

TRATAMENTUL BOLII CUSHING CU UN ANALOG SOMATOSTATIN CU ACȚIUNE LUNGĂ (SANDOSTATIN - SANDOZ, NOVARTIS)

R. Baloescu*

REZUMAT

Sunt prezentate rezultatele obținute la 35 de pacienți cu boala Cushing (25 femei și 10 bărbați) în vârstă de 20 - 60 ani tratați cu analog somatostatin cu acțiune lungă (Sandostatin Sandoz-Novartis) pe o perioadă de 30 - 90 zile cu doze crescând progresiv (de la 300 μg la 900 $\mu\text{g}/\text{zi}$).

O supresie rapidă, evidentă și de lungă durată a cortisolului și a cortisolului liber urinar a fost notată la 48 de ore după prima injecție la 15 pacienți. În timp valoarea ACTH-ului a scăzut sub 20 pg/ml la 7 pacienți după 48 de ore. La 6 pacienți după o săptămână de tratament cu Sandostatin 300 $\mu\text{g}/24$ h, s-a observat că valorile cortisolului, CLU și ACTH-ului s-au normalizat în următoarele 3 - 4 zile. La un pacient, o doză de 1200 $\mu\text{g}/24$ h a produs insuficiență adrenală, reversibilă la întreruperea tratamentului.

Din contră, la alți 4 pacienți Sandostatinul nu a avut efecte semnificative asupra nivelurilor de cortisol și CLU.

Diferențele în răspuns par să nu fie în raport direct cu doza administrată. Acestea pot fi legate de numărul și/sau afinitatea receptorilor somatostatin pe tumorile secretante de ACTH, fie de origine hipofizară sau nu.

Cuvinte cheie: Sandostatin, cortisol, cortisol liber urinar (CLU), ACTH, receptori, tolerabilitate, eficacitate.

Secreția de ACTH hipofizară este reglată de o varietate largă de neurotransmițători, incluzând catecolaminele, serotonina, acetilcolina, acidul γ -aminobutiric și un număr de neuropeptide incluzând opioidele endogene.

Toți acești agenți influențează secreția de ACTH acționând la nivel hipotalamic.

Deși mecanismul fiziopatologic al bolii Cushing este încă neclar, este bine cunoscut că hipersecreția de ACTH rămâne sub control hipotalamic chiar și în prezența tumorii hipofizare secretante de ACTH.

Astfel, secreția de ACTH rămâne sensibilă la CRH sau lizin-vasopresina și inhibiția cu dexametason și neurotransmițători agonisti și antagonisti care acționează pe axa hipotalamo-hipofizară pot să influențeze de asemenea secreția de ACTH în boala Cushing.

Mecanismul prin care somatostatinul acționează asupra unei largi varietăți de tipuri de celule a fost numai parțial elucidat.

ABSTRACT

Cushing disease treatment with long-acting somatostatin analog (Sandostatin, Sandoz-Novartis)

We report results obtained in 35 patients with Cushing disease (25 females and 10 males) 20 - 60 years old treated with the long-acting somatostatin analog (Sandostatin Sandoz - Novartis) for 30 to 90 days at progressively increasing doses (300 μg up to 1200 μg daily).

A rapid, marked and long-lasting suppression of the cortisol and UFC secretion was noted after the first injection in 15 patients, after 48 h.

In time, ACTH value decreased under 20 pg/ml in 7 patients after 48 h.

In 6 patients after 1 week of treatment with Sandostatin 300 $\mu\text{g}/24$ h it was noted a moderate reduction of ACTH level, but a significant reduction of cortisol and UFC.

In other 7 patients, after 1 week of treatment with Sandostatin 300 $\mu\text{g}/24$ h, it was noted that cortisol, UFC and ACTH values normalized in following 3 - 4 days.

In one patient, a dose of 1200 $\mu\text{g}/24$ h caused adrenal insufficiency which proved to be reversible when treatment was discontinued.

Conversely, in the other 4 patients, Sandostatin had no significant effect on cortisol and UFC levels.

The difference in response do not seem to be related to the administered dose. These may be linked to the number and/of affinities of somatostatin receptors on ACTH-secreting tumours, whether of pituitary origin or not

Key words: Sandostatin, cortisol, urinary free cortisol (UFC), ACTH, receptors, tolerability, efficacy.

Tratamentul pe termen lung cu Sandostatin 300 - 1200 μg s.c./zi a fost raportată recent la pacienții cu boala Cushing la care ACTH-ul crescut și cortisolul scăzut sugerează un efect inhibitor direct al analogului somatostatin asupra steroidogenezei adfenale.

Această ipoteză este sprijinită de prezența receptorilor somatostatin în zona glomerulară și printr-o interferență directă a acestui compus cu steroidogeneza adrenală așa cum a fost demonstrată prin studii in vitro.

Material și metodă

35 de pacienți (25 femei, 10 bărbați) în vârstă de 20 - 60 ani cu boala activă (dovedită prin niveluri crescute de cortisol și ACTH și simptome/semne de boală Cushing) au primit Sandostatin s.c. pentru 30 - 90 de zile, doze crescând progresiv de la 300 μg la 1200 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Toți pacienții nu au primit nici un

*Dr. René Baloescu - doctor în Științe Medicale, medic primar endocrinolog, Institutul de Endocrinologie, C.I. Parhon - București

alt tratament anterior de Sandostatin. Parametri majori ai eficacității au fost cortisolul, CLU și ACTH-ului stabilite sub terapia cu Sandostatin s.c., la sfârșitul tratamentului, în ziua 1, 7, 14, 21, 28, 60 și 90 după ultima injecție de Sandostatin. În aceleași zile și aceleași intervale de timp, concentrațiile serice ale octreotidului au fost evaluate să definească profilul farmacocinetic al Sandostatinului.

Simptomele/semnele bolii Cushing au fost evaluate la sfârșitul primei săptămâni de tratament cu Sandostatin s.c. și în zilele 7, 14, 21, 28, 60 și 90. Testele hematologice și biochimice și examinarea ecografică a regiunii biliare au fost evaluate înaintea începerii tratamentului și în zilele 30, 60 și 90 după ultima injecție a Sandostatin.

Rezultate

Cortisolul plasmatic, cortisolul liber urinar și ACTH-ul plasmatic

Cei mai mulți dintre pacienții cu boală Cushing au răspuns la tratamentul cu Sandostatin subcutanat printr-o scădere până la valori normale a secreției de cortisol plasmatic, cortisol liber urinar și ACTH.

Dacă s-a considerat un nivel scăzut al cortisolului plasmatic (CP) (N: 75 - 250 ng/ml) și cortisolul liber urinar (CLU) (N: 50 - 150 μg/24 h) egal sau sub 250 ng/ml, respectiv sub 150 μg/24 h, atunci 31 pacienți (88,57%) au răspuns la terapia cu Sandostatin subcutanat și anume:

- 4 pacienți (11,42%) la doza minimă de 300 μg/24 h;
- 14 pacienți (40%) la doza de 600 μg/24 h;
- 13 pacienți (37,14%) la doza de 900 μg/24 h.

În ceea ce privește nivelurile ACTH-ului plasmatic acestea s-au normalizat la 28 pacienți (80%) depinzând de doza de Sandostatin. Pe tot parcursul studiului nu s-a raportat nici un fenomen de rebound și nici de tahifilaxie la pacienții cu boală Cushing tratați cu Sandostatin subcutanat.

În **tabelul 1** sunt prezentate valorile CP, CLU și ACTH-ului la cei 35 de pacienți din lot înaintea începerii tratamentului cu Sandostatin.

Îmbunătățirea simptomelor

Simptomele clinice s-au îmbunătățit semnificativ la majoritatea pacienților.

În **figura 1** sunt prezentate simptomele clinice principale la cei 35 de pacienți înaintea tratamentului.

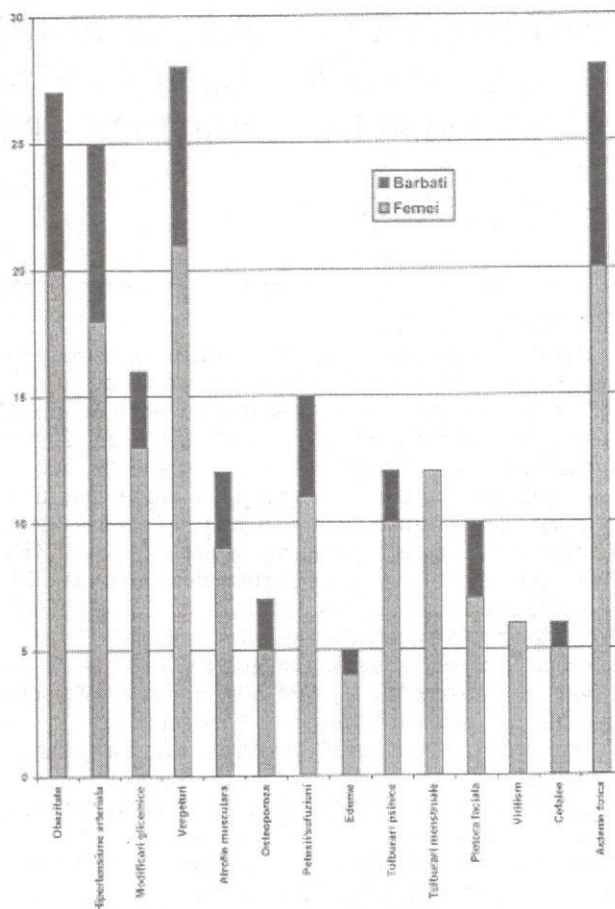


Fig. 1 - Simptomele clinice la pacienții din lotul de studiu înaintea terapiei cu Sandostatin

Îmbunătățirea (diparitia) simptomelor la sfârșitul studiului este prezentată în **fig. 2**.

Siguranță și tolerabilitate

Reacții adverse

Toleranța locală și sistemică la Sandostatin a fost bună până la doza de 1500 μg/24 h o perioadă de timp cuprinsă între 7 zile până la 3 luni.

Din totalul de 35 pacienți luați în studiu 7 pacienți (20%) au prezentat usturime și durere la locul injecției, probabil legată de acidul acetic soluție de vehicul.

Din datele din literatură rezultă că usturimea la locul injecției apare la aproximativ 7% din pacienți.

Aceasta poate fi redusă prin administrarea compusului încet și încălzirea lui la temperatura camerei înainte de injectare. Rareori durează mai mult de 15 minute și se rezolvă adesea cu continuarea terapiei.

Efecte adverse gastrointestinale includ: greața, flatulența, disconfort abdominal, diaree. Durerea abdominală și/sau diareea pot să apară la începutul terapiei. Durerea abdominală a apărut în prima săptămână de tratament la aproape 1/3 din pacienți. Durerea poate fi dată de motilitatea gastrointestinală crescută, dar cauza sa exactă este nesigură.

Tabelul 1 Valorile CP, CLU, ACTH-ului înainte de tratament la cei 35 pacienți din lotul de studiu

Nr.	Vârsta	Sex	Cortisol plasmatic ($\mu\text{g/ml}$)	Cortisol liber urinar ($\mu\text{g/24h}$)	ACTH (pg/ml)
0	1	2	3	4	5
1	39	F	282	510	110
2	43	F	700	786	332
3	29	F	385	1020	125
4	42	M	357	1120	120
5	22	M	890	520	102
6	38	M	357	485	117
7	44	F	430	523	114
8	41	F	368	420	99
9	38	F	394	962	144
10	53	F	427	564	73
11	49	F	692	637	86
12	35	F	468	490	89
13	41	M	413	580	96
14	48	F	320	439	113
15	38	F	486	620	84
16	36	F	325	556	65
17	29	F	336	428	76
18	44	F	424	386	120
19	42	F	327	526	127
20	37	M	468	660	96
21	23	M	436	343	115
22	43	F	488	1157	89
23	52	F	435	520	102
24	36	F	342	516	94
25	37	F	326	453	127
26	38	M	529	465	112
27	36	F	430	512	110
28	20	F	376	452	106
29	27	F	638	824	115
30	24	F	780	890	232
31	35	F	289	686	117
32	53	M	564	765	134
33	25	F	378	680	96
34	43	F	576	1360	129
35	34	F	456	1340	124

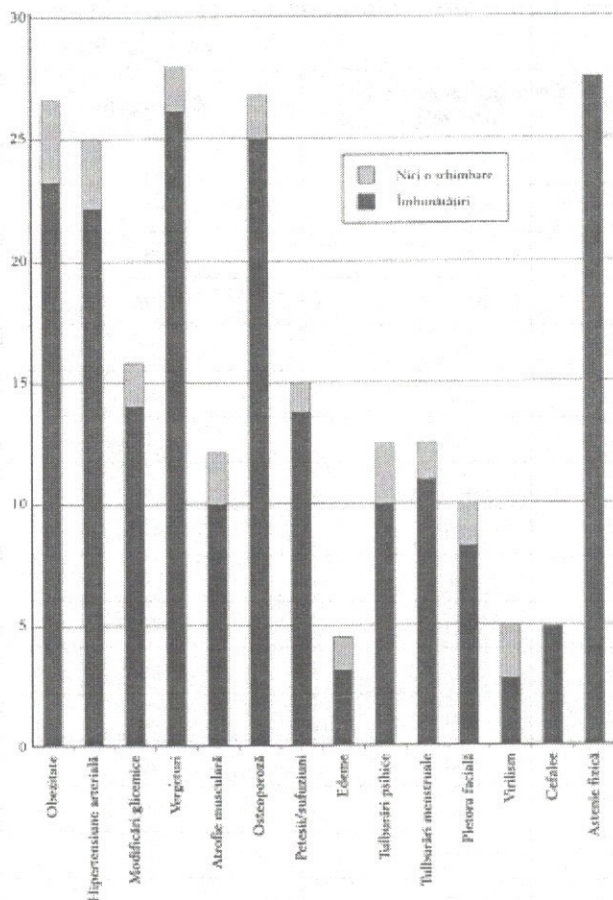


Fig. 2 - Îmbunătățirea simptomelor clinice după tratament

Sandostatinul poate să crească excreția fecală a grăsimilor și aceasta poate să explice diareea. Aceasta se poate datora funcției pancreatice diminuate, dar nu este o problemă de tratament pe termen lung. Există un mecanism adaptativ și diareea nu persistă ca o problemă pe termen lung la pacienții tratați cu Sandostatin pentru mai mult de o lună. Natura acestui răspuns adaptativ este neclară.

La 4 pacienți (11,42%) medicamentul nu a fost tolerat și a trebuit întrerupt după 14 zile de terapie. S-a încercat reducerea dozei, dar reacțiile adverse (greață, diaree) au persistat.

Calculi biliari au fost observați la 2 pacienți.

Prevalența reacțiilor adverse a scăzut evident în timpul administrării pe termen lung a Sandostatinului. Nu au fost observate diferențe semnificative între pacienții tratați cu 100 μg de trei ori/24 h, 200 μg de 3 ori/24 h sau 300 μg de 3 ori/24 h Sandostatin. Astfel, este evident că nu s-a putut stabili nici o legătură între reacțiile adverse și doza de Sandostatin administrată.

Sandostatinul a fost bine tolerat pe tot parcursul tratamentului la 31 de pacienți.

În general, 12 pacienți au prezentat unul sau mai multe efecte adverse. În cele mai multe cazuri evenimentul a fost raportat de către pacient (65,5%) și a fost evaluat ca ușor sau moderat în severitate.

Nu s-au semnalat formarea de anticorpi la Sandostatin la pacienții din lot tratați. Deși, dezvoltarea anticorpilor la un

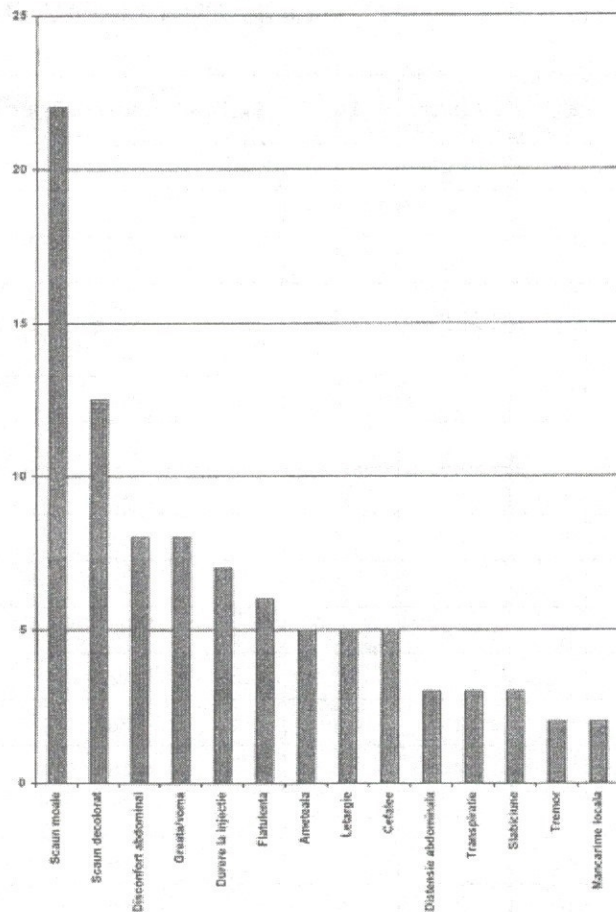


Fig. 3 - Reacții adverse apărute în urma tratamentului cu Sandostatin

astfel de peptid mic este surprinzătoare, aceasta pare să fie o complicație rară a reușitei tratamentului.

Anemia prezentă la unii pacienți 8 (22,85%) s-a datorat probelor frecvente de sânge luate pentru dozările hormonale.

Nu au fost observate fenomene de hipotiroidie în ciuda faptului că se știe că Sandostatinul supresează secreția de TSH hipofizar și nici alterări ale secreției serice totale de T₃ și T₄.

Discuții

Acest studiu a avut ca scop să evalueze tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului cu Sandostatin la 35 de pacienți cu boala Cushing pe o perioadă de 90 de zile.

Din totalul celor 35 de pacienți la 15 pacienți administrarea de Sandostatin s-a dovedit de o eficacitate remarcabilă.

O supresie rapidă, însemnată și de lungă durată a secreției cortisolului și a CLU a fost notată după prima injecție la acești pacienți.

În timp, valoarea ACTH-ului a scăzut sub 20 pg/ml la 7 pacienți, la o doză de 300 μg/24 h.

La alți 6 pacienți după o săptămână de tratament cu Sandostatin 300 μg/24 h s-a observat o reducere moderată a nivelului ACTH-ului, dar o scădere semnificativă a valorilor cortisolului și ale CLU.

La 7 pacienți, după o săptămână de tratament cu Sandostatin 300 μg/24 h, s-a observat ca valorile cortisolului, CLU și ale ACTH-ului au scăzut mai puțin; în consecință

doza de Sandostatin s-a crescut la 600 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ și valorile cortisolului, CLU și ale ACTH-ului s-au normalizat în următoarele 3 - 4 zile.

La un pacient, o doză de 1200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ a produs insuficiență adrenală care s-a dovedit a fi reversibilă când tratamentul s-a întrerupt.

Din contră, la alți 2 pacienți, Sandostatinul la o doză de 1200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ timp de 14 zile nu a avut efecte semnificative asupra nivelurilor de cortisol și CLU; s-a decis oprirea tratamentului și scoaterea din grup.

La alți 2 pacienți după 14 zile de tratament cu 600 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ Sandostatin, au apărut reacții adverse respectiv greață, vomă, diaree; și chiar după scăderea dozei la 300 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ fenomenele nu s-au ameliorat. S-a decis întreruperea terapiei cu Sandostatin.

Pe parcursul studiului s-au observat rezultate contradictorii în legătură cu efectele Sandostatinului asupra secreției ACTH-ului.

Din totalul celor 35 de pacienți, la 7 s-a observat o scădere semnificativă a ACTH-ului după primele 48 h de tratament, la 6 pacienți s-a observat o scădere moderată, în timp ce la alți 7 pacienți ACTH-ul a scăzut mai puțin la doza de 300 $\mu\text{g}/24\text{ h}$.

Diferențele în răspuns par să nu fie în raport direct cu doza administrată.

Acestea pot fi legate de numărul și/sau afinitatea receptorilor somatostatinelor pe tumorile secretante de ACTH, fie de origina hipofizară sau nu. Astfel, Maruyama și Yshikawa (1977) au arătat că in vitro concentrațiile farmacologice, dar nefiziologice pot să inhibe secrețiile bazale de ACTH în celulele hipofizare de șoarece în cultură.

Brown (1984) a arătat că la șobolan Sandostatinul administrat în ventriculii cerebrali inhibă eliberarea ACTH-ului indusă de stress.

Lamberts (1990) și Tyrell (1985) au arătat că în situațiile în care există o hipersecreție de ACTH, această secreție poate fi totuși redusă de o manieră marcată de Sandostatin.

Richardson (1981) a demonstrat că același lucru se întâmplă în celulele tumorale hipofizare de șobolan sau de șoarece în cultură.

Studii privind tratamentul hipercortisolismelor ACTH dependente cu Sandostatin sunt foarte puțin numeroase.

Invitti și colaboratorii (1990) au raportat că în urma unui tratament prelungit cu Sandostatin timp de 24 - 49 de zile în doze de 400 - 1200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ a dus la o scădere semnificativă a nivelului cortisolului liber urinar, asociat cu diminuarea nivelurilor plasmatice de ACTH și cortisol.

Faptul că la unii pacienți valorile ACTH-ului și ale cortisolului plasmatic au scăzut, iar la alții nu, par să depindă de doza de Sandostatin sau de durata terapiei.

Astfel în literatura de specialitate s-a citat ca o normalizare a nivelurilor ACTH-ului și a cortisolului a putut fi realizată în unele cazuri pentru doze de Sandostatin egale sau inferioare la o doză de 300 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, în timp ce în alte cazuri, doze de 1200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ la 1500 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ s-au dovedit a fi ineficace.

Concluzii

1. Analogul de somatostatin (Sandostatin) poate să îmbunătățească tabloul clinic și de laborator la unii pacienți cu hipercortisolism ACTH-dependent.

2. Doza optimă de Sandostatin la care s-au observat

îmbunătățirea semnificativă a simptomelor și scăderea până la normalizarea valorilor cortisolului liber urinar și a ACTH-ului este de 600 - 900 $\mu\text{g}/24\text{ h}$.

3. Pacienții trebuie evaluați lunar pentru a urmări evoluția valorilor cortisolului plasmatic. Cortisolului liber urinar și ACTH-ului pe parcursul terapiei.

4. Simptomele clinice și probele de laborator s-au îmbunătățit semnificativ la 31 de pacienți. Doi pacienți nu au răspuns la terapie și s-a trecut la altă metodă terapeutică, iar alți 2 pacienți nu au suportat terapia din cauza apariției reacțiilor adverse.

5. Tolerabilitatea locală și sistemică a Sandostatinului a fost bună.

6. Reacții adverse moderate au apărut la 8 pacienți.

Prevalența reacțiilor adverse a scăzut evident în timpul administrării pe termen lung a tratamentului. Nu au fost observate diferențe semnificative între pacienții tratați cu 300 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, 600 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ sau 900 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ Sandostatin. În felul acesta este evident că nu s-a putut stabili o corelație directă între reacțiile adverse și doza de Sandostatin administrat.

7. Eficacitatea Sandostatinului a fost bună.

8. Ineficacitatea tratamentului în unele cazuri 4 (11,42%), chiar dacă s-a crescut doza de Sandostatin pe parcursul studiului se datorează existenței diferitelor subtipuri de receptori somatostatin. De asemenea ineficacitatea tratamentului depinde considerabil de numărul și/sau afinitatea receptorilor somatostatin.

9. Examinările ecografice repetate ale regiunii biliare au evidențiat apariția în cursul tratamentului a 2 cazuri de calculoză biliară.

10. Valorile CP, CLU și ACTH-ului la dozările efectuate lunar au evidențiat valori în limite normale pe perioada tratamentului cu Sandostatin și chiar după întreruperea lui o perioadă de timp până la maximum 6 luni.

11. Analogii de Somatostatin, respectiv Sandostatinul, pot să îmbunătățească tabloul clinic și de laborator la pacienții cu Boala Cushing.

12. Deci, datorită bunei tolerabilități și profilului farmacocinetic/farmacodinamic, Sandostatinului merita a fi încercat la acei pacienți la care tratamentul medical este indicat, sau preoperator pentru pregătirea acelor pacienți care urmează a fi supuși intervenției chirurgicale sau la pacienții cu recidiva postoperatorie.

BIBLIOGRAFIE

1. Brown M.R., Rivier C & Vale, W. (1984): Central nervous system regulation of adrenocorticotropin secretion: role of somatostatin, *Endocrinology* 114, 1546 - 1549

2. Lamberts S. W. J., Tilanus H.W., Klooswijk A. I.J., Bruining H.A., Van Der Lely, A.J. & De Jong F.H. (1988): Successful treatment with SMS 201 - 995 of Cushing's syndrome caused by ectopic adrenocorticotropin secretion from a metastatic gastrin-secreting pancreatic islet cell carcinoma, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 67, 1080 - 1083.

4. Lamberts S.W.J., Uitterlinden P. & Klun, J.M.J.G. (1989): The effect of the long-acting somatostatin analogue SMS 201 - 995 on ACTH secretion in Nelson's syndrome and Cushing's disease. *Acta Endocrinologica (Copenh.)* 120, 760 - 766

5. Lamberts S.W.J., Aart - Jan van der Lely, Wouter W. (1996): Octreotide, *The New England Journal of Medicine*

6. Lorcy Y., Derennes V., Dleambre C., Leguerrier A., Legrand S. & Allannic H. (1988): Remission d'une maladie de Cushing recidivante par un analogue de la somatostatine, *La Presse Medicale* 17, 1217

7. Maurer R. & Reubi J.C. (1986): Somatostatin receptors in the adrenal, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 45, 81 - 90

8. Richardson U.I. (1983): ACTH secretion in mouse pituitary tumor cells in culture: inhibition of CRF-stimulated hormone release by somatostatin, *Life Science*, 33, 1981 - 1988

9. Suda T., Tomori N., Tozawa F., Demura H. and Shizume K. (1984): Effects of corticotropin - releasing factor and other materials on adrenocorticotropin secretion from pituitary glands of patients with Cushing's disease in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59,

840 - 845

10. Tyrrel J.B., Lorenzi M., Gerich J.E. & Forsham P.H. (1975): Inhibition by somatostatin of ACTH secretion in Nelson's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 40, 1125 - 1127

11. Vignati F., Loti P. (1996): Additive effect of ketoconazole and octreotide- dependent hypercortisolism. *J. of Cline. Endocrin. and Metab* 81: 2885 - 2890

12. Yamada Y., S.R. Post, K. Wang (1992): Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract and Kidney. *Proc. Nat. Acad. Sc. USA* 80: 251 - 255

13. Yasuda K., S. Rens - Domiano, C.D. Breder (1992): Cloning of a novel somatostatin receptor, SSTR3, coupled to adenylylcyclase, *J. Biol. Chem* 267 (20422 - 20428).

PATOLOGIA APARATULUI RĂSPIRATOR LA COPIL

sub redacția prof. dr. VALERIU POPESCU
Ed. Teora, București, 1999, Preț 145.000 lei

Volumul de față se alătură și desăvârșește o sumă de monografii anterioare al cărui autor sau conducător de colective pediatrice este prof. dr. Valeriu Popescu, pediatru distins și prolific, ancorat în practica clinică, precum și în actualitatea teoretică "de ultimă oră".

Cartea reprezintă o abordare aproape exhaustivă a problemelor de patologii respiratorii la copil. Se disting 8 capitole principale, fiecare cu subcapitole impuse de amploarea secțiunii respective.

Pentru început sunt înfățișate date introductive generale privind dezvoltarea, morfologia, funcția, explorarea, patogenia și terapia intensivă a bolilor aparatului respirator la copil. Acest prim capitol oferă date științifice de bază pentru fundamentarea atitudinii practice, la nivelul actual de dezvoltare a problematicii tratate pe plan mondial.

În capitolul următor sunt prezentate **afecțiunile căilor respiratorii superioare** (rinofaringite, otite, sinuzite, angine - acute sau cronicizate), boli caracterizate prin marea lor frecvență, mai ales "în ambulator". Tot aici apar și o serie de **urgente pediatrice** (corpi străini laringieni, epistaxis, obstrucții congenitale sau dobândite etc.)

Bolile aparatului respirator inferior, urmează logic: anomalii congenitale, laringite, bronșite, pneumonii de toate etiologiile. Sunt marcate complicațiile pulmonare din infecția HIV/SIDA, colagenoze, alte boli "sistemice", neoplasme; hemoblastoze, boala "cardiopulmonară" etc.

O atenție deosebită este acordată **patologiei mediastinului**: mediastinite, tumori, limfoame etc.

Tuberculoza pulmonară la copil beneficiază de o secțiune aparte, cu date actualizate privind diagnosticul bacteriologic, polichimiorezistența, scheme terapeutice, infecția cu micobacterii atipice.

Sunt amintite 2 boli mai rare, dar actuale: fibroza chistică și sindromul cililor imobili.

Un capitol separat este rezervat **patologiei pleurale** (pleurezii, hidrotorax, hemotorax, chilotorax, pneumotorax etc.)

Ultimele 2 capitole abordează probleme mai speciale și anume: **patologia pulmonară a nou-născutului**, precum și afectarea respiratorie în bolile scheletice și neuromusculare.

Ne aflăm în prezența unei opere științifice de referință, cu o imagistică medical remarcabilă (cantitativ și calitativ), cu secțiuni histopatologice, cu multiple grafice și tabele.

Cartea prof. Valeriu Popescu și a colectivului său de autori nu trebuie să lipsească din biblioteca oricărui pediatru, fiind utilă și medicilor de familie precum și celor ce se pregătesc pentru concursuri, indiferent de profil. O bibliografie bogată și foarte recentă vine, de asemenea, în ajutorul cercetătorilor științifici.

Prof. dr. Mircea Angelescu