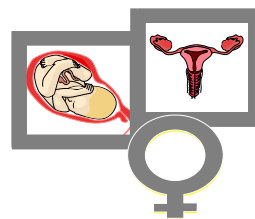


OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIA

REVISTA SOCIETĂȚII ROMÂNE
DE OBSTETRICĂ
ȘI GINECOLOGIE



Revista CNCSIS B+

Președintele Societății Prof. Dr. F. Stamatian

Președintele Colegiului de Redacție

Prof. Dr. F. Stamatian

Secretar Științific

Conf. Dr. D. Ona

Conf. Dr. N. Suci

Secretari de redacție

Prof. Dr. R. Vlădăreanu

Prof. Dr. D. Nanu

Prof. Dr. Șt. Buțureanu

Conf. Dr. D. Mureșan

Comitet Științific Internațional

Prof. Dr. Gian Carlo Di Renzo (Italia)

Prof. Dr. Bulent Tiras (Turcia)

Prof. Dr. S. Zervoudis (Grecia)

Prof. Dr. Valentin Friptu (Rep. Moldova)

Responsabili științifici

Medicină fetală

Prof. Dr. D. Pelinescu

Prof. Dr. M. Onofriescu

Reproducere asistată

Prof. Dr. B. Marinescu

Planificare familială

Prof. Dr. D. Crăiuț

Conf. Dr. Neagu

Patologie obstetricală

Prof. Dr. D. Anastasiu

Prof. Dr. F. Dumitrache

Chirurgie endoscopică

Prof. Dr. A. Stretean

Prof. Dr. Ivona Lupașcu

Conf. Dr. P. Chitulea

Ginecologie

Conf. Dr. N. Poiană

Conf. Dr. Anca Stănescu

Oncologie ginecologică

Prof. Dr. Gh. Peltecu

Prof. Dr. B. Szabo

Endocrinologie ginecologică

Conf. Dr. Manuela Russu

Conf. Dr. F. Anca

Imagistică

Prof. Dr. V. Tică

Neonatologie

Prof. Dr. Silvia Stoicescu

Prof. Dr. Gabriela Zaharie

CUPRINS**Referate generale**

Considerații actuale privind diagnosticul și tratamentul neoplaziei intraepiteliale cervicale o abordare din punctul de vedere al clinicianului 129
Ioana Rotar , D.Mureșan, F.Stamatian

Evaluarea funcției cardiace fetale cu ajutorul indexului de performanță miocardică (Tei Index) 139
C. I. Mihăilescu, B. Marinescu

Articole originale

Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM) în evaluarea preoperatorie a pacienților cu carcinom endometrial. 145
F.L. Ignat, A. Irimie, N. Costin, P. Achimaș-Cadariu, I.C. Lisencu

Variația genetică T344C-CYP11B2 – factor de risc în preeclampsie 151
Lucia Maria Procopciuc, Gabriela Caracostea, Georgiana Nemeti, Cerasela Goidescu, Cătană Cristina, F.Stamatian

Clinical considerations and ultrasound examination at premature infants with gestational age less than 32 weeks. 159
Silvia Maria Stoicescu, Oana Maria Damian, Daniela Ciobanu, Sanziana Paicu, Olesea Ianisevskaia

Concordanța diagnosticului preoperator cu rezultatele anatomo- patologice în displaziile colului uterin 167
D.Mureșan*,**F. Stamatian*,**P. Cotuțiu**, Apostol Silvana**, Rotar Ioana*,**

Prezentare de caz

Trombastenia Glanzmann prezentare de caz și review al literaturii **173**
I.Goidescu*, Lucia Maria Procopciuc**, F. Stamatian*

SIMPOZIOANE ȘI CONGRESE **179**

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Autorul va trimite 2 exemplare din manuscrisul său și o dischetă cu textul la următoarea adresă:

**REDACTIA REVISTEI DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE,
400500 Cluj-Napoca, str. Observatorului, bloc OS3 telefon/fax: 0264/594244, 450115**

Manuscrisul trebuie prezentat pe hârtie de format A4, cu spațiu dublu între aliniate, cu o margine laterală de 2 cm. Fiecare pagină trebuie numerotată.

Referatele generale nu vor avea mai mult de 8 pagini, articolele originale 4 pagini, iar prezentările de caz 3 pagini.

Prima pagină a manuscrisului trebuie să cuprindă titlul, numele autorilor, numărul de telefon și faxul prim autorului sau al persoanei responsabile cu manuscrisul.

Pagina a doua va cuprinde, din nou, titlul manuscrisului, autorii în ordinea contribuției lor la redactarea lucrării. Nu se vor admite mai mult de 5-6 autori la un articol.

Autorii sunt responsabili de ceea ce au publicat sub semnătura lor.

Pentru autori, numele de familie va fi precedat de inițiala prenumelui (ex. I.Ionescu) iar pentru autoare, prenumele scris în întregime (ex. Maria Ionescu).

Titlurile autorului, funcțiile sale și denumirea instituției unde își desfășoară activitatea vor fi trecute printr-un asterix, la sfârșitul paginii. Această pagină a doua va cuprinde și un rezumat concis, care să nu depășească 250 semne, rezumat ce va fi tradus și în limba engleză, și care descrie obiectivul studiului, metoda utilizată și principalele rezultate; concluziile și particularitățile metodei trebuie să fie subliniate.

După rezumat vor fi precizate "cuvintele cheie" ale articolului.

Textul nu trebuie să înceapă decât pe pagina a treia, după ce va fi trecut, din nou, titlul complet, fără indicarea autorilor.

Titlul capitolelor trebuie să apară clar în text (introducere, material și metodă, rezultate, discuții, concluzii).

În textul lucrării, orice referire bibliografică comportă prezența referirii în bibliografia prezentată. Orice referire în afara bibliografiei prezentate nu este valabilă, la fel nici prezentarea unei bibliografii fără legătură cu textul.

Toate materialele adresate redacției vor fi trimise și pe suport electronic (discheta, CD, e-mail).

Bibliografia

Materialul bibliografic se va dactilografia la două rânduri pe o pagină separată în ordine alfabetică după următorul exemplu: Adam B., Cornea A.

Pentru reviste se vor preciza: numele autorilor, titlul articolului în limba originală, revista cu prescurtările internaționale admise, anul, volumul (tomul), numărul, pagina de început și de sfârșit a articolului.

Pentru cărți: se vor preciza autorii, titlul original, editura, orașul, anul, numărul paginii.

Exemplu pentru revistă:

Laros R.K., Pregnancy and valve prothesis, Obstet-Gynecol, 1991, 35, 247

Exemplu pentru cărți:

Miller G.E., Teaching and learning In Medical School, University Press, Cambridge, Harvard, 1991, pp. 89-93.

Iconografia

Materialul iconografic (tabele și figuri) va fi prezentat separat, pe un borderou. Astfel, pe o pagină vor fi prezentate separat numărul tabelelor și figurilor și legendele lor.

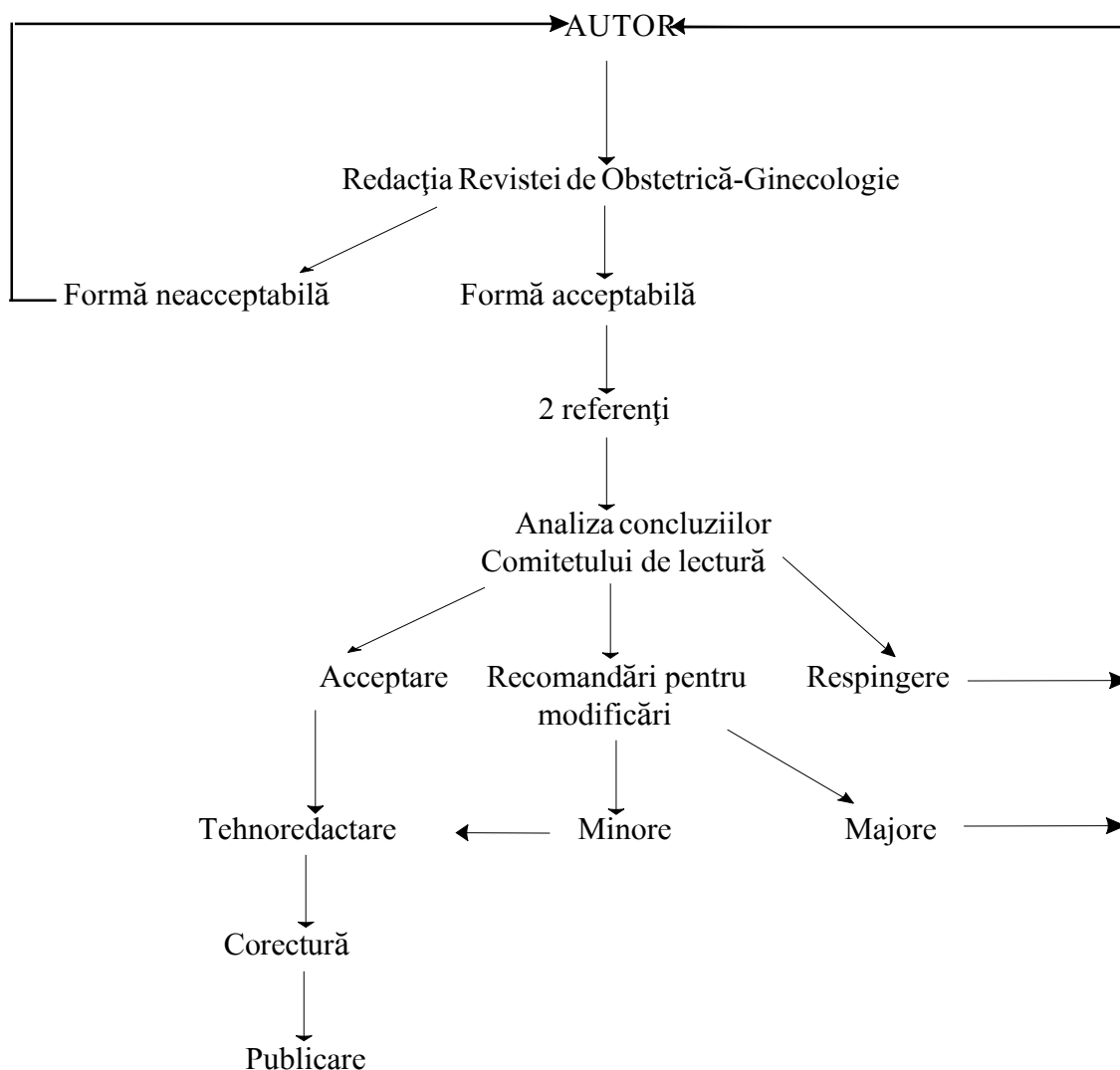
Tabelele vor fi numerotate cu cifre latine, iar graficele, schemele, fotografiile cu cifre arabe.

Legenda materialului iconografic trebuie să apară separat și nu pe spatele fotografiilor, schemelor, etc.

În text trebuie să apară clar locul unde vor trebui inserate figurile și tabelele.

Materialul iconografic va fi trimis într-un plic separat; pe spatele fiecărui tabel sau figură se va scrie primul autor și titlul articolului, cât și o săgeată de orientare.

Comitetul de redacție își rezervă dreptul de a nu accepta articolele necorespunzătoare sau a le înapoia autorilor pentru revizuirea lor.



ABONAMENT 2013 - INFORMAȚII

OBSTETRICA ȘI GINECOLOGIA este revista oficială a Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, și are o apariție trimestrială.

Abonamente anuale

Membrii Societății de Obstetrică-Ginecologie	120 RON
Organizații, biblioteci	150 RON
Studenți, rezidenți (cu adeverință justificativă).....	50 RON
Abonamente pentru străinătate	50 EURO

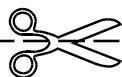
Abonamentele încep cu primul număr al anului.

Abonamentele devin valabile la 4 săptămâni după primirea de către redacție a talonului și a confirmării achitării taxelor.

Număr separat al anului până la epuizarea stocului se poate obține prin cerere directă la redacție. Prețul actual 25RON / număr.

MEMBRII SOCIETĂȚII DE OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE DIN ROMÂNIA
Cotizația de membru al Societății de Obstetrică- Ginecologie..... 80RON
Cont: RO 60 RNCB 0072 0496 7458 0001, BCR Bucuresti, sector I
SOGR, Bucuresti, Str. Polizu 38-58, CUI 10141368

Revista este CNCSIS B+



TALON DE ABONAMENT PENTRU REVISTĂ

Plata abonament revistă

Nume

Adresa

.....

Cod poștal..... Telefon.....

Data.....Semnătura.....

Modul în care s-a efectuat plata:
Vărsământ bancar la:

Mandat poștal - pentru PROVITA - CUI 5360434
RO 13 CECE CJ 0643 RON 055 5580
CEC Bank Cluj Napoca

Talonul se va completa, se va decupa și se va înapoia redacției prin fax, împreună cu dovada efectuării plăților.

REDAȚIA REVISTEI DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE 400500 Cluj-Napoca, str. Observatorului bloc OS3
Tel/Fax 0264-594244

CONSIDERAȚII ACTUALE PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL NEOPLAZIEI INTRAEPITELIALE CERVICALE. O ABORDARE DIN PUNCTUL DE VEDERE AL CLINICIANULUI

Ioana Rotar*, D. Mureșan*, V.D. Ona**, F. Stamatian *

*UMF, „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, Catedra de Obstetrică Ginecologie I

** Spitalul Clinic Municipal Cluj Napoca, Secția Urologie

Rezumat

Displaziile cervicale reprezintă un subiect de mare interes în ultimii ani ceea ce a dus la o cantitate enormă de informații. Lucrarea de față își propune să facă o analiză a lucrărilor apărute în ultimii ani și să filtreze doar informațiile importante pentru practica clinică. Astfel sunt trecute în revistă metodele de screening, diagnostic și tratament acceptate în momentul de față de comunitatea medicală cu aplicabilitate directă în managementul pacienților.

Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia represents a hot topic in the last decades that has generated a considerable amount of information. The present article aim to realize a fine critical approach of the scientific paper published in the last years and to apply this knowledge into the daily clinical practice. Therefore screening, diagnostic and treatment methods accepted nowadays by the medical community are review with direct applicability in patient management.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, HPV, screening, diagnosis, treatment

I. Introducere

Cancerul de col la specia umană este raportat după ultimele statistici ca a doua cauză de deces a populației feminine la nivel mondial, dar datorită introducerii programelor de screening în țările dezvoltate în serviciile de ginecologie numărul cazurilor de cancer de col a scăzut cu o creștere în paralel a ponderii neoplaziilor cervicale intraepiteliale [1]. Cel mai bun exemplu în acest sens îl reprezintă Finlanda considerată „golden standard-ul” eficacității programelor de screening prin frotiuri citologice. Registrele de cancer finlandeze [2,3] au arătat o reducere a cancerului cervical cu 75% în

ultimii 60 ani, în condițiile unei participări a 70% din populație în procesul de screening. Deși datele privind țara noastră sunt limitate în anul 2007 cancerul cervical a reprezenta a treia localizare ca și frecvență la femei și prima cauză de mortalitate la pacientele cu vârsta cuprinsă între 15-44 ani; cu o incidență de 9.5 % (3448 cazuri noi) la femeile peste 15 ani, cauzând 2094 decese [4]. Speranțele se leagă de introducerea programului de screening la nivel populațional care în condițiile unei funcționări congruente și a unei compliance satisfăcătoare va înlocui screening-ul oportunist din prezent ce în timp

se speră va duce la scăderea prevalenței, morbidității și mortalității datorate cancerului cervical în România.

II. Neoplaziile intraepiteliale cervicale: definiție, simptomatologie

După cum am menționat mai sus aplicarea screeningului cervical a dus la apariția unei noi categorii de leziuni preinvazive cervicale, neoplaziile intraepiteliale preinvazive. Acest termen desemnează ansamblul leziunilor premaligne/maligne neinvazive ce afectează: fie epiteliul pavimentos pluristratificat, epiteliul cilindric unistratificat sau concomitent ambele epiteliile ale colului uterin [5]. De departe cele mai studiate sunt neoplaziile intraepiteliale scuamoase, leziuni precursorale ale carcinoamelor epidermoide care reprezintă 80-90% din cancerul invaziv ale colului [6]. Din punct de vedere histologic ele se caracterizează printr-o dezorganizare arhitecturală și o proliferare a celulelor atipice mai mult sau mai puțin diferențiate. Leziunile au caracter evolutiv în timp putând evolua spre leziuni mai avansate sau pot regresa spontan [6]. Din punct de vedere clinic leziunile intraepiteliale sunt, în general, asimptomatice, ele putând fi detectate prin examinări suplimentare, la momentul actual practicându-se testele citologice în cadrul programelor de screening. Rareori pacientele pot descrie însă simptome cum ar fi apariția unei metroragii după contactul sexual sau toaleta vaginală.

III. Screening-ul cervical

Accesabilitatea colului precum și perioada relativ lungă scursă de la primele leziuni localizate la nivelul stratului bazal al epitelului scuamos pluristratificat [6] până la stadiul de cancer in situ permit depistarea leziunilor precanceroase într-o etapă în care aplicarea unui tratament excizional local permite vindecarea în proporție de 100%. În prezent politicile de sănătate publică sunt dirijate în scopul detectării precoce a leziunilor precursorale care permit în plan medical vindecarea, scăderea morbidității, mortalității și, nu în ultimul rând, a costurilor; programele de screening având un cost incomparabil mai mic în comparație cu îngrijirea unui pacient

oncologic care asociază un prognostic rezervat, costuri crescute, morbiditate și mortalitate crescută [7].

Testele screening sunt utilizate pentru diagnosticarea unor condiții patologice a căror depistare în stadiu precoce ar permite aplicarea unui tratament eficient, prin aceasta conducând la creșterea supraviețuirii pacientului și ameliorarea calității vieții [7]. Testele screening au două caracteristici: permit detectarea bolii înainte ca testele de diagnostic utilizate de rutină să permită confirmarea acesteia; există un tratament care aplicat precoce să aibe rezultate superioare celor obținute în stadiile ce prezintă simptome clinice [7]. Este important ca afecțiunea pentru care se face screening-ul să fie suficient de frecventă în populație încât să justifice implementarea unui program de screening la nivel populațional. Aceste criterii sunt îndeplinite de cancerul de col deoarece în stadiul de neoplazie cervicală preinvazivă nu apar simptome; aplicarea unui tratament în acest stadiu are rezultate net superioare terapiilor stadiilor avansate, cancerul de col având o prevalență suficient de mare.

Alte condiții necesare pentru implementarea în programele de screening a unui test sunt reprezentate de: disponibilitate, accesabilitate financiară (raport cost-eficiență), implicarea unor riscuri scăzute pentru pacient, facilitatea în aplicare și în final obținerea de rezultate reproductibile și corecte [7].

La începutul secolului XX au apărut două școlii care promovau tehnici diferite pentru detectarea stărilor preinvazive cervicale: citologia și colposcopia, care ulterior au fost acceptate ca fiind complementare. Citologia a fost introdusă pe plan mondial de Papanicolau [8] (la noi și de Babeș [9]), iar colposcopia a fost susținută de Hinselman [10].

S-a încercat introducerea în screening și a altor tehnici cum ar fi: cervicografia – obținerea de către un tehnician a unor imagini percolposcopice ce urmau a fi ulterior analizate de un medic situat la distanță [11], speculoscopia – examinarea colului în lumină albastră cu ajutorul unui sistem de magnificare, după aplicarea de acid acetic [12] sau utilizarea Polarprobe – detectarea zonelor displazice prin intermediul unui dispozitiv ce emite și ulterior captează impulsuri electrice [13], dar acestea în ciuda

rezultatelor inițiale încurajatoare nu au reușit să intre în programele de screening probabil.

Descoperirea profesorului zu Hauser [14-18] privind implicarea HPV (Human Papiloma Virus) în cancerul cervical și introducerea recentă a testelor de detecție ale HPV va duce probabil la o reorganizare a screening-ului cervical, existând voci care au susținut chiar posibilitatea retragerii testului Papanicolau [19] și a înlocuirii acestuia cu testarea HPV. Un alt motiv ce poate duce la o reconfigurare a programelor de screening îl reprezintă vaccinarea în masă a adolescentelor cu preparatele bivalente sau tetravalente. În prezent însă testarea HPV își face încet loc concomitent cu citologiile exfoliative în programele de screening citologic, iar pacientele anterior vaccinate urmând programul de screening uzual (nu este clar definită durata protecției și necesitatea rapelului, intervalul de timp la care trebuie efectuat; trebuie luat în considerare și faptul că încă în prezent nu există un vaccin care să acopere toate tulpinile oncogene).

Citologia exfoliativă

În prezent cel mai utilizat test este reprezentat de citologia exfoliativă cervicală. Aceasta presupune un examen al colului urmat apoi de prelevarea de celule atât de la nivelul exocolului, cât și de la nivelul endocolului. Dispozitivele de recoltare sunt variate: bureți sau spatulă Ayre pentru exocol respectiv periute endocervicale pentru endocol. Există și dispozitive combinate care permit recoltarea din ambele situsuri simultan. Ulterior după prelevarea celulelor acestea pot fi etalate pe lamă sau pot fi conservate în flacoane ce pot fi utilizate ulterior atât pentru realizarea de frotiuri, cât și pentru testarea HPV. Lamele sunt ulterior prelucrate utilizând tehnica Papanicolau [20] și examinate la microscopul optic, rezultatele fiind elaborate conform normelor clasificării Bethesda 2001 [21,22]. Clasificarea Bethesda este prezentată în tabelul 1.

Legat de recoltarea probelor cervicale Amies A.M. a demonstrat că utilizarea de lubrefianți vaginali nu interferă cu calitatea frotiurilor și nu crește rata de frotiuri anormale detectate [23]. Dintre toate dispozitivele utilizate pentru prelevarea de celule cervicale, spatula Ayre, deși utilizată pe scară

largă în SUA, este cea mai puțin eficientă în recoltarea celulelor endocervicale; cel mai eficient mijloc fiind reprezentat de asocierea dintre periuta endocervicală și spatula cu Martin-Hirsch cu vârf extins [24]. Interesant, prelevarea de celule cu ajutorul cytobrush-ului a fost net superioară chiuretajului endocervical: rezultate inadecvate fiind de doar 2% față de 22% [25].

Prelevarea sistematică la nivel populațional a frotiurilor a dus la o importantă scădere a prevalenței cancerului cervical, dar cu toate acestea testul Papanicolau prin citologia convențională sunt departe de a fi un test perfect. Astfel citologia are o sensibilitate de 55.4% și o specificitate de 94.1% [26] ceea ce explică tentativele de optimizare a citologiei, precum și încercările de introducere a unor teste complementare.

Aproape jumătate din rezultatele fals-negative se datorează unei prelevări necorespunzătoare, insuficiente sau nereprezentative sau mascării frotiurilor de către celulele hematice [27], de aceea persoana care recoltează citologia chiar dacă în esență este o procedură simplă trebuie să fie extrem de riguroasă și să se asigure că întreaga suprafață a cervixului este recoltată. O altă cauză este reprezentată de erorile de interpretare [27].

Pentru a minimaliza aceste două tipuri de erori s-a introdus citologia în mediu lichid. Pentru acest tip de citologie se utilizează o periută specială care prelevează celule atât de la nivelul endocolului, cât și de la nivelul exocolului; ulterior după recoltare periuta este introdusă într-un flacon cu mediu lichid. Din flacon, după un protocol strict care ține cont de densitatea optică a flaconului, deci de celularitate și după o agitare prealabilă a flacoanelor se realizează lamele. Prin aceasta citologia în mediul lichid are mai multe avantaje: scade numărul lamelor nesatisfăcătoare și pot fi realizate lame multiple în cazul unor testări multiple (repetarea citologiei în caz de dubii, HPV, p16, Ki-67) fără a rechema pacienta. Utilizarea citologiei în mediu lichid a scăzut procentul ASC-US, în schimb a crescut numărul de paciente încadrate în categoria LSIL. S-a sperat că prin introducerea tehnicii în mediu lichid să se producă și o reducere a rezultatelor fals-negative prin optimizarea prelucrării celulelor, însă erorile de

recoltare nu pot fi evitate. S-a constatat însă că incidența frotiurilor paucicelulare nu a diminuat [28]. Repartiția uniformă a celulelor într-un singur strat facilitează analiza computerizată a probelor [29]. Analizarea probelor rezultate prin citologia monostrat se face în prezent utilizând nomenclatura sistemului Bethesda 2001.

Tabelul 1. Clasificarea Bethesda 2001 după Solomon D [22]

<p>Calitatea specimenului</p> <ul style="list-style-type: none"> - satisfăcătoare pentru evaluare - nesatisfăcătoare pentru evaluare - specimen respins - specimen tratat și examinat, dar nesatisfăcător pentru evaluarea anomaliilor epiteliale (de precizat cauza)
<p>Categorii generale (opțional)</p> <ul style="list-style-type: none"> • negativ pentru leziune intraepitelială sau malignitate • anomalii ale celulelor epiteliale (detalii mai jos) • altele
<p>Interpretări - diagnostic</p> <p>Negativ pentru leziune intraepitelială</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agenți patogeni <ul style="list-style-type: none"> - Trichomonas vaginalis - structuri miceliene compatibile cu Candida - dezechilibrul florei vaginale sugerând vaginoză bacteriană - Actinomyces - efecte citopate datorate virusului herpetic • Modificări non-neoplazice <ul style="list-style-type: none"> - modificări celulare reacționale secundare inflamației, radioterapiei sau DIU - persistența celulelor glandulare benigne după histerectomie - atrofie <p>Altele</p> <ul style="list-style-type: none"> • prezența celulelor endometriale la femei >40 ani <p>Anomalii ale celulelor epiteliale</p> <ul style="list-style-type: none"> • ale celulelor scuamoase <ul style="list-style-type: none"> - atipii ale celulelor scuamoase- ASC <ul style="list-style-type: none"> - cu semnificație nedeterminată (ASC-US) - nu se poate exclude leziunea cu risc înalt (ASC-H) - leziune intraepitelială scuamoasă cu risc scăzut (LSIL) include: <ul style="list-style-type: none"> - infecția HPV - displazia ușoară (CIN I) - leziune intraepitelială scuamoasă cu risc înalt (HSIL) include: <ul style="list-style-type: none"> - CIN II - CIN III - CIS - carcinom scuamos • ale celulelor glandulare <ul style="list-style-type: none"> - atipii ale celulelor endocervicale, endometriale sau glandulare (AGC) - atipii ale celulelor glandulare endocervicale suspecte de malignitate - adenocarcinom cervical in situ (AK) - adenocarcinom: endocervical, endometrial, extrauterin, fără precizare • alte neoplazii

Cu toate acestea studiile realizate până în prezent nu au reușit să demonstreze superioritatea citologiei în mediu lichid față de cea convențională în ceea ce privește rezultatele nesatisfăcătoare sau detectarea unui procent mai ridicat de leziuni de grad înalt [30,31].

Pentru a se minimiza variabilitatea rezultată din citirea lamelor de către diferiți citologi s-a tentat introducerea cititoarelor automate de frotiuri. Analiza utilizării sistemului automat de citire a citologiilor convenționale (Papnet) a arătat că acesta este la fel de precis în detectarea citologiilor anormale ca și citarea frotiurilor de către citologi; în ultimă instanță alegerea metodei de citire a frotiurilor convenționale fiind dictată de costuri [32].

Detectarea ADN-ului HPV

Odată cu progresele înregistrate de tehnicile moleculare precum și de demonstrarea implicării HPV în carcinogeneza cervicală, a devenit posibilă amplificarea și detectarea ADN-ului viral, HPV-ul fiind virus cu ADN dublu catenar [33]. Există în prezent mai multe modalități de detectare a prezenței HPV: tehnicile de hibridare a ADN-ului viral, imunohistochimia, tehnicile de amplificare PCR (Polymerase Chain Reaction), secvențarea. Faptul că testarea HPV are o sensibilitate mai mare de detecție față de citologie (55.4% versus 94.6%) în condițiile unor specificități comparabile (96.8% versus 94.1%) [26], precum și diferența netă între rata de detecție a leziunilor de tip CIN II sau mai avansate net superioare în grupul în care s-a realizat testare concomitentă prin citologie și HPV față de varianta clasică a realizării doar a citologiei [34] a dus la introducerea în SUA a unor noi ghiduri pentru screening-ul cervical ce includ testarea HPV alături de citologie [35].

Recomandări actuale privind screening-ul cervical

Fiecare țară are propriul sistem de recomandări care încearcă să înglobeze ultimele noutăți științifice ținând cont de costuri, politicile de sănătate publică și de sistemul de asigurări de sănătate. Intervalul de timp variază de la anual la o

dată la cinci ani, golden standard-ul fiind reprezentat de Finlanda. În Europa în medie participarea la screening este în jur de 70% în țări precum Franța sau Marea Britanie.

Până în anul 2012 toate ghidurile includeau doar citologia exfoliativă, însă începând cu acest an odată cu publicarea studiului olandez realizat de Mayrand MH care a demonstrat diferența covârșitoare între numărul de cazuri de leziuni CIN II sau mai avansate depistate de coteștarea HPV citologie comparativ cu citologia singură [34] a fost introdusă testarea HPV și în screening [35].

Având în vedere raritatea cancerului la vârsta de sub 20 ani, în prezent în SUA se recomandă conform ACOG faptul că screening-ul să înceapă de la vârsta de 21 ani [35]. Între 21 și 29 ani, în cazul citologiilor negative se vor realiza prelevări din trei în trei ani. În cazul pacientelor cu vârsta cuprinsă între 30 și 65 ani există două opțiuni: examinare pelvină și citologie la trei ani – opțiune caracterizată drept acceptabilă respectiv opțiunea de preferat coteștare citologie + HPV o dată la cinci ani în cazul în care ambele rezultate sunt negative (acest ritm al testării se recomandă la paciente fără istoric de CIN II sau III, care nu sunt imunocompromise sau infectate HIV și care nu au fost expuse in utero la DES). La pacientele în vârstă de peste 65 ani, în cazul în care ele au participat compliant la screening și au doar rezultate negative se poate renunța la testările cervicale. La pacientele la care s-a efectuat histerectomie totală pentru afecțiuni benigne și care nu au antecedente de CIN II, CIN III sau cancer de col testarea citologică vaginală nu mai trebuie continuată.

Pentru screening pot fi utilizate atât citologia clasică, cât și varianta în mediu lichid.

Pacientele care au fost tratate pentru CIN II/III vor reintra în screening după terminarea urmării specifice fiind monitorizate anual până la obținerea a trei citologii negative.

Un aspect particular al screening-ului îl constituie adolescentele. La această categorie de vârstă infecția HPV este extrem de frecventă, însă cancerul cervical este aproape inexistent. De aceea Societatea Americană de Colposcopie și Patologie Cervicală (ASCCP) nu recomandă testarea HPV la

adolescente [36]. Nici ultimul ghid ACOG 2012 nu recomandă realizarea citologie înainte de vârsta de 21 ani indiferent de durata de la debutul activității sexuale [35].

Potrivit unicului ghid recent publicat în țara noastră, testarea citologică trebuie să se desfășoare între 18 și 65 ani, inițial anual, iar în situația în care există peste 3 rezultate negative la 2-3 ani [37]. Pacientele care au fost tratate pentru diagnosticul de CIN II sau CIN III vor fi urmărite în anual, indiferent de numărul de rezultate negative. Testarea HPV trebuie efectuată la 3 ani între 18 și 65 ani. În situația unor rezultate citologice anormale sau a unui rezultat pozitiv la testarea HPV-HR pacienta trebuie referită spre colposcopie [37].

IV. Metode de diagnostic

Pacientele cu rezultate anormale ale screeningului cervical sunt examinate colposcopic.

Colposcopia reprezintă o examinare complexă a colului ce permit examinarea exocolului, a joncțiunii scuamo-cilindrice și în mai mică măsură a endocolului (multipare, după aplicarea speculului endocervical Kogan). Colposcopia necesită o pregătire deosebită și este o examinare a cărui rezultat depinde de experiența examinatorului. În urma examenului colposcopic se certifică/exclude prezența unei leziuni de tip CIN și dacă este cazul se realizează o biopsie din zonele sugestive pentru cele mai avansate leziuni. Este indicat ca în urma examenului colposcopic și a biopsiei se certifică/infirmă neoplazia cervicală precizându-se dacă aceasta există și gradul acesteia. Indicațiile colposcopiei sunt reprezentate de: citologii de tip ASC-US HPV HR +, ASC-H, LSIL, HSIL și suspiciunea de invazie [35]. O categorie aparte de paciente care trebuie direcționate spre colposcopie sunt reprezentate de pacientele cu citologie normală HPV-HR+. Pacientele ASCUS HPV-HR- vor beneficia de programul obișnuit de screening și se consideră că nu necesită colposcopie având același risc cu pacientele cu citologie negativă pentru leziuni intraepiteliale sau maligne HPV-HR- [35].

În cazul leziunilor glandulare este indicată colposcopia și chiuretajul uterin fracționat.

Biopsia rămâne golden-standardul în diagnosticul leziunilor cervicale.

V. Metode de tratament

Metodele terapeutice se împart în metode chirurgicale și medicale, cele chirurgicale la rândul lor putând fi distructive sau excizionale. Conduita diferă de la țară la țară în funcție de calitatea sistemului de asigurări și de complianța și educația pacientelor. În țările din Africa se recomandă conduita „see and treat”, în timp ce în Europa și în SUA se preferă conduita „wait and treat” în cazul leziunilor LSIL. La pacientele cu leziuni de tip HSIL sau CIS se recomandă terapia excizională imediată [35,37, 38]. Dacă se aplică o terapie distructivă locală se preferă prelevarea anterioară a unei biopsii dirijată colposcopic din zona cu leziunile cele mai severe.

Metode distructive

Au ca și principal dezavantaj lipsa piesei care ar fi putut fi evaluată prin examen histopatologic. Examenul histopatologic ar putea depista focare de microinvazie (uneori vizibile doar pe piesa operatorie și nu la bilanțul preoperator), caracterul complet sau incomplet al tratamentului precum și stabilirea exactă a severității leziunii. Avantajul este reprezentat de timpul scurt al intervenției în analgezie ușoară, posibilitatea realizării în ambulator, precum și posibilitatea apariției doar a unor complicații minore postoperatorii, fără repercursiuni asupra viitorului reproductiv al pacientei.

Sunt reprezentate de: electrocoagulare, crioterapie, vaporizare LASER.

Electrocoagularea. Constă în distrugerea țesuturilor străbătute de un curent electric de înaltă frecvență. Este o tehnică accesibilă. Poate fi folosit electrodul sub formă de lamă sau bulă care permite o distrugere în suprafață, însă nu în profunzime. Distrugerea termică cauzează leziuni tisulare până la 1-1.5 mm care pot altera vindecarea ulterioară conducând la fenomene retractile [39].

Crioterapia. Se bazează pe crionecroza țesuturilor la temperaturi situate între -20 și -40°C. Se aplică un criod la intervale de timp de 5 minute. Profunzimea atinsă este situată sub 5 mm, leziunile

mari putând necesita aplicări repetate. Avantajele metodei sunt reprezentate de costul scăzut al echipamentelor și riscul scăzut de hemoragie postintervenție. Nu poate fi controlată însă profunzimea distrucției și este dificil de aplicat pe zonele de remanieră cicatriciale sau pe leziunile joncționale [39]. Este rezervată leziunilor de dimensiuni reduse fără extindere endocervicală.

Vaporizarea LASER. Este o metodă precisă (propagarea energiei se poate realiza pe maxim 0.1-0.5 mm) care utilizează un fascicul de lumină monocromatică infraroșu. Datorită preciziei se obține o cicatrice de calitate. Poate realiza o profunzime de 7 mm. Poate fi utilizat și pentru leziunile vaginale. Este bine tolerată nenesitând anestezie locală decât în 40% din cazuri. Costul echipamentului reprezintă principalul dezavantaj al metodei [39].

Metode excizionale

Sunt reprezentate de conizație și histerectomie.

Conizația constă în extragerea unui fragment de col în formă de con sau trunchi de con, având vârful situat în endocol și baza la nivelul exocolului, ce conține joncțiunea scuamocilindrică. Conizația se recomandă atât în scop terapeutic (de excizie), cât și în scop diagnostic (discordanță între citologie și colposcopie, biopsie; colposcopie nesatisfăcătoare). După aplicarea acestei tehnici chirurgicale se obține piesă cu posibilitatea de afirmare exactă a diagnosticului complet (stadiu), aspectul marginilor precizând caracterului complet sau incomplet al procedurii. În ultimul timp conizația clasică realizată cu bisturiul a fost înlocuită de conizația laser sau cu ansa diatermică datorită preciziei, calității hemostazei obținută fără sutură chirurgicală și pentru ansa diatermică nu în ultimul rând al costului scăzut și simplității tehnice.

Conizația cu bisturiul are avantajul că permite o evaluare exactă a marginilor neafectate de efectele termice. Se realizează de obicei în anestezie generală, mai rar în analgezie locală. Pentru a limita pierderile de sânge se recomandă ligatura prealabilă a arterelor cervicovaginale și infiltrarea cu o soluție vasoconstrictoare. Hemostaza definitivă se realizează prin plasarea unor fire de sutură (Sturmdorf sau

Green) care duc însă la apariția unor cicatrici retractile ce creează dificultăți în urmărirea ulterioară. Complicațiile postoperatorii cele mai frecvente sunt reprezentate de hemoragii care pot necesita meșaj, electrocoagulare sau resutură hemostatică.

Conizația LASER reprezintă o alternativă la conizația cu bisturiul rece datorită preciziei și calității hemostazei obținute fără necesitatea suturii. Sunt utilizate aparate cu densitate de energie puternică cu fasciculul localizat sub 1 mm diametru care permit realizarea unei secțiuni precise cu o difuziune termică sub 0.5 mm ceea ce duce la o afectare histologică a doar 50-100 ȳm. Prezintă ca și avantaje: scurtarea timpului operator datorită diminuării sângerărilor, absența hemoragiilor în postoperator, necesar minim de anestezie [39].

Conizația cu ansa diatermică se utilizează pe scară largă datorită costurilor sale scăzute, ușurinței în învățarea tehnicii și simplității procedurii, duratei scăzute și nu în ultimul rând accesibilității tehnicii datorită costurilor scăzute. Durata scăzută permite realizarea acesteia în condiții de ambulator. Afectarea termică este redusă în cazul utilizării generatoarelor cu frecvență înaltă. Profunzimea medie variază în funcție de diverși autori fiind situată între 9 și 28 mm. Ansele vor fi alese în funcție de dimensiunile și profunzimea leziunii fiind situate între 10-25 mm diametru. Complementar în scop hemostatic poate fi utilizată electrocoagularea cu bilă.

Conform Cochrane nu s-a putut demonstra superioritatea vreuneia dintre tehnicile de conizație [40]. Totuși datele furnizate de această metaanaliză, deși nesemnificative sugerează că cea mai mică morbiditate apare după excizia largă cu ansă diatermică, acesta fiind chiar mai mică decât în cazul exciziei laser [40].

Histerectomia totală. Nu este indicată de primă intenție, fiind considerată o metodă excesivă. Poate fi propusă în cazul existenței unor leziuni genitale asociate.

În cazul leziunilor considerate cu potențial evolutiv scăzut se recomandă urmărirea activă citologică ± colposcopie ± testare HPV tip înalt oncogen conform indicațiilor ACOG [41].

Tratamentul medicamentos

Sunt considerate tratamente adjuvante destinate tratării infecțiilor HPV asociate CIN. Se indică în scopul reducerii ratei recidivelor sau extinderii leziunilor în vagin. Unele preparate sunt încă în stadiu experimental.

Acidul tricloroacetic 85% se utilizează pentru tratamentul local al condiloamelor, inclusiv în sarcină. Nu se aplică în cazul neoplaziilor intraepiteliale [38].

Administrarea intralezională de interferon- α a fost urmată de dispariția leziunilor de tip CIN I-III cu persistența unor discarioze ușoare [42]. Încercarea de administrare pe cale sistemică de interferon- α nu a fost superioară placebo [43]. Gonzalez-Sanchez JL administrând β - interferon intramuscular găsește o diferență semnificativă statistic față de placebo [44]. Administrarea de interferon nu a intrat în practica curentă, fiind necesare studii suplimentare.

Preparatul 5-Fluorouracil 5% se aplică local în condiloame. Nu este eficient în cazul neoplaziilor intraepiteliale. A fost utilizat ca și terapie adjuvantă după laserterapie la pacienți cu leziuni persistente sau imunosupresați. Rezultatele au fost bune la ambele grupe, însă răspunsul a fost mai favorabil la pacienții imunocompetenți (răspuns complet 66% față de 46.2) [45]. Autorii sugerează posibilitatea utilizării 5-Fluorouracil-ului ca și preparat de rezervă.

Pornind de la ideea neconfirmată a implicării unor deficiențe vitaminice în apariția cancerului de col uterin s-a încercat administrarea de vitamina A, vitamina C, fără succes însă [45, 46]. O metaanaliză Cochrane a infirmat efectul favorabil al retinoizilor asupra leziunilor de tip CIN (regresie) [47].

Aplicarea locală a unui agent antiviral cu spectru larg asupra virusurilor care conțin ADN, Cidofovir la 15 paciente cu CIN III a dus la dispariția completă a leziunilor în 7 cazuri (pacientele aveau diagnostic de CIN III pe baza biopsiei, iar după aplicarea locală s-a practicat conizație) [48].

Hexaminolevulinat aplicat local de urmat de iluminare cu urmărire la 3 și 6 luni a fost urmată de remisia completă a leziunilor în 71%, 50%, respectiv 71% în caz de CIN 1, 2 și 3 [49].

La noi în țară se găsește pe piață un preparat imunomodulator Isoprinozine® (DCI Inosinum) care acționează atât la nivelul imunității mediate celular, cât și la nivelul imunității umorale facilitând regresia leziunilor cauzate de HPV și eliminarea acestuia. În literatură există puține studii în ceea ce privește eficiența Inosinum-ului. Un studiu realizat pe 55 de pacienți nu a arătat diferențe semnificative statistic față de placebo în tratamentul condiloamelor genitale [50], un al doilea studiu efectuat de Tay SK a arătat superioritatea față de placebo în clearance-ul HPV din infecțiile vulvare [51]; iar un al treilea studiu nu a arătat beneficiu față de placebo în ceea ce privește condiloamele [52].

Apariția de dată relativ recentă a vaccinurilor antiHPV implementate la nivel populațional în țările dezvoltate la paciente cu vârsta cuprinsă între 10-26 ani (SUA) a deschis noi perspective [53,54]. Vaccinul nu este eficient în eliminarea virusului la pacienții infectați față de lotul de control [55]. Studiile actuale se concentrează, odată etapa vaccinului profilactic depășită, pe descoperirea unor vaccinuri terapeutice care să inducă activarea limfocitelor T –citotoxice față de oncoproteinele virale E6 și E7, în scopul eliminării celulelor infectate, stopându-se astfel progresia leziunilor preneoplazice spre cancer invaziv. La animal injectarea de proteine cu secvențe peptidice ale L1 și E7 au indus un răspuns celular semnificativ contra grefelor celulare infectate HPV 16. Administrarea unui peptid ce conține un epitop al oncoproteinei E7 al HPV 16 a permis regresia totală, respectiv parțială a leziunilor de neoplazie vulvară intraepitelială la 3, respectiv 6 din cele 18 [56]. Același epitop a fost încercat la 7 paciente cu leziuni de tip CIN III și CIN I a dus la creșterea răspunsului imun de tip celular [57].

VI. Prognostic după tratament

După tratamentele excizionale s-a constatat existența unui risc crescut de naștere prematură, feți cu greutate mică la naștere și o rată mai mare a nașterilor prin secțiune cezariană în cazul conizației realizată cu bisturiul. Și excizia LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) este asociată cu un risc crescut de naștere prematură, greutate mică la naștere și ruptură prematură de membrane [58].

Procedeele distructive nu au asociat complicații obstetricale semnificative [58]. Nu există nici o corelație între incidența complicațiilor obstetricale și apariția nașterii premature [58]. Îmbunătățirea prognosticului cervical este posibilă prin screening-ul infecțiilor vaginale, urmărirea ecografică a lungimii colului și administrarea de progestative în cazul scurtării lungimii acestuia. Aceste recomandări nu au însă semnificație statistică [59,60].

REFERINȚE

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr; 105(4):905-18.
2. Finnish Cancer Registry, www.cancerregistry.fi/tilastot. Accessed Sept. 2013.
3. Finnish Cancer Registry, www.cancerregistry.fi/joukkotarkastus. Accessed Feb. Sept. 2013
4. Castlellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T, Louie KS, Bruni L, Muñoz J, Diaz M, Irwin K, Gacic M, Beauvais O, Albero G, Ferrer E, Byrne S, Bosch FX. HPV and Cervical Cancer in the World 2007 Report. *The Official Journal of the International Society for Vaccines*, vol 25, Suppl 3, 1 November 2007 ISSN 0264-410X
5. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathology annual.* 1973;8:301-328
6. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 9:425-34, 2008.
7. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. *Medical Epidemiology*, 4th Edition
8. Papanicolaou GN. New cancer diagnosis. In *Proc of 3rd Race Betterment Conference*, Battle Creek, Michigan, USA, 1928, 528-34
9. Babeș A. Diagnostic du cancer de col par les frottis. *Presse Med* 1928 :36 :451-454
10. O'Connor DM. A brief history of lower genital tract screening. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Jul; 11(3):182-8.
11. Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Philippe E. Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 ; 58 : 33-39
12. Loidice L, Abbiati R, Boselli F, Cecchini G, Costa S, Grossi E et al. Improvement of Pap smear sensitivity using a visual adjunctive procedure: a co-operative Italian study on speculscopy (GISPE). *Eur J Cancer Prev* 1998 ; 7 : 295-304
13. Schneider A, Zahm DM. New adjunctive methods for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996 ; 23 : 657-673
14. zur Hausen H. Human papilloma viruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 78:1-30, 1977.
15. zur Hausen H. Novel human polyomaviruses — re-emergence of a well known virus family as possible human carcinogens. *Int J Cancer* 123:247-250, 2008.
16. zur Hausen H and Rösl F: Pathogenesis of cancer of the cervix. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 59:623-628, 1994.
17. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W and Bornkamm GW: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 13:650-656, 1974.
18. zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W, Dippold W and Dreger J: Human papilloma viruses and cancer. *Bibl Haematol* 43:569-571, 1975.
19. Schneider A, Zahm DM. New adjunctive methods for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996 ; 23 : 657-673
20. Bibbo M and Wilbur D. *Comprehensive Cytopathology. Chapter 31: Cytopreparatory Techniques. Papanicolaou Staining Methods*, 3rd edition, 2008
21. Kurman RJ, Solomon D. *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes for Terminology and Specimen Adequacy*. New York, NY: Springer-Verlag; 1994.
22. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 ; 287 : 2114-2119
23. Amies AM, Miller L, Lee SK, Koutsky L. The effect of vaginal speculum lubrication on the rate of unsatisfactory cervical cytology diagnosis. *Obstet Gynecol* November 2002; 100:889-892
24. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999; 354:1763-70.
25. Boardman LA, Meinz H, Steinhoff MM, Heber WW, Blume J. A randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101:426-30
26. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 18; 357(16):1579-88
27. Davey DD. Cervical cytology classification and the Bethesda System. *Cancer J.* 2003 Sep-Oct; 9(5):327-34
28. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 360-366
29. Minge L, Fleming M, Vangeem T, Bishop JW. AutoCyte Prept system vs. conventional cervical cytology. Comparison based on 2 156 cases. *J Reprod Med* 2000 ; 45 : 179-184
30. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality of unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:122-132
31. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1):167-77.
32. Irwig L, Macaskill P, Farnsworth A, et al. A randomized crossover trial of PAPANET for primary cervical screening. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:75-81
33. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol.* 2010 Jun; 118(1 Suppl):S12-7

34. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012
35. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012 Apr;137(4):516-42. Jan;13(1):78-88
36. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. Downloaded from <http://www.asccp.org/consensus/cytological.shtml>, 2nd of January 2014
37. Monitorul Oficial al României, anul 178 (XXII) – nr 88 bis/9.02.2010- Partea întâi - Ordinul ministrului interimar la sănătății nr 1.524/2009 privind aprobarea ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie – Anexa 14 – Cancerul de col uterin; 391-428
38. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.
39. Baldauf JJ, Hamid D, Ritter J, Walter R. Néoplasies intraépithéliales du col. *EMC Consulte* [597-A-10]
40. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001318.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*. 2008 Dec;112(6):1419-44.
42. Chakalova G, Ganchev G. Local administration of interferon-alpha in cases of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. *J BUON*. 2004 Oct-Dec;9(4):399-402.
43. Yliskoski M, Syrjänen K, Syrjänen S, Saarikoski S, Nethersell A. Systemic alpha-interferon (Wellferon) treatment of genital human papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16, and 18 infections: double-blind, placebo-controlled trial. *Gynecol Oncol*. 1991 Oct;43(1):55-60
44. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Chequer JC, Hernandez-Celaya ME, Barahona-Bustillos E, Andrade-Manzano AF. Randomized placebo-controlled evaluation of intramuscular interferon beta treatment of recurrent human papillomavirus. *Obstet Gynecol*. 2001 Apr;97(4):621-4.
45. Keefe KA, Schell MJ, Brewer C, McHale M, Brewster W, Chapman JA, Rose GS, McMeeken DS, Lagerberg W, Peng YM, Wilczynski SP, Anton-Culver H, Meyskens FL, Berman ML. A randomized, double blind, Phase III trial using oral beta-carotene supplementation for women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Oct;10(10):1029-35.
46. Mackerras D, Irwig L, Simpson JM, Weisberg E, Cardona M, Webster F, Walton L, Ghersi D. Randomized double-blind trial of beta-carotene and vitamin C in women with minor cervical abnormalities. *Br J Cancer*. 1999 Mar;79(9-10):1448-53.
47. Cochrane Gynaecological Cancer Review Group's Specialised Register and Non-Trials Database, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Issue 2,2007), MEDLINE and EMBASE (June 2007)
48. Snoeck R, Noel JC, Muller C, De Clercq E, Bossens M. Cidofovir, a new approach for the treatment of cervix intraepithelial neoplasia grade III (CIN III). *J Med Virol*. 2000 Feb;60(2):205-9.
49. Soergel P, Wang X, Stepp H, Hertel H, Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate. *Lasers Surg Med*. 2008 Nov;40(9):611-5.
50. Davidson-Parker J, Dinsmore W, Khan MH, Hicks DA, Morris CA, Morris DF. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. *Genitourin Med*. 1988 Dec;64(6):383-6.
51. Tay SK. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Int J STD AIDS* 1996; 7 (4): 276-80
52. Benton EC, Nolan MW, Kemmett D, et al. A trial of inosine pranobex in the management of cutaneous viral warts. *J Dermatolog Treat* 1991; 1 (6): 295-7
53. Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med*. 2010 Jul;10(50):7-17.
54. Harper DM. Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: a new hope for global public health. *Public Health Genomics*. 2009;12(5-6):319-30.
55. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, Schiller JT, Gonzalez P, Dubin G, Porras C, Jimenez SE, Lowy DR; Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007 Aug 15;298(7):743-53.
56. Munderspach L, Wilczynski S, Roman L, Bade L, Felix J, Small LA, Kast WM, Fascio G, Marty V, Weber J. A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res*. 2000 Sep;6(9):3406-16.
57. Hallez S, Simon P, Maudoux F, Doyen J, Noël JC, Beliard A, Capelle X, Buxant F, Fayt I, Lagrost AC, Hubert P, Gerday C, Burny A, Boniver J, Foidart JM, Delvenne P, Jacobs N. Phase I/II trial of immunogenicity of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Immunol Immunother*. 2004 Jul;53(7):642-50.
58. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Feb 11;367(9509):489-98.
59. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309-13.
60. Jolley JA, Wing DA. Pregnancy management after cervical surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Dec;20(6):528-33

EVALUAREA FUNCȚIEI CARDIACE FETALE CU AJUTORUL INDEXULUI DE PERFORMANȚĂ MIOCARDICĂ (TEI INDEX)

C. I. Mihăilescu, B. Marinescu

Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie "Panait Sîrbu", București

Rezumat

Obiective: Scopul acestui studiu este să determine valorile normale ale indexului de performanță miocardică globală (Tei Index) în cadrul examinării doppler ecocardiografice fetale în al doilea și al treilea trimestru de sarcină și să le compare cu alte valori citate în literatura de specialitate.

Metoda: Evaluarea doppler a indexului miocardic (Tei Index) prin măsurarea timpului de contracție izovolumetrică (TCI), a timpului de relaxare izovolumetrică (TRI), a timpului de ejeecție (TE) și calcularea valorii indexului miocardic (Tei Index).

Rezultate: Valoarea normală a Indexului Miocardic pentru al doilea și al treilea trimestru de sarcină (18-31 săptămâni de sarcină) a fost 0.51 ± 12 ms, în concordanță cu valorile citate în literatura de specialitate.

Concluzii: Indexul Miocardic este un indicator al funcției sistolice cardiace fetale care poate fi ușor măsurat și reprodus, fără a fi necesară obținerea unei imagini anatomice detaliate. Indicele Miocardic poate fi un instrument util în explorarea funcției cardiace fetale în diferite situații clinice, ce poate fi introdus ca standard în evaluarea ecocardiografică fetală.

Abstract - Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index) in normal pregnancy

Objectives: The aim of this study is to determine the normal values of the index of global myocardial performance (Tei Index) in the fetal Doppler echocardiography examination in the second and third trimester of pregnancy and to compare them with other values quoted in the literature.

Method: Doppler evaluation of the myocardial performance index (Tei Index) by measuring the isovolumic contraction time (ICT), isovolumic relaxation time (IRT), ejection time (ET) and calculation of the myocardial performance index (Tei Index).

Results: Normal values of the Myocardial performance Index calculated for the second and third trimester of pregnancy (18-31 weeks gestation) was 0.51 ± 12 ms, being consistent with the values quoted in the literature.

Conclusion: Myocardial performance index is an indicator of fetal cardiac systolic function that can be easily measured and reproduced without the need to obtain a detailed anatomical image. Myocardial performance index could become a useful tool in exploring the fetal cardiac function in various clinical situations, and could be introduced as standard measurement for the fetal echocardiography evaluation.

Key words: Doppler, fetal echocardiography, myocardial performance index, Tei Index.

INTRODUCERE:

Indexul miocardic (Tei Index) este o metodă simplă și reproductibilă de apreciere a performanței globale a ventriculului stâng la adulți introdusă în 1995 de către Tei și colaboratorii săi, indice definit prin raportul dintre suma timpilor de contracție și relaxare izovolumetrică și timpul de ejeecție al ventriculului

stâng (VS). Este calculat după formula: Indicele miocardic (Tei Index) = $TCI + TRI / TE$, unde TCI = timp de contracție izovolumetrică, TRI = timp de relaxare izovolumetrică iar TE = timp de ejeecție [1].

Indicele miocardic (Tei index) a fost extrapolat cu succes și în evaluarea ecocardiografică

CORESPONDENȚĂ: C.I. Mihăilescu, Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie "Panait Sîrbu", București

CUVINTE CHEIE: Doppler, ecocardiografie fetală, index de performanță miocardic, Tei Index Obstetrica și Ginecologia 139

a funcției cardiace fetale. În practică, s-a constatat că este un indice reproductibil, simplu și independent de frecvența cardiacă sau de vârsta gestațională și nu prezintă variații intra și/sau interobservaționale [2].

Evaluarea indexului miocardic este importantă în definirea caracteristicilor fiziologice normale cât și a celor patologice ca marker prognostic al schimbarilor adaptative cardiace fetale în sarcinile cu risc crescut, restricția de creștere intrauterină și sindromul de transfuzie fetofetală (twin to twin), dar este important să fie stabilite în primul rând valorile normale ale acestui index, ca referință, pentru a fi comparate cu alte valori obținute în literatură, în vederea stabilirii unui standard al acestei evaluări. Acesta este și scopul studiului prezent.

METODE:

Premisa studiului constă în posibilitatea măsurării valorii indexului miocardic pentru cordul fetal folosind tehnica Doppler pulsatil. Prin măsurarea simultană a fluxului prin valva mitrală și a fluxului prin aortă pot fi obținute intervalele de timp TCI, TRI și TE, necesare pentru calcularea indexului miocardic (Tei index). Studiile derulate pe populații adulte, pediatrice și fetale arată că indexul miocardic este independent de geometria ventriculară și de poziționarea anatomică precisă a caliperului (gate) Doppler [3].

Studiul a fost efectuat retrospectiv pe o perioadă de 4 luni, între 15 ianuarie – 30 aprilie 2013, implicând un lot de 69 de gravide cu sarcină monofetală, cu vârsta gestațională medie 24 S +/- 3.2 (intervalul a inclus vârste gestaționale între 18 și 31 de săptămâni), care s-au prezentat la vizitele clinice de rutină și care și-au exprimat acordul scris pentru includerea în studiu.

Examinările ecografice au fost efectuate cu un aparat Voluson 730 Expert (GE Medical Systems) folosind o sondă convexă de 4-8 MHz. Au fost incluse numai gravide care au efectuat ecografia de screening malformativ fetal, în vederea excluderii cazurilor cu anomalii cardiace congenitale și a feților cu retard de creștere intrauterin. Măsurătorile au fost efectuate în absența mișcărilor fetale și cu mama

aflată în apnee voluntară. Pentru evidențierea cu claritate a unei Doppler s-a folosit cea mai înaltă viteză (15 cm/s) iar unghiul de insonanță a fost mereu sub 30 de grade. Filtrul de mișcare a peretelui vascular (wall motion filter) a fost reglat la valoarea de peste 120 Hz pentru evitarea artefactelor.

Caliperul de volum Doppler pulsatil a fost plasat în ventricolul stâng la nivelul joncțiunii dintre foița anterioară a valvei mitrale și conul de ejecție aortic sub valvele semilunare în imaginea apicală de cinci camere [figura 1 și 2]. În acest fel, fluxul Doppler înregistrat include unda E/A pozitivă (flux transmitral) și unda cu fluxul aortic negativ, în același timp.

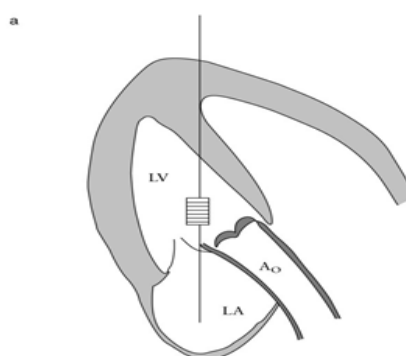


Fig.1 Poziționarea caliperului de volum pentru măsurarea indexului miocardic (Tei Index) [3]

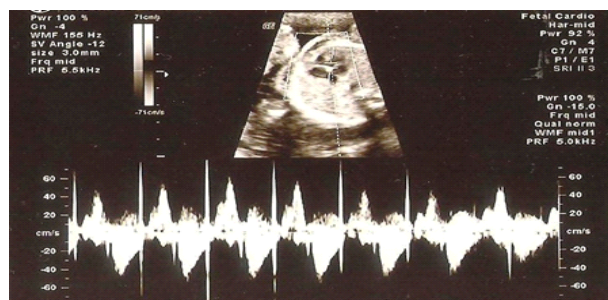


Fig.2 Obținerea anvelopei Doppler pentru măsurarea indexului miocardic (Tei Index)

Au fost măsurate următoarele intervale de timp: TCI (timpul de contracție izovolumetrică) - intervalul de timp de la sfârșitul până la debutul fluxului diastolic transmitral, TE (timpul de ejecție) - intervalul de la începutul până la sfârșitul fluxului sistolic transaortic, TRI (timpul de relaxare izovolumetrică) – intervalul de la închiderea valvelor semilunare aortice până la debutul undei E (deschiderea valvei mitrale) (figura 3). S-au efectuat trei măsurători succesive, de fiecare dată obținându-

se toate intervalele de timp propuse. Frecvența cardiacă a fost de asemenea măsurată de trei ori succesiv, fiind realizată o medie. Indexul miocardic a fost calculat folosind media celor trei măsurători succesive pentru fiecare interval măsurat.

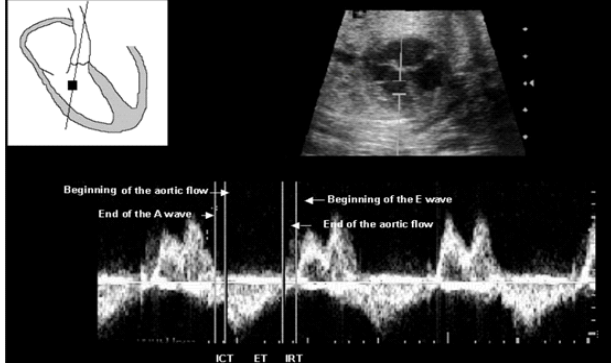


Fig.3 Măsurarea intervalelor de timp pentru determinarea indexului miocardic (Tei Index), în care ICT=TCI; ET=TE; IRT=TRI [2]

Analiza statistică: datele sunt prezentate sub forma de valori medii \pm deviația standard (DS) pentru index miocardic, precum și pentru TCI, TRI, TE și frecvența cardiacă. Relația între valoarea indexului miocardic și celelalte intervale măsurate (TCI, TRI, TE) în raport cu frecvența cardiacă și vârsta gestațională a fost analizată utilizând regresia liniară simplă. Softul statistic folosit este Excel for Windows (Microsoft Corp, Redmond, WA, USA). $P < 0.05$ este considerat statistic semnificativ.

REZULTATE

Măsurătorile pentru TCI, TE și TRI au putut fi obținute în toate cele 69 de cazuri. Indexul miocardic (TI) a fost calculat după formula $(TCI + TRI) / TE$ (figura 4).

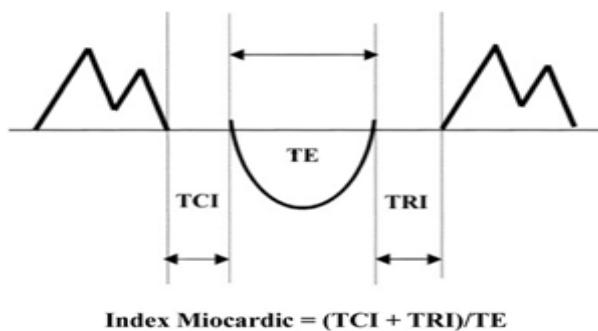


Fig.4 Formula de calcul a indexului mioardic (Tei index)

TCI mediu (timpul de contracție izovolumetrică) a fost de 41 ± 12 ms. TE mediu (timpul de ejeție) a fost 169 ± 14 ms. TRI mediu (timp de relaxare izovolumetrică) a fost 46 ± 12 ms. Frecvența cardiacă medie a fost de 140 ± 11 bpm. Indexul Miocardic (TI) mediu a fost 0.51 ± 12 ms pentru vârsta gestațională între 18-31 săptămâni.

Nu s-a înregistrat o corelație semnificativă între valoarea indexului miocardic și vârsta gestațională respectiv frecvența cardiacă fetală ($p > 0.05$). Intervalele TCI, TRI și TE nu au variat în funcție de vârsta gestațională. TCI și TRI au variat invers proporțional în raport cu frecvența cardiacă, cu cât vârsta gestațională este mai mare ($p < 0.05$). TE a înregistrat o tendință de variație invers proporțională în raport cu frecvența cardiacă ($p < 0.07$).

Tab. I Valorile medii și intervalele de timp măsurate prin Doppler pulsatil

Parametri masurati	Valori medii +/- deviatia standard
TCI	41 ± 12 ms
TE	169 ± 14 ms
TRI	46 ± 12 ms
TI	0.51 ± 12 ms

DISCUȚII

Volumul de ejeție al ventriculului stâng poate fi estimat prin valva mitrală sau aortică și cel al ventriculului drept, prin valva tricuspida și prin cea pulmonară, cu o foarte bună acuratețe. Acest volum este puțin mai mare, dacă este măsurat prin valvele atrioventriculare, decât prin cele semilunare, ceea ce poate duce la erori în interpretarea rezultatelor. Datorită poziției apropiate a conului de ejeție aortic și a valvei mitrale, plasarea caliperului (gate) de volum Doppler în ventriculul stâng poate măsura concomitent ambele fluxuri [4]. Aceasta permite ca timpul de relaxare izovolumetrică, timpul de contracție izovolumetrică și timpul de ejeție să fie măsurați simultan.

Acest index miocardic, care reflectă funcția sistolică, a fost recent standardizat, ca protocol de măsurare și este mai precis și mai facil de executat decât măsurarea convențională a fracției de ejeție,

cu care este, de altfel, corelat (asemănător cardiologiei adulte). În plus, acest index nu este dependent de vârsta gestațională și nu prezintă variații intra și/sau interobservaționale [5].

Este importantă evaluarea corectă a funcției miocardice fetale pentru identificarea precoce a fetiilor care prezintă risc crescut. Una dintre situațiile clinice cu posibilă aplicabilitate este restricția de creștere intrauterină (IUGR - intrauterine growth restriction) care este asociată cu numeroase modificări la nivelul cordului fetal, implicând presarcina, postsarcina, complianța ventriculară și contractilitatea miocardului. Creșterea postsarcinii, resimțită la nivelul ventriculului drept, este consecința creșterii impedanței placentare. O scădere a postsarcinii la nivelul ventriculului stâng este consecința scăderii impedanței cerebrale, asociată fenomenului de redistribuție sangvină. Aceste modificări, în postsarcină, duc la redistribuirea volumului de ejecție de la ventriculul drept la cel stâng. Hipovolemia, asociată cu IUGR, scade presarcina și este reflectată în scăderea raportului undei E/A la nivelul valvei mitrale și tricuspide. Ventriculul drept este în general mult mai afectat de reducerea complianței decât cel stâng, o altă consecință a reducerii postsarcinii ventriculului drept fiind reducerea undei sistolice de vârf (peak-systolic velocity) la nivelul valvelor semilunare, creșterea timpului de accelerare (time to peak velocity) prin aortă și scăderea lui prin artera pulmonară.

IUGR severă prezintă și scăderea contractilității miocardului, exemplificat Doppler prin indexul miocardic (Tei index), ca index al funcției sistolice ventriculare, ce este independent de pre și postsarcină și scăzut la nivelul ventriculului drept și stâng, când fătul este compromis sever [6].

Fetușii cu IUGR ce prezintă Index miocardic (Tei index) modificat au un profil cardiocografic alarmant și prezintă un pH scăzut la naștere. Există o corelație semnificativă între severitatea acidozei fetale și valorile indexului miocardic (Tei index), care confirmă asocierea puternică între acest index și gradul de severitate al afectării fetale [6].

În hipoxie și în insuficiența placentară cordul fetal are un rol central în mecanismele adaptative.

Evoluția hemodinamică naturală a unui făt cu IUGR indică valorile Doppler, pe artera ombilicală și cerebrală medie, ca fiind primele ce se deteriorează. Aceste valori modificate Doppler arteriale sunt urmate de deteriorarea indicilor diastolici ai cordului drept, urmați de indicii sistolici ai cordului drept și, în final, de deteriorarea funcției diastolice și sistolice globale cardiace. Menținerea cel puțin a funcției sistolice ventriculare stângi, ca ultim factor care să nu se deterioreze, asigură o fracție de ejecție stângă suficientă pentru circulația cerebrală și coronariană fetală. Indexul miocardic poate fi o potențială metodă de monitorizare a schimbărilor adaptative cardiace fetale în restricția de creștere. [7]

Datele obținute în acest studiu corespund cu datele din literatura de specialitate care evaluează parametrii sistolici și diastolici fetalii [8]. Există încă o mare variabilitate între valorile obținute de diferite studii, care se datorează cel mai probabil metodelor diferite de măsurare a intervalelor de timp precum și parametrilor tehnici folosiți în calibrarea Dopplerului pulsatil [8]. În acest studiu, noi am folosit metoda propusă de Friedman și colaboratorii dar urmează să confruntăm datele actuale cu un viitor studiu care va introduce măsurarea Indexului Miocardic modificat propusă de Raboisson și colaboratorii, și confirmată de Hernandez – Andrade și colaboratorii, ce constă în delimitarea intervalelor de timp măsurate de clickul de închidere mitral și de cel de deschidere aortic.

În acest studiu am calculat valorile normale pentru indexul miocardic. Aceste valori sunt similare cu cele din literatură referitoare la performanța ventriculului stâng pentru o populație de fete și sănătoși [9]. Am demonstrat că indexul miocardic (Tei Index) nu variază în funcție de frecvența cardiacă și este independent de forma ventriculară, nefiind necesară obținerea unei imagini anatomice extrem de precise pentru determinarea acestuia. În plus, am stabilit că indexul miocardic este independent de vârsta gestațională în cadrul grupului pe care l-am evaluat.

Limitările acestui studiu țin de faptul că am evaluat numai funcția ventriculului stâng, și numai pentru al doilea și respectiv debutul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

CONCLUZII

Adăugarea măsurării valorilor indexului miocardic (Tei index) poate să îmbunătățească monitorizarea sarcinilor cu risc crescut, urmând ca cercetările viitoare să indice o evaluare prospectivă a utilității clinice.

Potențiale aplicații ale indexului miocardic sunt restricția de creștere intrauterină, feți cu mame diabetice, sindromul de transfuzie fetu-fetala (twin to twin) precum și izoimunizarea Rh. Rezultatele acestui studiu arată că este posibil să se obțină măsurători reproductibile și cu valoare clinică importantă. Studii viitoare vor evalua valoarea clinică a indexului miocardic în diferite patologii asociate sarcinii cu risc crescut.

ACKNOWLEDGEMENT: Acest articol este susținut de Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU) 2007-2013, finanțat din Fondul Social European și de către Guvernul României, în cadrul contractului POSDRU/107/1.5/S/82839"

REFERINȚE

[1] Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366

[2] Hernandez-Andrade E, Lopez-Tenorio J, Figueroa-Disel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, Gratacos E. A modified myocardial performance (Tei) index based on

the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 227-232

[3] Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 351-357

[4] Raiboisson MJ, Bourdages M, Fouron JC. Measuring left ventricular myocardial index in fetuses. *Am J Cardiol* 2003; 91: 919-921

[5] Van Myeghem T, Gucciardo L, Lewi P, Lewi L, Van Schoubroeck D, Devliegher R, De Catte L, Verhaeghe J, Deprest J. Validation of the fetal myocardial performance index in the second and third trimesters of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 58-63

[6] Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005; 81: 273-279

[7] Romiti A, Caforio L, Mappa I, Triunfo S, Guariglia L, Scambia G. P12.09: Fetal cardiac function assessed by myocardial performance index in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 214

[8] Meriki N, Izurieta A, Welsh AW. Fetal left modified myocardial performance index: technical refinements in obtaining pulsed-Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 421-429

[9] Munoz H, Pedraza D, Jimenez J, Pohlhammer S, Parra-Cordero M, Rodriguez M, Yamamoto M, Carrillo J, Polanco M, Alvarez P. OP04.05: Assessment of fetal myocardial performance using standard and modified Tei index in normal population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 73-74

[10] Allan LD, Cook AC, Huggon IC. Fetal ecocardiography: a practical guide. Color and pulse Doppler, M-mode and rendering. Cambridge University Press 2010; Ch 5, pp. 172

IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (IRM) ÎN EVALUAREA PREOPERATORIE A PACIENTELOR CU CARCINOM ENDOMETRIAL.

F.L. Ignat*, A. Irimie**, N. Costin***, P. Achimaș-Cadariu**, I.C. Lisencu*

*Institutul Oncologic "Ion Chiricuță" Cluj Napoca

**Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, Departamentul
Oncologie

***Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Rezumat

Obiectiv: Evaluarea performanțelor diagnostice ale Imagisticii prin Rezonanța Magnetică (IRM) în stadializarea preoperatorie a carcinomului endometrial.

Pacienți și metode: 46 de paciente cu diagnostic de carcinom endometrial examinate IRM preoperator și tratate chirurgical prin histerectomie totală și anexectomie bilaterală și limfadenectomie pelvină și/sau paraaortică. Rezultatele imagistice au fost comparate cu rezultatele histo-patologice considerate standard de referință.

Rezultate: Acuratețea, sensibilitatea (Sn), specificitatea (Sp), valoarea predictivă pozitivă (VPP) și valoarea predictivă negativă (VPN) a IRM pentru decelarea adenopatiilor metastatice: 86,9%, 77,7%, 89,2%, 63,6% respectiv 94,3%.

Discuții și concluzii: IRM s-a dovedit utilă în bilanțul preoperator al pacientelor cu carcinom endometrial, însă deocamdată nu poate înlocui stadializarea chirurgicală complexă incluzând limfadenectomia – „gold-standard” la momentul actual.

Abstract: Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the preoperative evaluation of patients with endometrial carcinoma.

Objective: Evaluation of the diagnostic performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the preoperative staging of endometrial carcinoma.

Patients and Methods: 46 patients with diagnosis of endometrial carcinoma examined by preoperative MRI and treated surgically by total hysterectomy and bilateral adnexectomy and pelvic and / or paraaortic lymphadenectomy. The imaging results were compared with the histo-pathological reports considered the reference standard.

Results: The accuracy, sensitivity (Sn), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of MRI for the detection of metastatic lymph nodes: 86.9%, 77.7%, 89.2%, 63.6% and 94.3%.

Discussion and Conclusion: MRI has proved useful in preoperative evaluation of patients with endometrial carcinoma, but currently cannot replace complete surgical staging including lymphadenectomy – the “gold-standard” at the moment.

Key words: endometrial carcinoma, MRI, staging.

INTRODUCERE

Cancerul endometrial reprezintă cea mai frecventă malignitate ginecologică în țările dezvoltate cu o incidență estimată pentru anul 2013 de 49 560

cazuri noi și o mortalitate estimată de 8 190 decese pentru același an în SUA. (1) În Europa se raportează o incidență de 98 919 cazuri noi și o mortalitate de

CORRESPONDENȚĂ: I.C. Lisencu, cosminlisencu@yahoo.com
CUVINTE CHEIE: carcinom endometrial, IRM, stadializare.

23 723 decese pentru anul 2012.(2) Pentru România cifrele sunt mai optimiste, cancerul endometrial ocupând locul trei între malignitățile ginecologice, după cancerul de col uterin și cancerul ovarian, și locul șase dintre toate localizările cancerului la femei, cu o incidență și o mortalitate standardizată estimată pentru 2012 de 11,6 cazuri respectiv 2,4 decese la 100 000 de femei.(2) Cifrele expuse de forurile internaționale trebuie însă interpretate cu precauție, aceste rate fiind în creștere în condițiile dezvoltării continue din punct de vedere economic a țării noastre și a creșterii incidenței factorilor de risc cunoscuți pentru această boală: obezitatea, diabetul zaharat, folosirea Tamoxifenului pentru cancerul mamar, utilizarea terapiei prelungite de substituție hormonală estrogenică cu instalarea tardivă a menopauzei precum și prelungirea expectanței de viață. De asemenea nu trebuie trecut cu vederea faptul că în România nu există un Registru Național de Cancer, estimările bazându-se doar pe date cuprinse în două Registre Teritoriale fiind expuse astfel unor bias-uri de selecție și de raportare.

Stadializarea FIGO (Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică) din 1988, modificată în 2009, folosește factori anatomo-patologici (invazia miometrială, invazia stromei cervicale, statusul ganglionilor limfatici, prezența intraperitoneală a bolii) conferind astfel chirurgiei un rol important în stadializarea cancerului endometrial adăugându-i rolul terapeutic.(3,4)

Recenzia minuțioasă a literaturii decelează o mare diversitate a indicațiilor, practicilor și a convingerilor medicilor în legătură cu tratamentul chirurgical al cancerului endometrial. Controversele apărute referitoare la acest subiect se desfășoară pe mai multe planuri cum ar fi rolul și indicațiile limfadenectomiei, evaluarea preoperatorie a pacientelor cu includerea în grupe de risc pentru afectare ganglionară, evaluarea intraoperatorie, tipul de chirurgie, extensia limfadenectomiei, morbiditatea asociată acesteia sau cost-eficiența procedurii.(5-8)

Este unanim acceptat că tratamentul cancerului endometrial constă în chirurgie ca primă intenție la majoritatea pacientelor, cu excepția contraindicațiilor majore pentru aceasta, urmată de terapie adjuvantă – radioterapie, chimioterapie sau

combinații ale acestora. Chirurgia cancerului endometrial cuprinde ca și intervenție de elecție histerectomia totală și anexectomia bilaterală la care FIGO recomandă asocierea anumitor proceduri de stadializare la nivelul peritoneului și epiploonului – biopsii peritoneale multiple, omentectomie parțială sau totală – și proceduri la nivelul retroperitoneului – biopsii ganglionare (sampling), limfadenectomie pelvină selectivă, limfadenectomie sistematică pelvină, limfadenectomie paraaortică, tehnica ganglionului santinelă. Atitudinea față de limfadenectomie variază de la absența efectuării acesteia până la practicarea ei de rutină pentru toate pacientele tratate chirurgical.

În lumea medicală internațională există un interes deosebit pentru descoperirea unei metode de predicție fiabilă a statusului ganglionilor limfatici pelvini și paraaortici – factor cheie în stadializarea, prognosticul și orientarea tratamentului adjuvant al cancerului endometrial.

Având în vedere ratele globale scăzute de afectare ganglionară la pacientele cu boală limitată la nivelul uterului este evidentă utilitatea unei metode noninvazive cu acuratețe înaltă în predicția preoperatorie a metastazării ganglionare. Pe măsură ce metodele imagistice devin tot mai sofisticate există speranța că acestea vor oferi informații precise despre starea ganglionilor limfatici ajutând astfel la selectarea pacientelor în vederea stadializării chirurgicale complexe.

Studiul de față are ca obiectiv evaluarea performanțelor diagnostice ale Imagisticii prin Rezonanță Magnetică (IRM) în stadializarea preoperatorie a cancerului endometrial cu referire strictă la capacitatea metodei de a identifica preoperator factorii cunoscuți de prognostic negativ: invazia miometrială profundă, invazia stromei cervicale și afectarea limfoganglionară.

PACIENȚI ȘI METODE

Studiul este un studiu retrospectiv, analitic al unei cohorte de paciente tratate chirurgical pentru carcinom endometrial în Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca (IOCN) în perioada Ianuarie 2008 – Decembrie 2012. Au fost incluse în

studiu paciente cu diagnosticul de carcinom endometrial confirmat histo-patologic prin chiuretaj uterin sau biopsie endometrială histeroscopică, examinate prin IRM preoperator și tratate și stadializate chirurgical în instituția noastră.

Analiza histo-patologică a încadrat stadial pacientele conform stadializării FIGO 2009. În absența dotării unității noastre cu aparatură IRM s-au folosit datele din buletine de analiză IRM efectuate în diverse servicii cu o mare variabilitate privind tehnica examinării, interpretarea și raportarea rezultatelor. Buletinele de examinare IRM au fost analizate, uniformizate și standardizate privitor la parametri urmăriți: invazia miometrială profundă, invazia stromei cervicale și afectarea limfoganglionară. Pentru a reduce această heterogenitate am efectuat o „traducere” într-un limbaj comun, simplu și codificat în „pozitiv” și „negativ” cu referire la acești parametri. Pentru invazia miometrială a fost folosit pragul de 50% din grosimea miometrului, pentru invazia cervicală au fost luate în studiu pacientele cu evidentă distrucție a stromei cervicale iar pentru statusul ganglionar a fost utilizat criteriul dimensional, pragul de 1 cm fiind considerat patologic.

Analiza statistică a comparat rezultatele IRM cu rezultatele histo-patologice folosind tabele de contingență și calculând conform formulelor standard parametrii statistici: acuratețe, sensibilitate (Sn), specificitate (Sp), valoare predictiv pozitivă (VPP) și valoare predictiv negativă (VPN). S-au folosit programele Microsoft Excel și Epiinfo. După calcularea indicilor descriptivi, testele statistice aplicate au fost testul Student și testul H_i^2 , valoarea indicelui p fiind considerată semnificativă statistic dacă $p < 0.05$.

REZULTATE

Au fost incluse în studiu 60 de paciente examinate IRM preoperator și tratate chirurgical prin histerectomie totală și anexectomie bilaterală și limfadenectomie pelvină și/sau paraortică. Au fost excluse din studiu cazurile cu histologie de sarcom la examinarea histopatologică definitivă (3 cazuri), cazurile la care în cadrul limfadenectomiei s-au

excizat mai puțin de 10 limfoganglioni (2 cazuri), cazurile cu buletine de examinare IRM incomplete sau inconcise (9 cazuri). După aplicarea criteriilor de excludere menționate 46 de cazuri au fost declarate eligibile pentru studiu.

La toate cele 46 paciente s-a practicat histerectomie totală simplă sau radicală și anexectomie bilaterală la care s-au asociat proceduri de stadializare peritoneală – biopsii peritoneale, omentectomie totală sau infracolică și limfadenectomie pelvină și/sau paraortică cu un număr mediu de 22,3 (limite 10-51) ganglioni excizati. Vârsta medie a fost de 63 de ani cu limite cuprinse între 37 și 83 de ani. Tipul histologic adenocarcinom endometrioid a fost prezent în 80,4% din cazuri pe când alte tipuri histologice epiteliale non-endometrioid - carcinom cu celule clare, carcinom papilar seros, carcinom adenoscuamos, carcinom mucinos, adenocarcinom mixt – au reprezentat 19,6% din cazuri. Încadrarea stadială conform parametrului T (tumoră) FIGO 2009 a evidențiat 31 de cazuri cu boală limitată la nivelul corpului uterin – T1a/T1b, 10 cazuri cu invazia stromei cervicale – T2 și 5 cazuri cu afectarea anexială sau parametrială – T3a/T3b. Rata de invazie miometrială superficială (<50% din grosimea miometrului) a fost de 37% pe când invazia miometrială profundă (>50% din grosimea miometrului) a fost decelată în 63% dintre cazuri. Rata globală de afectare ganglionară metastatică în lotul de paciente analizat a fost de 19,6% (Tabel I).

Tabel I. Caracteristici clinice și histo-patologice pentru 46 paciente introduse în studiu.

		Nr.	%
Vârstă (ani)	Medie	63 (37-83)	
Histologie	Endometrioid	37	80,4
	G1	9	19,5
	G2	22	47,8
	G3	6	13,1
	Non-endometrioid	9	19,6
Invazia miometrială	0	0	0
	<50%	17	37
	>50%	29	63
T	T1a	11	23,9
	T1b	20	43,5
	T2	10	21,7
	T3a	3	6,5
	T3b	2	4,3
Proceduri	HTAB	46	100
	Limfadenectomie	46	100
Limfoganglioni	Număr mediu	22,3 (10-51)	
	N+	9	19,6

Abrevieri: T = parametrul T (tumoră) din stadializarea TNM; HTAB = histerectomie totală și anexectomie bilaterală; N+ = adenopatii metastatice.

A fost analizată statistic influența prezenței parametrilor histo-patologici uterini (invazia miometrială profundă și T>T1a) și tumorali (grad de diferențiere) asupra afectării ganglionare. Prezența acestora a fost asociată semnificativ statistic cu metastazarea limfoganglionară ($p < 0.05$). (Tabel II)

Tabel II. Analiza statistică univariată a influenței factorilor de risc histo-patologici uterini și tumorali asupra invaziei ganglionare.

Factor	Nr.	N+
Invazia miometrială	<50%	17 0
	>50%	29 9
T	T1a	11 0
	>T1a	35 9
G	G1	9 1
	G2	22 3
	G3	15 5

Abrevieri: N+ = adenopatii metastatice;
T = parametrul T (tumora) din stadializarea TNM;
G = grad de diferențiere .

După standardizarea și codificarea buletinelor de analiză IRM datele au fost înregistrate în tabele de contingență și s-au calculat parametrii statistici acuratețe, sensibilitate (Sn), specificitate (Sp), valoare predictiv pozitivă (VPP) și valoare predictiv negativă (VPN) folosind ca valori de referință standard datele din buletinele histopatologice. Valorile acestor parametri sunt redate în tabelul III.

Tabel III. Analiza statistică a capacității IRM de evaluare a factorilor de prognostic negativ.

	Invazia miometrială	Invazia stromei cervicale	Metastazare ganglionară
Sensibilitate (%)	79,3	80	77,7
Specificitate (%)	58	66,6	89,2
VPP (%)	76,6	40	63,6
VPN (%)	62,5	92,3	94,3
Acuratețe (%)	71,7	69,5	86,9

DISCUȚII

IRM a fost studiată intens în anii '90 și majoritatea autorilor au declarat că este metoda cu cea mai mare acuratețe în stadializarea preoperatorie a cancerului endometrial. Un studiu prospectiv, multicentric, publicat în 1991 sub patronatul National Cancer Institute din SUA a investigat utilitatea IRM în evaluarea pacientelor cu cancer endometrial. Autorii decelează o acuratețe globală de 85% pentru stadializarea acestor paciente.(9) Există studii moderne care prezintă cifre și mai încurajatoare cu privire la utilitatea IRM în stadializarea cancerului endometrial. Astfel, un studiu italian din 2005 prezintă o acuratețe globală de stadializare de 95% cu o sensibilitate și specificitate de 90.6% respectiv 93.3%.(10) Selman și colab. confirmă în 2008 printr-o metaanaliză a tuturor dovezilor existente în literatură că IRM este metoda cu cea mai înaltă acuratețe în stadializarea cancerului endometrial atât în ceea ce privește invazia miometrială sau cervicală cât și referitor la statusul ganglionilor limfatici cu o sensibilitate medie de 72% și o specificitate medie de 97%. Autorii recomandă însă precauție în interpretarea acestor rezultate având în vedere numărul mare și heterogenitatea studiilor din literatură precum și intervalul de confidență larg folosit în studiul statistic.(11)

În studiul de față valorile parametrilor statistici sunt ușor scăzute dar se încadrează în intervalele raportate în literatură cu o Sensibilitate medie de 79,1% și o Specificitate medie de 74,4%. De remarcat VPN crescute pentru invazia stromei cervicale și pentru afectarea ganglionară respectiv 92,3% și 94,3%, cu doar două rezultate fals-negative pentru fiecare dintre acești factori. Pentru invazia miometrială profundă comparativ cu cea superficială, altfel spus discriminarea T1a – T1b, s-a efectuat prin IRM cu o acuratețe de 71,7%, metoda generând 6 rezultate fals-negative și 7 rezultate fals- pozitive. Acestea pot fi explicate prin prezența unor tumori mari polipoide intracavitar, fibroame uterine, adenomioză profundă sau alte patologii coexistente la nivel uterin. Atât pentru invazia miometrială cât și pentru invazia stromei cervicale, dilatarea și chiuretajul intracavitar și endocervical sunt factori

importanți de modificare a anatomiei locale și implicit generatori de rezultate imagistice distorsionate. Cu o acuratețe de 86,9% pentru depistarea metastazelor ganglionare, studiul nostru sugerează utilitatea IRM în aprecierea directă a statusului ganglionar și o implicare mai modestă în descrierea factorilor de prognostic negativ de la nivel uterin (acuratețe de 71,7% și 69,5% pentru invazia miometrială respectiv invazia stromei cervicale). Aceste cifre se datorează în opinia autorilor unei variabilități crescute a practicilor legate de examinarea IRM. Această heterogenitate a datelor precum și caracterul retrospectiv reprezintă limitările acestui studiu.

Practicile chirurgicale în cancerul endometrial prezintă variabilitate mare de aceea IRM poate fi folosită pentru adaptarea tehnicii chirurgicale. Cazurile G1, G2 în care prin IRM se confirmă stadiul Ia pot fi scutite de limfadenectomie și morbiditățile succesive acesteia, invazia cervicală poate ghida chirurgia către o histerectomie largită de tip Wertheim, pe când în cazurile la care se planifică o limfadenectomie selectivă, IRM poate ghida chirurgia către situsurile ganglionare suspecte limitând morbiditățile unei chirurgii extensive.(12) Studiul nostru confirmă aceste enunțuri, astfel dintre cazurile T1a niciunul nu a prezentat metastazare ganglionară și dintre tumorile G1 într-un singur caz s-au decelat adenopatii pozitive, cazul respectiv fiind însă un caz avansat local, parametrial profund – T3b. De asemenea apreciem că omogenitatea lotului de paciente din punct de vedere al practicilor chirurgicale, cu referire în special la efectuarea limfadenectomiei, reprezintă punctul forte al acestui studiu.

CONCLUZII

Rezultatele acestui studiu sunt concordante cu cele din literatură și demonstrează utilitatea IRM în bilanțul preoperator al pacientelor cu carcinom endometrial care însă deocamdată nu poate înlocui stadializarea chirurgicală complexă incluzând limfadenectomia – „gold-standard” la momentul actual. Pentru viitor se preconizează o creștere a

valorii metodei prin îmbunătățirea tehnicilor de examinare dar și prin standardizarea parametrilor de urmărit și a metodelor de raportare a rezultatelor. Sunt necesare studii prospective care să analizeze atât acuratețea IRM în stadializarea cancerului endometrial cât și impactul acestei examinări asupra managementului terapeutic chirurgical și oncologic al acestor paciente.

REFERINȚE

- 1.Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30
- 2.Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W.W., Comber H., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374-403.
- 3.FIGO. Corpus cancer staging. Int J Gynaecol Obstet. 1989;28:2.
- 4.Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 105(2): 103-4.
- 5.R. Seracchioli, S. Solfrini, M.Mabrouk, C. Facchini, N. Di Donato, L.Manuzzi et al. Controversies in surgical staging of endometrial cancer. Obstet Gynecol Int. 2010;2010:181963.
- 6.P. J. Frederick and J. M. Straughn Jr.. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. Cancer Control. 2009; 16(1): 23-9
- 7.The Writing Committee on Behalf of the ASTEC Study Group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. The Lancet. 2009; 373 (9658): 125-136.
- 8.Panici B.P., Basile S., Maneschi F., Lissoni A., Signorelli M., Scambia G. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(23):1707-16.
- 9.Hricak H., Rubinstein L.V., Gherman G.M., Karstaedt N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. Radiology. 1991;179(3):829-32.
- 10.Nasi F., Fiocchi F., Pecchi A., Rivasi F., Torricelli P. MRI evaluation of myometrial invasion by endometrial carcinoma. Comparison between fast-spin-echo T2w and coronal-FMPSPGR Gadolinium-Dota-enhanced sequences. Radiol Med. 2005;110(3):199-210.
- 11.Selman T.J., Mann C.H., Zamora J., Khan K.S. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. BMC Womens Health. 2008;8:8
- 12.Spencer J.A., Messiou C., Swift S.E. MR staging of endometrial cancer: needed or wanted? Cancer Imaging. 2008 Jan 23;8:1-5.

VARIAȚIA GENETICĂ T344C-CYP11B2 – FACTOR DE RISC ÎN PREECLAMPSIE

Lucia Maria Procopciuc*, Gabriela Caracostea**, Georgiana Nemeti***, Cerasela Goidescu****, Cătană Cristina*, F.Stamatian****

* UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina Biochimie Medicală

** Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj Napoca

*** UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina Obstetrică și Ginecologie

****UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina Medicină internă, cardiologie și Gastroenterologie

Rezumat

Introducere: Genele care codifică componentele SRAA sunt gene candidate în preeclampsie datorită faptului că intervin în remodelarea arterelor spirale în timpul sarcinii

Obiective: 1. analiza distribuției mutației T344C-CYP11B2 în două loturi de gravide preeclamptice și gravide cu sarcini normale 2. analiza comparativă a genotipurilor în funcție de gradul de severitate al preeclampsiei și stabilirea rolului modulator al acestei variații genetice asupra prognosticului obstetrical.

Material și metodă: 105 paciente cu diferite forme de preeclampsie și 109 gravide cu sarcini normale au fost genotipate pentru variația genetică T344C-CYP11B2 utilizând metoda PCR-RFLP

Rezultate: Riscul de apariție al preeclampsiei a fost de 2.35 ($p=0.001$) în prezența variației genetice T344C-CYP11B2. Riscul a fost de 1.66 ($p=0.079$) și respectiv 2.7 ($p=0.034$) în asociere cu genotipul heterozigot și respectiv homozigot. Riscul de apariție al HTAIS în prezența genotipului homozigot a fost de 2.27 ($p=NS$) și a crescut la 2.53 ($p=0.0026$) și respectiv 3.5 ($p=0.018$) în cazul preeclampsiei forma medie și respectiv severă. Gravidele preeclamptice purtătoare a cel puțin unei alele T344-CYP11B2 au născut la o vârstă gestațională mai mică, nou născuți cu greutate mai mică comparativ cu gravidele preeclamptice negative pentru T344C-CYP11B2.

Concluzii: Studiul sugerează influența genotipurilor T344C-CYP11B2 asupra severității preeclampsiei și prognosticului obstetrical, în special în cazul preeclampsiei forma severă.

Abstract: Genetic variation T344C-CYP11B2 - risk factor in preeclampsia

Introduction : Genes encoding components of the RAAS are candidate genes involved in preeclampsia because of the spiral artery remodeling during pregnancy

Objectives: 1. T344C-CYP11B2 mutation distribution analysis in two groups of pregnant preeclamptic and normal pregnancy 2. comparative analysis of genotypes based on the severity of preeclampsia and establish the role of this genetic variation modulator on obstetrical outcome .

Methods: 105 patients with various forms of preeclampsia and 109 normal pregnancy were genotyped for T344C - CYP11B2 genetic variation using PCR -RFLP

Results : The risk of preeclampsia was 2.35 ($p = 0.001$) in the presence of genetic variation T344C - CYP11B2. The risk was 1.66 ($p = 0.079$) and 2.7 ($p = 0.034$) in combination with that homozygous and heterozygous genotype. The risk of HTAIS in the presence of homozygous genotype was 2.27 ($p = NS$) and increased to 2.53 ($p = 0.0026$) and 3.5 ($p = 0.018$) for the mild and severe forms of preeclampsia. Preeclamptic pregnant women carrying at least one allele T344 - CYP11B2 gave birth at a smaller gestational age, newborns weighing less than preeclamptic pregnant women negative for T344C - CYP11B2.

Conclusions: The study suggests T344C - CYP11B2 genotypes influence the severity of preeclampsia and obstetric outcome, especially in the case of severe form of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, T344C-CYP11B2, PCR-RFLP, obstetrical prognosis

INTRODUCERE

Preeclampsia (PE) este o afecțiune obstetricală complexă cu o frecvență de 5-10% care apare în a doua jumătate a sarcinii, de cauze incomplet elucidate. Este cauza majoră de mortalitate maternă și perinatală, 8-36% din decesele din timpul sarcinii sau decesul perinatal se datorează preeclampsiei (1,2,3). Importanța acestei patologii obstetricale rezidă și din faptul că anual se înregistrează peste 8 milioane de noi cazuri (4). Este recunoscută clinic prin hipertensiune arterială, proteinurie (albuminurie) și/sau edem. Severitatea preeclampsiei merge de la formele ușoare, hipertensiunea indusă de sarcină (HTAIS- caracterizată de valori tensionale TAS/TAD >140/90mmHg), la forme medii (preeclampsia medie- caracterizată de valori tensionale TAS/TAD > 140/90mmHg și proteinurie $e > 300$ mg/L/24 h) și respectiv forme severe (preeclampsia severă- cu valori TAS/TAD >160/100 mmHg și proteinurie > 500 mg/L/24 h și eclampsia) (1, 5). În cazul preeclampsiei severe pacientele asociază dureri de cap, dureri abdominale sau teste de sânge modificate, nivele modificate ale enzimelor serice sau trombocitopenie. Mai mult preeclampsia este o afecțiune multisistemică, care poate afecta creierul, plămânii, rinichii, ficatul. De asemenea, dezvoltarea fătului poate fi compromisă, preeclampsia având un efect pe termen lung atât asupra sănătății materne cât și fetale (6,7,8).

În sens clasic, preeclampsia nu reprezintă în sine o boală genetică, dar ca alte afecțiuni multifactoriale ea are o componentă genetică, atât maternă cât și fetală. Predispoziția genetică în patologia obstetricală poate fi explicată prin apariția unui efect cumulativ ca urmare a interacțiunii unor polimorfisme genetice cu factorii de risc externi cum ar fi vârsta sau suprapondera. Se cunosc peste 70 gene posibil candidate în preeclampsie cum ar fi genele care au rol în controlul presiunii arteriale (genele sistemului renină- angiotensină- aldosteron-SRAA), cele asociate trombofiliei genetice, stresului oxidativ, dislipidemieii sau disfuncțiilor endoteliale (9,10).

Deoarece creșterea tensiunii arteriale

sistolice (TAS) și/sau a tensiunii arteriale diastolice (TAD) reprezintă una din cauzele preeclampsiei, SRAA prin componentele sale, angiotensinogenul (AGT), enzima de conversie a angiotensinei I (ECA), receptorii de tip 1 și 2 ai angiotensinei II (AGTR1 și AGTR2), renina are rol în reglarea presiunii sanguine. Ca urmare a activării celor doi receptori sub acțiunea aldosteron sintazei (CYP11B2) are loc eliberarea de aldosteron, care determină vasoconstricție. Genele care codifică componentele SRAA au un rol central în reglarea presiunii sanguine și pot fi gene candidate în etiologia preeclampsiei datorită faptului că intervin în remodelarea arterelor spirale în timpul sarcinii (gena AGT), unele dintre ele fiind exprimate de placentă (ECA, AGTR1) (Valdes *et al.* 2006, Neves *et al.* 2007) (11,12). Există studii care au confirmat implicarea genelor SRAA în preeclampsie, cum ar fi genele care codifică angiotensinogenul (AGT), enzima de conversie a angiotensinei I (ECA), receptorul de tip 1 al angiotensinei II (AGTR1), receptorul de tip 2 al angiotensinei II (AGTR2), intens studiate în relație cu riscul de apariție al preeclampsiei, inclusiv de echipa noastră (1,13,14).

Pornind de la premiza că nu toate pacientele cu preeclampsie au aceleași gene susceptibile, nu toate prezintă același răspuns la tratamentul specific, genotipul pacientelor putând contribui la diferențierea acestora probabil ca efect al modificării diferitelor alele, *scopul* acestui studiu a fost: 1. analiza distribuției mutației T344C-CYP11B2 comparativ în două loturi de gravide preeclamptice și gravide cu sarcini normale; 2. analiza comparativă a genotipurilor în funcție de gradul de severitate al preeclampsiei și stabilirea rolului modulator al acestei variații genetice asupra prognosticului obstetrical.

MATERIAL ȘI METODĂ

Seleția grupurilor de studiu

Pacientele incluse în studiu au fost selectate dintre gravidele internate în Clinica Ginecologie I Cluj-Napoca, în funcție de vârsta gestațională și severitatea patologiei. Studiul velocimetriei Doppler

pe artera uterină s-a realizat în două etape. O primă etapă a cuprins pacientele cu debutul preeclampsiei după 20 de săptămâni de gestație. Acest subgrup a fost considerat ca și lot cu risc obstetrical crescut iar studiul arterial s-a realizat inițial între 22 și 24 de săptămâni și ulterior săptămânal. Dezvoltarea formelor medii de preeclampsie sau prezența izolată a valorilor tensionale crescute numai în ultimul trimestru de sarcină pot afecta în egală măsură prognosticul materno-fetal. Această condiție etiopatogenetică a constituit o indicație pentru a doua etapă de evaluare velocimetrică la 32 de săptămâni de gestație. Astfel, au fost incluse în studiu pe de o parte pacientele la care preeclampsia a fost diagnosticată înainte de 32 de săptămâni de gestație. Pe de altă parte, am considerat justificată includerea în studiu și a pacientelor cu valori tensionale ridicate și creșterea rezistivității în teritoriul uterin, modificări dezvoltate după 33 de săptămâni de gestație.

Lotul pacientelor a inclus 105 paciente cu diferite forme de preeclampsie care au respectat criteriile de eligibilitate (gravide cu vârsta gestațională > 20 săptămâni, având valori tensionale >140/90 mmHg, sau creșteri ale valorilor tensiunii arteriale sistolice >30 mmHg și/sau a tensiunii arteriale diastolice >15 mmHg față de valorile existente înainte de 20 săptămâni de gestație și proteinurie > 300mg/ l/ 24 h). Lotul de control a fost format din 109 gravide nehipertensive, cu cel puțin o sarcină normală, aflându-se în trimestrul al treilea al sarcinii în curs. Pentru toate gravidele incluse în studiu s-a notat vârsta, valorile tensionale, IMC (indexul de masă corporală), consumul de toxice, complicațiile materne și fetale, prognosticul obstetrical (vârsta gestațională la naștere, greutatea nou născutului), morbiditatea perinatală și neonatală. Tabelul 1 cuprinde caracteristicile demografice, parametrii ante și postpartum ale celor două loturi de studiu.

Pacientele au primit explicații cu privire la desfășurarea studiului și au completat formularul de consimțământ. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a universității.

Metodă

Pentru analiza variației genetice *T344C-CYP11B2* s-a urmat un protocol de cercetare după metoda descrisă de *Tang et al* cu modificările specifice laboratorului nostru (15). S-au recoltat probe de sânge pe EDTA din care s-a izolat ADN genomic utilizând un kit de extracție ZymoResearch. Fragmentul de interes a fost amplificat utilizând metoda PCR (polymerase chain reaction), ampliconul fiind generat prin amplificare într-un iCycler și utilizând primerii specifici (primer sens 5'-CAGGAGGAGACCCCATGTGAC-3', primer antisens 5'-CCTCCACCCTGTTCAGCC-3'). Amestecul de reacție a inclus de asemenea 20ng ADN, 2.0mM MgCl₂, 200μM dNTP, 0.2μM primeri, 0.625U Taq polimerază. Programul de amplificare a cuprins o etapă de denaturare a duplexului de ADN la 95°C timp de 30 secunde, urmată de 35 cicluri de amplificare a câte 20 secunde la 94°C, 30 secunde la 59°C și 30 secunde la 72°C. Ampliconul obținut a fost supus digestiei enzimatice- metoda RFLP (restriction fragment length polymorphism) utilizând 2U enzimă de restricție *HaeIII* (Fermentas) pentru 5μl produs amplificat. Probele au fost incubate timp de 3 ore la 37°C. Pentru verificarea specificității amplificării și digestiei enzimatice s-a efectuat electroforeza fragmentelor obținute în gel de agaroză 3% colorat cu bromură de etidium BET 10mg/ml.

Analiza statistică: Caracteristicile fizice (vârstă, valori tensionale, IMC, vârsta gestațională la naștere, greutatea nou născutului) ale gravidelor incluse în studiu au fost exprimate ca medie ± DS. Comparația între loturile de studiu s-a făcut utilizând testul *t-Student*. Riscul de apariție al preeclampsiei a fost exprimat ca odds ratio (OR), utilizându-se testul Fisher și calculându-se de asemenea intervalul de confidență. Valori ale lui p mai mici de 0.05 au fost considerate ca fiind semnificative din punct de vedere statistic.

REZULTATE

Rezultatele studiului nostru care a inclus 105 gravide cu preeclampsie și 109 gravide cu sarcini normale, nu a arătat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta pacientelor. Apar însă diferențe în

Tabel 1. Caracteristicile demografice, parametrii antepartum și postpartum ale celor două loturi de studiu: gravide cu preeclampsie, gravide cu sarcini normale

	Preeclampsie (N=105)	HTAIS (N=29)	PE medie (N=54)	PE severă (N=22)	SN (N=109)
TAS, mmHg	156.65 ± 15.99	143.05 ± 7.86	153.68 ± 7.59	176.88 ± 14.01	126.11 ± 4.65
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
TAD, mmHg	101.4 ± 9.6	95 ± 6.44	100.7 ± 6.16	109.84 ± 11.32	75.46 ± 4.74
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Vârsta (ani)	29.07 ± 5.04	29.67 ± 4.67	28.25 ± 4.42	29.88 ± 6.28	28.41 ± 4.67
IMC, Kg/m ²	23.96 ± 5.51	24.11 ± 5.49	24.47 ± 6.06	22.89 ± 4/51	22.03 ± 2.8
p	<0.001	0.002	0.002	0.05	NS
Vârsta gestațională la naștere,	34.72 ± 4.28	34.94 ± 4.33	34.72 ± 4.55	34.47 ± 3.84	38.79 ± 1.61
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Paritate					
Primipare, nr (%)	83 (79.04%)	23 (79.31%)	44 (81.48%)	16 (72.72%)	65 (59.63%)
Multipare, nr (%)	22 (20.95%)	6 (20.69%)	10 (18.52%)	6 (27.27%)	44 (40.37%)
Consumul de toxice					
Fumat, nr (%)					
p	13 (10.4%)	3 (10.34%)	7 (12.96%)	3 (13.64%)	6 (5.5%)
CO, nr (%)	NS	NS	0.05		
p	20 (16%)	7 (24.14%)	10 (18.52%)	3 (13.64%)	12 (11%)
	NS	0.08	0.09	NS	
Greutatea la naștere, medie ± DS, nr (%)	2665.155 ± 987.239	2732.78 ± 956.89	2839.78 ± 812	2122.759 ± 859.11	3299.83 ± 341.386
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Complicații materne, nr (%)					
Eclampsie	1 (0.95%)	-	-	1 (4.54%)	-
HELLP	4 (3.80%)	-	-	4 (18.18%)	-
Complicații fetale, nr (%)					
ICIU	38 (36.19%)	5 (24.14%)	16 (29.63%)	17 (77.27%)	-
Deces intrauterin	4 (3.80%)	-	-	4 (18.18%)	-
Suferință fetală	22 (20.95%)	-	13 (24.07%)	9 (40.9%)	-

HTAIS- hipertensiune indusă de sarcină; PE- preeclampsie; SN- sarcini normale; TAS- tensiune arterială sistolică; TAD- tensiune arterială diastolică; IMC- indexul masei corporale; CO- contraceptive orale; vârsta, TAS/TAD, IMC, vârsta gestațională, greutatea nou născutului sunt exprimate ca medie ± DS; ICIU- întârziere de creștere intrauterină; p< 0.05- semnificație statistică se obține pentru valori ale lui p mai mici de 0.05

Tabel 2. Distribuția genotipurilor C344T-CYP11B2 în grupurile studiate: gravide cu preeclampsie vs. gravide cu sarcini normale

Variații genetice	Genotipuri mutante	Preeclampsie (N= 105)	Control (N= 109)	OR, 95%IC	p
344T/C-CYP11B2	CC, nr (%)	25 (20%)	13 (9.92%)	2.7 [1.05-4.97]	0.034
	CT, nr (%)	46 (36.8%)	34 (25.95%)	1.66 [0.04-2.94]	0.079
	CC+CT, nr (%)	71 (56.8%)	47 (35.87%)	2.35 [1.38-4.01]	0.001

OR- odds ratio; 95%IC- 95% interval de confidență; p<0.05- semnificație statistică înseamnă p mai mic de 0.05

cea ce privește valorile tensionale, IMC, consumul de toxice, complicațiile materne și fetale, precum și în ceea ce privește prognosticul obstetrical. Gravidele preeclampsice au avut valori tensionale semnificativ crescute comparativ cu gravidele cu sarcini normale, rezultate similare obținându-se și la analiza diferențiată în funcție de severitatea preeclampsiei. De asemenea, gravidele preeclampsice au născut la o vârstă gestațională mai mică, nou născuți cu greutate mai mică comparativ cu gravidele din lotul de control.

Analiza distribuției variației genetice *T344C-CYP11B2* în cele două loturi de gravide cu preeclampsie și gravide cu sarcini normale, arată o frecvență mai mare a acesteia în lotul de gravide preeclampsice (56.8%) comparativ cu distribuția în lotul de gravide cu sarcini normale (35.87%). Riscul de apariție a preeclampsiei în asociere cu variația genetică *T344C-CYP11B2* a fost de 2.35 ($p=0.001$).

Mai mult, variația genetică *T344C-CYP11B2* a fost identificată cu frecvență mai mare în lotul de gravide preeclampsice comparativ cu lotul de gravide cu sarcini normale atât în formă heterozigotă (36.8% vs. 25.95%) cât și homozigotă (20% vs. 9.92%). Riscul de apariție a preeclampsiei în cazul prezenței genotipului heterozigot a fost de 1.66 ($p=0.079$) și a crescut la 2.7 ($p=0.034$) în cazul prezenței genotipului homozigot (tabel 2).

Din punctul de vedere a severității preeclampsiei, atât gravidele cu HTAIS, cât și cele cu preeclampsie medie și severă au prezentat o frecvență

mai mare a genotipurilor heterozigote și homozigote comparativ cu grupul de control. Riscul de apariție al HTAIS în prezența genotipului homozigot a fost de 2.27 ($p=NS$) și a crescut la 2.53 ($p=0.0026$) și respectiv 3.5 ($p=0.018$) în cazul preeclampsiei forma medie și respectiv severă (tabel 3).

Influența genotipurilor *T344C-CYP11B2* asupra caracteristicilor demografice și prognosticului obstetrical al gravidelor preeclampsice este prezentată în tabelul 4.

DISCUȚII

Deoarece, SRAA este unul dintre mediatorii procesului de remodelare a arterelor spiralate în timpul sarcinii, placenta reprezentând situsul major de conversie al angiotensinei I în angiotensină II, sugerează posibila implicare a genelor mutante care codifică componentele SRAA în patogeneza preeclampsiei. De asemenea, această observație este susținută și de faptul că decidua este sursa majoră de renină și angiotensinogen în uterul uman (16).

Prezentul studiu vine ca o continuare a cercetărilor echipei noastre cu privire la rolul SRAA în preeclampsie. Studiul realizat de Procopciuc et al (2010), sugerează implicarea mutațiilor localizate în gena care codifică angiotensinogenul (*M235T*, *T174M*), enzima de conversie a angiotensinei II (*I/D-ACE*, *A2350C*), receptorul de tip I al angiotensinei II (*A1166C*), receptorul de tip II al angiotensinei II (*C3123A*), reninei (*83A/G*) în dezvoltarea preeclampsiei (17).

Tabel 3. Mutațiile SRAA și severitatea preeclampsiei

Variații genetice	HTAIS (N = 29)	PE forma medie (N = 54)	PE forma severă (N = 22)	Gravide cu sarcini normale (N = 109)
<i>T344C-CYP11B2</i> OR, 95%IC p	22 (75.86%) 4.15 [1.51-11.75] 0.003	33 (61.11%) 2.07 [1.01-4.26] 0.045	16 (72.73%) 3.52 [1.17-10.99] 0.018	47 (43.11%)
<i>CC344-CYP11B2</i> OR, 95%IC p	9 (31.03%) 2.27 [0.81-6.36] NS	18 (33.33%) 2.53 [1.11-5.78] 0.026	9 (40.9%) 3.5 [1.17-10.49] 0.018	18 (16.51%)
<i>CT344-CYP11B2</i> OR, 95%IC p	13 (44.82%) 2.24 [0.87-5.67] NS	15 (27.78%) 1.06 [0.48-2.34] NS	7 (31.81%) 1.28 [0.42-3.82] NS	29 (26.6%)
<i>C344-CYP11B2</i> OR, 95%IC p	31 (0.53) 2.7 [1.44-5.1] 0.003	51 (0.47) 2.11 [1.27-3.49] 0.003	25 (0.56) 3.1 [1.52-6.34] 0.001	65 (0.3)

HTAIS- hipertensiune indusă de sarcină; PE- preeclampsie; OR- odds ratio; 95%IC- 95% interval de confidență; $p < 0.05$ înseamnă semnificație statistică

Tabel 4. Analiza caracteristicilor gravidelor cu preeclampsie în funcție de prezența a cel puțin unei alele mutante pentru 344T/C-CYP11B2

Caracteristici	T344C- CYP11B2	
	Negative (N = 40)	Pozitive (N =65)
Vârsta, ani medie ± DS	28.23±3.4	28.4±2.3
TAS, mmHg medie ± DS	154.23±13.2	153.34±15.6
TAD, mmHg medie ± DS	100.2±9.3	101.45±8.1
IMC, Kg/m ² medie ± DS	25.46±4.3	24.6±9.5
Vârsta gestației la naștere, săptămâni medie ± DS	37.45 ± 3.38	34.75 ± 4.4 p = 0.03
Greutate nou născut, grame medie ± DS	3109±699.179	2601.413±913.330 p = 0.04
Scor Apgar la 5 minute medie ± DS	8.7±1.6	8.02±1.43

TAS- tensiune arterială sistolică; TAD- tensiune arterială diastolică; IMC- indexul masei corporale; negative-homozigote pentru alele T344-CYP11B2; pozitive- purtătoare a cel puțin unei alele C344-CYP11B2; p mai mic de 0.05 înseamnă semnificație statistică;

Deficitul de aldosteron sintază este asociat cu reducerea perfuzării placentei, ischemie și creșterea presiunii sanguine (Roberts *et al.* 2003, Sibai *et al.* 2005) (18, 19). Studiul realizat de Shojaati *et al.* (2004) arată că gravidele preeclampsice prezintă un nivel plasmatic scăzut al aldosteron sintazei (20). Alterarea activității CYP11B2 poate fi în parte cauzată de variații genetice localizate în gena care codifică aldosteron sintaza, cum ar fi mutația punctiformă T344C (Portrat-Doyen *et al.* 1998), frecvent identificată în cazul hipertensivilor comparativ cu normotensivii (21). De asemenea, a fost asociată cu apariția vasoconstricției și implicat a hipertensiunii arteriale (Nicod *et al.* 2003, Escher *et al.* 2009) (22,23).

S-au obținut rezultate controversate cu privire la riscul de dezvoltare preeclampsia în cazul gravidelor purtătoare a variației genetice T344C-CYP11B2. Astfel Wacker *et al.* 1995 arată că mutația T344C-CYP11B2 este asociată cu un risc crescut de apariție a preeclampsiei, rezultat care nu este confirmat de alți autori Mulatero *et al.* (2000), Percin *et al.* (2006), Remírez-Salazar *et al.* (2011) și Yang *et al.* (2013) (24- 28).

Prezentul studiu a realizat o comparație a distribuției genotipurilor pentru variația genetică T344C-CYP11B2 în două loturi de gravide

diagnosticate cu diferite tipuri de preeclampsie și respectiv un lot de gravide cu sarcini normale. Studiul confirmă frecvența crescută atât a genotipului heterozigot cât și al celui homozigot în lotul de gravide preeclampsice, comparativ cu distribuția acestor genotipuri în lotul de control și confirmă riscul crescut de a dezvolta preeclampsia în asociere cu genotipurile menționate. Analiza diferențiată în funcție de gradul de severitate a preeclampsiei, arată riscul crescut pentru HTAIS în asociere cu genotipul heterozigot sau homozigot dar fără semnificație statistică. Prezența însă a cel puțin unei alele T344-CYP11B2 crește însă semnificativ riscul de apariție a HTAIS. Genotipul heterozigot pentru T344C-CYP11B2 nu reprezintă un factor de risc pentru apariția preeclampsiei medii, dar riscul crește semnificativ în asociere cu prezența genotipului homozigot. Rezultatele sunt mult mai evidente în cazul preeclampsiei forma severă.

Studiul nostru sugerează de asemenea influența diferitelor genotipuri CYP11B2 asupra valorilor tensionale în grupul de gravide cu preeclampsie, acestea fiind semnificativ crescute în cazul gravidelor purtătoare a cel puțin unei alele T344-CYP11B2 comparativ cu gravidele negative pentru variația genetică studiată. De asemenea, rezultate semnificative statistic au fost obținute și în

ceea ce privește influența diferitelor genotipuri *T344C-CYP11B2* asupra prognosticului obstetrical. Gravidele preeclampsice purtătoare a cel puțin unei alele *T344-CYP11B2* au născut la o vârstă gestațională mai mică nou născuți cu greutate mai mică comparativ cu gravidele preeclampsice negative pentru *T344C-CYP11B2*.

În concluzie, studiul sugerează rolul posibil al variației genetice *T344C-CYP11B2* în preeclampsie și influența genotipurilor mutante asupra severității preeclampsiei și prognosticului obstetrical, în special în cazul preeclampsiei forma severă.

REFERINȚE

- Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(4-4): 405-417.
- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308:1592-1594.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365:785-799.
- Villar K, Say L, Gulmezoglu AM, et al. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2,000 years. In: Critchley H, MacLean AB, Poston L, Walker JJ, editors. *Preeclampsia.* London: RCOG Press; 2003. pp. 189-207.
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20:IX-XIV.
- Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke.* 2009;40(4):1176-1180.
- Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):158-165.
- Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):166-172.
- Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 2008;36(1):38-58.
- Paula Juliet Williams and Linda Morgan. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012; 5: 37-51.
- Váldez G, Neves LAA, Anton L, Corthorn J, Chacon C, Germain AM, Merrill DC, Ferrario CM, Sarao R, Penninger J et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2006; 27:200-207.
- Neves LAA, Stovall K, Joyner J, Valdes G, Gallagher PE, Ferrario CM, Merrill DC & Brosnihan KB. ACE2 and Ang-(1-7) in the uterus during early and late gestation. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2007;294 R151-R161.
- Shah NC, Pringle S, Struthers A. Aldosterone blockade over and above ACE-inhibitors in patients with coronary artery disease but without heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(1):20-30.
- Medica I, Kastrin A, Peterlin B. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131:115-126.
- Tang W, Wu H, Zhou X, Cheng B, Dong Y, He L, et al. Association of the C-344T polymorphism of CYP11B2 gene with essential hypertension in Han and Yi minorities of China. *Chimica Acta.* 2006; 364:222-225.
- Fatini C, Gensini F, Battaglini B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype, angiotensin type I receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal loss susceptibility. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000;11:1-6.
- Procopciuc L, Garacostea G, Zaharie G, Puscas M, Iordache G, Popa M, et al. Maternal/newborn genotype contribution of the rennin-angiotensin system (Met235Thr, Thr74Met, I/D-ACE, A2350G-ACE, A1155C-AT1R, 83A/G-REN) to the risk of preeclampsia: a Romanian study. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2001; 12:539-548.
- Roberts JM, Pearson G, Cutler J & Lindheimer M. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 2011; 41: 437-445.
- Sibai B, Dekker G & Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005; 365:785-799.
- Shojaati K, Causevic M, Kadereit B, Dick B, Imobersteg J, Schneider H, et al. Evidence for compromised aldosterone synthase enzyme activity in preeclampsia. *Kidney International.* 2004; 66:2322-2328.
- Portrat-Doyen S, Toumniaire J, Richard O, Mulatero P, Aupetit-Faisant B, Curnow KM, et al. Isolated aldosterone synthase deficiency caused by simultaneous E198D and V386A mutations in the CYP11B2 gene. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1998; 83: 4156-4161.
- Nicod J, Bruhin D, Auer L, Vogt B, Frey FJ & Ferrari P. A biallelic gene polymorphism of CYP11B2 predicts increased aldosterone to rennin ratio in selected hypertensive patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003; 88: 2495-2500.
- Escher G, Cristiano M, Causevic M, Baumann M, Frey FJ, Surbek D & Mohaupt MG. High aldosterone-to-rennin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome. *Nephrology, Dialysis, Transplantation.* 2009; 24: 1870-1875.
- Wacker J, Piel P, Lewicka S, Haack D, Vecsei P & Bastert G. Increased aldosterone-18-glucuronide/tetrahydroaldosterone ratio in pregnancy. *Endocrine Research.* 1995; 21:197-202.
- Mulatero P, Schiavone D, Fallo F, Rabbia F, Pilon C, Chiandussi L, et al. CYP11B2 gene polymorphisms in idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension.* 2002; 35: 694-698.
- Percin FE, Cetin M, Pinarbasi E, Akgun E, Gurlek F & Cetin A. Lack of association between the CYP11B2 gene polymorphism and preeclampsia, eclampsia, and the HELLP syndrome in Turkish women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* 2006; 127:213-217.
- Ramírez-Salazar M, Romero-Gutiérrez G, Zaina S, Malacara JM, Kornhauser C & Pérez-Luque E. Relationship of aldosterone synthase gene (C-344T) and mineralocorticoid receptor (S810L) polymorphisms with gestational hypertension. *Journal of Human Hypertension.* 2011; 25:320-326.
- Yang J, Shang J, Zhang S, Li H, Liu H. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA. *J Mol Endocrinol.* 2013; 50: R53-R66.

CLINICAL CONSIDERATIONS AND ULTRASOUND EXAMINATION AT PREMATURE INFANTS WITH GESTATIONAL AGE LESS THAN 32 WEEKS.

Silvia Maria Stoicescu*^{1,2,3}, Oana Maria Damian*, Daniela Ciobanu*, Sanziana Paicu*, Olesea Ianisevskaia*

*Institute for Mother and Child "Prof.Dr.Alfred Rusescu", Bucharest, Department Neonatology

**University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest

Rezumat

Scop : Identificarea riscului de IVH/PVL prin ecografie prenatală/postnatală pentru noul-născuții prematuri la mai puțin de 32 săptămâni .

Material și metodă : am efectuat o analiză retrospectivă a foliilor de observație pentru toți prematurii născuți la mai puțin de 32 săptămâni , cu diagnostic ecografic de hemoragie intraventriculară/leucomalacie periventriculară internați în Departamentul de Neonatologie " Polizu ", între 1 Ianuarie- 31 Decembrie 2011 .

SPSS versiunea 13.00 (SPSS Inc) a fost utilizat pentru analiza datelor. Am efectuat o analiza descriptivă a mortalității, al indecelui de pulsilitate pe arterele uterine și pe artera cerebrală medie la copiii prematuri . O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic .

Rezultate : Din totalul de 88 de nou-născuți prematur , VG medie de 27,9 (+/-2.4 SD) săptămâni și greutate la naștere 1050g (+/- 336,19 SD), cu Doppler patologic antenatal, 68,1 % (60 de nou-născuți prematur) au prezentat hemoragie intraventriculară ($p < 0,05$) . Factorii de risc pozitivi și negativi (cu semnificație statistică), pentru hemoragie intraventriculară de grad III-IV sunt enumerați într-o ordine descrescătoare : vârsta gestațională (pozitiv), surfactant (negativ) , secțiunea cezariană (negativ , Apgar (negativ), transport neonatal (negativ), hipertensiunea indusă de sarcină (negativ) . Gradele III -IV de hemoragie intraventriculară au fost asociate cu creșterea mortalității.

Concluzie: efectuarea ecografiei Doppler prenatal pentru monitorizarea arterei ombilicale și/sau arterei cerebrale medii la făt, poate prezice hemoragie intraventriculară de gradul III -IV pentru copii prematuri născuți la mai puțin de 32 săptămâni .

Abstract

Aim: The identification of the risk for IVH/PVL by ultrasound antenatal/postnatal examination for premature infants less than 32 weeks.

Material and methods: we conducted a retrospective analysis of charts for all prematures less than 32 weeks with ultrasound diagnosis of intraventricular hemorrhage/periventricular leucomalacia admitted in Department of Neonatology "Polizu", 1st January -31st December 2011.

SPSS version 13.00 (SPSS Inc.) was used for data analysis. We performed a descriptive analysis of mortality, the uterine arteries and middle cerebral artery pulsatility index at premature infants. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: Of a total 88 premature infants , mean GA of 27,9 (+/-2.4 SD) weeks and birth weights 1050g (+/- 336,19 SD), antenatal ultrasound Doppler pathologic, 68,1%(60 premature infants) t presented intraventricular hemorrhage($p<0.05$). The risk positive and negative factors (statistically significant) intraventricular hemorrhage grade III-IV are listed in a descending order: gestational age (positive) , surfactant (negative), cesarean section (negative), Apgar (negative), neonatal transport (negative), hypertension pregnancy (negative). Intraventricular hemorrhage grade III-IV were associated with increase mortality.

Conclusion: The performing antenatal ultrasound Doppler for monitoring the umbilical artery and/or cerebral arteries at fetus can predict intraventricular hemorrhage grade III-IV for premature infants less than 32 weeks.

Key words: intraventricular /periventricular hemorrhage, leucomalacia periventriculara, uterine arteries, middle cerebral artery, gestational age, neonatal mortality.

CORRESPONDENȚĂ: Oana Maria Damian, Institute for Mother and Child "Prof.Dr.Alfred Rusescu"

CUVINTE CHEIE: hemoragie intra/periventriculară, leucomalacie periventriculară, artera uterină, artera cerebrală medie, vârstă gestațională, mortalitate neonatală.

INTRODUCTION:

Cerebral ultrasound is the most widely used neuroimaging procedure in neonatology [3]. It is very useful in detecting intraventricular haemorrhage, ischemic changes (periventricular leucomalacia) at high risk newborns during pregnancy and postnatal period. Intraventricular hemorrhage and leucomalacia periventricular are important causes of brain injury, for neurological and motor development in premature infants.[3,4]

Efforts to reduce the incidence and/or severity of intraventricular hemorrhage and periventricular leucomalacia have, in general, not been highly successful.[5]

OBJECTIVES

The identification of the risk for IVH /PVL by ultrasound antenatal /postnatal examination for premature infants less than 32 weeks.

Identifying the risk factors and underlying mechanisms for intraventricular hemorrhage and periventricular hemorrhage has the potential to allow the development of effective strategies for prevention of many neurodevelopment problems of premature infants.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a retrospective analysis of charts for all premature infants delivered before 32 weeks (and their mothers) with ultrasound diagnosis of intraventricular hemorrhage and periventricular leucomalacia .

Of a total of 384 premature infants admitted in “ Polizu “ Maternity , 88 premature less than 32 weeks gestational age presented ultrasound images type intraventricular hemorrhage and periventricular leucomalacia by different grades. The cranial ultrasound images were obtained with transducer 5Hz. [1]

All the clinical and paraclinic results of the premature infants with neurologic injuries were monitored and diagnosed with cranial ultrasound. Were register antenatal flow umbilical artery and

MCA flow. Postnatal establish the diagnosis ultrasound intraventricular hemorrhage and periventricular hemorrhage.

In the figure 1: (A) it represents insonation of the umbilical artery Doppler, image (B) represents the site of insonation of the umbilical artery Doppler, progressive waveform patterns with advancing severity, image represents normal umbilical artery waveform (C), were increased impedance to flow (D), absent end diastolic flow, reversed end-diastolic flow(E).[1,2,12,13]

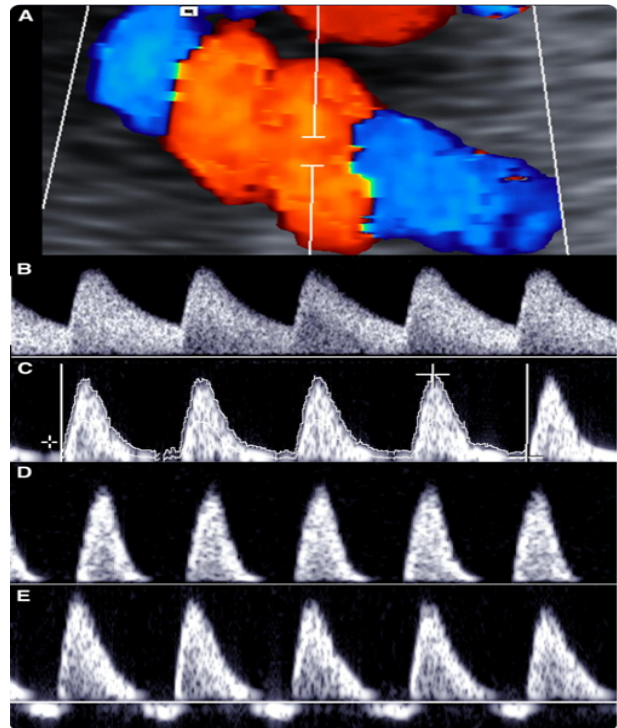


Figure 1

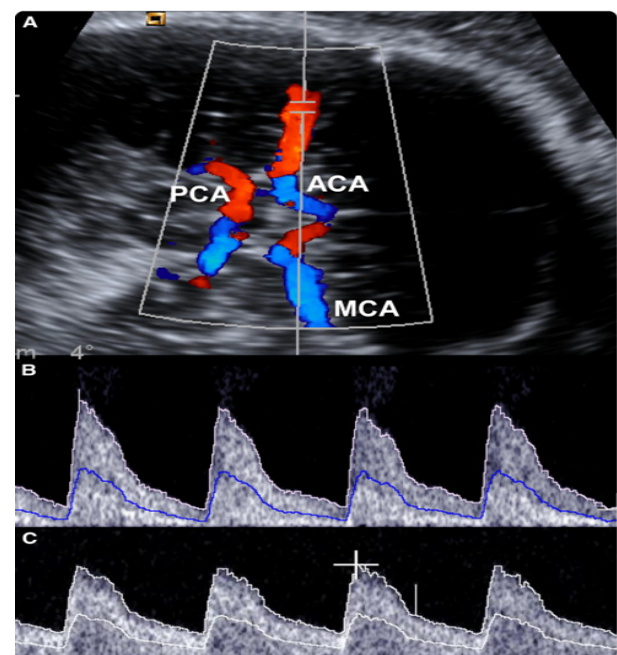


Figure 2

The figure 2 : (A) Color Doppler assessment of MCA at the level of the circle of Willis, image (B) represents normal and abnormal (high diastolic velocities and decreased pulsatility index), image (C) waveforms are shown.[1,2,12,13]

Goffinet and his collaborators have published in 1997 reference values for the RI at the MCA level and AO/Placenter level as well (Figure 3 and 4). In the red border there are shown the values for gestational age less than 32 weeks, that correspond to the studied lot.[2,12]

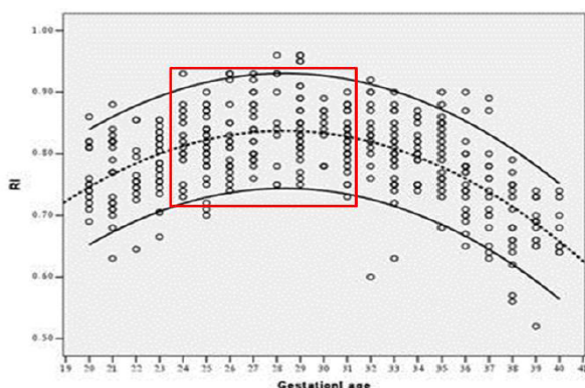


Figure 3. Resistance indices at ACM

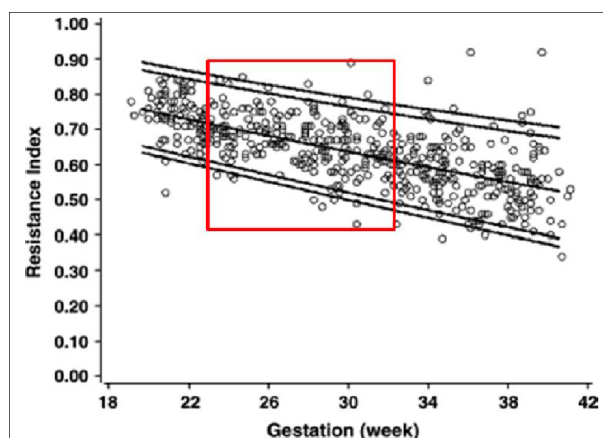


Figure 4. Resistance indices at umbilical artery

Echo Doppler indications antenatal are: pregnancy with risk the IUGR, pregnancy with IUGR ultrasound suspected, pregnancy with gestational hypertension, pregnancy at women greater than 35 years, pregnancy at women with diabetes mellitus, pregnancy twins, pregnancy with risk premature babies.[1,2,11,12,14,15,16]

Grades for intraventricular hemorrhage:

Grade I- intraventricular hemorrhagic

Grade II- intraventricular hemorrhagic without ventricular dilatation (Figure5)

Grade III- intraventricular hemorrhagic with acute ventricular dilatation (Figure 6)

Grade IV- intraventricular hemorrhagic (with dilatation) and intraparenchymal lesion (Figure 7) [14,15,16]

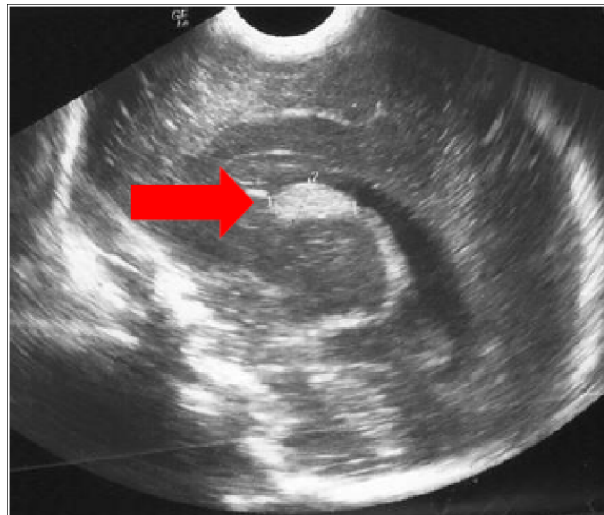


Figure 5. Intraventricular hemorrhage grade II



Figure 6. Intraventricular hemorrhagic grade III



Figure 7. Intraventricular hemorrhagic grade IV

The classifications for periventricular leucomalacia:

Grade I- transient periventricular echodensities persisting for 7 days (Figure 8)

Grade II- transient periventricular echodensity evolving into small, localized fronto-parietal cysts (Figure 9).

Grade III-periventricular echodensities evolving into extensive periventricular cystic lesion

Grade IV- densities extending into the deep white matter evolving into extensive cystic lesion (Figure 10).[14,15,16]

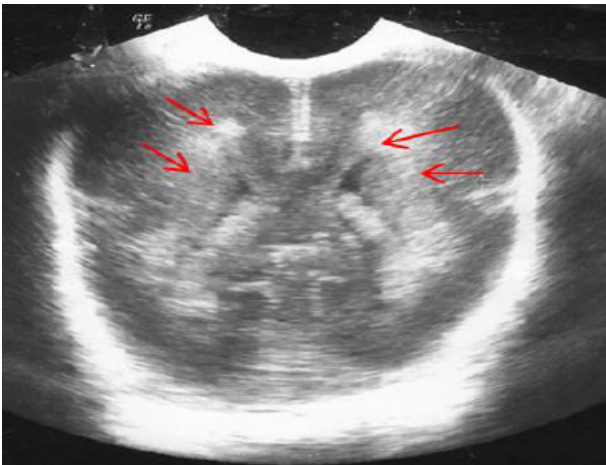


Figure 8. Periventricular leucomalacia grade I



Figure 9. Periventricular leucomalacia grade II

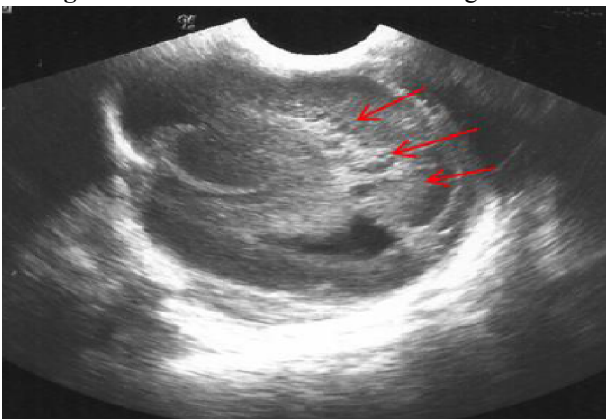
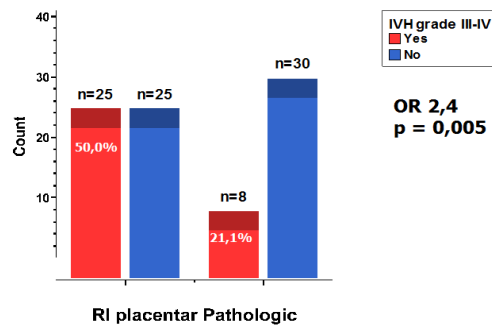


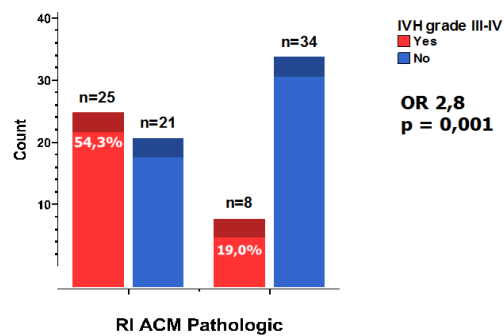
Figure 10. Periventricular leucomalacia grade III/IV

RESULTS



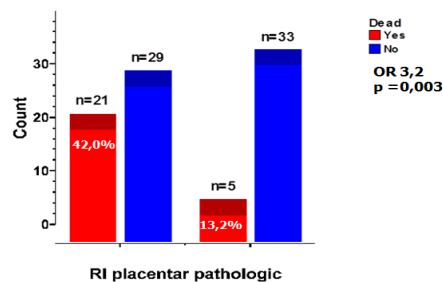
Graph1. Resistance index pathologic placental and intraventricular hemorrhage grade III-IV

In graph 1: We can observe that for those who have had RI pathologic antenatal that the incidence intraventricular hemorrhage grades III-IV it is 50% and the risk for sever hemorrhage is 2.4 greater than those with pathologic RI.



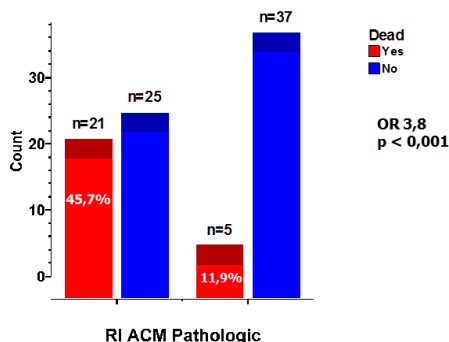
Graph 2. Resistance index at ACM pathologic and intraventricular hemorrhage grade III-IV

In graph 2: Of the 46 cases with pathologic RI at MCA, 25 of cases (54,3%) presented intraventricular hemorrhage grade III-IV. The risk for sever hemorrhage it is 2.8 greater for those with pathologic RI –ACM.



Graph 3. Resistance index placental and mortality

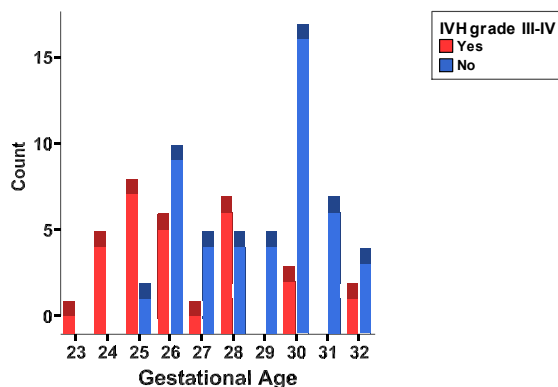
In graph 3: Of 50 cases with pathologic RI placental /umbilical, 21 cases (42%) died. From 38 cases who had RI normal 6 (13,2%) cases died. The risk of death is 3.2 greater than to those with pathologic RI placental /umbilical.



Graph 4. Resistance index at ACM and mortality

In graph 4: Those who had pathologic RI at MCA, of 46 cases (52,2%), 21 (45,7%) cases died. Those who had normal RI at MCA, 5 (11,9%) cases died. The risk of death it is 3,8 greater than those with RI pathologic at MCA .

Pathologic RI placental/umbilical/MCA and the incidence of periventricular leucomalacia statistically are not related (p=NS).



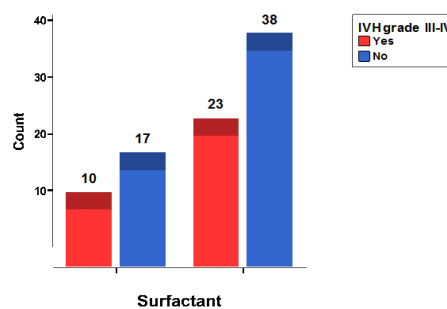
Graph 5. Incidence of intraventricular hemorrhage grade III-IV and gestational age

The graph 5: The incidence intraventricular hemorrhage grade III-IV is reversed proportional with GA.

The results indicate that lower age influence the risk of high- grade intraventricular hemorrhage.

The highest rate of death was recorder less than 27 weeks .Pathologic were presented intraventricular hemorrhage grade III-IV and

leucomalacia periventricular in the same proportion (21 cases).



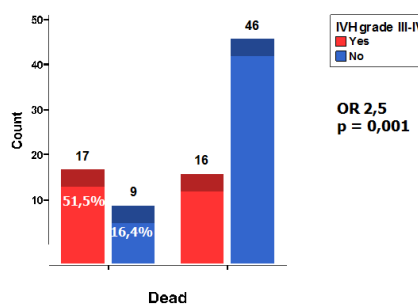
Graph 6. Intraventricular hemorrhage grade III-IV and surfactant

The graph 6: Surfactant doesn't influence the incidence for the intraventricular hemorrhage grade III-IV, so it is possible to be consider a protective factor.

The incidence of intraventricular haemorrhage in infants receiving surfactant remains controversial.

Some studies showed increased the incidence of intraventricular hemorrhage and others decreased incidence of intraventricular hemorrhage after prophylaxis with surfactant at birth.[9,10]

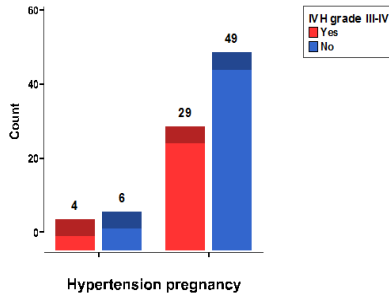
We mention the administration of profilactic surfactant in the delivery room in the first 30 minutes, after intubation , 200mg/Kg/ dose. 57% of those who reveiced profilactic surfactant did not present intraventricular hemorrhage grade III-IV,so profilactic administration of surfactant shloud be consider a protective factor for intraventricular hemorrhage grade III-IV.



Graph 7. Incidence of dead with Intraventricular hemorrhage grade III-IV

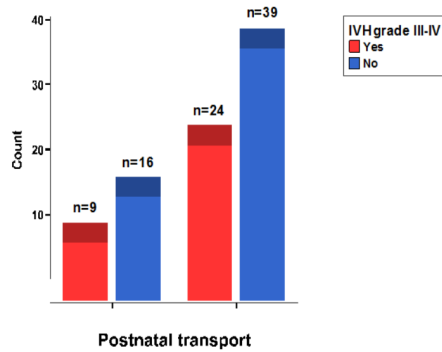
The graph 7 : 17 of 26 cases with intraventricular hemorrhage grade III-IV are deceased, from whom 2/3 had intraventricular

hemorrhage grade III-IV. Of those who had intraventricular hemorrhage grade III-IV, 33 cases (37,5%) , 17 cases(51%) died.



Graph 8. Hypertension pregnancy and intraventricular hemorrhage grade III-IV

The graph 8: The hypertension pregnancy doesn't influence intraventricular hemorrhage grade III-IV (p=NS). In our study 37,5 % cases of maternal

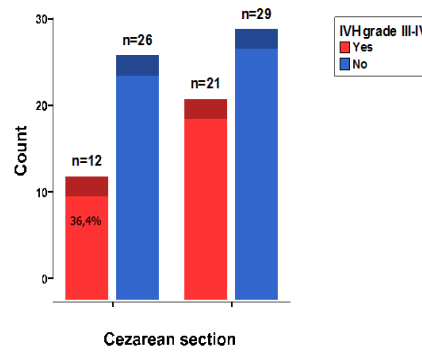


Graph 9. Postnatal transport and intraventricular hemorrhage grade III-IV

The graph 9: Postnatal transporter doesn't influence the intraventricular hemorrhage grade III-IV.

Mohamed A Mohamed and his collaborators have published in 28 June 2010 a study about the transport of premature infants who was associated with increased risk for intraventricular hemorrhage. Their conclusion was the inter- hospital transport of VLBW infants is correlated with increased the incidence and severity of intraventricular hemorrhage. [7] We have different results about correlation outborn prematures transporter in our department. Only 37,5% presented intraventricular hemorrhage grade III-IV. The explanation can be a

good transporter neonatal after stabilization in a short period of time after delivery.



Graph 10. Cesarean section and intraventricular hemorrhage grade III-IV

The graph10: Cesarean section doesn't influence the intraventricular hemorrhage grade III-IV.

Rong Z et al found C-section the protective variable. 35, 4% cases of our lot with intraventricular hemorrhage were delivery by cesarean section. [5, 11]

CONCLUSION

The main goal of this study was to determine the perinatal and postnatal risk factors associated with the development of intraventricular hemorrhage grade III-IV.

Performing the antenatal ultrasound Doppler for monitoring the umbilical artery and/or cerebral arteries at fetus should predict intraventricular hemorrhage grade III-IV.

So, measurement the umbilical and cerebral flow can denoted the newborn with intraventricular hemorrhage, it is possible to establish the moment of delivery and mode of fetal extraction. Postnatal ultrasound confirmed the antenatal situation and established special prevention measures. Prevention intraventricular hemorrhage can be achieved only by a good follow-up and identification of highly risk pregnancy , risk of impairment fetal , by specific neonatal , scheduled for decrease the cumulative risk factors of sever intraventricular hemorrhage, that once installed mark the newborn life, family and societies.

REFERENCES

1. Francesc Figueras, Jason Gardosi. Figueras and Gardosi. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011. p288-296
2. F. Goffinet, J. Paris, I. Nisand, G. Bréart. Résultats des essais contrôlés en population à haut risque et à bas risque. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Vol 26, N° 1 - mars 1997 p. 16
3. F. Correia, L. Branco, S. Rodrigues, A. Freitas. Early neurodevelopment in very low birth weight and/or very premature newborns with intraventricular hemorrhage. Rotterdam, Netherlands 12-15 June, 2013, 24th Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care.
4. D. Abraham, P. Rajagopal, A. Manzoor, M. Ahmed, Department of Paediatrics, Queen's Hospital Burton, Burton upon Trent, UK. Retrospective re-audit on neonatal cranial ultrasound scans and development follow up in a level 2 neonatal unit in UK. Rotterdam, Netherlands 12-15 June, 2013, 24th Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care.
5. Ju Young Lee, Han Suk Kim, corresponding author Euseok Jung, Eun Sun Kim, Gyu Hong Shim, Hyun Joo Lee, Jin A Lee, Chang Won Choi, Ee-Kyung Kim, Beyong Il Kim, and Jung-Hwan Choi, J Korean. Risk Factors for Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants *Med Sci*. 2010 March; 25(3): 418-424
6. Fariba Khodapanahandeh, Nastaran Khosravi, Tahereh Larijani, Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants in Tehran, Iran. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2008, 50:247-251
7. Mohamed A Mohamed, Hany Aly. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Archives Disease in Childhood, Fetal Neonatal*, 2010; 95:F403-F407
9. F.B. McCORD, T Curstedt, H L Halliday, G McClure, M McC Reid, B Robertson. Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 1988, 63, p:10-16
10. Gunkel JH, Banks PL. Surfactant therapy and intracranial hemorrhage: review of the literature and results of new analyses. *Ross Laboratories Division of Abbott Laboratories, Columbus*. 1993, Dec, 92p. 775-786
11. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Child's Nervous System*. 2012 Dec; Volume 28, Issue 12, p:2077-2084.
12. J. Kurmanavicius, I. Florio, J. Wisser, G. Hebisch, R. Zimmermann, R. Muller, R. Huch and A. Huch Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1997, 10, 112-120.
13. Young Ji Byun, Haeng-Soo Kim, Jeong In Yang, Joon Hyung Kim, Ho Yeon Kim, and Suk Joon Chang. Umbilical Artery Doppler Study as a Predictive Marker of Perinatal Outcome in Preterm Small for Gestational Age Infants, *Yonsei Med Journal*, 2009, 39-44.
14. Gerda van Wezel-Meijler. Neonatal cranial ultrasonography. 2007, pp.69-82
15. John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Anne R. Hansen, Ann R. Stark. *Manual Of Neonatal Care*, 2012, p.686-706
16. Janet M. Rennie, Robertson's. *Textbook of Neonatology*, 2005, Fourth Edition, pp.1149

CONCORDANȚA DIAGNOSTICULUI PREOPERATOR CU REZULTATELE ANATOMO-PATOLOGICE ÎN DISPLAZIILE COLULUI UTERIN

D.Mureșan*, **F. Stamatian*, **P. Cotuțiu, Apostol Silvana**, Rotar Ioana*, ****

* UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, Catedra Obstetrică Ginecologie I

**Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj Napoca, Clinica Obstetrică Ginecologie I

Rezumat

Introducere: Studiul de față analizează concordanța diagnostică a citologiei și biopsiei fragmentare cu rezultatul histopatologic al conizației în leziunile preinvazive ale colului uterin.

Material și metodă: Au fost analizate 178 de cazuri de displazii severe de col internate succesiv în Clinica Ginecologie I Cluj între 1 ianuarie 2011 și 30 mai 2013.

Rezultate: Rezultatele studiului arată o sensibilitate de 99,25%, o specificitate de 22,73% și o rată de fals pozitiv de 20% în diagnosticul CIN II+.

Discuții: Aceste valori sunt asemănătoare cu cele din metaanalizele recente. Aceste valori pot fi ameliorate prin utilizarea unor protocoale consecvente de diagnostic care să cuprindă examenul citologic, colposcopia, biopsia zonei de transformare și determinarea HPV high risk în cazurile incerte. Diagnosticul prin rezeție cu ansa diatermică are aceeași valoare diagnostică cu biopsia fragmentară cu pensa.

O imagine mai completă a evoluției leziunilor cervicale preinvazive și a eficienței diagnosticului și tratamentului acestora ar fi posibilă dacă ar exista un registru național de patologie cervicală preinvazivă, măcar pentru cazurile de displazie severă (CIN 2, CIN 3 și CIS).

Abstract: The preoperative diagnosis concordance with anatomopathological results in cervical dysplasia

Aim: The present study analyses the concordance between cervical diagnostic cytology and fragmentary biopsy on one hand and the result of the pathological specimen in patients with preinvasive cervical disease.

Material and method: One hundred and seventy eight patients with severe cervical dysplasia have been hospitalized in the First Clinic of Obstetrics and Gynecology Cluj Napoca, Romania between 1st January 2011 and 30th May 2013. Each patient had a cytological result, colposcopy, biopsy, a surgical procedure (conisation/hysterectomy) and a pathological specimen.

Results: The diagnosis of CIN II+ had a sensibility of 99.25%, a specificity of 22.73% and a false positive rate of 20%.

Discussions: Our data are comparable with those emerging from recent meta-analysis. These values can be ameliorated by using consistent diagnostic protocols that have to include: cytology, colposcopy, biopsy of the transformation zone and HPV high risk testing in particular cases. The use of diagnostic value as fragmentary punch biopsy.

A more complete imagine on the evolution of preinvasive cervical lesions and of the efficiency of the diagnosis and treatment of these particular lesions would be encouraged by the implementation of a national registry of cervical preinvasive pathology at least for high grade lesions (CIN 2, CIN 3 and CIS).

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, colposcopy, biopsy, diathermy loop excision, HPV

INTRODUCERE

Displaziile colului uterin reprezintă o patologie frecventă și importantă a femeilor cu vârstă cuprinsă între 20-65 de ani [1]. Metodele de screening clasice folosite (examenul citologic Babeș-Papanicolau) au permis depistarea precoce a acestor displazii cu o sensibilitate și o specificitate bună, dar departe de a fi perfectă [1]. Adăugarea unor concepte noi [2], reprezentate de implicarea infecției HPV în etiopatogeneza displaziilor cervicale, precum și noțiunile legate de evoluția temporală a acestor leziuni au permis creșterea sensibilității și specificității metodelor de diagnostic, dar au determinat și o complexitate crescută a algoritmilor de diagnostic și supraveghere[3,4].

Displaziile cervicale au o evoluție temporală variabilă, acestea putând regresa, persista sau din contră se pot agrava [3,5,6]. Procentul de evoluție este evident diferit în funcție de severitatea displaziei, de tulpina HPV izolată precum și de mecanismele imunitare implicate [3,5,6].

Scopul algoritmilor de diagnostic și de tratament a acestor displazii este de a caracteriza și a trata cât de adaptat posibil o leziune, ținând cont de toate particularitățile pacientei [7,8]. Astfel este important să beneficieze de un tratament imediat leziuni severe, cu potențial evolutiv, dar este la fel de important să nu supratratăm cazurile de displazii ușoare sau cu potențial de regresie spontană în special la vârstele tinere, ceea ce poate afecta prognosticul obstetrical și reproductiv al pacientei: sterilitate, avort tardiv sau naștere prematură [9].

Leziunile cervicale de grad înalt (HSIL- CIN II CIN III și CIS histologic) odată diagnosticate trebuie tratate prin metode ablativ[10]. În cazul leziunilor de grad înalt, a celor suspecte de microinvazie sau a celor cu afectare glandulară algoritmul de tratament este dependent de un diagnostic histopatologic cert [10].

Scopul studiului :

În practica curentă biopsia cervicală este prima etapă de diagnostic histopatologic. Această biopsie urmează de obicei unui rezultat citologic sever sau persistent anormal și este ghidată de obicei

de o colposcopie anterioară. Biopsia de diagnostic poate fi realizată tehnic prin ciupire cu pensa sau prin rezecție cu ansa electrică.

Cazurile confirmate cu displazii de grad înalt (CIN II, CINIII și CIS) pe biopsie trebuie investigate și tratate în continuare deoarece acestea pot evolua în timp sau pot masca deja la momentul diagnosticului un cancer invaziv [10].

Scopul principal al acestei lucrări este de a analiza performanța metodelor de diagnostic preoperator -examen citologic Babeș-Papanicolau și a biopsiei fragmentare -comparată cu rezultatul obținut pe piesa de rezecție – conizație sau histerectomie totală. Elementul principal de referință a fost examenul anatomo-patologic al piesei de conizație. Considerăm conizația ca o etapă obligatorie de diagnostic, deoarece permite diferențierea diagnostică între leziunile preinvazive și stadiile IA1 și respectiv IA2 a cancerului cervical care beneficiază de un tratament și un prognostic complet diferit. De fapt conizația realizează substadializarea în stadiul IA.

Un scop secundar al studiului a fost și compararea performanței diagnostice a două tipuri de biopsie : biopsia prin ciupire cu pensa și biopsia cu ansa de rezecție electrică. Biopsia cu pensa poate fi efectuată direcționat colposcopic sau prin biopsiere oarbă în cele 4 cadrane. Biopsia cu ansa de rezecție se realizează totdeauna ghidat colposcopic, aceasta putând avea de multe ori și un efect terapeutic. În practica curentă, rezecția cu ansa electrică constituie o metodă diagnostică, dar aceasta trebuie să evolueze către potențialul ei de a constitui un tratament a leziunilor preinvazive, realizând un LEEP sau o conizație electrică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față a fost unul retrospectiv, realizat pe 178 de cazuri, internate consecutiv în Clinica Ginecologie I Cluj-Napoca în perioada 1 ianuarie 2011 -30 mai 2013. Criteriile de includere au fost reprezentate de diagnosticul citologic și biopsic de displazie de col (CIN I, CIN II sau CIN III). Afectarea cervicală a fost unicul motiv de internare în 171 de cazuri sau a fost asociată unei

alte patologii ginecologice în 7 cazuri. La cazurile din urmă asocierea unei alte patologii a dus la alegerea unei conduite operatorii radicale față de colul uterin.

Am considerat că există o concordanță diagnostică între evaluarea preoperatorie și examenul histopatologic al piesei de conizație dacă la cazurile cu displazie ușoară de col (ASCUS, LSIL citologic și CIN I histologic) pe biopsie am avut cel mult CIN I pe conizație și dacă la cazurile cu CIN II,III sau CIS pe citologie sau biopsie am avut la conizație orice rezultat CIN II sau mai sever (CIN III, CIS).

Am considerat că nu a existat o concordanță diagnostică, dacă la examenul anatomo-patologic al piesei am avut un rezultat de patologie benignă, reactivă, sau de CIN I la cazurile cu diagnostic preoperator de CIN II,III CIS. În cazul acestor rezultate bilanțul preoperator a fost probabil incomplet (citologie fără colposcopie și fără biopsie fragmentară). De asemenea, am considerat neconcordanță existența unui diagnostic preoperator de ASCUS care la examenul EHP al colului (tripla operație de la Manchester) s-a dovedit CIN II.

Datele obținute au fost analizate prin prisma caracteristicilor populaționale: vârstă și paritate, iar concordanța diagnosticului preoperator cu rezultatele postoperatorii au fost analizate prin prisma valorilor sensibilității, specificității, valorii predictive pozitive și a valorii predictive negative. Pentru analiza statistică a datelor s-a utilizat softul Microsoft Excel 2007®.

REZULTATE

Distribuția pacientelor în funcție de vârstă este redată în tabelul 1. Cea mai tânără pacientă a avut 21 ani la momentul internării în clinică, respectiv 73 de ani cea mai vârstnică, vârsta medie a pacientelor incluse în studiu fiind de 37.17 ani. Se constată o distribuție a cazurilor cu o frecvență redusă până la 25 de ani, cu un maxim între 31-35 de ani (24.16 %) după care frecvența scade, dar apare o nouă creștere după 55 de ani. Această distribuție cu două vârfuri urmează vârfurile epidemiologice ale infecției HPV la un interval de 5-8 ani și precede peak-urile cancerului invaziv [11].

Tabelul 1. Repartiția pacientelor în funcție de vârstă

Vârstă (ani)	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	>56	Total
Nr.cazuri	12	30	43	32	29	9	7	16	178
Procent	6.74	16.85	24.16	17.98	16.29	5.06	3.93	8.99	

Distribuția după paritate a pacientelor în studiul nostru este redată în tabelul 2. Această distribuție indică un maxim de frecvență a displaziilor cervicale la secundipare. Probabil aceasta reflectă de fapt în mod indirect distribuția după vârstă a pacientelor, la categoria de vârstă 30-40 de ani fiind mai frecvent întâlnite secundiparele.

Tabelul 2. Repartiția pacientelor în funcție de paritate

Paritate	0 para	I para	II para	multiple	Total
Nr cazuri	20	58	86	14	178
Procent	11.24	32.58	48.31	7.87	100

Analiza concordanței diagnostice între aspectele preoperatorii și diagnosticul histo-patologic al colului pe lotul studiat este redată în tabelul 3. Am considerat CIN II+ ca înglobând CIN II, CIN III și CIS. Am considerat ca patologie fără risc oncologic CIN I și modificările cervicale reactive.

Tabelul 3. Concordanță pre/postoperator

Dg. preoperator	Total cazuri	Dg. postop CIN II +	Dg. Postop CIN I sau reactiv sau benign
HSIL	167	133 (79.64%)	34 (20.04%)
LSIL/ASCUS/NILM	11	1 (9.09%)	10 (90.91%)

Analizând concordanța globală a diagnosticului preoperator cu rezultatul histopatologic al conizației pe întreg lotul se constată că aceasta a avut următoarele valori statistice :

- sensibilitate : 99.25%
- specificitate : 22.73%
- valoare predictivă pozitivă : 79.64%
- valoare predictivă negativă : 90.91%

Pentru întregul lot rezultatele fals pozitiv pentru HSIL au fost de 20,3%. Nu s-au calculat rezultatele fals-negative, deoarece scopul studiului nu a fost depistarea și urmărirea CIN I, astfel încât designul studiului nu a permis aceste calcule.

Din întreg lotul de 178 de cazuri am definit

un sublot de 22 de cazuri în care diagnosticul preoperator s-a efectuat după un protocol complet incluzând examenul citologic, examenul colposcopic și biopsia extinsă cu ansa de rezecție a zonei patologice identificate. Concordanța diagnostică pe sublotul de biopsie cu pensa de rezecție, calculată după aceleași criterii ca și pentru întregul lot este redată în tabelul 4.

Tabelul 4. Analiza sublotului de rezecție cu ansa

Dg preoperator	Total cazuri	Dg postop CIN II+	Dg. Postop CIN I sau reactiv sau benign
HSIL	22	17	5
LSIL/ASCUS/NILM	0	0	0

Analizând concordanța diagnosticului preoperator cu rezultatul histopatologic al conizației pe acest sublot am obținut următoarele rezultate statistice :

- sensibilitate : 100%
- specificitate : 0%
- valoare predictivă pozitivă : 77.27%
- valoare predictivă negativă nu s-a putut calcula.

Deși acest sublot este mic și nu are putere statistică, se poate remarca faptul că având o biopsie anterioară, nu s-a efectuat nici o conizație pentru LSIL sau leziuni inflamatorii.

Faptul că în sublot au existat 22% rezultate fals-pozitive ale biopsiei cu ansa poate fi explicat prin faptul că rezecția cu ansa dirijată colposcopic din zona cu leziunea cea mai severă a permis excizia acesteia în mare măsură, lăsând pe loc leziuni marginale, reziduale de tip CIN I.

La nivelul întregului lot au existat anumite particularități clinice. Astfel cele mai frecvente patologii benigne întâlnite în neconcordanțe au fost CIN I și cervicita cronică ulcerativă. Se pare că aceste tipuri de leziuni pot simula din punct de vedere citologic leziuni de grad înalt, HSIL.

Dintre conizațiile efectuate, au existat un număr de 7 cazuri în care leziunea a atins marginile de rezecție endo sau exocervicale. Acest fapt este important deoarece există dovezi că atingerea marginilor este corelată cu boala reziduală și recurentă [12]. La nivelul lotului conizațiile au

depistat 7 cazuri în care diagnosticul histopatologic a fost mai grav de CIS. Niciunul din aceste cazuri nu a fost în sublotul de rezecție cu ansa.

Au existat un număr de 6 reconizații pentru situații cu margini pozitive la o conizație anterioară și care au prezentat în timp reapariția unei citologii anormale (CIN II+) din care s-au confirmat 4 cazuri și s-au infirmat 2 cazuri. Dintre aceste 6 cazuri, 3 au fost operate radical, efectuându-se histerectomie totală care a confirmat la toate cazurile prezența de leziuni de tip CIN III. La celelalte 3 cazuri s-a efectuat reconizație, 1 caz depistând CIN III rezidual și 2 cazuri au arătat LSIL cu cervicită.

DISCUȚII

Studiul de față analizează performanța diagnosticului preoperator al leziunilor cervicale preinvazive în serviciul nostru. Acesta reprezintă o provocare datorită frecvenței crescute în populație a acestei patologii, a evoluției multimodale a acestora, dar și din cauza unor aspecte neelucidate complet ce țin de istoria naturală a infecției HPV și de evoluția ei particulară la diverse vârste.

Rezultatele obținute în serviciul nostru sunt foarte apropiate de cele ale metaanalizei lui Underwood din 2012 [13], care a identificat o sensibilitate de 91,3% și o specificitate de 24,6% a biopsiei țintite în identificarea CIN II+ la conizație în studiile analizate.

Cauzele de neconcordanțe care au făcut să avem în studiul nostru o specificitate de 22.73%, apropiată de rezultatele lui Underwood, țin de mai mulți factori. Au existat situații în care conizația s-a efectuat pentru o citologie anormală, fără să fie confirmată de o biopsie anterioară. Au fost cazuri în care existența unor discordanțe cito-colposcopice persistente a impus efectuarea unei conizații, care în final a indicat un CIN I. Precum se știe examenul citologic are o sensibilitate imperfectă, deciziile luate numai pe baza lui având aceleași rezultate imperfecte [14]. De aceea trebuie ca în toate cazurile să se efectueze o colposcopie care poate confirma un col normal, fie poate identifica exact locul unei viitoare biopsii semnificative. Probabil aici avem cea mai mare sursă de erori. Pe viitor conduita va trebui

completată prin introducerea tehnicilor de identificare a HPV high risk în aceste cazuri discordante, ceea ce va putea ameliora diagnosticele.

O contribuție importantă la optimizarea rezultatelor o va aduce și noua propunere de clasificare histologică a CIN-urilor, în leziuni de grad scăzut și leziuni de grad înalt (asemănător citologiei) [15] și adăugarea identificării imunohistochemice pentru p 16 [15] și pentru alți markeri de proliferare celulară, ceea ce va scădea numărul interpretărilor histologice incerte de tip CIN II.

Comparând lotul global cu subplotul în care diagnosticul preoperator s-a efectuat prin rezecție cu ansa observăm o performanță apropiată a celor două metode (Se= 99,25/100%; fals pozitiv 20/22%), chiar dacă subplotul cu ansa a fost redus numeric. Oricum această metodă începe să fie tot mai frecvent folosită, astfel încât pe viitor vom putea avea rezultate mai semnificative. De asemenea, suntem conștienți că sunt necesare studii suplimentare, pe loturi mai mari, pentru a putea stratifica în funcție de vârstă performanțele celor două tipuri de biopsie.

În cazul diagnosticului preoperator prin biopsie cu ansa de rezecție dirijată colposcopic, este posibil ca într-un număr semnificativ de cazuri, prin excizia întregii zone lezionale (de fapt realizarea unei LEEP), cazurile cu CIN III pe rezecție să nu se mai regăsească pe piesa de conizație și să reprezinte sursa unor aparente discordanțe. În acest caz de fapt rezecția cu ansa a realizat și tratamentul parțial al displaziei. Va trebui ca în viitor acest tip de tratament să devină mai frecvent și mai complet, deoarece aduce beneficii în termeni de confort postoperator, durată de spitalizare și posibilități mai ușoare de urmărire ulterioară a cazurilor. În anomaliile glandulare și mai ales după 45 de ani conizația pare să fie preferabilă LEEP [16].

Considerăm că există posibilități de optimizare a diagnosticului preoperator. În primul rând este necesar să efectuăm un bilanț complet, standardizat al tuturor cazurilor. Acest bilanț trebuie să includă cel puțin examenul citologic, colposcopia și un tip de biopsie fragmentară. Toate aceste rezultate trebuie introduse într-un arbore de decizie logic, trecerea la conizație fiind efectuată când ne așteptăm la un aport cert al acesteia la diagnostic

sau tratament.

Rezultatele conizației trebuie de asemenea analizate cu atenție. O importanță deosebită o au cazurile cu margini pozitive endo sau ectocervicale care necesită o urmărire complexă, incluzând chiuretajul endocervical. În funcție de datele cazului (reparația unor anomalii citologice) și de contextul obstetrical se poate adopta o conduită conservatoare la femeile tinere (urmărire sau repetarea conizației) sau o conduită radicală de tip histerectomie în restul cazurilor. Cazurile cu margini pozitive la care apare în postoperator HSIL citologic, AIS și carcinomul microinvaziv IA1 necesită în mod formal histerectomie [12].

CONCLUZII

Rezultatele acestui studiu arată o performanță bună a diagnosticului preoperator în serviciul nostru. Sensibilitatea de 99.25% este foarte bună, iar rata de rezultate fals pozitive de 20-22% poate fi optimizată. Ameliorarea rezultatelor, mai ales a specificității ține de necesitatea unui diagnostic preoperator cât mai complet, care să includă obligatoriu examenul citologic, examenul colposcopic și biopsia dirijată colposcopic. În cazurile cu discordanțe cito-colposcopice, în cazuri de rezultate persistente de tip ASCUS sau LSIL să se introducă ca element de diagnostic determinarea HPV high risk.

Rezultatele obținute prin biopsie cu pensa sau cu ansa de rezecție au rezultate asemănătoare ca sensibilitate și rată de fals pozitiv.

Este necesară o trecere progresivă către un diagnostic histopatologic modern, cu 2 trepte: HSIL și LSIL care să evite formulările incerte, intermediare care nu pot indica un diagnostic și un prognostic cert. În acest scop trebuie să se utilizeze colorațiile imunohistochemice pentru p16 sau alți markeri de proliferare celulară în infecțiile HPV.

Este necesară urmărirea cazurilor după conizație, deoarece independent de existența limitei de siguranță, pot apărea în timp anomalii citohistologice care să necesite o reintervenție terapeutică. În caz de anomalii glandulare se preferă conizația cu bisturiul. Tratamentul standard pentru

AIS este histerecctomia totală.

Ca și în alte patologii ar fi necesar să existe un registru național de patologie cervicală preinvasivă, măcar pentru cazurile de displazie severă (CIN II,III, CIS) care să permită urmărirea în timp a cazurilor și cunoașterea evoluției acestora: recidivă, agravare, vindecare.

Medicii care sunt implicați în tratamentul patologiei cervicale preinvasive trebuie să fie permanent informați de progresele în domeniu, deoarece asistăm azi la o evoluție foarte rapidă a metodelor de diagnostic, urmarire și tratament a displaziilor cervicale.

REFERINȚE

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr;105(4):905-18.
2. zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Wolf H, Dörries K and Egger H: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. II. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human herpes group viruses. *Int. J. Cancer* 13:657-664, 1974
3. Selvaggi SM. Implications of low diagnostic reproducibility of cervical cytologic and histologic diagnoses. *JAMA* 2001 ; 285 : 1506-1508
4. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 9:425-34, 2008.
5. Ho GY, Bierman R, Beardsley I, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 423-428
6. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 1026-1030
7. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. Downloaded from <http://www.asccp.org/consensus/cytological.shtml>, 2nd of January 2014
8. Monitorul Oficial al României, anul 178 (XXII) – nr 88 bis/9.02.2010- Partea întâi - Ordinul ministrului interimar la sănătății nr 1.524/2009 privind aprobarea ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie – Anexa 14 – Cancerul de col uterin; 391-428
9. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early

invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006 Feb 11;367(9509):489-98.

10. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):346-55.

11. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Apr;55(4):244-65.

12. Jakus S, Edmonds P, Dunton C, King SA. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2000 Aug;55(8):520-7.

13. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW, Moss EL. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012 Oct;119(11):1293-301.

14. Schiffman M, Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med.* 2013 Dec 12;369(24):2324-31.

15. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec;120(6):1465-71.

16. Miroshnichenko GG, Parva M, Holtz DO, Klemens JA, Dunton CJ. Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision. *J Low Genit Tract Dis.* 2009 Jan;13(1):10-2.

TROMBASTENIA GLANZMANN

PREZENTARE DE CAZ ȘI REVIEW AL LITERATURII

I. Goidescu*, Lucia Maria Procopciuc**, F. Stamatian*

*UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, Clinica Obstetrică Ginecologie I

** UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina Biochimie Medicală

Rezumat

Tulburările de coagulare au o evoluție inconstantă și imprevizibilă, de obicei gravă, iar când sarcina survine la această categorie de pacienți, riscul de avort spontan, naștere prematură și hemoragii intra/postpartum este mult crescut. De asemenea de obicei nu există un consens general valabil în ceea ce privește urmărirea și conduita obstetricală la aceste pacienți.

Trombastenia Glanzmann deși este o boală rară, are un risc crescut hemoragic atât matern cât și fetal, mai ales dacă diagnosticul nu este cunoscut antepartum. Prognosticul poate fi unul sever, fiind bine cunoscut că această entitate nu beneficiază de un tratament curativ ci doar de unul profilactic, care poate fi inițiat doar în situația unui diagnostic precoce corect.

Abstract: Glanzmann's thrombasthenia: Case report and Review of literature

Coagulation disorders have an inconsistent and unpredictable evolution, being usually severe, and when pregnancy occurs in this group of patients, the risk of miscarriage, premature birth and bleeding intra / postpartum, is greatly increased. Also usually there is no valid consensus regarding the follow-up and obstetric conduct in these patients.

Glanzmann's thrombasthenia is a rare disease, which has an increased risk of both maternal and fetal bleeding, especially if the diagnosis is not known antepartum. The prognosis can be a severe one, and it's well known that this pathology does not benefit from curative treatment but only prophylaxis, which can be initiated only with a proper and early diagnosis.

Keywords: Glanzmann's thrombasthenia, postpartum hemorrhage, rFVIIa.

INTRODUCERE

Trombastenia Glanzmann este o afecțiune rară, descrisă inițial de un pediatru elvețian în 1918 care a notat prezența unei purpuri hemoragice la pacienți cu număr normal de trombocite [1]. Este o boală autozomal recesivă, gena răspunzătoare fiind localizată pe cromozomul 17, care se datorează

deficitului de glicoproteină IIb-IIIa și e caracterizată printr-o disfuncție plachetară care predispune la sângerări cutaneo-mucoase moderate și severe [2]. Deși prevalența acestei boli nu este cunoscută se presupune că este în jur de 1 la 1 000 000, cu o ușoară predominanță la femei (58% vs 42%) [3].

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientă în vârstă de 27 ani, din mediu urban, cu amenoree anamnetică de 37 săptămâni, cunoscută cu Trombastenie Glanzmann de aproximativ 8 ani se internează profilactic în Clinica Ginecologie 1 Cluj.

Din antecedentele personale obstetricale menționăm un avort terapeutic efectuat la 12 săptămâni de sarcină pentru Toxoplasmoză și o naștere prin secțiune cezariană în 2006 pentru macrosomie fetală (Greutate fetală= 4900g) cu evoluție intra și postoperatorie favorabilă.

Din antecedentele personale fiziologice: menarha la 17 ani, cicluri menstruale regulate la aproximativ 28 de zile, cu o durată a sângerării între 3-5 zile, cu hipermenoree în adolescență, dar cu flux menstrual normal după naștere.

Din antecedentele personale patologice reținem că pacienta a fost supusă la 22 de intervenții chirurgicale pentru evacuarea și drenajul de hematoame musculare, subcutanate, oculare, cerebrale și hemartroză, a suferit 7 fracturi sponante: 4 ale membrelor inferioare, 2 ale membrelor superioare, în copilărie și adolescență și una de mandibulă (2012) și a fost diagnosticată cu Trombastenia Glanzmann în 2013.

Inițial diagnosticată cu Leucemie limfoblastică acută, diagnostic ce s-a infirmat într-un serviciu de specialitate din Turcia unde s-a ridicat și suspiciune de Trombastenie Glanzman, care ulterior a fost confirmată la București. Diagnosticul a fost stabilit de Secția de Hematologie a Spitalului Colțea, București, pe răspunsul normal al trombocitelor la stimularea cu ristocetină (care a exclus sindromul Bernard-Soulier), pe lipsa de răspuns a trombocitelor la stimularea cu acid arahidonic, răspuns diminuat la stimularea cu colagen, lipsa răspunsului la administrarea de cu ADP și răspuns diminuat la stimularea cu epinefrină.

Sarcina actuală, obținută spontan, a decurs în parametri normali, pacienta fiind internată la 16 SA pentru anemie secundară și la 26 SA pentru Litiază renală dreaptă, calculul fiind eliminat spontan.

Ecografiile standard lunare, ecografia

morfologică efectuată la 23 SA, examinările infecțioase și biologice în limite normale pe tot parcursul sarcinii, cu un ușor sindrom anemic care s-a menținut împotriva tratamentului specific.

La internarea în serviciul nostru din punct de vedere biologic analizele au fost în limite normale, exceptând sindromul anemic (Hb=9,2 g/dl; Ht=30,78%), trombociti fiind la limita inferioară a normalului (Tr= 170000/mm³). Probele de coagulare au fost în limite normale.

Examenul ecografic a evidențiat o sarcină monofetală în evoluție cu biometrie concordantă cu amenoreea, placenta anterior, maturată gradul II, lichid amniotic normal, indici Doppler ombilicali, cerebrali și uterini în limite normale.

După o pregătire preoperatorie adecvată ce a constat și în administrarea a 4UI de masă trombocitară, s-a intervenit chirurgical, extăgându-se un făr de sex masculin, greutate 3800g, indice Apgar 10. Cantitatea de sânge pierdută intraoperator a fost de aproximativ 500 ml. Intra- și postoperator nu a fost necesară administrarea de masă eritocitară, masă trombocitară, plasmă sau rFVIIa, pacienta primind numai tratament stiptic și antialgic.

După naștere fătul a avut o evoluție normală, favorabilă clinic și biologic, acesta nu a prezentat trombocitopenie pe durata internării, trombociti fiind între 250000-278000/mm³.

Evoluția în lăuzie a fost normală, fără sângerări sau complicații infecțioase, pacienta externându-se în ziua a 5-a postoperator.

DISCUȚII

Trombastenia Glanzmann este o boală rară, cu evoluție imprevizibilă atât maternă cât și fetală și cu posibilități terapeutice limitate. Dificultatea diagnosticului datorită experienței scăzute și examinărilor paraclinice reduse care pot ridica suspiciunea acestei patologii, determină subdiagnosticarea multor paciente care astfel nu vor putea beneficia de tratamentul profilactic. Spectrul simptomatic este variabil, variind de la minime sângerări până la sângerări profuze intrapartum, pospartum și în primele 20 de zile de lăuzie.

Deși nașterea vaginală nu este contraindicată

vehement, calea de naștere preferată pentru această categorie de paciente rămâne secțiunea cezariană deoarece permite efectuarea unei hemostaze mai riguroase și înlătură posibilitatea unui travaliu prelungit sau a unei nașteri asistate instrumentar.

Evoluția acestui caz a fost favorabilă atât în timpul sarcinii cât și postpartum, fără complicații, acest lucru putându-se datora faptului că probabil forma de Trombastenie Glanzmann pe care o prezintă această pacientă este una calitativă, mai ales că trombocitii au prezentat răspuns dimnuit și nu absent la stimularea cu colagen.

De asemenea în acest caz certitudinea diagnosticului și administrarea profilactică de masă trombocitară au contribuit la o evoluție favorabilă, fără complicații materne sau fetale. Rămâne în discuție oportunitatea analizei genetice a nou născutului pentru a stabili dacă acesta este purtător al mutației (heterozigot) și menționarea riscului genetic în caz de confirmare.

REVIEW AL LITERATURII

DIAGNOSTIC CLINIC

Boala debutează de obicei în copilărie, sub vârsta 5 ani prin purpură, peteșii, sângerări gingivale, epistaxis și cutaneo-mucoase mai rar sângerări de la nivelul tractului gastro-intestinal sau urinar [2,5]. Alteori diagnosticul este pus la pubertate o dată cu instalarea menstruațiilor, sângerările fiind abundente și prelungite, necesitând internare pentru investigații și tratament de reechilibrare volemică. Rareori diagnosticul survine în cursul sarcinilor prin sângerările severe intra/postpartum care nu pot fi explicate din punct de vedere obstetrical sau prin patologiiile asociate [5].

Glicoproteina IIB-IIIa ($\alpha 2\beta 3$ integrină), este esențială agregării plachetare, rolul principal fiind de ligand pentru fibrinogen și pentru factorul von Willebrand, astfel contribuind la hemostaza primară [4,5].

Este clasificată în 3 subtipuri :

1. anomalie cantitativă caracterizată de absența aproape totală a glicoproteinei IIB-IIIa (<5%)

2. anomalie cantitativă caracterizată de scăderea glicoproteinei IIB-IIIa (5-20%)

3. anomalie calitativă, în care este împiedicată funcția glicoproteinei IIB-IIIa, chiar dacă aceasta este exprimată de plachetele [6].

Prezența mutațiilor trombofilice cu care trombastenia Glanzmann se poate asocia, precum mutația factorului V Leiden și protrombinei poate modifica modul de sângerare la acești pacienți [7].

Sarcina, atunci când survine, constituie un risc suplimentar la pacientele cu forme moderate/severe, avorturile și nașterile premature fiind mai frecvente datorită sângerărilor mai dese și mai grave. De asemenea și prognosticul fetal poate fi agravat de Trombastenia Glanzmann, riscul de hemoragie mai ales intracerebrală fiind crescut la acești copii. [5,8], de aceea supravegherea și modul de naștere al pacientelor cu această afecțiune poate fi dificil.

În ceea ce privește avorturile de prim trimestru există puține date în literatură care să analizeze riscul de sângerare și avort la pacientele cu trombastenie Glanzmann. Singurile tulburări de coagulare asociate frecvent cu avorturile spontane sunt deficitul de factor XIII și de fibrinogen.

Hemoragia postpartum în primele 24 de ore poate ajunge până la 34 % din cazuri, iar o mare parte din aceste paciente necesită masă eritrocitară și/sau trombocitară pentru reechilibrarea volemică [5].

Se pare că nu există o relație clară între calea de naștere și riscul de sângerare matern, însă cei mai mulți obstetricieni preferă secțiunea cezariană [5]. Deși nașterea vaginală nu este contraindicată vehement, este preferabil să se evite travaliile prelungite și nașterile asistate instrumentar, care crește riscul de hemoragie maternă și hemoragie fetală intracerebrală, fiind preferată secțiune cezariană programată, care evită aceste probleme și care scade riscul de hemoragie intracerebrală fetală cu 85% față de nașterea vaginală [8].

Deși rare, complicațiile fetale hemoragice pot apărea, mai ales datorită trombocitopeniei dezvoltate în urma alloimunizării materne antiplachetare. Această alloimunizare în sistem plachetar apare datorită transfuziilor trombocitare și este îndreptată împotriva sistemului HLA dar și împotriva glicoproteinelor IIB-IIIa fetale, când acestea

sunt exprimate [4,5].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

De obicei numărul și aspectul trombocitelor, probele de coagulare (TP și APTT) sunt în limite normale la pacienții cu trombastenie Glanzmann, singurele modificate fiind timpul de sângerare și de coagulare.

Trombastenia Glanzmann este tipic diagnosticată prin teste de agregare plachetară sau citometrie în flux, care este metoda de elecție pentru diagnosticul de confirmare. De asemenea sunt folosite și testele cu anticorpi monoclonali specifici [9].

Trombocitele nu agregă sau au agregare diminuată la administrarea de ADP, epinefrină, acid arahidonic și colagen [10], în schimb agregă la administrarea ristocetinei [11], lucru care o diferențiază de sindromul Bernard-Soulier.

Testarea genetică este uneori necesară pentru confirmarea mutațiilor, mai ales când simptomologia nu este cea clasică iar testele de agregare nu pot fi interpretate.

TRATAMENT

Profilaxia, deși frecvent indicată, nu are mereu succesul scontat, însă chiar dacă de multe ori sângerarea nu este prevenită aceasta nu este gravă și nu pune în pericol viața pacientei [5]. Această profilaxie se realizează de obicei cu masă trombocitară și/sau rF VIIa. [4]. Nu există un tratament curativ. Pacienții care sangerează necesită transfuzii repetate, cu masă trombocitară.

1. *Transfuzia plachetară*: cea mai eficientă metodă atât profilactică cât și terapeutică. În formele ușoare și moderate este rareori indicată, însă în formele severe devine vitală [1]. În formele severe din păcate datorită numărului crescut de transfuzii există un risc apreciabil de apariție a alloanticorpilor antiplachetari însă și de izoimunizare în sistem Rh, aceste complicații agravând suplimentar prognosticul sarcinii [12].

În ciuda acestor posibile complicații transfuzia plachetară este cea mai rapidă și eficientă metodă de îmbunătățire a hemostazei primare,

rămânând în continuare de primă intenție atât în profilaxia cât și în tratamentul hemoragiei postpartum.

2. *Factorul VII recombinat (rFVIIa)*: mecanismul prin care acesta acționează este incomplet elucidat, dar se pare că se datorează mai multor factori:

- creșterea trombinei prin activarea directă a factorului X de rFVIIa legat de suprafața plachetară;
- creșterea adezivității plachetare de matricea extracelulară endotelială și de fibrinogen, datorită trombinei generate

- restaurarea agregării plachetare în prezența factorului X, factorului II și fibrinogenului datorită polimerilor de fibrină formați prin generarea de trombină tisular-independentă [13].

3. *Alte metode mai puțin utilizate*:

- agenți antifibrinolitici: acid tranexamic, acid epsilon aminocaproic- în epistaxis, sângerări gingivale

- Desmopresina- agent sintetic de ADH- vasopresină, folosit mai ales la pacienții cu forme moderate de boală Von Willebrand și la cei cu hemofilie A. Aceasta crește concentrația de factor von Willebrand și de factor VIII, determinând scăderea sângerării, însă mecanismul rămâne încă necunoscut [14]. Eficiența este însă destul de scăzută deoarece într-un studiu realizat de Copolla și colaboratorii [15] doar 1 din 9 pacienți cu trombastenie Glanzmann a beneficiat de reducerea sângerării în urma terapiei cu Desmopresină.

- Transplantul de celule stem, încă la început poate deveni pe viitor o metodă eficientă de tratament [16,17].

REFERINȚE

1. Glanzmann E. Hereditare hamorrhagische thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. J Kinderkranken. 1918;88:113.
2. Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders. Haemophilia. 2012 Jul;18 Suppl 4:161-5. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02842.x.
3. Diz-Küçükkaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:268-75. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.268.

4. Bledzka K, Smyth SS, Plow EF. Integrin α IIb β 3: from discovery to efficacious therapeutic target. *Circ Res*. 2013 Apr 12;112(8):1189-200. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300570.
5. Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia*. 2011 Sep;17(5):e858-69. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02516.x. Epub 2011 Apr 4.
6. Fiore M, Firah N, Pillois X, Nurden P, Heilig R, Nurden AT. Natural history of platelet antibody formation against α IIb β 3 in a French cohort of Glanzmann thrombasthenia patients. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e201-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02744.x. Epub 2012 Jan 18.
7. Diz-Küçükaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:268-75. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.268.
8. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011 Jul;17 Suppl 1:20-30. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02561.x.
9. Montgomery RR, Kunicki TJ, Taves C, Pidar D, Corcoran M. Diagnosis of Bernard-Soulier syndrome and Glanzmann's thrombasthenia with a monoclonal assay on whole blood. *J Clin Invest*. 1983 Feb;71(2):385-9.
10. Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Apr 6;1:10.
11. Nurden A, George J, "Inherited Abnormalities of the Platelet Membrane: Glanzmann Thrombasthenia, Bernard-Soulier Syndrome and Other Disorders", Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice, Colman R, Marder V, Clowes A, George J, Goldhaber S, 5th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 987-98.
12. Santoro C, Rago A, Biondo F et al. Prevalence of allo-immunization anti-HLA and anti-integrin α IIb β 3 in Glanzmann Thromboasthenia patients. *Haemophilia* 2010; 16: 805-12.
13. Lisman T, Adelmeijer J, Heijnen HF, de Groot PG. Recombinant factor VIIa restores aggregation of α IIb β 3-deficient platelets via tissue factor-independent fibrin generation. *Blood* 2004; 103: 1720-7.
14. Mannucci PM, Cattaneo M. Desmopressin (DDAVP). In: Michelson AM ed. Platelets, Second edn. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2007: 1237-49.
15. Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia* 2008; 14: 31-9.
16. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010; 149: 813-23.
17. Kitko CL, Levine JE, Matthews DC, Carpenter PA. Successful unrelated donor cord blood transplantation for Glanzmann's thrombasthenia. *Pediatr Transplant*. May 2011;15(3):e42-6.

SIMPOZIOANE ȘI CONGRESE

Advanced interactive course: sonovaginography scanning to detect deep infiltrating endometriosis

Sydney, Australia, 22 Feb 2014

Web: <http://www.isuog.org>

Fetal anomalies and CNS

Amsterdam, The Netherlands, 28 Feb 2014 - 01 Mar 2014

Web: <http://www.isuog.org>

2nd Asia Pacific Perinatal Imaging (US and MRI) Symposium

Vancouver/Whistler, Canada, 15 Mar 2014 - 20 Mar 2014

Web: <http://www.fetalmri2014.org/>

Prenatal Invasive and non-invasive therapy of the fetus

University of Giessen - Giessen, Germany, 28 Mar 2014

Web: <http://praenatakkurse.de/kursbeschreibung/internationales-fetale-diagnose-therapie-symposium.html>

Early Fetal Echocardiography Course: How to detect heart defects at 11-13 weeks of pregnancy

UCLH Education Centre - London, UNITED KINGDOM, 29 Mar 2014

Web: <http://www.uclhcharitycourses.com/courses/obstetrics-and-gynaecology/early-fetal-echocardiography-course-how-detect-heart-defects-11>

Ultrasound plus: thorax, neck and diaphragm anomalies, the whole picture

London, UK, 11 Apr 2014 - 12 Apr 2014

Web: <http://www.isuog.org>

5th Annual Fetal Cardiology Symposium

Ritz-Carlton Biltmore Phoenix, Arizona, 23 Apr 2014 - 27 Apr 2014

Web: www.fetalcardio.com

10th International Symposium of ISUOG

Beijing - CHINA, 26 Apr 2014 - 28 Apr 2014

Web: <http://isuogbeijing.com/en/index.asp>

10th ISUOG Outreach Course, Singapore in conjunction with the 5th Scientific Congress of the College of O&G, Singapore

Raffles City Convention Centre, Singapore, 04 May 2014 - 06 May 2014

Web: www.isuog-or.com.sg

Fetal Neurosonography Master Class

Sapir Medical Center - Kfar Saba, ISRAEL, 09 May 2014 - 11 May 2014

Web: www.isuog.org

Fetal Cardio Cracow

Hilton Garden Inn Krakow; 33 Konopnickiej Street; 30-302 Krakow, POLAND, 09 May 2014 - 10 May 2014

Web: www.visuscracow.com

Early pregnancy and infertility

London, UK, 06 Jun 2014 - 07 Jun 2014

Web: www.isuog.org

Effective Prenatal Screening of Congenital Heart Disease

National Heart and Lung Institute - London, UK, 03 Jul 2014 - 05 Jul 2014

Web: www.isuog.org

The 24 rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

Barcelona, Spain, 14–18 September 2014

Web: www.isuog.org

The 6th Romanian "Ian Donald" Course

Grand Hotel Italia, Cluj Napoca, România, 22-23 Octombrie 2014

Web: <http://www.sogr.ro/>

Al XVI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie

Grand Hotel Italia, Cluj Napoca, România, 24-25 Octombrie 2014

Web: <http://www.sogr.ro/>

National Conference on OB-GYN Ultrasound

Chicago, IL USA, 07 Nov 2014 - 09 Nov 2014

Web: <https://iame.com/>

VISUS Advanced Cracow 2013 (3D Ultrasound Course)

Hilton Garden Inn Krakow; 33 Konopnickiej Street; 30-302 Krakow, POLAND, 20 Nov 2014 - 22 Nov 2014

Web: www.visuscracow.com

Interactive Course on 3D Ultrasound in Gynecology

Mariott Hotel Milan - Milan, ITALY, 11 Dec 2014 - 13 Dec 2014

Web: www.3dultrasound2014.eu