Concluzii .....	11
<b>III. Bibliografie selectivă.....</b>	<b>13</b>

---

**Cuvinte cheie:** *traumatism cranio-cerebral (TCC), minori, biomarkeri, IHC, costuri*

# I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Traumatismele cranio-cerebrale (TCC) ocupă un loc important în urgențele medicale atât prin prisma gravității imediate a afecțiunii, dar și prin consecințele pe care le pot oferi în timp. Evaluarea și implementarea rapidă a unor metode diagnostic și tratament, pot îmbunătăți prognosticul pacienților cu TCC și astfel pot preveni în timp apariția de alte evenimente asemănătoare asupra populației.

Astfel, prin această lucrare am încercat să oferim o imagine nouă asupra TCC la copii, dar și să prezentăm situația actuală epidemiologică întâlnită în Oltenia, toate cu scopul de a putea lărgi orizontul diagnosticului și prognosticului acestei afecțiuni.

Îmbinarea diagnosticul precoce prin determinarea de biomarkeri cu rezultatele anatomopatologice post deces la copii, lărgeste orizontul asupra necesității implementării de noi metode de diagnostic precoce, pentru a putea astfel oferi alternative tinerilor care se prezintă cu TCC și să se acționeze în consecință pentru a combate eventuale complicații de lungă durată.

## 1. Epidemiologia traumatismelor craniene

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că aproximativ 90% din decesele datorate traumatismelor apar în țările cu venituri medii sau scăzute, unde trăiește de altfel majoritatea populației, această situație continuând să reprezinte o problemă globală de sănătate în următorii ani [2]. Dintre toate tipurile de traumatisme, TCC reprezintă o treime sau chiar jumătate și sunt considerate principala cauza de dizabilitate la persoanele sub 40 de ani. Impactul economic și social este considerabil, apărând în mod direct sau indirect în urma costurilor tratamentului leziunii acute, reabilitării și sechelelor permanente ale pacienților [3].

La nivel global, TCC ușoare reprezintă 81%, cele moderate 11% iar cele severe 8% [4].

## **2. Traumatisme cranio-cerebrale – caracteristici**

### *2.1 TCC minor*

În perioada acută după un TCC minor, o persoană poate suferi o scurtă pierdere de conștiință (sau conștiința alterată), o stare de confuzie tranzitorie, dezorientare, sau pierderea memoriei la momentul accidentării (amnezie) precum și alte manifestări neurologice și neuropsihologice inclusiv convulsii, dureri de cap, amețeli, iritabilitate, oboseală și concentrație scăzută.

În urma unei leziuni traumatice, există o reducere inițială a fluxului sanguin cerebral (în câteva ore de la traumatism), care poate rămâne scăzut zile întregi, în funcție de gravitatea răni. Acest flux sanguin redus ar putea să fie atribuit unei expresii crescute de oxid nitric după traumă, provocând vasodilatație în loc de o creștere a vasoconstricției indusă de presiune. Aceste modificări sunt de asemenea, asociate cu o reducere a densității vaselor de sânge în regiunea perilezională în primele zile după TCC. În următoarele zile până la săptămâni, există de obicei o revenire la un flux sanguin cerebral normal, care coincide cu o creștere a sângelui și a densității vaselor în regiunea afectată. Similar cu creierul neinfecat, furnizarea constantă de sânge trebuie apoi menținută, iar acest lucru apare prin vasele cerebrale supuse vasodilatației ca răspuns la stimuli dilatatori, denumită reactivitate cerebrovasculară. Din păcate, în urma unei leziuni cerebrale, vasele de sânge cerebrale au o capacitate mai mică de a răspunde la stimuli dilatatori, iar acest lucru poate duce la un prognostic scăzut, inclusiv la un eveniment terminal.

### *2.2 TCC moderat și sever*

În urma unui traumatism grav, pacienții pot prezenta limitări fizice (de exemplu, dureri de cap, greață / vărsături, dilatarea pupilei, disartrie, afazie,

deficiențe senzoriale), cognitive (de exemplu, memorie, atenție, concentrare) și disfuncții emoționale (de ex. motivație, iritabilitate, agresivitate). Deși un pacient cu un TCC moderat poate avea leziuni cerebrale care se pot recupera bine prin tratament și / sau învățând să își modifice comportamentul pentru a compensa orice deficit dobândit, un pacient cu un traumatism grav are posibilitatea de a rămâne permanent fără răspuns. Prin urmare, un factor de risc pentru simptomele ulterioare este gravitatea leziunii, dar include și localizarea leziunii cerebrale, precum și vârsta și sexul individului [18].

### **3. Biomarkeri**

Pentru a se oferi alternative investigațiilor imagistice și examenului clinic, s-a încercat o altă abordare bazată pe prelevarea de biomarkeri pentru a putea evalua rapid și neinvaziv TCC ușoare.

Un biomarker fluid este definit ca o moleculă ce poate fi măsurată într-un fluid biologic sau într-un proces patologic care se desfășoară într-o celulă sau organism. Astfel, TCC s-au studiat anumiți biomarkeri cu scopul de a aprecia severitatea, adaptabilitatea și procesul de recuperare, tranziția în timp și răspunsul la tratament.

Nivelurile biomarkerilor din sânge care sunt folosiți în prezent pentru evaluarea TCC reflectă atât extensia leziunii cât și a pierderii neuronale și gliale. Acest lucru înseamnă că acești markeri pot fi utili în TCC sever, în special în faza acută post-traumatică, pentru a demonstra severitatea injuriei și pentru a prezice evoluția clinică.

## **II. CONTRIBUȚII PROPRII**

### **IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE**

Principale obiective ale studiilor au urmărit etape ale TCC de la diagnostic rapid, precoce, neinvaziv, la prezentarea caracteristicilor anatomopatologice și chiar punerea în balanță a unor date epidemiologice, care să confirme necesitatea abordării diferite a TCC.

Obiectivele principale:

- Identificarea, evaluarea și interpretarea unor biomarkeri în diagnosticul rapid și eficient al TCC la minori;
- Corelarea și interpretarea datelor obținute în urma necropsiilor din punct de vedere anatomopatologic la copiii care au decedat ca urmare a unui TCC;
- Evidențierea caracteristicilor epidemiologice, în special a costurilor generate de prezența TCC într-un spital universitar.

Rezultatele obținute prin coroborarea celor 3 studii oferă o nouă imagine, atât de necesară în abordarea TCC la copii și pun bazele pentru noi oportunități multidisciplinare și complementare de studiu.

# **1. Diagnosticul serologic după un traumatism cranian**

## **1.1 Obiectiv**

Evalurea trumatismelor craniene la minori imediat după prezentarea în unitatea primiri urgențe prin metode neinvazive, serologice.

## **1.2 Material și metodă**

Studiul a avut un caracter prospectiv și a inclus 23 de pacienți cu vârsta până în 18 ani care au prezentat un TC. Fiecărui pacient i-au fost recoltat 2 probe pentru analiza biomarkerilor S100B, respectiv GFAP, inițial la prezentare (până în 6h) și apoi la 24 de ore după traumatism. Cei care au fost externați din unitatea de primiri urgențe au acceptat să revină pentru a le fi recoltate din nou probele de sânge.

La 24 de ore de la colectare, probele au fost centrifugate timp de 20 de minute și depuse la  $-80^{\circ}$  C pentru a fi analizate ulterior. După strângerea tuturor probelor cu ajutorul unui kit de imunoanaliză enzimatică sandwich (tehnica ELISA) s-a realizat analiza proteinei S100B, respectiv GFAP conform indicațiilor producătorului. Densitatea optică a fost măsurată pe un cititor de placă de microtitrare la 450 nm. Valorile au fost transpuse în  $\mu\text{g/l}$ .

Valorile de referință pentru S100B a fost  $0,06 \mu\text{g/l}$ , iar pentru GFAP a fost de  $0,006 \mu\text{g/l}$ .

## **1.3 Rezultate și discuții**

Prin acest studiu am încercat să oferim o alternativă în diagnosticul rapid al TCC, atât de util în cadrul minorilor, unde de multe ori anamneza poate fi deficitară fie prin prisma simptomelor traumatismului, dar și prin prisma vârstei. De asemenea utilizarea unor astfel de biomarkeri poate fi foarte utilă, putând fi folosiți ca și investigație imediată cu scopul de a îndruma pacienții către o tomografie ulterioară.

Un punct important al studiului actual a fost dinamica biomarkerilor, prin recoltarea la cel mult 6h de la prezentare și apoi la 24 h după prezentarea în unitatea primiri urgențe. Am constatat că nivelul S100B a fost mult mai mare după o zi de la traumatism decât la 6h de la prezentare. Astfel putem confirma că valorile încep să crească progresiv imediat după traumatism, ceea ce ar putea confirma ideea de indicator fidel al unui TCC.

Cel doilea marker adus în discuție, GFAP are un avantaj față de S100B faptul că este mai specific pentru sistemul nervos central. Asemănător cu S100B este eliberat în circulația sangvină după traumatismul cerebral. Astfel am pus în evidență un nivel ridicat de GFAP după traumatism și acest nivel a fost bine corelat și cu scara Glasgow. Cu toate acestea s-au înregistrat valori mai mici la 24 de ore, ceea ce ar poziționa GFAP doar ca un biomarker cu efect imediat.

## **2. Evaluarea leziunilor cerebrale la copiii decedați consecutiv unui traumatism cranio-cerebral**

### **2.1 Obiectiv**

Evidențierea caracteristicilor histopatologice și imunohistochimice a minorilor cu TCC sever, supuși autopsiei în cadrul Institutului de Medicină Legală din Craiova, în perioada 2011-2016.

### **2.2 Material și metodă**

Pentru studiul histopatologic al leziunilor cerebrale, s-au recoltat fragmente de creier din zonele lezate și perilezionale care au fost fixate în soluție de formol neutru 10% și incluse la parafină, conform procedurii histologice obișnuite.

Pentru studiul Imunohistochimic, am utilizat următorii anticorpi: anti-CD68 (clona KP1, diluție 1/100, Dako) pentru evidențierea reacției macrofagelor, inclusiv microglia creierului; proteină acidă fibrilată anti-glială



(GFAP) (clona ab7260, diluție 1/150, Abcam) pentru evidențierea reacției microgliilor.

### **2.3 Rezultate și discuții**

În cadrul Institutului de Medicină Legală din Craiova, în perioada 2011-2016, au fost efectuate 3942 de autopsii medico-legale; din acestea, 2414 de cazuri au suferit o moarte violentă. Din TCC, 29 cazuri, reprezentând 1,2% din totalul cazurilor de deces violent, au fost înregistrate la persoane cu vârsta sub 18 ani.

S-a constatat că din cele 29 de decese cauzate de traumatisme craniene, 20 (68,96%) au fost rezultatul accidentelor de mașină. În ceea ce privește repartizarea pe sexe a cazurilor, în studiul nostru am observat că 19 (65,51%) copii au fost de sex bărbătesc și doar 10 (34,48%) au fost de sex femeiesc.

La 25 din 29 (86,21%) cazuri, au fost evidențiate fracturi ale oaselor craniene; totuși, numai în trei cazuri s-a observat prezența unei colecții extradurale, aspect care poate fi explicat prin aderența puternică a dura-mater la endocraniu, la copii.

În 27 (93%) cazuri, s-au observat leziuni meningocerebrale complexe, hemoragia leptomeningeală fiind asociată cu contuzii ale creierului și o inundație de sânge intraventriculară, mai mult sau mai puțin abundentă, și dilacerări ale creierului. Doar în două cazuri s-au observat leziuni meningeale fără leziuni vizibile ale creierului. În 14 cazuri, s-au observat dilacerări cerebrale importante în focarele de contuzie.

După patru zile de la traumatism, modificările histopatologice au fost mai grave; edemele perineuronale și perivasculare au fost mai vizibile, o parte din neuronii cortexului prezentând vacuolizări sau condensări citoplasmice, picnoză și carioliză nucleară, fenomene de apoptoză neuronală și autoliză, cu formarea "fantomelor neuronale". Neuropilul a apărut dezorganizat, ușor granular, cu un edem periferic ușor, arătând prezența unor leziuni la nivelul

dendritelor și axonilor. În parenchimul nervos s-a observat activarea macrogliilor mai mari, cu nucleu mare, hipocrom și extensii lungi, groase și cu o reacție intensă la anticorpul anti-GFAP (glioză activă). De asemenea, s-a observat prezența macrofagelor perivascularare, cu o citoplasmă bogată, vacuolară și o reacție intensă la anticorpul anti-CD68.

La șapte zile după traumatism, leziunile histopatologice din jurul focarelor de contuzie au fost mai evidente. Parenchimul creierului a prezentat un aspect spongios determinat de moartea neuronilor și a celulelor gliale, dezorganizarea extensiilor neuronale, prezența corpurilor apoptotice, edem perineuronal și perivascular. De asemenea, s-au identificat zone izolate de microhemoragii intraparenchimotoase și infiltrate perivascularare hemoragice prin spațiile Virchow-Robin, în regiunile îndepărtate de zona traumatica postimpact.

### **3. Evaluarea costurilor pacienților diagnosticați cu traumatism cranio cerebral**

#### **3.1 Obiectiv**

Expunerea costurilor directe ale pacienților diagnosticați cu TCC într-un centru universitar cu scopul de a oferi o un profil epidemiologic ale diferitelor leziuni și tipuri de traumatisme întâlnite.

#### **3.2 Material și metodă**

Studiul a avut caracter retrospectiv, fiind desfășurat pe o perioadă de 1 an de zile în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, începând cu 01.01.2016. În acest interval, au fost analizate datele obținute prin selectarea fișelor de internare prin urgență sau prin transfer de la celelalte spitale din raza județului Dolj în primele 12 ore de la injurie, foile de externare și deconturile pacienților diagnosticați cu TCC.

### **3.3 Discuții și concluzii**

Am observat că incidența cea mai mare a TCC s-a înregistrat în rândul populației vârstnice (>60 ani) care a însumat 242 de cazuri, reprezentând 40,88% din total. Adultii cu vârsta cuprinsă între 40-60 ani ce au suferit TCC au totalizat un nr de 203 (34,29%) cazuri, iar cei din grupa de vârstă 20-40 ani au fost în număr de 99 (16,72%). 48 de cazuri, reprezentând 8,11% au avut mai puțin de 20 ani. Copiii și tinerii (categoria <20 ani) au suferit în aproximativ 80% din cazuri doar contuzii.

Mediul de proveniență al pacienților s-a dovedit a fi un parametru important pentru studiu, deoarece 401 (67.74% ) de pacienți provin din zona rurală.

Costul direct calculat de noi în perioada menționată, s-a ridicat la 894,110,523 RON adică 200 923 euro. Costul mediu calculat per pacient a fost de 6,296,552 RON adică 1 414 euro (calculat la cursul BNR pentru luna ianuarie 2017). Pacienții au stat internați în medie 10 zile pentru investigații și tratament de specialitate. Costurile au fost net mai ridicate la pacienții care au suferit intervenție chirurgicală cu anestezie generală și supraveghere post-anestezică în terapie intensivă (aprox 30% din numărul total) și la cei care au avut indicație de explorări imagistice de tip CT sau RMN (aprox. 30% dintre pacienti).

## **4. Concluzii**

- TCC continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate și ocupă un loc important în urgențele majore
- Cele 3 studii prezentate în această lucrare oferă o abordare vastă a TCC la copil prin includerea unor detalii semnificative în abordarea multidisciplinară
- Biomarkerii pot reprezenta o alternativă în diagnosticul rapid al TCC, atât de util în cadrul minorilor, unde de multe ori anamneza poate fi deficitară fie prin prisma simptomelor traumatismului. De asemenea utilizarea unor astfel de

biomarkeri poate fi foarte util, putând fi folosiți ca și investigație imediată cu scopul de a îndruma pacienții către o tomografie ulterioară

- Studiile patologice și de IHC au evidențiat o creștere a leziunilor neuronale în zonele perilezionale ale creierului, simultan cu creșterea perioadei de supraviețuire a pacienților.
- Analiza costurilor îngrijirii medicale și a factorilor de risc ale unor accidente ce pot fi prevenite prin programe de educație populațională pot influența bugetele alocate pentru desfășurarea de astfel de campanii în vederea reducerii numărului victimelor.
- Cele 3 studii reunite conferă o bază majoră acesteie teze prin prisma abordării diferitelor aspecte care puse cap la cap oferă o imagine de ansamblu asupra abordării unui TC la copil și nu numai. Astfel, se crează premisele pentru studii viitoare de înaltă fidelitate care să ofere alternative majore în diagnosticul și prognosticul TCC

### III. Bibliografie selectivă

1. Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018 Oct;62(5):535-541.
2. Dewan MC, Mummareddy N, Wellons JC 3rd, Bonfield CM. Epidemiology of global pediatric traumatic brain injury: qualitative review. *World Neurosurg.* 2016 Jul;91:497-509.e1
3. Hotta H. Neurogenic control of parenchymal arterioles in the cerebral cortex. *Prog Brain Res* 2016;225:3–39.
4. Welch RD, Ayaz SI, Lewis LM, Uden J, Chen JY, Mika VH, *et al.* Ability of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, and S100B to differentiate normal and abnormal head computed tomography findings in patients with suspected mild or moderate traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2016;33:203-14.
5. Uden J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: An evidence-based review and meta-analysis. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2010;25:228–240.
6. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: Relationship to brain damage and outcome. *Journal of Neurotrauma* 2004;21:1553–1561.
7. Perez-Polo JR, Rea HC, Johnson KM, Parsley MA, Unabia GC, Xu G, Infante SK, Dewitt DS, Hulsebosch CE. Inflammatory consequences in a rodent model of mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2013, 30(9):727–740.

8. Trefan L, Houston R, Pearson G, Edwards R, Hyde P, Maconochie I, Parslow RC, Kemp A. Epidemiology of children with head injury: a national overview. *Arch Dis Child*, 2016, 101(6):527–532.
9. Nizamutdinov D, Shapiro LA. Overview of traumatic brain injury: an immunological context. *Brain Sci*, 2017, 7(1):11.
10. Ponsford JL, Spitz G, Cromarty F, Gifford D, Attwood D. Costs of care after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2013, 30(17):1498-1505