

20 LEI

# MEDICAL CONNECTIONS CONEXIUNI MEDICALE

THE JOURNAL OF PHYSICIANS from Satu Mare County  
REVISTA CORPULUI MEDICAL SĂTMĂREAN publicată de Colegiul Medicilor Satu-Mare

Medical Connections – Volume 7, Number 2 (26), June 2012

**PARTNERS / PARTENERI:**

Titu Maiorescu University Bucharest  
Faculty of Medicine and Dental Medicine,  
Hasharon Hospital, Rabin Medical Center,  
affiliated with Sackler School of Medicine,  
Tel Aviv University



Included in The Schedule of Medical Publications of CMR  
Indexed in Journals Master List of Index Copernicus®  
CNCSIS B+ Category, Code 944

ISSN 1843 – 9306

Volume 7 Nr. 8 (26)  
JUNE 2012



# MEDICAL CONNECTIONS | CONEXIUNI MEDICALE

## EDITOR IN CHIEF

Koren Rumelia  
**ASSISTANT EDITOR IN CHIEF**  
Bumbuluț Călin

## ASSISTANT EDITORS

Blaga Vasile  
Andó Ottó  
Oană Cristian Sever

## EDITORIAL BOARD

Bauer Adalbert (SCM Satu Mare, România)  
Bidilean Nicolae (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Boros Melinda (București, România)  
Borcean Gheorghe (Caransebeș Hospital, România)  
Brânduș Ioan (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Cârstea Constantin (CMI Brașov, România)  
Cojocaru Manole (Titu Maiorescu University, București, România)  
Comăneanu Raluca Monica (Titu Maiorescu University, București, România)  
Cornean-Santa Corina (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Feciche Bogdan (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Grosz Gyula (SCM West Satu Mare, România)  
Gruzman Carlos (Hasharon Hospital, Tel Aviv, Israel)  
Horber Orsolya (SCM Praxis Bixad, România)

Lup Liliana (Synevo Satu Mare, România)  
Kesler Gavriel (Israel)  
Kiss Ladislau (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Mihalca Man Sorina (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Neumann Gad (Hasharon Hospital, Tel Aviv, Israel)  
Negru Alina (Centro de Salud Caspe, Zaragoza, Spain)  
Rath-Wolfson Lea (Hasharon Hospital, Tel Aviv, Israel)  
Rădulescu Viorel (CMI Olt, România)  
Roatiș Marius Dinu (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Rusu Cristian Bogdan (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Shvero Kesler Dana (Hadassa University, Jerusalem, Israel)  
Trip Gheorghe (Emergency County Hospital, Satu Mare, România)  
Zilahi Karoly (SCM Praxis, Bixad, România)  
Zeidman Aliza (Hasharon Hospital, Tel Aviv, Israel)  
Virag Tiberiu (CMI Satu Mare, România)

## EDITOR

**College of Physicians Satu Mare**  
Satu Mare, 23 Eroilor Revoluției Pl.  
www.colmedsm.ro,  
email: colmedsm@gmail.com



## ASSOCIATED EDITOR

**Satu Mare Association of Family Physicians**  
Affiliated with **National Society of Family Medicine/General Medicine**  
Satu Mare, UK 30 Bobocului St.  
www.amfsm.ro, email: birou@amfsm.ro



## PARTNERSHIP

**Titu Maiorescu University, Bucharest**  
**Faculty of Medicine and Dental Medicine**  
67A Gheorghe Petrașcu St.  
www.utm.ro, email: medicina@utm.ro



## EXTERNAL PARTNERSHIP

**Hasharon Hospital, Rabin Medical Center**  
Affiliated with **Sackler School of Medicine, Tel Aviv University**,  
7 Keren Kayemet St., Petah Tikva 49372, Israel  
www.clalit.org.il



## EDITORIAL OFFICE

23 Eroilor Revoluției Pl., 440055, Satu Mare, Romania, Tel/Fax: 0040261-710456, 0040361-408164  
<http://www.conexiunimedicale.ro/>

**ISSN online 2068 – 8369**



**ISSN 1843 – 9306**

Journal included in **The Schedule of Medical Publications of CMR**, 5 credits CMR for subscribers

Indexed in **Index Copernicus**®, **CNCSIS B+** Category, Code 944

Medical Connections/Conexiuni Medicale® is a trademark of College of Physicians Satu Mare and Satu Mare Association of Family Physicians

Printed at **TIPOFFSET**, Fabricii str, No. 93-103, Cluj Napoca, Tel./Fax: 0040264-456071

## SCIENTIFIC AND PEER REVIEW BOARD | COLECTIV ȘTIINȚIFIC ȘI DE RECENZIE

**Acad. Prof. Univ. as. Dr. Virgil Enătescu**

(Emergency County Hospital, Satu Mare, Romania)

**Acad. Prof. Univ. Dr. Doina Onicescu**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Acad. Senior Scientific Researcher Dr. Sorin Riga**

(Prof. Dr. Al. Obregia Clinic Hospital of Psychiatry, Bucharest, Romania)

**Acad. Senior Scientific Researcher Dr. Dan Riga**

(Prof. Dr. Al. Obregia Clinic Hospital of Psychiatry, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Vasile Astărăstoae**

(Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Rumelia Koren**

(Hasharon Hospital, Rabin Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Israel)

**Prof. Univ. Dr. Petru Armeanu**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Ilie Constantin**

(Victor Babeș University, Faculty of Medicine, Timișoara, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Gheorghe Ionel Comșa**

(Ovidius University, Constanța, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Constantin Dumitru**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Rivka Gal**

(Hasharon Hospital, Rabin Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Israel)

**Prof. Univ. Dr. Doina Lucia Ghergic**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Tuvia Hadar**

(Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel)

**Prof. Univ. Dr. Gheorghe Manole**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Dorel Augustin Manu**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Dan Mănăstireanu**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Elena Moldoveanu**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Adriana Stănilă**

(Victor Papilian Faculty of Medicine, Sibiu, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Maria Lidia Nica Udangiu**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Prof. Univ. Dr. Dan Florin Ungureanu**

(Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine and Dental Medicine, Bucharest, Romania)

**Conf. Univ. Dr. Ghinescu Minerva**

(Titu Maiorescu University, București, România)

**Conf. Univ. Dr. Mircea Sorin Sabău**

(University of Medicine and Pharmacy Târgu Mureș, Romania)

**Ș. L. Dr. Anca Ciurea**

(Iuliu Hațieganu University, Faculty of Medicine, Cluj Napoca, Romania)

**As. Univ. Dr. Virgil Radu Enătescu**

(Eduard Pamfil University Clinic of Psychiatry, Timișoara, Romania)

The *Medical Connections/Conexiuni Medicale*® is indexed in Journals Master List of Index Copernicus®

INDEX  COPERNICUS  
I N T E R N A T I O N A L



B+ Category, Code 944

© Copyright *Medical Connections/Conexiuni Medicale*, Satu Mare, 2012

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior permission in writing of *Medical Connections/Conexiuni Medicale*®. Permission is not however required to copy abstracts of papers or of articles on condition that a full reference to the source is shown. Correspondence regarding permission to reprint all or part of any article published in this journal should be addressed to the Editor, e-mail: colmedsm@gmail.com

# MEDICAL CONNECTIONS | CONEXIUNI MEDICALE

**EDITOR ȘEF**  
Koren Rumelia  
**EDITOR ȘEF ADJUNCT**  
Bumbuluț Călin

**EDITORI ADJUNCTI**  
Blaga Vasile  
Andó Ottó  
Oană Cristian Sever

## COMITET EDITORIAL

Bauer Adalbert (SCM West Satu Mare, România)  
Bidilean Nicolae (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Boros Melinda (București, România)  
Borcean Gheorghe (Spital Municipal Caransebeș, România)  
Brânduș Ioan (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Cârstea Constantin (CMI Brașov, România)  
Cojocaru Manole (Universitatea Titu Maiorescu,  
București, România)  
Comăneanu Raluca Monica (Universitatea  
Titu Maiorescu, București, România)  
Cornean-Santa Corina (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Feciche Bogdan (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Grosz Gyula (SCM West Satu Mare, România)  
Gruzman Carlos (Hasharon Hospital, Tel Aviv, Israel)  
Horber Orsolya (SCM Praxis Bixad, România)  
Lup Liliana (Synevo Satu Mare, România)

Kesler Gavriel (Israel)  
Kiss Ladislau (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Mihalca Man Sorina (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Neumann Gad (Spital Hasharon, Tel Aviv, Israel)  
Negru Alina (Centro de Salud Caspe, Zaragoza, Spain)  
Rath-Wolfson Lea (Spital Hasharon, Tel Aviv, Israel)  
Rădulescu Viorel (CMI Olt, România)  
Roatiș Marius Dinu (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Rusu Cristian Bogdan (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Shvero Kesler Dana (Universitatea Hadassa,  
Ierusalim, Israel)  
Trip Gheorghe (Spital Județean de Urgență,  
Satu Mare, România)  
Zilahi Karoly (SCM Praxis, Bixad, România)  
Zeidman Aliza (Spital Hasharon, Tel Aviv, Israel)  
Virag Tiberiu (CMI Satu Mare, România)

## EDITOR

**Colegiul Medicilor Satu Mare**  
Satu Mare, P-ța Eroilor Revoluției nr.23  
www.colmedsm.ro,  
email: colmedsm@gmail.com



## EDITOR ASOCIAT

**Asociația Medicilor de Familie Satu Mare**  
Afiliată la **Societatea Națională de Medicina  
Familiei/Medicină Generală**  
Satu Mare, str. Bobocului UK 30  
www.amfsm.ro, email: birou@amfsm.ro



## PPARTENER

**Universitatea Titu Maiorescu București**  
**Facultatea de Medicină și Medicină Dentară**  
str. Gheorghe Petrașcu 67A  
www.utm.ro, email: medicina@utm.ro



## PARTENER EXTERN

**Hasharon Hospital, Rabin Medical Center**  
Afiliat la **Sackler School of Medicine, Universitatea Tel Aviv**  
7 Keren Kayemet St., Petah Tikva 49372, Israel  
www.clalit.org.il



## REDAȚIA

P-ța Eroilor Revoluției nr 23, 440055, Satu Mare, Romania, Tel/Fax: 0261-710456, 0361-408164  
<http://www.conexiunimedicale.ro/>

**ISSN online 2068 – 8369**



**ISSN 1843 – 9306**

*Revistă inclusă în Nomenclatorul Publicațiilor Medicale ale CMR, 5 credite CMR pentru abonați  
Indexare în Index Copernicus®, CNCSIS categoria B+, cod 944*

*Medical Connections/Conexiuni Medicale® este marcă înregistrată a Colegiului Medicilor Satu Mare și a Asociației Medicilor de Familie Satu Mare  
Tipărit la TIPOOFFSET, str. Fabricii, Nr. 93-103, Cluj Napoca, Tel./Fax: 0264-456071*

# Contents

<b>EDITORIAL</b> .....	6
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
<b>The Impact of BRCA1/2 Mutation Testing on Patients and Family Members</b> <i>Sharony Reuven, Bergman Yifat, Bruchim Ilan, Fishman Ami</i> .....	9
<b>How the Acute Coronary Syndrom Affects the Survival of Patients with Degenerative Aortic Stenosis? A Prospective Study in a Romanian County Hospital</b> <i>Mercea Delia, Pop Calin, Pop Dana, Leucuta Daniel, Lucian Bogdan, Zdrenghea Dumitru</i> .....	15
<b>Prostate Biopsy. 2007-2011 Oradea Urology Clinic Review</b> <i>Bumbu A G, Coman I, Berechet M C, Isoc G, Rusu C, Bumbu G</i> .....	21
<b>Increased Serum Sialic Acid Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis</b> <i>Cojocaru Manole, Ghinescu Minerva Claudia, Cojocaru Inimioara Mihaela, Gurban Camelia Vidița, Sfrijan Felicia</i> .....	27
<b>Surgical Treatment of Hypospadias: Technical Procedures and Results</b> <i>Stanca Dan Vasile, Prundus Paul, Boc Andrei, Manescu Razvan Mihai, Coman Ioan</i> .....	31
<b>GENERAL REVIEW</b>	
<b>Hemophilia and Ischemic Heart Disease</b> <i>Solun Boris</i> .....	35
<b>CASE PRESENTATION</b>	
<b>Primary Diffuse Large B Cell Lymphoma of the Spleen</b> <i>Diaconu Camelia, Bartoș Daniela</i> .....	43
<b>Complex Side-Effects of Classic Anticonvulsivants: the Fetal Hydantoin Syndrome</b> <i>Gliția Mădălina, Matusz Anca Alexandra, Dumitrașcu Victor</i> .....	47
<b>„Lead Pipe” Ureter after Renal Transplantation</b> <i>Goldberg Hanan, Choni Rinat, Livne M Pinhas, Ben-Meir David</i> .....	51
<b>Unusual Case of Metastatic Malignant Melanoma</b> <i>Rath-Wolfson Lea, Ciuraru B Noa, Buzaverov Galina, Halpern Marisa</i> .....	55
<b>Intranasal Glomus Tumor</b> <i>Paker Michael, Goldman Tal, Nachtigal Dan, Elmalah Irit</i> .....	59
<b>Lost and Found: the Accessory Spleen</b> <i>Bumbuluț Călin, Balaj N Sebastian, Blaga Vasile, Oprea Andrea</i> .....	63
<b>GUIDANCE FOR AUTHORS</b> .....	67

# Cuprins

EDITORIAL .....	71
ARTICOLE ORIGINALE	
<b>Impactul testării mutației BRCA1/2 la pacienți și membrii de familie</b> <i>Sharony Reuven, Bergman Yifat, Bruchim Ilan, Fishman Ami</i> .....	73
<b>Supraviețuirea pacienților cu stenoză aortică degenerativă este influențată de apariția sindromului coronarian acut. Studiu clinic prospectiv într-un spital județean românesc</b> <i>Mercea Delia, Pop Calin, Pop Dana, Leucuta Daniel, Lucian Bogdan, Zdrenghea Dumitru</i> .....	79
<b>Puncția biopctică de prostată. Analiză efectuată între 2007-2011 în cadrul Clinicii de Urologie din Oradea</b> <i>Bumbu A G, Coman I, Berechet M C, Isoc G, Rusu C, Bumbu G</i> .....	85
<b>Niveluri crescute de acid sialic seric la pacienți cu poliartrită reumatoidă</b> <i>Cojocar Manole, Ghinescu Minerva Claudia, Cojocar Inimioara Mihaela, Gurban Camelia Vidița, Sfrijan Felicia</i> .....	91
<b>Tratamentul chirurgical al hipospadiusului: aspecte tehnice și rezultate</b> <i>Stanca Dan Vasile, Prundus Paul, Boc Andrei, Manescu Razvan Mihai, Coman Ioan</i> .....	95
REVISTĂ GENERALĂ	
<b>Hemofilia și boala cardiacă ischemică</b> <i>Solun Boris</i> .....	99
PREZENTARE DE CAZ	
<b>Limfom splenic primar difuz cu celulă mare B</b> <i>Diaconu Camelia, Bartoș Daniela</i> .....	107
<b>Efectele adverse complexe ale anticonvulsivantelor clasice: sindromul fetal indus de hidantoină</b> <i>Gliția Mădălina, Matusz Anca Alexandra, Dumitrașcu Victor</i> .....	111
<b>Ureterul în „țeavă de plumb” post transplant renal</b> <i>Goldberg Hanan, Choni Rinat, Livne M Pinhas, Ben-Meir David</i> .....	115
<b>Un caz neobișnuit de melanom malign metastatic</b> <i>Rath-Wolfson Lea, Ciuraru B Noa, Buzaverov Galina, Halpern Marisa</i> .....	119
<b>Tumora de glomus intranasală</b> <i>Paker Michael, Goldman Tal, Nachtigal Dan, Elmalah Irit</i> .....	123
<b>Pierdută și regăsită: splina accesorie</b> <i>Bumbuluț Călin, Balaș N Sebastian, Blaga Vasile, Oprea Andrea</i> .....	127
STANDARDE DE REDACTARE .....	130

## GIFT ECONOMY AND THE DOCTOR'S PROFESSIONAL INDEPENDENCE

---

Since when I have finished medical school and I have put the Hippocratic oath I am concerned with the idea of independence of the doctor. More specifically I wanted to understand exactly how the physician is able however to protect the patient's primary interest in conditions of divided loyalty.

Patients feel that, in our days, doctors have a **divided loyalty**. On the one hand, as College of Physicians standards, doctors are loyal to patients, but on the other hand they are subject to those who pay them (house insurance, state). Until the beneficiary of consultation is other than the payer, the physician will have a divided loyalty, because the interests of the patient only rarely correspond to the payer. The theory of the third party payer, on which the health insurance in Romania is based, has this fundamental flaw: the manager of the patient's money has other interests than the patient and then he puts pressure on the doctor which he is supposed to pay. To realize the enormity of vice and system hypocrisy please answer to the following question: "If you judge with the State into a high-stakes issue, you take a lawyer paid by the State?" Probably not! Therefore in any health system the doctor must be self-employed and independent. The primary interest of the patients is that the doctor to be free of constraints in order to fully devote to patient's good. Doctor's employed or under exclusive contract will be faithful to the employer and will defend the interests of the patient only by the risk of losing their own contract. This divided loyalty obliges the doctor to daily compromises. From this point of view the situation seems more like **the dual constraint** from psychology that typically leads to schizophrenia. That is to say that whatever you do, one of the constraints will be enforced, which automatically leads to penalty. Whether the patient is unhappy and treats you with suspicion or abandon you, or your employer is dissatisfied and amends you. Do you now wonder why doctors are stressed and when they do not resist anymore, they emigrate? Now we believe that it is clear why patients offer gifts to the doctors. The message transmitted by the gift is: "I know that you are bound by a contract with the state/insurer, but take this gift and do not think at their interest, but only in my interest as a patient of yours. By my gift I

free you of your employer compulsion so that you think only at my health!". This message is useless in an independent doctor situation.

In autumn of 2011 I had to do another step in understanding the problem and how this tension is resolved in practice. I participated as a guest at the launch of a European study that aims to see the links between the financing and how psychiatry is practiced in various European countries. A young and enthusiastic collaborator proposed during the debate to assess in money all the gifts that doctors receive from patients. This was to be specifically the Romanian contribution to the European study. The young man was, unknowingly, the echoing of current managers of Romanian medicine that wants to tax all aspects of physician - patient relation in order to cover their serious managerial deficiencies. The moment of astonished silence of participants unset my revelation. The relation doctor - patient based on trust between two people take by the gift economy. I will not bore you now with the writings of Boas, Mauss and Levi-Strauss, but I will go directly to UNDP (United Nations Development Programme). The Report of UNDP on human developing from 1995 clearly says "half of everything produced in the world are gifts". The fact that I wash my children and do lessons with them is a gift, the fact that I help an old neighbor to carry the bag from the market or to pay his phone is a gift, the fact that I clean up with the vacuum cleaner while my wife is cooking is an exchange of gifts. In the early twentieth century economist Arthur Cecil Pigou has shown that national income decreases each time a bachelor marries with his housekeeper. Now the finding from UNDP report makes sense! Our life is not entirely subject to market economy and health care sector is a good example of the gift economy. Economists sustain that health is an important and costly segment of the economy in modern society. But his product is primarily the care and relief for the sick. Care and human contact are not shown by the market economy mechanisms, but through mechanisms like interpersonal relationships, generosity and attention. The ultimate aim of medical care is to promote the love of life of the ailing. To recall the love of life of another person you must pay him care and attention and without ulterior motives. Here



medicine is very close to the Christian ideal to give for the sake of giving - and for no other reason. The good health care is then generosity embodied: the abundance of expertise and care is to awaken the desire in the patients to heal. Therefore the practice of medicine is traditional characterized by "calling" or by vocation. The idea of "calling" is attacked by both employers and unions when they argue for pay and working conditions. "Call" as "grace" can not be quantified, but it is the one that leads doctors and nurses not to take the lunch break when the patient suffers or is in a critical condition. Market, including work under contract, is a rigid and anonymous way to regulate working hours of people. Health care professionals have the right to decent wages, but that covers a small part of reality. Vaccination is not just a quick bite but a work scientifically argued, a promise of better and relief of suffering, things that do not matter for health managers. Counseling of a teenage girl how to start the sexual life and how to protect themselves from the risk of pregnancy or a sexually

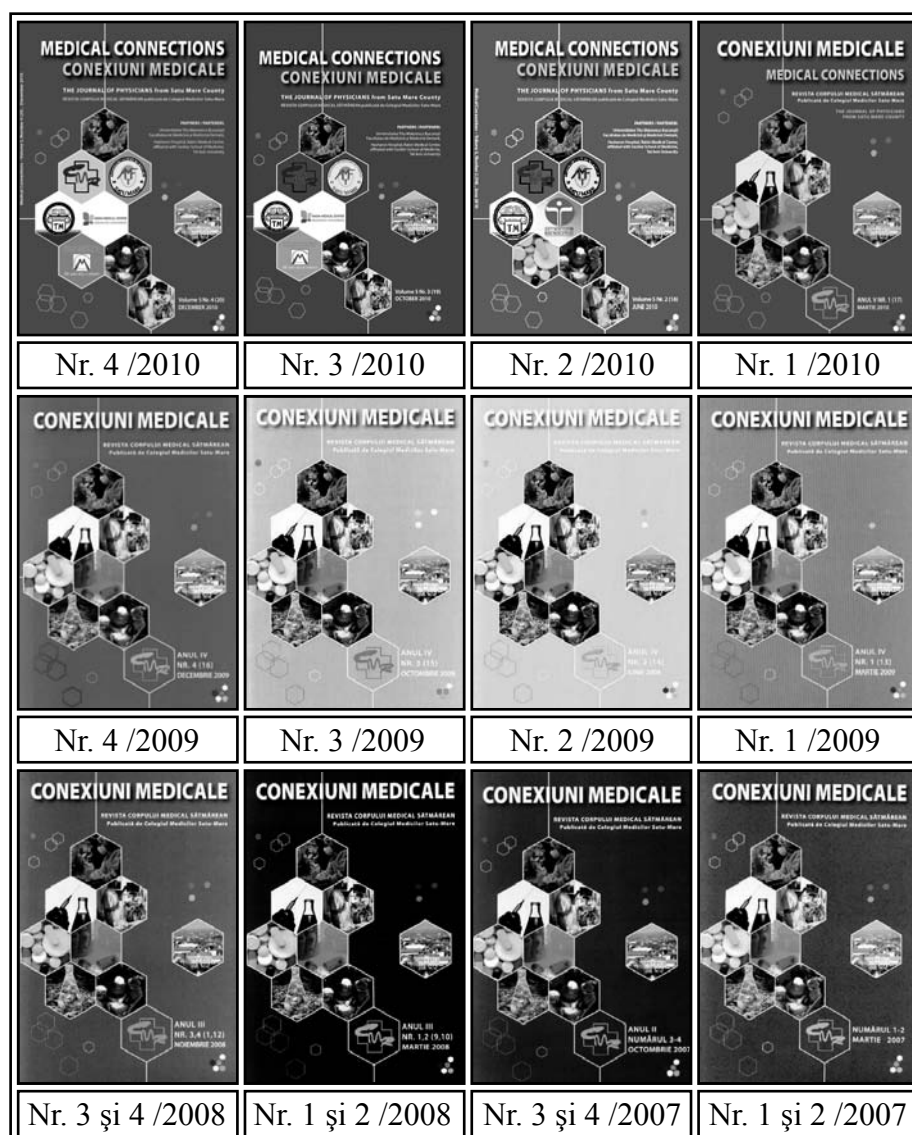
transmitted disease is a priceless gift for her, but completely ignored by health system economists. Encouragement of a physician for the suffering are invaluable, are a gift of a man (doctor) to another person (patient), but they have no value for the state because they can not apply the VAT. Compassion is not paid nor by state or by the private insurance system. The fact is that between doctor and patient takes place an exchange of gifts based on reciprocity and generosity. This exchange of gifts reconnects the fundamental human contact between doctor and patient that has existed since the dawn of medicine. This is the link between "a man who is or believes that he is ill and a man in which he trusts" and is called consultation. And consultation is the cornerstone of medical practice. Not by chance this is the definition of consultation adopted by the British Medical Association over a half a century ago. Gift economy alongside private life is the last oases of human independence towards states and organizations. You will understand therefore why they are attacked so fiercely!

*Sever Cristian Oană, MD*



www.conexiunimedicale.ro

ISSN online 2068 – 8369



# CONEXIUNI MEDICALE MEDICAL CONNECTIONS

**The Journal of Physicians from Satu Mare County**

We invite known personalities with expertise and many published papers in a specific field to write reviews and editorials in our journal.

We accept original papers and case reports from all countries, including Eastern Europe, Africa and Asia in order to promote the performances of the authors from emerging countries.

Thanks to the Open Access policy of the *Medical Connections/Conexiuni Medicale*, all original articles, reviews, editorials and case reports published in the journal are available online for all to read and use free of charge. Free and unrestricted availability via the Internet to all, increases the visibility of your paper and may result in higher rate of citation.

## THE IMPACT OF BRCA1/2 MUTATION TESTING ON PATIENTS AND FAMILY MEMBERS

---

Sharony Reuven<sup>1,2</sup>, Bergman Yifat<sup>1</sup>, Bruchim Ilan<sup>1</sup>, Fishman Ami<sup>1</sup>

*Department of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup> and the Genetic Institute<sup>2</sup>, Meir Medical Center, Kfar Saba, Israel, affiliated with Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel*

**Address for correspondence:**

Reuven Sharony, MD

The Genetic Institute and the Department of Obstetrics and Gynecology, Meir Medical Center

59 Tchernichovsky St., Kfar Saba 44821 Israel

Tel: (972) 9 747 2628, Fax: (972) 9 747 1296

E-mail: sharony@clalit.org.il

Received: 25.03.2012

Accepted: 20.05.2012

Med Con March 2012, Vol 7, No 2, 9-13

**Short heading: The impact of BRCA testing**

### Abstract

**Objectives:** To examine the effect of genetic testing on anxiety, follow-up and family members.

**Methods:** Survey among BRCA mutation carriers and non-carriers, regarding testing results, anxiety and healthcare behavior.

**Results:** Thirty-three (8%) of 428 women screened were carriers. About half of non-carriers were relieved following negative results; 91% reported no change in follow-up. Only 4% of non-carrier family members were tested; half of carriers' first-degree relatives were questioned as well. Most carriers (81%) underwent prophylactic oophorectomy and 16% mastectomy.

**Conclusions:** Knowledge of carrier status led to increased screening among relatives, with implications for earlier detection and treatment. Non-carrier status created relief in many patients. Primary care physicians should increase awareness of genetic testing implications.

**Keywords:** anxiety, breast cancer, ovarian cancer, BRCA mutations, genetic counseling

### Introduction

Previous studies demonstrated that women turn to cancer screening programs due to concerns about their future health and anxiety about their children's well-being [1]. Moreover, it was reported that women from higher socio-economic classes tend to be more aware of the availability of screening tests [2,3,4]. However, no clear data exist regarding how the public receives information about screening tests. It was previously reported that pre-test genetic counseling influenced the decision whether or not to be tested [5].

The US Preventive Services Task Force (USPSTF) has defined a high-risk population who should be tested based on personal and family history [6].

Prophylactic mastectomy and oophorectomy are the only procedures that result in a cancer risk reduction of about 90%. Despite this advantage, these steps are complicated. Oophorectomy has implications on fertility and endocrinology if performed during the reproductive age and mastectomy is a mutilating procedure [7, 8].

The objective of the current study was to analyze the impact of BRCA1/2 genetic testing on anxiety levels, method of follow-up, the propensity of other family members to be tested, and the source of referral.

### Methods and Materials

This descriptive study included a retrospective medical record review of 428 women who were counseled and tested for the BRCA1/2 mutations at our medical center from 1999 to 2006. In addition, a survey was conducted that included 30 carriers and 100 non-carriers as a control group. The study was approved by the IRB.

Using electronic medical record data, clinical characteristics of the 428 patients were analyzed (Table I).

Thirty-three BRCA mutation carriers were identified, of whom one woman died and two were lost to follow-up. Thus, 30 patients were included in the study group. We selected three non-carriers for each of the 33 carriers as a matched control group (the woman who attended the clinic just before the carrier and the two successive ones). The 30 carriers and the 100 matched non-carriers were contacted directly for a survey. In the opening statement, the study was presented and each woman was invited to participate; none declined. The questionnaire included the following items: a) "How did you obtain information about genetic testing and who referred you for the test?" b) "How was our anxiety level influenced by the test result?" There were 5 possible responses to that question, ranging from: "1" being very calm and "5" being very anxious; c) "What type of follow-up have you had since the test?" (1. meticulous follow-up including a physical examination every six months and an alternating bi-annual mammogram and bi-annual chest CT, or 2. normal follow-up with an annual physical examination and an annual mammogram). Carriers were also asked, "Were other family members

tested following your positive test result?" and "Did you decide to have elective surgery to decrease your cancer risk?"

*Statistical methods:* SPSS-V17 program (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) was used to analyze the data. Chi-square, Fisher's exact tests or Student t-test, were used, each when appropriate, to compare carriers and non-carriers. Likelihood ratios were calculated and logistic regression was used to compare the groups. Significance level was set at  $p < 0.05$ .

### Results

The tested population comprised 428 Jewish women, 274 (64%) of Ashkenazi descent and 154 (36%) women of non-Ashkenazi descent. The majority of the referrals of Ashkenazi descent (93%) met the 2005 United States Preventive Services Task Force criteria for the high-risk population who should be tested based on a personal and family history of breast or ovarian cancer. Only 20% of the non-Ashkenazi group met these criteria (Table I).

Of 428 women screened, 33 (8%) were found to be BRCA mutation carriers. The majority of carriers (25/33; 76%) were of Ashkenazi-Jewish descent. The 25 Ashkenazi carriers comprised 9% of the total Ashkenazi screened women and the 8 non-Ashkenazi carriers comprised 5% of the total non-Ashkenazi women screened (Table I).

The carriers underwent genetic testing at a younger age compared to the non-carriers (48 vs. 54 years of age;  $p = 0.001$ ). Obstetrician-gynecologists referred 42% of the women, family physicians referred 8%, and 50% either were referred by other specialists or self-referred (Table II).

The survey had a 95% response rate. Significantly more patients in the non-carrier group (47%) reported a decrease in anxiety level following genetic testing compared to the carrier group (8%), ( $p < 0.0005$ ; Table III).

Table I: Distribution of the tested women  
(N= 428) by ethnic group, USPSTF criteria, and carrier status (N [%])

USPSTF Criteria	Ashkenazi N=274 (64%)				Non-Ashkenazi N=154 (36%)			
	Yes		No		Yes		No	
	255	93	22	7	31	20	123	80
Carrier status	Carrier		Non-carrier		Carrier		Non-carrier	
	No	%	No	%	No	%	No	%
	25	9	249	91	8	5	146	95

Table II. Clinical characteristics of tested women

Patient characteristics	Carrier N=33	Non-carrier N=395	p-value
Ashkenazi origin, N (%)	25 (76)	249 (63)	=0.144
Age at genetic testing (years)	48±10.7	54±10.3	<0.001
Referred by Ob/Gyn, N (%)	9 (36)	170 (66)	<0.005
Referred by family physician, N (%)	5 (20)	29 (11)	=0.181

Table III. Results of the survey

Anxiety state	Total N=123	Carrier N=25	Non-carrier N=98	p-value
Decreased, N (%)	48 (39)	2 (8)	46 (47)	<0.0005
Increased, N (%)	65 (53)	14 (56)	51 (52)	
No change, N (%)	10 (8)	9 (36)	1 (1)	
No change	100 (81)	11 (44)	89 (91)	<0.0005
Attend breast clinic	13 (11)	13 (52)	0 (0)	
Attend other clinics	10 (8)	1 (4)	9 (9)	
Yes	17 (14)	13 (52)	4 (4)	<0.0005
No	106 (86)	12 (48)	94 (96)	

All together, 56% of the carrier group initiated a more meticulous medical follow-up after the genetic testing, (52% attending a breast clinic and 4% other specialist). In contrast, only 9% of the non-carrier group reported a change in health care behavior ( $p < 0.0005$ ). Of the first-degree relatives of carriers, 52% elected to have genetic testing following the positive results of their family members. In comparison, only 4% of the first-degree relatives of the non-carrier group underwent genetic testing ( $p < 0.0005$ ). Most carriers (69%) elected to undergo prophylactic oophorectomy; 12% had already undergone the procedure. Thus, only 19% of the carriers did not undergo oophorectomy. Among the carriers, 16% elected to undergo prophylactic mastectomy following genetic testing results.

### Discussion

BRCA testing may result in adverse psychosocial consequences, including burden on quality of life. Little research has been previously undertaken on the psychosocial aspects of BRCA testing and compliance of carriers and their families to healthcare provider recommendations [9]. Several studies have analyzed the impact of BRCA testing on anxiety, depression, breast self-examination frequency, potential employment and insurance discrimination [5,9,10,11,12] and evaluated the level of interest in such a test especially among first-

degree relatives of breast cancer patients [2,5,13]. Our survey aimed to identify the sources of referral and the consequences of genetic counseling and BRCA testing conducted among Jewish women of Ashkenazi and non-Ashkenazi descent.

A higher rate of carriers was found in the current study compared to the rate reported in the general population; however, we examined a high-risk group of cancer patients and their relatives [8].

As expected, the anxiety level in the carrier group did not decrease following genetic testing. Interestingly, we observed higher level of anxiety following the testing in about half of the non-carriers. This increased rate of anxiety can be attributed to the fact that a negative result does not completely rule out a risk for familial cancer, especially in families with a strong history of cancer [14].

Following genetic testing, the majority of carriers (52%) enrolled in a meticulous follow-up program that enabled early detection of cancer among carriers. The majority of non-carriers (91%) did not change their pattern of health behavior.

The information and recommendation given to carriers and non-carriers and their relatives differed. When a cancer patient was found to be a mutation carrier, testing was recommended for her relatives. If they were found to be non-carriers, they were told that they had the same risk as their age-related group. If a

cancer patient did not have one of the common mutations, her relatives were told that testing for the common mutations was not indicated.

If a cancer patient was not found to be a carrier, sequencing of the entire gene was discussed. Especially when there is a strong family history of cancer and non-carrier state, a family and the cancer patient herself, might benefit from sequencing of the whole BRCA gene.

This advice may have influenced the decision of women to engage in more meticulous medical follow-up or not.

Nevertheless, it is still not known if intensive medical surveillance has an impact on decreasing the morbidity and mortality among BRCA mutation carriers [15,16,17]. In addition, it is likely that part of our patients, who did not report a change in health care surveillance following the test result, were already participating in meticulous follow-up.

As expected, more family members of carriers tended to be tested following a positive result (52%) compared to relatives of non-carriers (4%). The majority of carriers in the current study elected to undergo prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy, at a rate similar to that reported previously [18,19]. However, 19% of carriers elected to continue follow-up only. These women were at an average age of 39 years and this decision was probably related to the desire to maintain hormonal status and childbearing ability.

The largest group of referrals (42%) was from gynecologists; only a small percentage of patients were referred by an oncologist or family physician. A possible explanation for this is the lack of awareness about the importance of genetic testing among general practitioners.

As suggested by others, we concur with the need to increase physician knowledge about the implications of genetic mutations, when and whom to test and how to translate the results into improved patient care [14]. Considering the substantial importance of the test, clear recommendations for high-risk populations need to be developed, especially for women of non-Ashkenazi descent. In addition, specialists in family medicine need to be more aware of the impact of BRCA mutation screening.

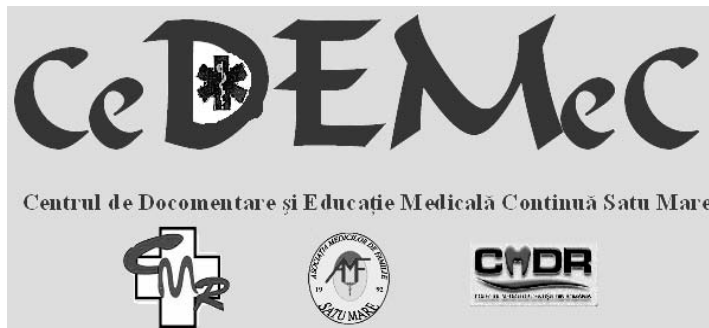
The study is limited by a relatively small sample size and the inherent restrictions of a telephone survey. A larger-scale study should be conducted to evaluate the impact of BRCA1/2 mutation analysis on tested populations.

## References

1. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, et al. *Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. *Lancet*. 2000;355(9220):2015-20.
2. Mogilner A, Otten M, Cunningham JD, Brower ST. *Awareness and attitudes concerning BRCA gene testing*. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(7):607-12.
3. Velicer CM, Taplin S. *Genetic testing for breast cancer: where are health care providers in the decision process?* *Genet Med*. 2001;3(2):112-9.
4. Heisey RE, Carroll JC, Warner E, McCready DR, Goel V. *Hereditary breast cancer. Identifying and managing BRCA1 and BRCA2 carriers*. *Can Fam Physician*. 1999;45:114-24.
5. Cypowyj C, Eisinger F, Morin M, Mogoutov A, Sobol H, Julian-Reynier C. *Information-seeking behaviour and psycho-social interactions during the genetic testing process*. *Community Genet*. 2003;6(4):224-34.
6. United States Preventive Services Task Force. *Genetic risk assessment and BRCA mutations testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement*. *Annals of Internal Medicine*. 2005;143:355-61.
7. Calderon-Margalit R, Paltiel O. *Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature*. *Int J Cancer*. 2004;112(3):357-64.
8. Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW. *Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives*. *J Mol Med (Berl)*. 2006;84(1):16-28.
9. Brédart A, Autier P, Riccardo A, Audisio A, Geraghty JG. *Psychosocial dimensions of BRCA testing: an overshadowed issue*. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2001;10(2):96-9.
10. Lerman C, Seay J, Balslem A, Audrain J. *Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients*. *Am J Med Genet*. 1995;3;57(3):385-92.
11. Lynch HT, Snyder C, Lynch JF, et al. *Patient responses to the disclosure of BRCA mutation tests in hereditary breast-ovarian cancer families*. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;165(2):91-7.
12. van Dooren S, Rijnsburger AJ, Seynaeve C, et al. *Psychological distress and breast self-examination frequency in women at increased risk for hereditary or familial breast cancer*. *Community Genet*. 2003;6(4):235-41.
13. Lehmann LS, Weeks JC, Klar N, Garber JE. *A population-based study of Ashkenazi Jewish women's attitudes toward genetic discrimination and BRCA1/2 testing*. *Genet Med*. 2002;4(5):346-52.

14. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. *Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk.* J Clin Oncol. 2001;19(4):924-30.
15. Burke W, Daly M, Garber J, et al. *Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium.* JAMA. 1997;277(12):997-1003.
16. NIH consensus conference. *Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer.* JAMA. 1995;273(6):491-7.
17. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations.* N Engl J Med. 2002;346(21):1616-22.
18. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.* N Engl J Med. 2002 May 23;346(21):1609-15.
19. Litton JK, Westin SN, Ready K, et al. *Perception of screening and risk reduction surgeries in patients tested for a BRCA deleterious mutation.* Cancer. 2009;115(8):1598-604.

# CENTER FOR DOCUMENTATION AND CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION SATU MARE



The need to continue and enhance medical programs for the medical personnel from the primary and secondary care network, as well as the social and community staff from the health care centers in the county of Satu Mare, is a problem whose solution is the development of the Documentation and Continuous Medical Education Center Satu Mare. Satu Mare College of Physicians in partnership with the Association of Family Physicians Satu Mare, the Dental College Satu Mare, wishes within this project to continue the health educational programs in order to improve health services for vulnerable social groups: disabled, social cases as well as for the population of Satu Mare county.

Necesitatea continuării și perfecționării programelor de educație medicală a personalului medical din rețeaua de asistență primară și secundară, precum și a personalului de asistență socială și comunitară din centrele de îngrijire ale județului Satu Mare este o problemă a cărei soluție este dezvoltarea Centrului de Documentare și Educație Medicală Continuă Satu Mare. Colegiul Medicilor Satu Mare în parteneriat cu Asociația Medicilor de Familie Satu Mare, Colegiul Medicilor Dentiști Satu Mare, dorește în cadrul acestui proiect continuarea programelor educaționale în domeniul sănătății în vederea ameliorării serviciilor de sănătate pentru grupurile sociale vulnerabile: dizabilități, cazuri sociale, precum și pentru populația județului Satu Mare.



## HOW THE ACUTE CORONARY SYNDROM AFFECTS THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH DEGENERATIVE AORTIC STENOSIS? A PROSPECTIVE STUDY IN A ROMANIAN COUNTY HOSPITAL

Mercea Delia<sup>1</sup>, Pop Calin<sup>1,3</sup>, Pop Dana<sup>2</sup>, Leucuta Daniel<sup>2</sup>, Lucian Bogdan<sup>1</sup>, Zdrenghea Dumitru<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr Constantin Opris Emergency County Hospital Baia Mare, <sup>2</sup>Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, <sup>3</sup>Faculty of Medicine Arad

### Address for correspondence:

Delia Mercea, MD

Emergency County Hospital "Dr Constantin Opris"

31 Cosbuc Street, Baia Mare, 430021, Romania

Phone 0040723090107, Fax 0040362405830

Email: dancorinadelia@yahoo.com

Received: 01.03.2012

Accepted: 20.05.2012

Med Con March 2012, Vol 7, No 2, 15-19

### Abstract

**Objective:** Patients with acute coronary syndrome (ACS) and pre-existing valvular disease constitute about 5% of all ACS patients; they have high-risk features and poor prognosis. Aortic stenosis (AS), may precipitate myocardial ischemia through a mechanism unrelated to coronary artery disease, with symptoms and signs that accurately mimic those of ACS.

**Methods and results:** A group of 196 patients, aged between 56 and 94 having different degrees of degenerative AS, was followed over a 5 year period. A number of 54 patients (27.6%) developed ACS in the follow-up period. A Cox model of proportional hazard regression was done. The Cox model was determined on a total of 196 patients, of which 61 died. Of those 54 patients who developed ACS, 22 (40.74%) died during follow-up, compared with 39 patients without ACS (27.46%). Hazard ratio was 1.58 (95% CI 0.93-2.66) times higher in the group with ACS than that without ACS, with  $p=0.087$ . The survival difference related to the degree of AS was tested and we found  $p=0.0005$ , for patients with severe AS.

**Conclusion:** The occurrence of ACS in patients with degenerative AS is associated with an increased risk of death of these patients. Therefore the patients with degenerative AS need to get an optimized medical treatment and more frequent follow-up to identify those at risk to developed ACS.

**Keywords:** degenerative aortic stenosis, acute coronary syndrome

### Introduction

A valvular heart disease is often complicated by ACS but there are only a few epidemiological data concerning the precipitating factors, the evolution and prognosis of patients suffering from these diseases. The study conducted by Hasdai et al. [1], showed valvular heart disease preexisted in 5% of the ACS cases and was associated with a double fold mortality rate, independent of the clinical data and the initial electrocardiographic modifications.

Aortic stenosis (AS) is the most frequent valvular disease in the economically developed countries and it is due to the increased number of elderly population. AS

has been recognized as a pathological entity for more than a century and is most frequently caused by native valve calcification. AS occurrence is an active process and it is characterized by lipid accumulation, inflammation, calcification and resembles systemic atherosclerosis [2]. ACS is basically induced by coronary heart disease and ventricular myocardial maladaptation to the post load increase in patients with degenerative AS.

## Objectives

The main objective of the present study was to evaluate the incidence and survival from ACS in a group of patients with degenerative AS. The second objective was to identify the way in which the severity of AS affects the survival of these patients.

## Material and methods

Since 2006, patients admitted with degenerative AS in the Cardiology Department of “Dr. Constantin Opreș” Emergency County Hospital in Baia Mare were assessed over a 5-year period. The study group included 196 patients with degenerative AS, ages between 56 and 94. Before being included in the study they underwent Doppler echocardiography to determine AS.

Echocardiography was performed on an Accuson Sequoia C236 echocardiograph, with a 3MHz transducer, standard procedure. For AS quantification, the systolic anterograde velocity and mean gradient were measured through the AS (defined as the maximum and medium attainable velocity, after a thorough examination), using the continuous-wave Doppler. This is a direct measurement; it increases with the progression of aortic stenosis and has a good predictive value. A value of 2.5m/sec identifies AS, while values over 4m/sec indicate the presence of severe AS [3,4,5].

ACS has been divided in ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non - ST segment elevation (NSTEMI), the latter comprising unstable angina and subendocardial myocardial infarction. The diagnosis was established on the guidelines in use [6,7].

During the study, the patients underwent periodical cardiological examination over a 6 months period. They had been monitored for at least 5 years by clinical and biological tests, ECG and echocardiography. Aside from incident ACS, monitoring also included cardiovascular mortality and total mortality rate, the number of interventional or surgical myocardial revascularization procedures and aortic valvular prosthesis.

Statistical analysis

Quantitative data were presented by mean, standard deviation and 95% confidence intervals for normally

distributed data. Normality of the data was checked with quantile-quantile plot and Shapiro-Wilk test. Qualitative data was presented by descriptive statistics and the association between qualitative variables was tested using Fisher exact test, if more than 20% of the expected frequencies were less than 5 or Chi square test otherwise. Survival data was presented with Kaplan-Meyer method, probability of survival at fixed time points, and survival time for the third quartile (where possible) with 95% confidence intervals. Overall a group comparison for survival data was performed with logrank test. Cox proportional hazard regression was performed to check for differences between the different groups, offering hazard ratios with associated statistical significance test and 95% confidence intervals. Proportional hazard assumption was checked graphically and with a proportional hazard test. For all statistical tests used, the significance level alpha chosen was 0.05, and the two tailed p value was computed. The statistical analysis was made in R ENVIRONMENT for statistical computing and graphics, version 1.12.1.

## Results

Patients were divided into two groups: group A represented by patients who presented AS and developed ACS during the follow up period (54 patients) and group B represented by patients who were free from ACS during the follow up period (142 patients).

The mean age in group A was 72.6±8.7 years, 32 patients (59.3%) were women and 22 (40.7%) men. In group B the mean age was 70.9±7.6 years; 79 of the patients were women (55.6%) and 63 men (44.4%). The sex distribution is shown in Table I.

Mean age (years) in 2 groups is shown in Table II.

Table I. Case distribution according to gender and aortic stenosis severity

Gender	Mild AS (no,%)	Medium AS (no,%)	Severe AS (no, %)	Total (%)
Female	63 (56.757)	15 (13.514)	33 (29.730)	111 (100)
Male	43 (50.588)	13 (15.294)	29 (34.118)	85 (100)

AS- aortic stenosis

Table II. Mean age in the two groups of patients

	No.	Mean age	95% CI inf	95% CI sup
ACS	54	72.7±8.7	70.3	75.0
Without ACS	142	70.9±7.6	69.7	72.2

ACS- acute coronary syndrome

The prevalence of cardiovascular risk factors (hypercholesterolemia, hypertension, smoking) had a similar distribution between the two groups, except for diabetes mellitus that was found more often in the group A.

In group A, 7 patients suffered from STEMI; 3 with inferior topography and 4 with anterior topography. Other 7 patients from this group had NSTEMI and 42 patients presented unstable angina (UA).

In A group, 16 patients with ACS had severe AS, 14 belonging to the UA subgroup and 2 to the group with NSTEMI. Other 9 of them had moderate AS (of which 5 with UA, 2 with NSTEMI, one with anterior AMI and one with inferior AMI) and 29 had mild AS (of which 21 with UA, 3 patients with NSTEMI and 5 with STEMI).

Group B consisted of 142 patients with AS, of which 77 (54.2%) had mild AS, 19 (13.4%) moderate AS and 46 (32.4%) severe AS. None of them developed ACS.

The prevalence of ACS in all patients with severe AS was of 25.8%, 16 of the 62 patients with severe AS developed ACS. The prevalence of ACS in all patients with moderate AS was of 32.1%, 9 of the 28 patients developed ACS and 29 of the 106 patients with mild AS developed ACS, representing 27.4%.

The correlation of the severity of AS with the incidence and types of ACS is reflected in Table III.

Out of the 196 patients included in the study, 43 underwent invasive coronarography. 21 of them had

normal epicardial coronary arteries, 9 had univascular disease, 5 had bivascular and 8 patients had trivascular disease. 19 of them belonged to group A (with ACS and AS) - 5 patients had univascular disease, 5 had bivascular disease, 5 had trivascular disease and 4 patients had angiographically normal epicardic coronary arteries. Of the 15 patients with significant coronary artery stenosis, 9 were stented and 4 underwent aorto-coronary bypass surgery. The other 35 patients who developed ACS did not undergo invasive coronarography during the follow up period as their AMI was thrombolized with Streptokinasis and Metalyse, being free of subsequent ischemia during the stress test or they had relative contraindications as to invasive tests, or the patients preferred conservative treatment.

Out of those AS patients without ACS (group B), 24 underwent invasive procedures (as preoperative assessment for the correction of AS, all having symptomatic severe AS). Seventeen of them had *epicardic coronary* arteries without significant stenosis, 3 had multivascular disease and underwent aorto-coronary bypass surgery with simultaneous aortic valve replacement, while 4 had univascular disease and underwent aorto-coronary bypass surgery at the same time with aortic valve prosthesis.

A Cox model of proportional hazard regression was done. The Cox model obtained was applied on a total of 196 patients, of which 61 died. Of those 54 patients who developed ACS, 22 (40.74%) died during follow-up, compared to 39 patients without ACS (27.46%). Hazard ratio was 1.58 (95% CI 0.93-2.66) times higher in the group with ACS than without ACS, and for hazard rate p=0.087.

Probability of survival according to ACS is shown in Table IV.

Survival time for 75% subjects, was greater than 26 months (95% CI 7-50) for those with ACS, and it was greater than 45 months (95% CI 24 - NA) for those without ACS.

The evolution of survival probability with ACS and without ACS is shown in Figure 1.

Table III. The incidence of ACS, depending on the severity of AS

	ACS (no,%)	Without ACS (no,%)	No (%)
Mild AS	29 (27.358)	77 (72.642)	106 (100)
Medium AS	9 (32.143)	19 (67.857)	28 (100)
Severe AS	16 (25.806)	46 (74.194)	62 (100)

AS- aortic stenosis; ACS- acute coronary syndrome

Table IV. Probability of survival according to ACS

Time (months)	ACS	Without ACS	The difference in survival rate %
12	79.63 (69.581-91.13)	86.62 (81.197-92.404)	6.99
24	75.926 (65.338-88.23)	80.282 (73.997-87.1)	4.356
36	66.667 (55.208-80.504)	77.385 (70.787-84.599)	10.718
48	60.523 (48.645-75.301)	71.879 (64.584-79.998)	11.356
60	57.497 (45.206-73.129)	69.937 (62.045-78.833)	12.44

ACS- acute coronary syndrome

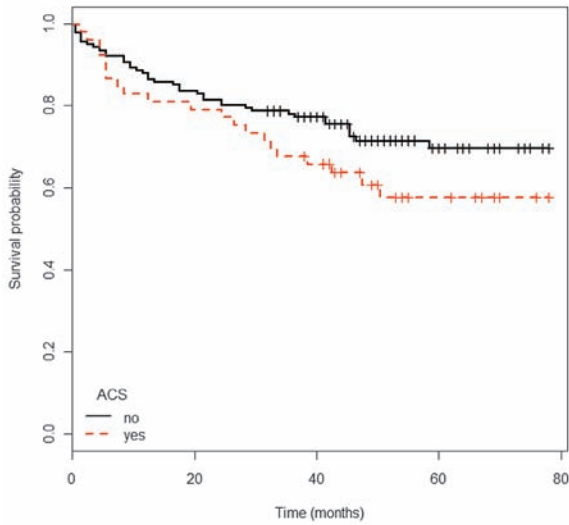


Figure 1. The evolution of survival probability related to ACS

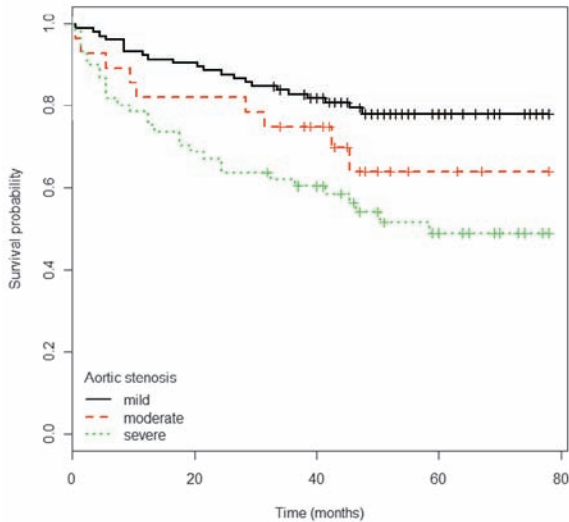


Figure 2. The evolution of survival probability related to the degree of AS

Survival time for 75% subjects, was greater than 12 months (95% CI 5-32) for those with severe AS, and it was greater than 31 months (95% CI 9 - NA) for those with moderate AS.

The evolution of survival probability according with the degree of AS is shown in Figure 2.

We have tested the survival difference related to the degree of AS and the result was  $p=0.00052$  (logrank test).

A Cox model of proportional hazard regression was done. The Cox model obtained was applied to a total of 196 patients, of which 61 died. Hazard ratio was 1.73

Table V. Probability of survival according to severity of AS

Aortic stenosis	Hazard ratios (95 % CI)	p
medium/mild	1.73 (0.8-3.76)	0.16494
severe/mild	2.86 (1.65-4.96)	0.00018

(95% CI 0.8-3.76) for patients with moderate AS compared to those with mild AS,  $p=0.16494$ . For patients with severe AS, HR was 2.86 (95% CI 1.65-4.96), compared to those with mild AS, with statistical significance ( $p=0.00018$ ), as show in Table V.

### Discussion

It was obvious that there is a certain correlation between degenerative AS and coronary heart disease, but at the same time those two diseases can exist as two distinct pathological entities. The literature mentions very few data regarding valvular disease preexistent to ACS, but the existence of valvular disease significantly contributes to the mortality rate of patients affected by it [1].

Degenerative AS patients do not undergo invasive exploration procedures such as routine coronarography. During a study conducted by Shahbudin H. Rahomtoola et al. [8] on patients with asymptomatic tight degenerative AS, 42% of the 123 included underwent coronarography and 50% of them had severe coronary artery disease associated. Similar results were found by Smith et al. [9] in a group of patients with symptomatic tight AS and left ventricular systolic dysfunction (median EF 37%) where significant coronary disease was found in 54% of the patients. In our group 34 of the 145 patients (23.4%) underwent invasive exploration, 16 as a compulsory investigation preceding aortic valve prosthesis implantation and 18 for ACS. Fourteen of these patients had normal epicardial coronary arteries (13 of the group with tight AS free of ACS - group B) and 20 had significant coronary artery stenosis, 17 of them having ACS associated with AS patients (41.5% of group A).

In our study, if we refer strictly to patients with AS who developed ACS, severe coronary disease (whether two vessel or three vessel affected) was discovered in a similar proportion (41.5%) as in Rahimtoola's [8] and Smith's [9] studies, while in patients with tight AS who were free of ACS, the percentage was considerably smaller (18.8%) due to the traditional treatment applied, as surgery seemed to be of high risks.

Symptomatic patients with severe AS have a very poor prognosis, whereas the outcome is relatively

favorable as long as patients remain free of symptoms. Nevertheless, a considerable number of these patients develop symptoms and require surgery within a short time period. Furthermore, the presence of aortic sclerosis has been reported to be associated with a significantly increased mortality. In contrast, the natural history of mild and moderate AS remains poorly defined. Despite the lack of solid data, mild and moderate AS have been considered to be a benign disease by many physicians and current guidelines recommend relatively long time intervals for follow up visits. Nevertheless, patients with rapid progression and poor outcome have been observed. However, no data have so far been available to provide risk stratification and appropriate individual patient management [10].

Another study recently published by Nistri [11], who followed prospectively AS patients showed that out of the 153 patients, of which 135 had mild/ moderate AS and 18 have had severe AS, 40 patients died in a two-year follow-up and 48 patients underwent aortic valvular prosthesis. Death rate in this study was clearly over the death rate in the general population ( $p < 0.001$ ). In our study, the death rate was similar to Nistri's study [11], out of the 196 patients suffering from AS, 61 died in the follow-up period (31% compared to 26%). The difference between the two groups could be explained by the fact that our patients were followed-up for a longer period of time.

Another study carried out by Chumakova et al. [12] has followed the prevalence of AS in 851 patients who developed ACS. The prevalence of preexisting AS among patients who had MI/UA was 1.9%, similar to the data of The European Heart Survey ACS-II (1.8%). The presence of AS of any severity in a survivor of ACS worsens the prognosis independently of other known risk factors [12].

There are few data regarding the survival of patients with AS who developed ACS and most of the studies carried out are retrospective. Our study is a prospective one, and has followed-up patient's with AS for a relatively long period, 5 years.

## Conclusion

The occurrence of ACS in patients with degenerative aortic stenosis is associated with an increased risk of death of these patients. Therefore the patients with degenerative aortic stenosis need to get an optimized medical treatment and more frequent follow-ups to identify those at risk to developed ACS.

Conflict of interest: none declared

## References

1. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Batler A. *Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes*. Eur Heart J 2003;24:623-9.
2. Mazzone A, Epistolato MC, Gianetti J, et al. *Biologic features (inflammation and neoangiogenesis) and atherosclerotic risk factors in carotid plaques and calcified aortic valve stenosis: two different sites of the same disease?* Am J Clin Pathol 126:494-502;2006.
3. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; EAE/ASE. *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. Eur J Echocardiogr 2009;10(1):1-25.
4. Otto CM. *Valvular Stenosis. The textbook of echocardiography*, 3rd Ed., Elsevier Saunders, 2004.
5. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan Th. *Feigenbaum's Echocardiography 6<sup>th</sup> Ed.*, 2005;271-88.
6. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2008;29(23):2909-45.
7. E Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2011;32: 2999-3054.
8. Rahimtoola SH. *Valvular heart disease: a perspective on the asymptomatic patient with severe valvular aortic stenosis*. Eur Heart J 2008;29(14):1783-90.
9. Smith N, McNulty JH, Rahimtoola SH. *Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement*. Circulation 1978; 58(2):255-64.
10. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al. *Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography*. Eur Heart J 2004;25(3):199-205.
11. Nistri S, Faggiano P, Olivotto I, et al. *Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care*. Am J Cardiol 2012;109(5):718-23.
12. Chumakova OS, Selezneva ND, Evdokimova MA, et al. *Prognostic value of aortic stenosis in patients after acute coronary syndrome*. Kardiologiya 2011;51(1):23-28.



www.conexiunimedicale.ro

ISSN 1843-9306



Revista „*Medical Connections / Conexiuni Medicale*” are o vizibilitate națională și internațională prin versiunea electronică pe site-ul [www.conexiunimedicale.ro](http://www.conexiunimedicale.ro) (ISSN e-series 2068–8369), prin indexarea în Journals Master List a bazei de date internaționale Index Copernicus®, începând cu numerele din anul 2009, precum și datorită includerii în cadrul schimburilor cu Universitatea Titu Maiorescu, București, Facultatea de Medicină și Medicină Dentară, și Sackler School of Medicine afiliată la Universitatea Tel Aviv, Hasharon Hospital, Centrul Medical Rabin din Israel.

The journal „*Medical Connections / Conexiuni Medicale*” has a national and international visibility by the publication of it’s electronic version on the website [www.conexiunimedicale.ro](http://www.conexiunimedicale.ro) (ISSN e-series 2068–8369), and due to the fact that the journal is included in an exchange program between national and international universities such as Titu Maiorescu University, Bucharest, Faculty of Medicine and Dental Medicine, and Hasharon Hospital, Rabin Medical Center Affiliated with the Sackler School of Medicine, Tel Aviv University. The “*Medical Connections / Conexiuni Medicale*” is indexed in Journals Master List of Index Copernicus®, issues since 2009.

## PROSTATE BIOPSY. 2007-2011 ORADEA UROLOGY CLINIC REVIEW

---

Bumbu A G, Coman I, Berechet M C, Isoc G, Rusu C, Bumbu G

*Oradea Urology Clinic, University of Oradea, Romania*

**Address for correspondence:**

*M. Berechet*

*Clinica de Urologie Oradea, Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea*

*Str. Gh. Doja 65, 410169*

*Jud. Bihor, România*

*Tel.: +40.753.056452*

*Email: berechet.mihail@yahoo.com*

*Received: 19.02.2012*

*Accepted: 10.05.2012*

*Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 21-25*

### Abstract

Two factors have significantly influenced an increased detection rate of prostate cancer in general and especial in the infraclinical part, during the past decades. These factors are: the wide use of the prostate specific antigen (PSA) as screening instrument and the schematization (representation) of ultrasound transrectal multiple extensive prostate biopsies. Nowadays, the digital guided biopsy is already history and the era of sextant biopsy is also being passed over, the extensive biopsies have become the standard of prostate cancer detection.

From 768 patients screened at Oradea Urology Clinic between 2007 and 2011, 622 had positive biopsies and 146 negative biopsies at the first round of screening. A significant number were required rebiopsy taking into account the elevated level of PSA, clinical suspicion of prostate cancer over digital rectal examination or morphological atypia in the initial biopsy. As a general rule, the number of biopsies has increased, even doubled sometimes in order to extend the detection rate.

**Keywords:** prostate specific antigen (PSA), transrectal prostate biopsy

### Introduction

Prostate cancer, the most frequent solid tumor, represents a public health issue, being the second cause of death from cancers in the USA after the pulmonary cancer. Every other 6<sup>th</sup> American is being diagnosed with prostate cancer and every other 35<sup>th</sup> patient dies from it. The last estimates from Cancer American Society shows during 2012 a total of 241,740 new prostate cancer cases and 28,170 deaths by prostate cancer.

15-20 years ago, in the USA, only 60% of patients were diagnosed in incipient stages, while nowadays, due to the PSA detection the discovery rate in early stages has reached 90%, and the survival rate at 5 years after detection is at 100%, after 10 years – 98% and 91% after 15 years [2].

The aim of this article is to analyze in a retrospective mode from (2007 until 2011) the prostate cancer patients (CaP) that required treatment in Oradea Urology Clinic.

Regarding the prostate biopsy, this study also aim to underline the presence of chronic prostatitis and the ratio of high grade prostatic intraepithelial hyperplasia (HGPIN).



## Material and methods

This value of 4ng/ml was considered in this study the accepted upper/superior limit, with the necessary nuances, meaning that there were a few situations when biopsies had been performed at lower PSA values (few alterations were identified in rectal examination or when the patient came from a family with prostate cancer genetic load).

Knowing all these things, for this study 768 patients were considered to have a prostate biopsy (Figure 1,2,3,

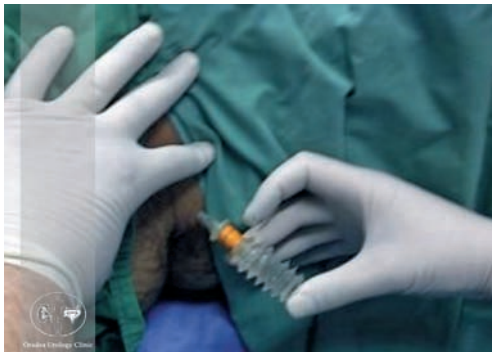


Figure 1. Anal anesthesia with lidocaine gel

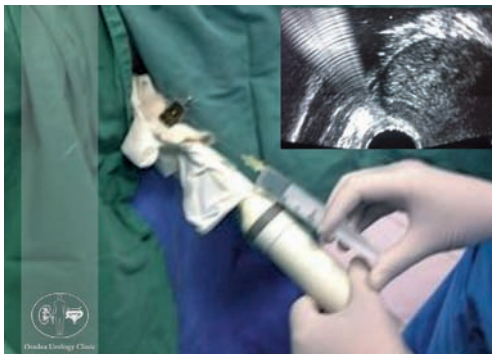


Figure 2. Periprostate anesthesia with lidocaine 1% at the prostate base and apex, transrectal is injected 10 ml for neurovascular strips' interception



Figure 3. Biopsy samples and 12 phials that will be transported to the pathology department (each phial is marked with patient's name, age, date of sampling and PSA value)

prostate biopsy technique). There are studies in literature indicating that, without modifying the angle or the biopsied area, the prostate cancer detection will not be improved. Therefore, this study aimed to comply with these recommendations; it has been possible due to the innovative equipment purchased by Oradea Urology Clinic in the last 7-8 years.

Most of these patients were undergoing therapy with broad spectrum antibiotics 24 hours before the procedure. A significant number of male patients in this group required rebiopsy due to maintained PSA higher level, increasing PSA value within one year (PSA velocity), clinical suspicion in rectal examination or morphological atypias detected in initial biopsy. As a general rule, the number of biopsies increased, even doubled sometimes prior to the anterior puncture, in order to optimize the detection rate.

## Results

From 768 patients taken into consideration, 622 had positive first biopsies and 146 patients had negative biopsies. In 68 patients from 146 at which point the prostate biopsy was negative, a second biopsy was performed (Table I). All the patients accepted a second biopsy after its necessity and risks have been explained. The other 78 patients who were not conducted a second prostate biopsy remained in the Clinic evidence and are subject to periodic investigations. The majority of the rebiopsied patients were diagnosed with prostate adenoma and PSA values between 4 and 10ng/ml.

Thus, in 52 patients from 68 the second biopsy was positive for prostate cancer. These patients received 10 or 12 biopsies; approximately 76.5% of histopathologic positive prostate cancer was attributed to sampling 10 or 12 phials, but also due to the improvement of sampling technique, when the biopsy is made at the peripheral region of the prostate, as literature recommends it.

In 16 of the patients a second biopsy did not revealed prostate cancer and a third biopsy was needed. In these cases PSA value and evolution was considered. 6 out of the 16 patient's prostate cancer were found. This time also 12 phials were collected and most frequent cancers were found at the base and apex of the prostate.

Of the 52 patients with positive biopsy after the second one, 22 patients were mostly aged between 60 and 70 years. Of these, a total of 13 patients had a PSA value between 4 and 10 ng/ml. In the age group 70-80 years were within 15 patients of whom 2 had a PSA value over 100ng/ml (Table III).

Table I. Management of prostate biopsy

Biopsies stadies	No. patients	No. remaining patients	No. cancers diagnosed	No. negative biopsies
First	768		622	146
Second	146	68	52	16
Third	16	9	6	1

Table II. Patients with PBP II 68 patients, of whom 50 had registered PSA value

PSA value	No. of patients
0-9.99	28
10-19.99	10
20-29.99	3
>30	9

Table III. Division by age and PSA value in 48 patients from 68 who had undergone secondary PBP and were aged and PSA

PSA value	Age of patients			
	50-59	60-69	70-79	>80
0-9.99	6	13	7	0
10-19.99	1	6	3	0
20-29.99	1	1	1	0
30-99.99	1	1	2	0
>100	1	1	2	1

Table IV. Situation after PBP III 7 patients, 6 of them had a registered PSA value

PSA values	Patients age		
	50-59	60-69	70-79
0-9.99	2	4	0
>20	0	0	1

Situation after the third biopsy:

Sixteen patients with a third biopsy were considered. Six of them were diagnosed with prostate cancer. There were tow patients aged 50 to 60 years, with PSA value between 4 and 10ng/ml, four patients aged 60 to 70 years (the most frequent decade) with the same PSA value and a patient over 70 years old with PSA value

over 10ng/ml (Table IV). Three patients had negative biopsy for prostate cancer. Five patients with HGPIN were also identified from the patients that had undergone a third prostate biopsy.

### Discussions

It is known from the literature that if a man has a PSA of 3.3 ng/ml, it can not be certainly said that he does not have cancer, taking into consideration that a sextant biopsy might reveal cancer in 27% of cases. On the other hand it is just as bad and wrong to tell a patient with high PSA and negative sextant biopsy it is not cancer. It is a known fact that the patient is 40% likely to have cancer, which is possible to diagnose with extended biopsies.

Therefore, the accurate diagnosis of prostate cancer is a positive histopathologic examination, possible with prostate biopsy. The prostate biopsy, whether it is transrectal, perineal or TUR-P, represents the Golden Standard diagnose method for prostate cancer. Chen et al. shows that proper biopsy of the peripheral prostate, apical lower portion as well as posterolateral region, might increase the detection rate up to 96% for adenocarcinoma over 0.5cc volumes [3].

A false negative result is not a big problem; however, a false positive result is a catastrophe.

### To what extent is it appropriate to make from the beginning 12 or even 14 biopsies for prostate sampling?

The entire urology community agrees it takes more than 6 biopsies in an enlarged or medium prostate. In fact, the literature shows that if you increase the number of biopsies from the beginning in enlarged prostates, the false negative rate decreases and also the necessity of rebiopsies decreases. Schemes (patterns) with 12 biopsies including peripheral cores detect 30% more cancers than the sextants [4]. Therefore, flexibility is highly recommended in decisions, adapting to every situation and taking into consideration the Vienna diagrams proposed by Djavan et all, which correlates the number

of cores with gland size and patient age ensuring a detection rate up to 90 percent [5].

#### **Which is the procedure to follow if we need a new biopsy, when and how must it be done?**

Usually, in our study between 3 and 6 months after the first biopsy, a second one was performed. The time interval depended of the PSA value and evolution, the patient's suffering and compliance, and, not least, the previous biopsy deficiencies and accuracy (number and length of the biopsy sample, the area of the prostate that was taken, the equipment that was used). As a rule, if PSA value increases during the next 3-4 months, it might indicate an aggressive cancer that needs to be rebiopsied; if PSA value slowly increases during next 2 years probably the best method is active supervision. Changes in rectal examination or histopathologic abnormalities were other rebiopsy criteria taken into consideration, besides the obvious patient's consent.

During this period we must not forget that the patient is concerned, even panicked and both him and his family must be informed (the family support is very important) about the possible treatment and complications.

#### **How appropriate is to perform saturation rebiopsies?**

It takes about 24-36 samplings that require general anesthesia or rachianesthesia which is hardly accepted by the patient and the doctor, also. These biopsies have every chances to discover microareas of cancer that most likely will not ever turn out [length under 3 mm, one positive core, G (3+3) corresponding to a volume under 0.5 cc on the radical prostatectomy sample]. The logical question that comes in one's mind is how valid is a discovery of a clinical insignificant microarea of cancer.

However, it must be said, that in case of high PSA value only saturation biopsy may indicate insignificant aspect, knowing that only "the total length of cores is the best prediction criteria of the insignificant aspect of the tumoral volume" [6]. On the other hand, the detection in these cases might lead to overdiagnosis and overtreatment, many cancers showing at the autopsy histological aspects that would have not become symptomatic during patients' life. According to several authors [7], in most patients prostate cancer may be considered a chronic disease, therefore less aggressive therapy must be followed, in order to prevent any unfavorable treatment effects and maintain a long term quality of life. At this moment precise criteria are identified in order to define active surveillance protocols that will allow delaying a treatment and also the possibility to immediately implement these protocols at the most convenient time for the patient.

The authors have not performed these saturation biopsies, having their doubts concerning its usefulness, beyond the complications that can occur. It is known that these biopsies are not entirely without any risks, leading to hematuria, infectious complications, nerve and vessel injuries, injury scar tissue with direct repercussions on erectile function at the end. Other complications that might occur are acute epididymitis, acute prostatitis, even septic complications that might endanger these patients' lives.

In case biopsy or rebiopsy turn out to be negative, everything will be all right and everyone will be happy. The patient relaxes, quickly forgets the psychological discomfort, even some complications and so does his family. But should be kept in mind that the patient is still stressed and preoccupied about his health and he needs the understanding and professionalism of his urologist. They must remain in contact throughout life, between the patient and his doctor being required a correct and honest relationship based on trust and respect.

### **Conclusions**

A particular problem is the apex biopsy, rebiopsy being often required due to inadequate sampling; it is well known that most cancers that have been discovered in rebiopsy tend to be localized dorso-apical. In this study's patients group cancer was identified in rebiopsy from apex and at the base of the prostate.

Besides confirming adenocarcinoma cases, prostate biopsy (transrectal, perineal, TUR-P) reveals a series of useful complementary information regarding case stadialisation: the number of positive biopsies, Gleason Score, predominant grade, sites of positive biopsies, length of the tumor on the taken sample, perineural invasion or capsular efraction. Prostate biopsy also reveals intraepithelial prostate neoplasia which is considered a precancerous state, chronic prostatitis lesion, intraepithelial prostate atrophy (also important in prostate cancer genesis).

Age group between 60 and 70 years are the most frequent diagnosed decade with prostate cancer, while PSA value between 4 and 10ng/ml is also the most common one.

All the obtained information lead to a diagnosis of stage and prognosis in this early phase, involving the choice of therapeutic protocol, which is extremely complex in prostate cancer (radical prostatectomy, hormonal therapy, external radiotherapy, brachytherapy etc.)

## References

1. American Cancer Society, Last Medical Review: 02/27/2012; Last Revised: 02/27/2012; <http://www.cancer.org/Cancer/ProstateCancer/DetailedGuide/prostate-cancer-key-statistics>
2. American Cancer Society, Last Medical Review: 03/09/2012; Last Revised: 03/09/2012; <http://www.cancer.org/Cancer/ProstateCancer/OverviewGuide/prostate-cancer-overview-survival-rates>
3. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ. *Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis.* J Urol 1997;158:2168–75.
4. Djavan B, Margreiter M. *Biopsy standards for detection of prostate cancer.* World J Urol 2007;25:11-7.
5. Remzi M, Yan K, Dobrivits M et al. *The vienna nomogram : Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume.* The Journal of Urology 2005;174(1,4):1256-61.
6. Le Guellec S, Mazerolles C, Escourrou G, Delisle MB, Soulie M, Plante P, Rischmann P, Malavaud B. *Microfoyer d'adénocarcinome prostatique sur biopsies: la longueur totale des biopsies serait le meilleur critère de prédiction du caractère non significatif du volume tumoral,* Le 100ème Congrès Français d'Urologie, 2007, Paris.
7. Remzi M, Djavan B. *New findings in prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction,* Highlights the XVIII Congress of the European Association of Urology 2003 Madrid, Spain.

# www.colmedsm.ro



## **Colegiul Medicilor Satu Mare**

Colegiul Medicilor Satu Mare este o persoană juridică autonomă, neguvernamentală, apolitică și fără scop patrimonial. Este într-o largă accepțiune o organizație profesională liberală și reunește peste 626 de medici.

Colegiul Medicilor Satu Mare crede că poate reuși urmând trei principii: să vorbească doar când are ceva important de spus, să nu critice până când nu are soluții și să nu propună decât soluții rezultate din sfatul colectiv. Forța Colegiului Medicilor constă în prezentarea în fața societății ca o voce autentică, permanent validată, a tuturor membrilor săi.

Satu Mare College of Physicians is an autonomous legal entity, non-governmental, apolitical and non-profit. In a widely accepted it is a liberal professional organization and brings together over 626 doctors.

Satu Mare College of Physicians believes it can succeed by following three principles: to speak only when he has something important to say, to make no critics until he has solutions and to propose only solutions resulted from a of collective advice. The force of Physicians College consist in showing in front of the society an authentic voice, always validated, from all its members.

Eroilor Revoluției Pl. no.23, 440055 Satu Mare, Romania.  
Tel./Fax: +40-261-710456, +40-361-408164, e-mail: colmedsm@gmail.com

## INCREASED SERUM SIALIC ACID LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Cojocaru Manole<sup>1</sup>, Ghinescu Minerva Claudia<sup>1</sup>, Cojocaru Inimioara Mihaela<sup>2</sup>, Gurban Camelia Vidița<sup>3</sup>, Sfrijan Felicia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Bucharest, Dr Ion Stoia Center for Rheumatic Diseases, Bucharest, <sup>2</sup>Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Prof. Gheorghe Marinescu, Department of Neurology, Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Romania, <sup>3</sup>Victor Babeș University of Medicine and Pharmacy, Department of Biochemistry, Timișoara, Romania

### Address for correspondence:

Cojocaru Manole  
5 Thomas Masaryk St., Sector 2, Postal Code 020983  
Bucharest, Romania  
E-mail: manole.cojocaru@yahoo.com

Received: 26.04.2012

Accepted: 10.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 27-29

### Abstract

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease of unknown etiology, manifested primarily by inflammation of the peripheral joints. The pathogenic mechanisms responsible for the onset and maintenance of the joint inflammation in RA still make it object of investigations. Serum sialic acid (SA) is known as a parameter of inflammation.

**Objectives:** To measure the blood levels of SA in a group of patients suffering from RA stage I-II and their correlation with disease activity.

**Material and methods:** The study was carried out in a group of 41 patients with RA stage I-II before treatment ranging in age between 35-60 years. The serum values of SA were measured in a group of 24 normal controls of the same age range and presenting no signs of rheumatic disease. Serum SA was measured with modified Warren method. Student t-test and Fisher's exact test and linear regression models were used. Data were reported as mean value±SD with 95% confidence limits.

**Results:** In patients with RA stage I-II, before treatment, the serum SA levels were significantly increased (ranges from 82.40 to 97.56 mg/dL, mean value  $89.98 \pm 7.58$  mg/dL vs. normal controls' ranges from 31.50 to 40.91 mg/dL, mean value  $36.23 \pm 4.68$  mg/dL; p value <0.01). The values of serum SA found correlated with the severity of the disease. This was mainly due to the extinction of the inflammatory process.

**Conclusion:** The increase of serum levels SA in patients with RA seems interesting since it might have some implications in the alteration of the subjacent bone structure of joint inflammation. This is a trial to assess the SA status in RA patients; knowledge may help to better understanding of other markers relevant to the disease or to investigate possible alternative treatment regimens.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, serum sialic acid, inflammation

### Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic disease, in which various joints in the body are inflamed,



leading to swelling, pain, stiffness, and a possible loss of function. It is an autoimmune disease in which the body's immune system attacks itself. RA affects approximately 1-2% of the total world's population [1,2].

Sialic acid (SA) is an acetylated derivative of neuraminic acid and it is attached to non-reducing residues of carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids. Serum SA has been reported as a marker of the acute phase response. Serum SA is also increased during inflammatory processes as a consequence of elevated concentrations of richly sialylated acute phase glycoproteins. Serum SA was reported to be a useful parameter of inflammation. However, its significance has not been discussed in various pathological conditions [3].

Inflammation is the local protective response to tissue injury. In general, the acute-phase proteins limit injury or aid healing.

The study aimed to measure the blood levels of SA in a group of patients suffering from RA stage I-II before treatment and their correlation with disease activity.

### Patients and methods

The study was carried out before therapy, in a group of 41 patients with RA stage I-II before treatment ranging in age between 35-60 years. RA was defined upon the American College of Rheumatology criteria. The serum values of SA were measured in a group of 24 normal controls of the same age range and presenting no signs of rheumatic disease. The serum SA levels were determined using the colorimetric Warren method modified. Complete clinical and personal history of the subjects was recorded. Subjects with history of receiving anti-inflammatory drugs in the prior 6 months and history or present symptoms of any other stress induced disorders were excluded. All patients in the study were clinically diagnosed as patients with RA. The presence of RA in patients was diagnosed via X-ray analysis of joint destruction, rheumatoid factor test, C-reactive protein, and anti-CCP3 IgG antibodies test.

The venous blood samples obtained from these subjects in the morning after an overnight fasting were used for analysis. Serum was separated by centrifugation at 1000 g for 15 min at +4°C. Separated serum was used for the measurement of SA. Serum SA levels were determined

spectrophotometrically in serum by using the thiobarbituric acid assay method described by Warren. Student t-test and Fisher's exact test and linear regression models were used. Data were reported as mean value±SD with 95% confidence limits. Statistically significant level was set at  $p < 0.05$ . Due permission was obtained from the ethical committee of the institution before the start of the study. Written consents were also obtained from the patients prior to the study and the objectives of the study were fully explained.

### Results

There was a statistically significant increase in the serum SA in patients with RA compared to controls. In patients with RA stage I-II, before treatment, the serum SA levels were significantly increased (ranges from 82.40 to 97.56 mg/dL, mean value  $89.98 \pm 7.58$  mg/dL vs. normal controls (ranges from 31.50 to 40.91 mg/dL, mean value  $36.23 \pm 4.68$  mg/dL;  $p$  value  $< 0.01$ ). The values of serum SA found correlated to severity of disease activity evaluated by clinical symptoms and laboratory tests, especially for C-reactive protein (CRP) levels. SA was correlated with CRP ( $r = 0.79$ ,  $p < 0.001$ ). This was mainly due to the extinction of the inflammatory process. Serum SA concentration was slightly skewed to the right for both sexes. We showed that the mean serum concentrations of SA start to increase in women at about 45 years of age, which is close to the mean of menopause. In men, no statistically significant increase of SA with age was observed. SA concentrations correlated positively with age in women ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.01$ ) but not in men. SA correlated significantly with BMI (women:  $r = 0.53$ ,  $p < 0.001$ ; men:

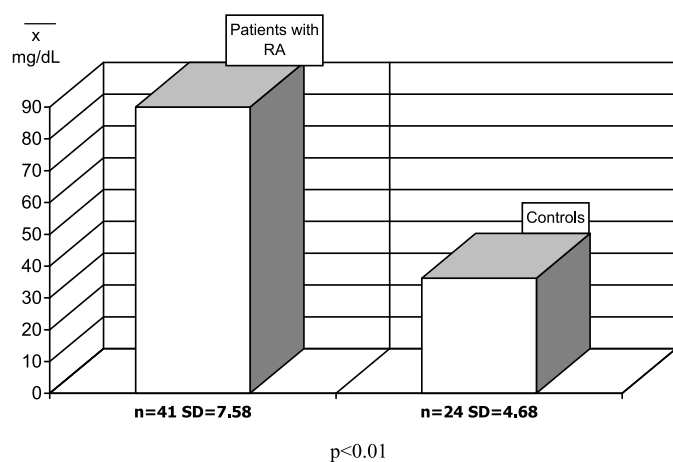


Figure 1. Mean value of the serum sialic acid concentration in patients with rheumatoid arthritis as compared to controls



$r=0.35$ ,  $p<0.05$ ). We also found that smoking increased the serum SA concentration in men ( $r=0.28$ ,  $p<0.05$ ) but not in women.

## Discussion

The present study was therefore designed to determine SA concentrations in RA patient's stage I-II before treatment. Changes in SA concentrations were evaluated as an indicator of inflammatory process.

We observed a significant increase of serum SA levels in patients with RA compared to controls. In this study, multivariate analysis indicated that serum SA concentrations were associated with disease severity and outcome. We suggest that increased levels of SA levels might be considered as a defense molecule against the increased oxidative stress in RA. High mean concentration of SA might be attributed to a rapid synthesis of sialoproteins and to significant increases in release of globulins, resulting from tissue damage [4].

Serum SA has been reported as a marker of the acute phase response.

Sialic acid concentration increases rapidly following the inflammatory and injury process. The mechanism inducing SA increase is not clearly understood. Sialic acid, a family of acetylated derivatives of neuraminic acid, is widely distributed in mammals, usually occurring as a terminal component at the non-reducing end of a carbohydrate chain of glycoproteins and glycolipids. Serum SA concentrations varied during the course of RA. Therefore the detection of SA levels may be a valuable indicator for the diagnosis and prognosis of inflammatory diseases [5].

Sialic acid levels are markedly increased in those with RA, confirming that this saccharide plays an important role in the immune system. The increased levels in RA as being explicable on the basis of increased production of proteins of normal sialic content. SA may be considered as a potent defence molecule against oxidative damage in RA. Further study of serum SA as

indicator or predictor of active early RA is therefore justified.

## Conclusion

The main finding of this study is that elevated serum SA concentrations might be a valuable marker for the determination of inflammatory process in RA. Serum SA concentrations rapidly increase following the onset of inflammatory disease injury. Serum SA correlated with increasing serum CRP. SA analysis of serum has valuable application significances in differentiation analysis and prognosis monitoring of RA. Therefore, increase in serum SA concentrations may be a good indicator of inflammatory process.

*Conflict of interest: The authors who have taken part in this study declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.*

## References

1. Varki A. – *Sialic acids in human health and disease*. Trends Mol Med 2008;14:351-60.
2. Alturfan AA, Uslu E, Alturfan EE, Hatemi G, Fresko I, Kokoglu E. – *Increased serum sialic acid levels in primary osteoarthritis and inactive rheumatoid arthritis*. Tohoku J Exp Med 2007;213(3):241-8.
3. Mohan K, Priyav V. – *Serum total sialic acid, lipid peroxidation, and glutathione reductase levels in patients with rheumatoid arthritis*. Turk J Med Sci 2010;40(4):537-40.
4. Tijima R, Takahashi H, Namme R, Ikegami S, Yamazaki M. – *Novel biological function of sialic acid as a hydrogen peroxide scavenger*. FEBS. Letters 2004;561:163-6.
5. Ozkan Y, Yardým-Akaydın S, Sepici A, Keskin E, Sepici V, Simsek B. *Oxidative status in rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol 2007;26(1):64-8.

www.conexiunimedice.ro

**MEDICAL CONNECTIONS  
CONEXIUNI MEDICALE**

**M**  
*Ab uno disce omnes*

**MEDICAL CONNECTIONS  
CONEXIUNI MEDICALE**

Revista "Medical Connections/Conexiuni Medicale" publicată de Colegiul Medicilor Satu Mare în parteneriat cu Asociația Medicilor de Familie Satu Mare, înregistrată în Nomenclatorul Publicațiilor Medicale al Colegiului Medicilor din România, codificată ISSN 1843 - 9306, este la al cincilea an de apariție, primul număr fiind lipărit în martie 2006. An după an, revista și-a îmbunătățit conținutul științific, prin îmbunătățirea standardelor de calitate precum și a standardelor privind estetica, în concordanță cu cele internaționale.

Revista "Medical Connections/Conexiuni Medicale" publică lucrări de cercetare care contribuie la progresul din toate domeniile medicinei. Revista publică de asemenea reviste generale, editoriale și scurte comunicări pe domenii specifice. Prezentările de caz sunt acceptate dacă prezintă interes crescut și sunt bine investigate. Scrisorile către editor, în special cele care prezintă o opinie privind un articol publicat anterior sau care prezintă noi date, sunt de asemenea binevenite. Referințele și citările sunt în concordanță cu standardele internaționale.

Revista are o vizibilitate națională și internațională prin versiunea electronică pe site-ul [www.conexiunimedice.ro](http://www.conexiunimedice.ro) (ISSN e-serials 2068 - 8369), prin indexarea în Journals Master List a bazei de date internaționale Index Copernicus, începând cu numerele din anul 2009, precum și datorită includerii în cadrul schimburilor cu Universitatea Titu Maiorescu, București, Facultatea de Medicină și Medicină Dentară, Sackler School of Medicine afiliată la Universitatea Tel Aviv, Hasharon Hospital, Centrul Medical Rabin din Israel.

Revista este publicată trimestrial, iar articolele sunt acceptate atât în limba engleză, cât și în română.

Prima pagină  
Revistele  
Colectivul științific  
Colectivul editorial  
Metodologia de recenzie  
Pediatrice (Béla Bauer)  
Abonament  
Standarde de publicare  
Contact

UPDATE  
PUBLICAȚIE DE PROMOVARE ȘTIINȚIFICĂ ȘI EDUCATIVĂ

**Litiaza biliară**  
Managementul modern

006394  
vizite din 24.07.2010  
© AMFSM  
2009-2010

## SURGICAL TREATMENT OF HYPOSPADIAS: TECHNICAL PROCEDURES AND RESULTS

---

Stanca Dan Vasile, Prundus Paul, Boc Andrei, Manescu Razvan Mihai, Coman Ioan

*Clinical Municipal Hospital Cluj Napoca, Pediatric Urology Department*

**Address for correspondence:**

*Dan Vasile Stanca*

*Clinical Municipal Hospital, Urology Department*

*11 Tabacarilor Street, 400331 Cluj-Napoca, Romania*

*phone: +40744.622.933; +4035.406.182, fax: +40264.485.295*

*Email: vasilestanca@yahoo.com*

*Received: 31.01.2012*

*Accepted: 20.05.2012*

*Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 31-34*

### Abstract

Hypospadias has an important influence on the sexual life and fertility of teenagers and young men. We present the results obtained in our department by using various urethroplasty techniques for congenital urethral defects.

**Material and methods:** We evaluated the data of patients treated in our department for hypospadias between 2004 and 2011. For urethroplasty we used Tiersch-Duplay, Duckett and Snodgrass techniques. A urethral catheter and a suprapubic bladder catheter were used for bladder drainage in the postoperative period. We recorded the type of urethroplasty, the results and complication rate.

**Results:** Twenty-five boys with different grades of severity of hypospadias were treated in our department. Fourteen children were treated only in our department; the other 11 children had antecedents of multiple urethroplasties done in other medical services. We opted for the Tiersch-Duplay or Duckett technique for proximal hypospadias and we preferred the Snodgrass technique for the distal variety. We recorded a failure

rate after the first surgical intervention (urethrocutaneous fistula) of 55% on patients with proximal hypospadias; the results were improved only after the routine use of a dartos flap for covering the neo-urethra. For patients with distal hypospadias, the percentage of post-operative complications (urethral stenosis) was 10%. We did not record any incidents during the suprapubic bladder drainage.

**Conclusions:** Hypospadias (especially proximal hypospadias) is still a challenging disease. Routine use of the suprapubic bladder drainage and of dartos flaps offers better results.

**Keywords:** hypospadias, urethroplasty, suprapubic bladder drainage

### Introduction

Hypospadias is a disease that occurs as a result of an abnormal embryogenesis of the urethra. This pathology entails esthetical and functional issues. It is not uncommon that patients develop inferiority complexes, aggravated by the difficulty of normally directing the urinary stream while standing, that in turn imposes a

sitting-down position while urinating. Severe hypospadias may interfere with the semen deposit in the vagina during intercourse.

Hypospadias is associated with the following pathological situations:

- The glans does not have a conical aspect; it is flat, with spread wings;
- The foreskin has a hood-like appearance, dorsally oriented. As an exception we mention the cases with megameatus and intact foreskin. The anomaly is discovered accidentally during a circumcision;
- At least 15% of cases present a ventral penile curvature. This is generated by insufficient development of the ventral penile structures and tissues;
- External urethral meatal stenosis.

Hypospadias caught the attention and therapeutic efforts of many surgeons and urologists. Over 200 surgical techniques described and 4800 medical articles published and indexed in Pubmed database signal the fact that there are still unmet needs regarding the etiology and treatment of this disease. The failure rate after surgery is still too high and this is all the more frustrating if we consider the accessibility of the organ for clinical examination and surgery and the availability of well vascularized tissues for urethroplasty.

Over the years the surgical techniques used for the urethroplasty have evolved. Initially the structure used for surgery was the urethral plate; later various skin grafts were used, and then vascularized cutaneous flaps, buccal mucosa grafts, bladder mucosa grafts, only to go back to the urethral plate and penile skin once again. The surgical techniques differ in the basic principles and the type of hypospadias for which they are designed (proximal, dorsal, with/without penile curvature, firstly operated or multiple relapse). The large number of surgical techniques may not offer a surgeon the opportunity to accumulate enough experience with each one of it, placing him always on the beginning of the learning curve. This situation leads to disappointing results; it would be therefore useful to limit oneself to a limited number of surgical procedures which can be used successfully in most cases of hypospadias.

Our aim is to evaluate the surgical techniques used and results obtained in our department with different types of urethroplasties designed for urethral congenital defects.

## Material and Methods

We evaluated the data of pediatric patients treated in our department for hypospadias between 2004 and

2011. For proximal hypospadias the urethroplasty was made using the Tiersch-Duplay or Duckett techniques. For the distal type of hypospadias we preferred the Snodgrass repair. For the first cases the urine drainage was made by a urethral catheter; then through a suprapubic bladder catheter. We recorded the results obtained and the postoperative complication rate.

Twenty-five boys aged 18 months to 15 years were treated in our department. They had hypospadias with different degrees of severity. Fourteen children were firstly operated in our service. Eleven children had previous interventions done in other medical services. Ten boys had distal hypospadias, twelve patients had the urethral meatus on the mid shaft and three had it at the level of the perineum.

## Results

Proximal hypospadias (Figure 1) was operated using the Tiersch-Duplay technique (on children with good-quality urethral plate) or the Duckett technique (in case of compromised plate due to scarring or chordee). The main surgical steps in the urethroplasty with preputial pediculated flap are presented in Figures 2-6.

For the distal hypospadias (Figure 7) we preferred the Snodgrass repair.

We recorded good cosmetic and functional results following the first intervention on 90% of patients with distal hypospadias (Figure 8) and 45% of patients with penile or perineal meatus (Figure 9).

In patients with proximal hypospadias we recorded a failure rate of 55%: 2 cases with total dehiscence and 6 cases with urethro-cutaneous fistula (Figure 10). We obtained the best results in patients without previous surgery of the penis, to whom the bladder was drained through a suprapubic catheter and whose urethra was covered using a pediculated dartos flap.

For children with distal hypospadias, the percentage of postoperative complications was 10% (one case of urethral stenosis). We did not record any incidents regarding the insertion of the suprapubic catheter.

## Discussions

The correcting surgical intervention needs to reach more goals: ortoplasty (correction of the penile curvature, when present), urethroplasty (creating a neourethra from the hypospad meatus to the extremity of the gland) and glandoplasty (creating a normal aspect glans) [1]. The multitude of surgical procedures described suggest that the perfect operation has yet to be invented.



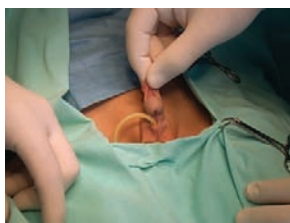


Figure 1. Proximal hypospadias

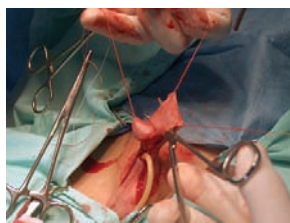


Figure 2. The preputial flap is dissected. We use stay sutures for tissue manipulation to minimize local trauma



Figure 3. Preputial flap tubularization on a 10 Fr tube

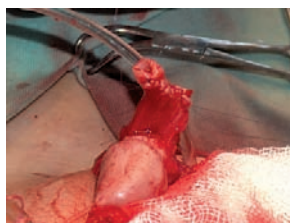


Figure 4. Vascularized tubularized preputial tube



Figure 5. Anastomosis of the neourethra to the hypospadias urethral meatus



Figure 6. Urinary drainage is assured by a urethral catheter and a suprapubic bladder catheter



Figure 7. Coronal hypospadias



Figure 8. The aspect of the penis at 3 months after the Snodgrass urethoplasty for coronal hypospadias



Figure 9. The aspect of the penis at 3 weeks after Tiersch-Duplay and Snodgrass urethoplasty at an 11 year old boy with proximal hypospadias and 3 failed previous urethroplasties

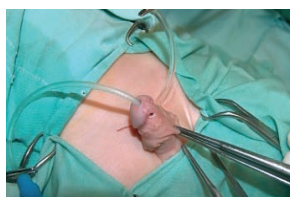


Figure 10. Urethro-cutaneous fistula after hypospadias surgery

Nowadays there is a trend of opinion that states the need to identify operative principles that can be applied to the majority of cases. They simplify the decision-making process and allow the pediatric urologist to accumulate experience:

- all the therapeutic objectives should be attained within a single surgical intervention. In our experience we managed to finalize all interventions in this manner. Severe cases with multiple prior interventions or associated anomalies (cryptorchidia) may require serial interventions.
- the urethral plate should be used whenever possible for urethroplasty. The vascularized skin flaps or bladder mucosa should form the neourethra together with the urethral plate and not by themselves through tubularization. A well anchored neourethra with low risk of fistula or stenosis is obtained in this manner. In case of severe chordee orchiopasty by Nesbit procedure leads to an important reduction in penile length. In this case the urethral plate should be incised and the above-mentioned structures (prepuce, penile skin, buccal mucosa) should be used instead [2].

We used the Tiersch-Duplay and Duckett techniques for all cases of proximal hypospadias. We tubularized the pediculated preputial flap only in cases in which the fibrous scar tissue on the ventral face of the penis had to be excised.

- In case of insufficient width for tubularization, the urethral plate should be incised in the Snodgrass manner for a tension-free suture [3]. The main long term risk of this approach is the stenosis of the neourethra or the external urinary meatus [4]. We operated five cases of distal hypospadias using this technique; the only complication we encountered was meatal stenosis in one case. This was resolved in one session with urethral calibration. The good results encouraged us to use it as an addition to the Tiersch-Duplay urethroplasty on the distal segment of the urethra, where the dissection of the glans wings for granuloplasty might lead to a narrower urethral plate.

- Interposition of a dartos flap between the skin and the neourethra diminishes the risk of postoperative urethro-cutaneous fistula. We can use the preputial dartos (for distal hypospadias) or the scrotal dartos (for proximal dartos). The vascularized flap must be long enough not to cause postoperative chordee. Extensive preparation of this flap may have a negative effect on the vascularization; microsurgery dissection techniques allow for better results [5-7].

– Urethral catheter should not be used for bladder drainage. The urine is to be evacuated through a suprapubic catheter. In this manner the postoperative pain and erections due to manipulation of the urethral catheter are avoided. This type of approach allowed us to avoid these unpleasant incidents that otherwise would have required administration of ketoconazole or Amil Nitrate [8,9].

– The operative wound should be handled as little as possible in the first 7 days postoperatively. Antibiotic ointments or special penile foam dressings that protect the penis and urethra for 5-7 days have proved to be especially helpful.

– The preputium is not to be excised at the moment of the urethroplasty. A “cosmetic” intervention is to be done preferably several years after the initial intervention, when the penis attains its definitive dimensions following puberty. Circumcision done at the same time as the urethroplasty creates the risk of not having enough tissue available for a possible postoperative complication such as urethro-cutaneous fistula or dehiscence of sutures.

The quality of penile tissues has a major influence on the result of the urethroplasty. A scarred penis forces us to adapt the surgical technique (tubularizing the preputial flap or buccal mucosa graft) if the nearby tissues are poorly vascularized or the foreskin is lacking.

## Conclusions

The surgical approach of hypospadias is still an intervention with significant complication risks. Identifying several surgical techniques suitable for the majority of cases allows for better results and up scaling of the learning curve.

The Tiersch-Duplay, Duckett and Snodgrass techniques allowed us to treat all cases of proximal and distal hypospadias.

## References

1. Coman I, Stanca DV: *Urologie pediatrică. Cazuri clinice comentate*. Iuliu Hațieganu Medical University Publishing, Cluj-Napoca, 2008.
2. Snodgrass WT, Bush N, Cost N. *Algorithm for comprehensive approach to hypospadias reoperation using 3 techniques*. J Urol 2009;182(6):2885-91.
3. Snodgrass WT. *Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias*. J Urol 1994;151:464-465.
4. Sarhan O, Saad M, Helmy T, Hafez A. *Effect of suturing technique and urethral plate characteristics on complication rate following hypospadias repair: a prospective randomized study*. J Urol 2009;182(2):682-6.
5. Coman I, Ciuce C, Lucan M, Georgescu D, Mugea T, Moraru E, Mircioiu D. *Uretroplastia microchirurgicală în hipospadias*. *Timișoara Medicală* 1995;3-4,XL:72-77.
6. Ciuce C, Coman I. *Reconstrucția penisului*, în Lucan M, *Tratat internațional de tehnici chirurgicale în urologie*, ed. Clusium, Cluj-Napoca, 1996, pp652-660.
7. Ciuce C. *Microchirurgia peniană*. În Coman I, Ciuce C. *Microchirurgia în urologie – aplicații clinice*. Ed. Grinta, Cluj-Napoca, 2002;54-93.
8. Stock JA, Kaplan GW. *Ketoconazole for prevention of postoperative penile erection*. *Urology* 1995;45(2):308-9.
9. Horton CE Jr, Horton CE. *Complications of hypospadias surgery*. *Clin Plast Surg* 1988;15(3):371-9.

## HEMOPHILIA AND ISCHEMIC HEART DISEASE

---

Solun Boris

*Department of Internal Medicine D, Hasharon Hospital, Rabin Medical Center, Petah Tikva, affiliated to Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel*

**Address for correspondence:**

Solun B., MD

Hasharon Hospital

7 Keren Kayemet St., Petah Tikva, Israel

Phone: 972-3- 9372372, Fax: 972-3-9372673

E-mail: bsolun@googlemail.com

Received: 26.04.2012

Accepted: 20.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 35-42

### Abstract

Hemophilia has been known to be a life-threatening disease since ancient times, but only in the 20<sup>th</sup> century dramatic achievements have been made in the treatment modalities of the disease. Nevertheless, current treatment options have serious complications, such as cardiovascular ischemic events, especially in patients with a high incidence of inhibitor development and frequent intravenous infusions of the missing factors. Although cardiovascular ischemic events are an uncommon complication in the treatment of hemophilic patients, gene therapy is warranted in future hemophilia management. Since this goal may take several years to achieve, improvements in the quality of the current products are more immediately achievable in order to reduce the development of inhibitors and frequency of therapy.

**Keywords:** bleeding, cardiovascular disease, coagulation, gene therapy, hemophilia, inhibitors, thrombosis

### Introduction

The earliest reference to hemophilia occurs in the Talmud, which is the Jewish Holy text, and describes the

liberation of a woman's third son from being circumcised if his older brothers had already died of bleeding after the procedure. In the 10<sup>th</sup> century, the Arab physician Albucasis described males from a certain village who bled to death from minor injuries [1,2]. After this point in time, the first descriptions of disease that likely refer to hemophilia occurred in the 18<sup>th</sup> century. In 1803, a Philadelphia physician, Dr. John Conrad Otto, noted that although only males were affected, the disorder was hereditary and transmitted by unaffected females. These findings began to define a clinical syndrome with extensive literature investigation in the 19<sup>th</sup> century. A number of long names have been used throughout the literature as a bleeding disease, including idiosyncrasia haemorrhagica, hereditary hemorrhagic diathesis and others, until the term "hemophilia" occurred in the title of Hopff's treatise from Zurich University in 1828 [3]. In 1952, Aggeler, Schulman and Smith from America, and Biggs and Macfarlane from Oxford concomitantly described a condition clinically and genetically similar to hemophilia; however, this described condition was due to a defect in another clotting component that had not yet been described, which is known now as factor IX [4,5].

Hemophilia A (HA) is considered the classic form of hemophilia and is caused by a deficiency of functional



plasma clotting factor VIII (FVIII). Hemophilia B (HB) is termed 'Christmas disease' and results in a congenital deficiency of factor IX (FIX). This deficiency is a consequence of an insufficient generation of thrombin by FIXa and FVIIIa complex through the intrinsic pathway of the coagulation cascade and manifest as prolonged oozing after relatively minor trauma or injuries, tooth extractions, surgery, and delayed or recurrent bleeding prior to complete wound healing [6]. The overall life expectancy and quality of life of persons with hemophilia have dramatically increased since the 1970's. Because of these improvements, a growing number of older hemophilia patients face many challenges that are not only related to hemophilia itself but also to age co-morbidities that are common in the general male population, such as cardiovascular disease and cancer [7]. Although myocardial infarction and other arterial occlusions are rare in patients with hemophilia, the prevalence of cardiovascular disease, as well as the incidence of vascular events among older hemophiliacs has gradually increased. Moreover, the exposure of hemophilic patients to some of the cardiovascular risk factors (e.g. hypertension, obesity, smoking, and diabetes) creates a need for preventive measures [8,9]. The incidence of cardiovascular events in patients with hemophilia is linked to the type of the product used for infusions and the level of circulating coagulation factors. In addition, the administration of multiple intravenous infusions of the missing factor is also associated with an increased risk of these complications [10].

### **Does hemophilia protect against ischemic heart disease (IHD)?**

In modern literature, there are conflicting data regarding the protective effects of hemophilia on the occurrence of IHD. Biere-Rafi et al. viewed 15 longitudinal and cross-sectional studies from more than 19,000 enrolled patients to assess the association between hemophilia and ischemic events. Cardiovascular mortality due to arterial thrombosis was not significantly lower in patients with hemophilia compared to the controls and nonfatal coronary events were also rare in these patients. One study only showed that severe hemophilia provides better protection from coronary events [11]. In a study conducted by Rosendaal et al. [12] an 80% reduction in mortality from IHD was observed in a hemophilia population in the late 1980s, that was confirmed by Triemstra et al. in 1995 and Plug et al. in 2006 [13,14]. Moreover, Srámek et al. reported a 36% decrease in mortality from IHD in carriers of hemophilia [15].

The exact incidence of IHD in patients with hemophilia is unknown. Over the past several decades, the association between hemophilia and IHD has increased steadily and today it is a leading cause of mortality in elderly patients, which make cardiac problems extremely relevant in this population [16].

Kulkarni et al. analyzed the age-specific prevalence of IHD in 3422 American hemophilia males using medical discharge rates between 1993 and 1998. In that study, it was found that the prevalence of IHD was only 0.05% in patients younger than 30 years of age compared to 15.2% in patients greater than 60 years of age. The authors concluded that IHD in hemophilia patients was independently associated with age, hypertension, diabetes and hyperlipidaemia, similar to the general population [17].

### **Hemophilia and myocardial infarction**

Myocardial infarction (MI) and other arterial occlusions have been reported in hemophilia patients, but occur only rarely [18,19]. Girolami et al. evaluated all reported cardiovascular events in patients with hemophilia published until 2005. MI occurred during or after infusion of factor VIII concentrates in 22 of 36 patients and more commonly after treatment with prothrombin complex concentrates. In addition, most of the documented MIs were antero-lateral [20]. Since the majority of the published case reports describe patients with severe hemophilia, MI is expected to occur mostly in patients with moderate or mild hemophilia [21].

A study by Mannucci et al. enrolled 290 patients with hemophilia and a median age of 49 years of age, and 23 patients experienced a total of 28 cardiovascular events. Although 6% of patients with mild hemophilia experienced MI at a median age of 59, MI was not reported in patients with severe hemophilia [16]. Similar results were reported by Zwiers et al., where 6 of 51 patients with hemophilia experienced eight cardiovascular events. Five of these patients had an MI, which corresponded to an absolute annual risk in this cohort of 0.22. Importantly, the annual risk of this group was similar to that of the general population (0.1-0.4%) [22].

In a cross-sectional study by Foley et al., autopsy data of the intra-luminal coronary artery and IHD risk factors were compared in 14 hemophilic patients and 42 non-hemophilic controls. No difference was found in the mean coronary stenosis score between hemophilic and non-hemophilic patients. The incidence of cardiovascular risk factors, including hypertension, hypercholesterolemia, smoking and diabetes as well as

the frequency of coronary symptoms and mean age at death were also similar between the two groups. The authors concluded that coronary artery stenosis, cardiovascular risk factors and angina symptoms were not related to hemophilia severity [23]. Elevations in factor VIII levels due to the treatment of an acute hemorrhagic episode not only predicts venous thrombosis, but may also be the cause of arterial thrombosis in approximately 5% of all events [24]. One of the first reports about the association between high FVIII levels and cardiovascular events was published in 1962 [25]. Since then, several studies have confirmed this relationship. In the Northwick Park Heart Study (NPHS), Meade et al. examined 1393 men between the ages of 40-64 and found 178 cardiovascular events during a 16.1-year follow-up. High FVIII levels may contribute to an increase in the likelihood of developing IHD due to an increased thrombogenic potential [26]. More recently, the same associations were confirmed in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, which recruited 14,477 adult patients between the ages of 45 and 64 years who had an average follow-up of 5.2 years [27]. Therefore, the risk of thrombosis events increases 3-fold if the factor VIII level is above 100-150 IU/dl and increases to 6-fold when the concentration is more than 150 IU/dl. In addition, patients with MI and a high plasma level of factor VIII have a shorter survival rate [28]. The diagnosis of acute myocardial infarction in patients with hemophilia should not delay invasive revascularization procedures. Although cardiac interventions in patients with congenital clotting disorders are to be considered as a high risk of bleeding it is not a reason to withhold them in hemophilia patients with ischemic heart disease [29]. In order to minimize the hazard of bleeding the clotting factor deficiency should be corrected before the procedure. When patients with hemophilia undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation anticoagulation may be maintained with a direct thrombin inhibitor- bivalirudin and that can be safely used with low rate of bleeding complications [30]. Current guidelines recommend the use of bare-metal stent because a shorter period of antiplatelet therapy is required for the prevention of acute thrombosis in an implanted stent than with the coated ones. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is important for hemophilia patients suffering from unstable angina pectoris or acute myocardial infarction with dosages comparable to those used in non-hemophilia patients. Since the therapy is started correction of the missing factors is required [31]. Coppola et al. analyzed the results of published case

reports covered management of ischemic heart disease in hemophilia patients and concluded that the treatment approach should be similar to those used in nonhaemophilic subjects [32].

### **The role of inhibitors in the treatment of haemophilia**

Approximately one third of patients with moderate or severe forms of hemophilia develop neutralizing antibodies (inhibitors) against the infused clotting factor replacement therapies. The development of inhibitors is one of the most serious and costly complications in the treatment of hemophilia and the risk of inhibitor development increases with age [33,34]. Darby et al. examined the development of inhibitors in patients with hemophilia who were registered in the UK Hemophilia Centre Doctors' Organization database during 1977-1998. They found that the cumulative risk of inhibitor development increased steadily from 16% at age 5 up to 36% by age 75 [35].

The management of elderly hemophilia patients with inhibitors can be difficult, not only because of the increased likelihood of bleeding, but also because of the potential increased risk of thrombotic events associated with the use of transfusing factors [36]. The treatment of an individual with inhibitors to clotting factor protein is complex and is directed at stopping the development of inhibitors in order to prevent the interference with blood clotting factors. Some treatment modalities exist for these patients, including 1) the use of special blood products, called "bypassing agents", which bypass the factors in the cascade already blocked by the inhibitors and therefore assist with blood clotting, and 2) the administration of immune tolerance induction therapy (ITI), which not only can eradicate the inhibitors, but also can restore factor VIII pharmacokinetics, control bleeding, and improve the quality of life [37,38].

Since the introduction of bypassing products, such as recombinant factor VIIa (rFVIIa) and virally inactivated plasma-derived activated Prothrombin Complex Concentrates (aPCCs) into the therapeutic armamentarium, the safety of treatments for these patients has greatly improved. However, problems can still arise from the use of these treatment modalities, including unpredictable haemostatic effects, a lack of laboratory tests to monitor their effectiveness and the risk of thrombosis [39].

Factor VIII Inhibitor Bypass Activity (FEIBA) has been used to control bleeding in hemophilic patients with inhibitory antibodies since 1985 and a prospective study by Holme et al. clearly demonstrated the high effectiveness of FEIBA treatment. During a 7.5 year

follow-up, it was found that FEIBA was completely effective in 88% of bleeding cases and partially effective in 10% of cases [40,41]. FEIBA contains variable amounts of activated and precursor vitamin K-dependent clotting factors - FII (protrombin), FVII, FIX, and FX. In addition, it also contains other proteins of the prothrombin complex, which may also facilitate hemostasis in hemophilic patients with inhibitors. The exact mechanism of action of FEIBA is not clearly understood, although it may be related to the simultaneous bypass of FVIII/FIX inhibitors in the common, intrinsic and extrinsic coagulation pathways [42,43]. FEIBA controls bleeding by stimulation and alleviation of thrombin formation. In addition, several *in vitro* and *in vivo* studies have shown that FXa and prothrombin play a crucial role in FEIBA haemostatic activity [44].

A study by O'Connell et al. reviewed the data of the US Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (AERS) from 1999 through 2004 for the occurrence of thromboembolic events after the use of recombinant human coagulation factor VIIa. Among a total of 185 thromboembolic events, there were 34 cases of acute MI. The thromboembolic event was the probable cause of death in 72% of reported deaths [45].

Myocardial infarction is a well-recognized consequence of activated prothrombin complex concentrate administration, but remains an uncommon adverse effect. Hough et al. reported two cases of acute MI in young patients after APCC treatment. None of the patients had a history of or predisposing factors to coronary artery disease [46]. Gruen et al. used magnetic resonance imaging (MRI) for the evaluation of myocardial damage after FEIBA treatment, and found small foci of blood hemorrhages consistent with myocardial edema [47].

While the goal of bypass therapy is bleeding control in patients with hemophilia and inhibitory antibodies, ITI therapy is the only therapeutic option directed at the complete elimination of inhibitors [48]. Different treatment protocols for ITI therapy have been introduced in clinical practice, such as the Bonn/Frankfurt protocol (long-term high-dose FVIII treatment), Van-Creveld protocol (long-term low dose FVIII treatment), and the Malmö protocol (a combined treatment with immunosuppressants or intravenous gamma globulins and high-dose FVIII treatment) [49]. The rates of ITI success published by experienced centers are in the range of 63-91% and depend on the protocol used [50]. Promising results have been achieved using von Willebrand factor (VWF)-

containing factor VIII concentrates and administration of the anti-CD20 antibody rituximab, however the optimal guidelines for combined ITI/immunosuppression have not been established [51]. Immunomodulation with rituximab leads to an interaction with B cells/T cells and the blockage and temporary depletion of B cells, which eventually causes the disappearance of the inhibitors and recovery of missing factor levels [52]. Recently, there have been published case reports of the successful use of rituximab in patients with severe hemophilia and high titer of inhibitors as part of a rescue immune tolerance regimen [53,54]. Collins et al. analyzed data from the national survey of Comprehensive Care Hemophilia Center in the UK for patients with severe hemophilia A who were resistant to standard ITI therapy and concluded that rituximab is potentially useful in the treatment of this cohort of patients [55].

To date, there are no well-controlled clinical trial data supporting the efficacy of these treatment modalities and the reported observational data require confirmation of rituximab's capacity to eradicate the inhibitors [56].

To the best of our knowledge, there are currently no data in the literature on possible cardiovascular adverse effects of rituximab in patients with severe hemophilia and inhibitors. However, Kanamori et al. reported 3 cases of patients with non-Hodgkin's lymphoma who had deteriorated cardiac function after rituximab treatment [57]. In the clinical trial by Vollenhoven et al., 23 of 2578 patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab developed MI (0.9%). In addition, rituximab may worsen cardiovascular problems in patients who already have them [58]. In a double-blinded clinical trial, serious cardiovascular events occurred in 1.7% of patients treated with rituximab compared to 1.3% in the placebo group [59].

### **Hemophilia and gene therapy**

The basic goal of gene therapy in hemophilia is replacement of the defective gene with a wild-type version in order to produce and maintain long-term therapeutic levels of FVIII or FIX to alleviate disease symptoms. Since hemophilia A and B are monogenic disorders, and even a mild increase in the clotting factor level can result in a significant therapeutic improvement, they represent ideal targets for gene therapy [60]. Significant advantage of gene therapy over the missing factors replacement therapy is the lack of associated cardiovascular side effects such as acute myocardial infarction. There are two ways that gene therapy can be conducted: 1) through the use of viral vectors, such as

lentiviral (LVV), adeno-associated (AAV), or retroviral vectors, and 2) through transfer using non-viral gene delivery vectors (NVV) [61,62]. A variety of cell types, including liver, muscle, nervous system, endothelial and hematopoietic cells have been targeted for hemophilia gene therapy. Data from several clinical trials suggest that gene replacement therapy may be a promising approach for the long-term, sustained expression of the respective missing factor at therapeutic levels [63].

More than two thirds of hemophilic patients in the world are currently faced with the challenge of receiving adequate treatment due to the high cost and limited supply of the necessary drugs. In this regard, gene therapy remains an alternative approach for prolonged therapeutic response following a single therapeutic procedure [64]. Gene therapy technologies are improving rapidly with newer vector development, fewer complications and without prejudice to effectiveness. While many uncertainties in this field still remain, the continuing technological improvements will ultimately lead to impressive achievements with promising perspectives for patients with hemophilia and other genetic disorders [64]. Long-term therapeutic levels of missing factors could be expressed following lentiviral vectors hepatic gene delivery (in-vivo) and ex-vivo transduction of hematopoietic stem cells. Although the current trends in hemophilia gene therapy is the use of AAVs, another alternative way to avoid immunogenicity problems are with non-viral vectors. Non-viral transfection has been shown to result in sustained clotting-factor expression with high safety and the stable correction of the bleeding diathesis in animals [65,66].

Recently published data of small study of Nathwani et al. on 6 patients with severe hemophilia B showed that adenovirus-associated virus vectors were successfully used for FIX expression. Even a single injection enabled the patients to produce amounts of Factor IX at 2 to 11% of normal levels, enough that four of the six patients could stop their regular replacement treatment. All six patients continued with increased levels of FIX in their blood after treatment, throughout the follow-up period during 16 months. The authors used a vector without immunosuppressive therapy and with only few side effects [67].

However, additional laboratory and clinical investigations with larger numbers of patients and longer follow up period will be necessary before experimental models can be introduced into the everyday practice with any likelihood of success and desired outcome [68].

## Conclusion

During the 20th century, hemophilia has evolved from a life-threatening, crippling disease to one with an excellent prognosis where many patients can lead normal, productive lives. Coagulation plays an important part in ischemic cardiovascular disease. Cardiovascular ischemic events are well recognized in hemophilic patients but are uncommon complications during the treatment of patients, especially with inhibitors. Although dramatic achievements in the treatment of hemophilia have occurred, the current available therapies have significant drawbacks. Among them are the relatively high incidence of inhibitor development, the requirement for frequent intravenous infusions to prevent bleeding complications, and the high cost of treatment. A future goal of hemophilia treatment is first and foremost to cure this genetic condition using gene therapy. As this goal is likely many years away, improvements in the current factor products are more immediately achievable goals in order to reduce the incidence of inhibitor development and the frequency of therapy. Finally, improving the treatment of bleeding complications, particularly in patients with inhibitors and the further evolution of novel adjunctive therapies are also important goals in the near future.

## References

1. Rosner F. *Haemophilia in the Talmud and rabbinic writings*. Ann Intern Med 1969;70(4):833-7.
2. Katzenelson JL. *Hemophilia; with special reference to the Talmud*. Heb Med J 1958;1:165-78.
3. Ingram G.I.C. *The history of haemophilia*. J Clin Path 1976;29:469-79.
4. Aggeler PM, White S.G, Glendening M.B, Page E.W, Leake T.B, Bates G. *Plasma thromboplastin component (PCT) deficiency: a new disease resembling hemophilia*. Proc Soc Exp Biol. (N.Y) 1952;79:692.
5. Biggs R, Douglas A.S, Macfarlane R.G. *Christmas disease*. Brit Med J 1953;1:221.
6. Hoyer LW. *Haemophilia A*. N Engl J Med 1994;330(1):38-47.
7. Franchini M, Mannucci PM. *Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia*. Br J Haematol 2010;148(4):522-33.
8. Lim MY, Pruthi RK. *Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients*. Blood Coagul Fibrinolysis 2011;22(5):402-6.



9. Konkle BA. *Clinical challenges within the aging hemophilia population.* *Thromb Res* 2011;127,(1):10-3.
10. Powell JS. *Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise.* *Ther Clin Risk Manag* 2009;5(2):391-402.
11. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. *The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review.* *Neth J Med* 2010;68(5):207-14.
12. Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C, et al. *Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973–86.* *Br J Haematol* 1989;71:71–6.
13. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E. *Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986.* *Ann Intern Med* 1995;123:823–7.
14. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. *Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study.* *J Thromb Haemost* 2006;4:510–16.
15. Sramek A, Kriek M, Rosendaal FR. *Decreased mortality of ischemic heart disease among carriers of hemophilia.* *Lancet* 2003;362(9381):351-4.
16. Mannucci P.M, Mauser-Bunschoten E.P. *Cardiovascular disease in hemophilia patients: a contemporary issue.* *Haemophilia* 2010;16,(3):58-66.
17. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL. *Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia.* *Am J Hematol* 2005;79(1):36–42.
18. Franchini M. *Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders.* *Thromb Haemost* 2004;92(2):298-304.
19. Girolami A, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. *Associated prothrombotic conditions are probably responsible for the occurrence of thrombosis in almost all patients with congenital FVII deficiency. Critical review of the literature.* *J Thromb Thrombolysis* 2010;30(2):172-8.
20. Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, Zanon E, Girolami B. *Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in hemophilia B: a critical evaluation of reported cases.* *J Thromb Thrombolysis* 2005;20:43–6.
21. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. *Cardiovascular disease in patients with hemophilia.* *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
22. Zwiers M, Lijfering WM, Meijer K, Lefrandt JD, Smit AJ, van der Meer J. *Hemophilia A and cardiovascular events: a case serie.* *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009;7,(2): Abstract PP-WE-554.
23. Foley CJ, Nichols L, Jeong K, Moore CG, Ragni MV. *Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia.* *J Thromb Haemost* 2010;8(1):208-11.
24. Małeckı R, Adamiec R. *Factor VIII and the risk of arterial thrombosis.* *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2006;60:602-8.
25. Egeberg O. *Clotting factor levels in patients with coronary atherosclerosis.* *Scand J Clin Lab Invest* 1962;14:253–8.
26. Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ. *Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease.* *Br J Haematol* 1994;88(3):601-7.
27. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. *Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* *Circulation* 1997;96:1102–8.
28. Hernández-Jerónimo J, Pérez-Campos E, Matadamas C, Majluf-Cruz A. *A new thrombophilia risk factor: the increase of plasma factor VIII.* *Rev Invest Clin* 2003;55(4):448-57.
29. Krakow EF, Ganchev R, Anderson JAM. *Cardiac Surgery and Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Hemophilia B: an Overview of Published Reported Cases.* *Journal of Coagulation Disorders* 2009;1(1):65-74.
30. Arora UK, Dhir M, Cintron G, Strom JA. *Successful multi-vessel percutaneous coronary intervention with bivalirudin in a patient with severe hemophilia A: a case report and review of literature.* *J Invasive Cardiol* 2004;16(6):330-2.
31. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. *Treatment of ischemic heart disease in hemophilia patients: an institutional guideline.* *Haemophilia* 2009;15(4):952-8.
32. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. *The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia.* *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
33. Carcao M, Lambert T. *Prophylaxis in hemophilia with inhibitors: update from international experience.* *Haemophilia.* 2010;16,(2):16-23.
34. Ullman M, Hoots WK. *Assessing the costs for clinical care of patients with high responding factor VIII and IX inhibitors.* *Haemophilia* 2006;12,(6):74-80.
35. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, et al. *The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99.* *J Thromb Haemost* 2004;2(7):1047-54.
36. Philipp CS. *The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues.*

- Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;191-6.
37. Tjønnfjord GE, Holme PA. *Factor eight inhibitor bypass activity (FEIBA) in the management of bleeds in hemophilia patients with high-titer inhibitors.* Vasc Health Risk Manag 2007;3(4):527-31.
  38. Kruse-Jarres R, Barnett B, Leissinger C. *Immune tolerance induction for the eradication of inhibitors in patients with hemophilia. A.* Expert Opin Biol Ther 2008;8(12):1885-96.
  39. Kulkarni R, Aledort L M, Berntorp E, et al. *Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors.* Am J Hematol 2001;67(4):240-6.
  40. Holme PA, Glomstein A, Grønhaug S, Tjønnfjord GE. *Home treatment with bypassing products in inhibitor patients: a 7.5-year experience.* Haemophilia 2009;15(3):727-32.
  41. Aledort L.M. *Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity.* J Thromb Haemost 2004;2(10):1700-8.
  42. Luu H, Ewenstein B. *FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application.* Haemophilia. 2004;10(2):10-6.
  43. Varadi K, Negrier C, Berntorp E. et al. *Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay.* J Thromb Haemost 2003;1(11):2374-80.
  44. Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, Schwarz HP. *FEIBA: mode of action.* Haemophilia. 2004;10(2):3-9.
  45. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. *Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa.* JAMA 2006;295(3):293-8.
  46. Hough RE, Hampton KK, Preston FE, Channer KS, West J, Makris M. *Recombinant VIIa concentrate in the management of bleeding following prothrombin complex concentrate-related myocardial infarction in patients with haemophilia and inhibitors.* Br J Haematol 2000;111(3):974-9.
  47. Gruen DR, Winchester PH, Brill PW, Ramirez E. *Magnetic resonance imaging of myocardial infarction during prothrombin complex concentrate therapy of haemophilia A.* Pediatr Radiol 1997;27(3):271-2.
  48. Lin PC, Liao YM, Tsai SP, Chang TT. *Immune tolerance induction therapy for patients with hemophilia A and FVIII inhibitors particularly using low-dose regimens.* Pediatr Blood Cancer 2011;57(6):1029-33.
  49. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. *Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches.* Br J Haematol 2010;150(5):515-28.
  50. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. *International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations.* Haemophilia 2007;13(1):1-22.
  51. Astermark J. *Immune tolerance induction in patients with hemophilia A.* Thromb Res 2011;127(1):6-9.
  52. Collins PW. *Novel therapies for immune tolerance in haemophilia A.* Haemophilia 2006;12(6):94-100.
  53. Streif W, Escuriola Ettingshausen C, et al. *Inhibitor treatment by rituximab in congenital haemophilia A - Two case reports.* Hamostaseologie 2009;29(2):151-4.
  54. Aleem A, Saidu A, Abdulkarim H, et.al. *Rituximab as a single agent in the management of adult patients with haemophilia A and inhibitors: marked reduction in inhibitor level and clinical improvement in bleeding but failure to eradicate the inhibitor.* Haemophilia 2009;15(1):210-6.
  55. Collins PW, Mathias M, Hanley J, et.al. *Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort.* J Thromb Haemost. 2009;7(5):787-94.
  56. Carcao M, St Louis J, Poon MC, et.al. *Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience.* Haemophilia 2006;12(1):7-18.
  57. Kanamori H, Tsutsumi Y, Mori A, et.al. *Delayed reduction in left ventricular function following treatment of non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy and rituximab, unrelated to acute infusion reaction.* Cardiology 2006;105(3):184-7.
  58. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et.al. *Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials.* J Rheumatol 2010;37(3):558-67.
  59. FDA/CEDR resources page. Food and Drug Administration Website [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf).
  60. Montgomery RR, Shi Q. *Alternative strategies for gene therapy of hemophilia.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:197-202.
  61. Liras A. *Induced human pluripotent stem cells and advanced therapies: future perspectives for the treatment of haemophilia?* Thromb Res 2011;128(1):8-13.
  62. Petrus I, Chuah M, Van den Driessche T. *Gene therapy strategies for hemophilia: benefits versus risks.* J Gene Med 2010;12(10):797-809.
  63. High KA. *Gene therapy for haemophilia: a long and winding road.* J Thromb Haemost 2011;9(1):2-11.
  64. Nathwani AC, McIntosh J, Davidoff AM. *An update on gene therapy for hemophilia.* Curr Hematol Rep 2005;4(4):287-93.



65. Mátrai J, Chuah MK, Van den Driessche T. *Preclinical and clinical progress in hemophilia gene therapy*. *Curr Opin Hematol* 2010;17(5):387-92.
66. Liras A, Olmedillas S. *Gene therapy for haemophilia... yes, but...with non-viral vectors?* *Haemophilia* 2009;15(3):811-6.
67. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S. et al. *Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B*. *N Engl J Med* 2011;365(25):2357-65.
68. High KA. *Update on progress and hurdles in novel genetic therapies for hemophilia*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:466-72.

## PRIMARY DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA OF THE SPLEEN

---

Diaconu Camelia, Bartoş Daniela

*Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Department of Internal Medicine, Clinical Emergency Hospital of Bucharest*

**Address for correspondence:**

*Camelia Diaconu, MD*

*Emergency Clinical Hospital, Medical Clinic,*

*Calea Floreasca no 8, Bucharest*

*Phone 40 0726 377 300*

*E-mail: camiluciemi@yahoo.com*

*Received: 19.04.2012*

*Accepted: 10.05.2012*

*Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 43-45*

### Abstract

A 61-year-old female patient was referred to our hospital with history of one-month fatigue, weight loss, decreased appetite, fever and chills. Physical examination revealed fever of 38.9°C, pale skin, massive spleen enlargement, with mild left upper quadrant tenderness and absence of peripheral lymphadenopathy. Laboratory data showed anemia (hemoglobin 7.6 g/dl), leukocytosis 12,400/ $\mu$ L, and platelets 232,000/ $\mu$ L. Abdominal ultrasound revealed a significant splenomegaly with multiple inhomogeneous nodules, predominantly hypoechoic in the spleen. Abdominal CT scan confirmed a giant spleen, 250x165x120 mm, largely occupied by two globular lesions, hypodense, inhomogeneous with areas of necrosis. Diagnostic splenectomy was performed. The histopathological diagnosis was primary diffuse large B cell lymphoma of the spleen.

**Keywords:** spleen, fever, lymphoma

### Introduction

Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are a heterogeneous group of lymphoproliferative diseases.

They are related to the process of maturation in lymph nodes. Thus, their clinical manifestations usually start in the nodal areas. In about 40% their presentation can be primarily extra nodal and the clinical behavior depends on the organs and tissues initially involved, sometimes rendering their diagnosis difficult [1,2].

We report a patient with primary splenic diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Due to the rarity of the condition this pathology in the spleen we consider it of interest.

### Case presentation

A 61-year-old female patient, with no relevant prior medical history, was referred to our hospital because of one-month history of fatigue, weight loss, decreased appetite, fever and chills. Physical examination revealed fever of 38.9°C, pale skin, massive spleen enlargement, with mild left upper quadrant tenderness and absence of peripheral lymphadenopathy. Laboratory data at admission showed: hemoglobin 7.6 g/dl, hematocrit of 33.4%, total leukocyte count 12400/ $\mu$ L (neutrophils 88%, lymphocytes 3%, monocytes 8%, eosinophils 1%) and platelet count 232000/ $\mu$ L. The peripheral blood smear showed mild anisocytosis, normochromic, and

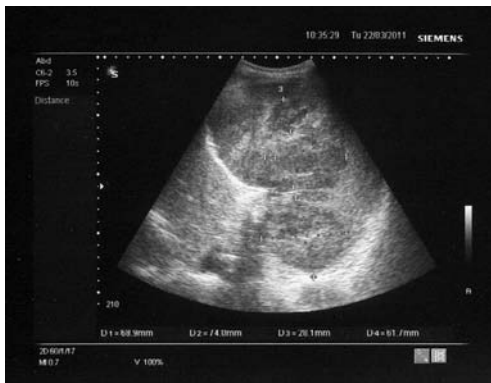


Figure 1. Abdominal ultrasound of the spleen showing a significant splenomegaly with multiple rounds, inhomogeneous, predominantly hypoechoic nodules

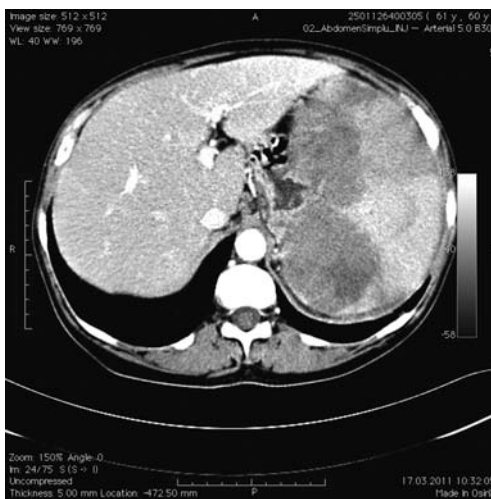


Figure 2. Abdominal CT scan showing a giant spleen largely occupied by two globular lesions, hypo dense with necrosis. Hepatomegaly with normal intrahepatic biliary ducts

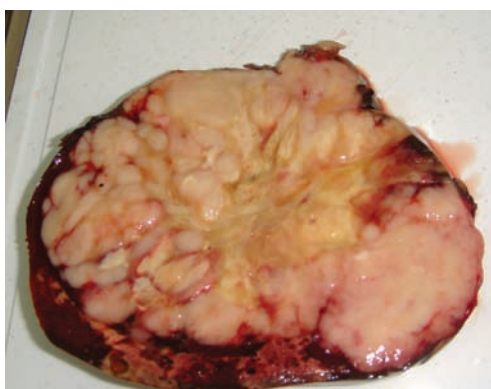


Figure 3. Piece of splenectomy with multinodular tumor (Piesa de splenectomie pe secțiune cu aspect de tumoră multinodulară)

poikilocytosis, without atypical lymphocytes. Liver function tests, urea and electrolytes were within the normal range.

Abdominal ultrasound revealed a significant splenomegaly with multiple nodules, round, inhomogeneous, predominantly hypoechoic in the spleen (Figure 1).

Abdominal CT scan confirmed a giant spleen of 250x165x120 mm, largely occupied by two globular lesions, hypodense, inhomogeneous with necrosis. There was hepatomegaly as well without dilatation of the intrahepatic biliary ducts (Figure 2).

The thoracic CT was normal. Bone marrow aspirate showed no evidence of malignancy.

Diagnostic splenectomy was carried out and the postoperative course was uneventful. Macroscopically the spleen measured 235x150x120 mm, with multiple nodules protruding on the surface covered by the splenic capsule. On section, multiple nodules, tan colored, with irregular borders, measuring from 30mm to 50mm in diameter were found. Some of them showed central necrosis (Figure 3).

Microscopically these nodules resulted of diffuse sheaths of large lymphoid cells with round to oval nuclei and prominent nucleoli. Immunohistochemical stains for CD20 were positive in the tumor cells; CD3 and CD5 were negative in the tumor cells and positive in small accompanying lymphocytes. The histological diagnosis was compatible with a diffuse large B cell lymphoma.

### Discussion

Clinically the first differential diagnosis was made with splenic abscesses, metastatic tumors and sarcoidosis. The spleen is rarely the site of metastatic neoplasms, patients with metastatic splenic lesions usually present also with metastases in other locations. The most common primary sources of splenic metastasis are breast, lung, colorectal, gastric, ovarian carcinomas and melanoma. Vascular neoplasms of the spleen are the majority of nonhematologic/ nonlymphoid neoplasms and present as multifocal lesions. Splenic infarcts can be seen in pancreatitis or portal hypertension, or may have an embolic source. Primary splenic tumors are rare and can be divided into two categories: nonlymphoid and lymphoid. The most common nonlymphoid splenic tumors are of vascular origin; lymphoid tumors include Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma along with plasmacytoma.

Non-Hodgkin lymphomas are clonal malignant cell proliferations. B and T lymphocytes are affected, clinical

manifestations and evolution being highly variable depending on the histopathological type.

Primary malignant lymphoma of the spleen is rare, representing only 1% of all non-Hodgkin lymphomas [3,4,5]. In published case series, the incidence of diffuse large cell lymphoma, primary in the spleen varies between 22.4-33.3% [3,4,5]. It appears after the age of 30 years (mean age 40-50 years), being more common in women. The symptoms are nonspecific, with fatigue, weight loss and fever. Sometimes, the pain in the left upper quadrant dominates the clinical picture. There is an interval of 6-8 months from the onset of first clinical signs to the diagnosis. The diagnosis is confirmed after laparotomy with histopathological examination of the spleen. There are also types of lymphoma with reduced malignancy. Large B cell lymphoma, presenting like a tumor mass, has a relatively favorable clinical evolution [6,7,8]; if the tumor is confined to the spleen, the prognosis is better [6,7,8].

The differential diagnosis of patients presenting with fever associated with imaging evidence of a single or multiple splenic lesions must include splenic lymphoma. Splenectomy is still the most effective treatment [9,10,11]. Local radiotherapy is considered for those in whom splenectomy is not an option. A study of 104 patients with primary non-Hodgkin lymphoma of the spleen concluded that early splenectomy along with the combination of chemotherapy was the optimal treatment due to higher rates of remission, a more prolonged duration of remission and better overall survival rates when compared with splenectomy or splenectomy with a single agent chemotherapy [9].

**In conclusion**, primary malignant lymphoma of the spleen presents with nonspecific symptoms, like fatigue, weight loss and fever. Sometimes, the pain in the left upper quadrant dominates the clinical picture. Large B cell lymphoma, presenting as a tumor mass, has a relatively favorable clinical evolution. Splenectomy is still the most effective treatment.

*Conflict of interest: None.*

*Contributors: Both of the authors contributed to the development of the concepts in the manuscript and to the drafting and revision of the manuscript.*

## References

1. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. *Management of rare forms of lymphoma*. *Curr Opin Oncol*. 1998;10(5):377-84.
2. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. *Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas*. *Ann Oncol*. 1997;8(8):727-37.
3. Grosskreutz C, Troy K, Cuttner J. *Primary splenic lymphoma: report of 10 cases using the REAL classification*. *Cancer Invest* 2002;20:749-53.
4. Kraus MD, Fleming MD, Vonderheide RH. *The spleen as a diagnostic specimen: a review of 10 years' experience at two tertiary care institutions*. *Cancer* 2001;91:2001-9.
5. Mollejo M, Algara P, Mateo MS, et al. *Large B-cell lymphoma presenting in the spleen: identification of different clinicopathologic conditions*. *Am J Surg Pathol* 2003;27:895-902.
6. Ahmann DL, Kiely JM, Harrison EG Jr, Payne WS. *Malignant lymphoma of the spleen. A review of 49 cases in which the diagnosis was made at splenectomy*. *Cancer* 1966; 19:461-9.
7. Kehoe J, Straus DJ. *Primary lymphoma of the spleen. Clinical features and outcome after splenectomy*. *Cancer* 1988;62:1433-8.
8. Brox A, Shustik C. *Non-Hodgkin's lymphoma of the spleen*. *Leuk Lymphoma* 1993;11:165-171.
9. Musteata VG, Corcimaru IT, Iacovleva IA, et al. *Treatment options for low-grade non-Hodgkin's lymphomas*. *Clin Lab Haematol* 2004;26:397-401.
10. Morel P, Dupriez B, Gosselin B, et al. *Role of early splenectomy in malignant lymphomas with prominent involvement (lymphomas of the spleen). A study of 59 cases*. *Cancer* 1993;71:207-15.
11. Xiros N, Economopoulos T, Christodoulidis C, et al. *Splenectomy in patients with malignant non-Hodgkin's lymphoma*. *Eur J Haematol* 2000;64:145-50.

www.conexiunimedicale.ro

The screenshot displays the website for 'MEDICAL CONNECTIONS CONEXIUNI MEDICALE'. The main header features the journal's title in English and Romanian, along with the motto 'Ab uno disce omnes' and a logo. A navigation menu on the left includes links for Home page, Messages, Scientific and Peer Review Board, Editorial Board, Review Methodology, Pediatrics, Notice, Guidance for Authors, and Contact. Below the menu is a 'medical UPDATE' section with a thumbnail for 'Litiaza biliara' (Biliary lithiasis) and contact information: '000 42386', 'vizite', '© 2009-2012', 'AMF SM', and 'CMR SM'. The central content area lists ten issues of the journal, each with a thumbnail and a link to the 'Complete version'. The issues are dated as follows: 1 / 2012, 4 / 2011, 3 / 2011, 2 / 2011, 1 / 2011, 4 / 2010, 3 / 2010, and 2 / 2010. On the right side, there is a banner for 'UNIVERSITATEA TITU MAHRESCU DIN BUCURESTI' celebrating its 20th anniversary, and a vertical sidebar with a search bar and a list of categories.

## COMPLEX SIDE-EFFECTS OF CLASSIC ANTICONVULSANTS: THE FETAL HYDANTOIN SYNDROME

---

Gliția Mădălina<sup>1</sup>, Matusz Anca Alexandra<sup>2</sup>, Dumitrașcu Victor<sup>3</sup>

<sup>1</sup>No 1 Emergency County Hospital, Timișoara, <sup>2</sup>EGPRN Romanian National Representative, <sup>3</sup>Victor Babes University of Medicine and Pharmacy Timișoara

### **Address for correspondence:**

Dr. Mădălina Gliția,

Ale.Zorilor Bl.13, Ap.10, Tășnad,Satu-Mare, PO 445300

Phone: 0400755909796

E-mail: lescau.madalina@yahoo.com

Received: 11.03.2012

Accepted: 10.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 47-50

### **Abstract**

Classic generation anticonvulsant drugs have shortcomings such as suboptimal response rates, significant adverse effects, several drug interactions, and a narrow therapeutic index.

The authors present a clinical case report of a 12 years old male patient with a complex dysmorphic syndrome induced by chronic maternal exposure to high doses of phenytoin. The patient demonstrated microcephaly with trigonocephaly, hipoplasia of the nails and distal phalanges, multiple skeletal deformities and mental deficit; these anomalies are specific for the “fetal hydantoin syndrome”.

The shown images are suggestive for the phenytoin's teratogenic action.

The discussions allow an evaluation of the pertinent literature data concerning the pharmacology of phenytoin, its anticonvulsant properties and especially the consequences of its chronic exposure *in utero*.

In correlation with several important side-effects, this case report highlights the particular pharmacokinetics of phenytoin.

The paper reveals the importance of correct survey of pregnant women who take anticonvulsant drugs in order to avoid teratogen-induced malformations.

**Keywords:** fetal-hydantoin syndrome, chronic maternal exposure, classic anticonvulsants

### **Introduction**

For the health care providers, there is a particular moral dilemma of treating pregnant and nursing women whose medical conditions require drug therapy. In this regard, there are drugs whose widespread and teratogenic potential make them likely candidates for long-term birth defect studies. Approximately 1 of every 200 women is epileptic and 95.7% of them are on anticonvulsant therapy, which is invariably continued throughout pregnancy and lactation [1,2,3]. The evidence indicates that anticonvulsant drugs are responsible for producing a two to three times greater incidence of malformations in the children of epileptic mothers [4,5].

Anticonvulsant-induced malformations, specifically “the hydantoin syndrome”, represent the most



commonly recognized teratogen-induced malformations [6].

Numerous studies suggest that in utero exposure to phenytoin can produce complex congenital malformations; therefore it is very important to study and to recognize its teratogenic actions on the developing human organism [7,8].

**Case report**

We report about a 12 years old male patient, with a particular complex of malformations, known as the “fetal hydantoin syndrome”.

From the family history we note that the patient is the single child of a healthy father and an epileptic mother. The course of his mother’s pregnancy was uneventful in the first four months, but later, numerous prolonged jacksonian grand mal seizures occurred. The prevention of prolonged convulsions represented a vital important matter and required high doses of phenytoin (500mg/day) for an extended time period.

From the personal pathological antecedents it results that the child was delivered at term with normal birth weight and length and developed normally during the neonatal period. The plurimalformative syndrome became evident at the age of 4 months, when multiple fractures occurred due to excessive bone fragility. The boy was breast-fed, but his mother required and continued the anticonvulsant therapy with phenytoin with the same high doses.

The objective clinical examination made at the age of 12 years, revealed: Very short stature with infantile body proportions and postural problems; hypoplasias of the nails and distal phalanges (Fig. 1,2).

At the face level: marked disturbance of craniofacial growth with trigonocephaly and microcephaly (anatomic malformations that are specific for the “fetal hydantoin syndrome”) (Fig. 3).

At the eyes level: the right eye was completely affected by microphthalmos, chronic blepharitis, loss of lashes and ectropion; the left eye presented with corneal dystrophy without vision impairment (Fig. 4).

At the thorax level: shortening of the trunk with severe kyphoscoliosis; respiratory insufficiency due to a defective thoracic cage (Fig. 5).



Figure 1, 2. Very short stature with infantile body proportions and postural problems, hypoplasias of the nails and distal phalanges

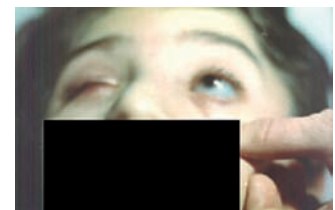


Figure 4. Microphthalmos, chronic blepharitis, loss of lashes and ectropion

Figure 3. Trigonoccephaly and microcephaly

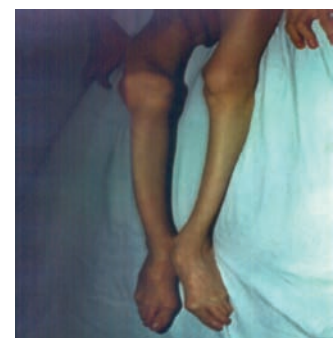


Figure 5. Severe kyphoscoliosis

Figure 6. Chondromalacia of the patella with deformities of the knee joint; left tibia vara



Figure 7, 8. Severe bone fragility which lead to progressive skeletal deformities

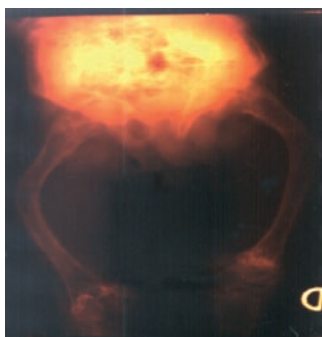


Figure 9. Marked abdominal distension and hepatosplenomegaly with elevation of the diaphragm

At the legs level: inequality of leg length; bilateral chondromalacia of the patella with deformities of the knee joint; left tibia vara (Fig. 6).

Roentgenograms reveal severe bone fragility which lead to progressive skeletal deformities (Fig. 7,8).

Marked abdominal distension and hepatosplenomegaly with elevation of the diaphragm and compression of both lungs with reduced ventilation; no ascites was present (Fig. 9).

The neurological examination revealed several behavioral and neurologic deficits resulting in delayed motor development, persistent locomotor dysfunction and maze learning.

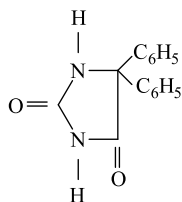
The laboratory data revealed low serum levels of calcium and phosphorus, but elevated levels of serum alkaline phosphatase, despite adequate vitamin D intake.

Therapeutic regimens including supplements of calcium, fluoride, vitamin C and of magnesium oxide have shown no clear benefit. Even calcitonin therapy is investigative at present.

The mainstay of management is an aggressive orthopedic regimen aimed at prompt splinting of fractures and correction of deformities, which have adverse psychological effects on the child. Surgical improvement may be attempted, especially when deformities are severe or if compression causes pulmonary difficulties.

## Discussions

Phenytoin (diphenylhydantoin) is one of the most efficacious and widely used anticonvulsants, with the following chemical structure:



Phenytoin's primary anticonvulsant effect at therapeutic concentrations is related to use-dependent blockade of voltage-sensitive sodium channels, thus inhibiting repetitive neuronal firing [9].

It has been suggested that patients with "fetal hydantoin syndrome" have low serum levels of 25-OH-D<sub>3</sub>. Phenytoin can induce liver enzymes of the cytochrome 450 system of mixed oxidases, producing accelerated degradation of vitamin D and its excretion into bile as inactive glucuronides [10]. These data can explain the bone fragility and multiple fractures that occurred in our case.

Due to the nonlinear kinetics, it is prudent to initiate phenytoin therapy with the lower end of the dosing range and increase incrementally until clinical response, assessing for toxicity. The initial maintenance dosages are based on age and weight (for adults, including pregnant women, 4 to 7 mg per kg per day) [11]. Experimental studies on rabbits and mice revealed that the malformation rate was dose dependent [12].

Unrelated to its anticonvulsant properties, phenytoin is also an inducer of hepatic CYP - dependent monooxygenase enzymes that normally metabolize fatty acids, prostaglandins, steroids and xenobiotics; therefore, the long-term early exposure to phenytoin induces the so-called silent defect in the hepatic monooxygenase system [13]. In our studied case, the clinical expression of these biochemical changes was revealed by the presence of hepatosplenomegaly.

Chronic exposure to diphenylhydantoin has been suggested to present a maximum of 10 per cent risk for the full syndrome and a maximum of 30 per cent risk for some anomalies [14,15]. The hydantoin syndrome has been reviewed by Hanson and colleagues [16]. In accordance with this review, we revealed that trigonocephaly, microcephaly, hypoplasia of the nails and distal phalanges and mental deficit are specific anomalies for the "fetal hydantoin syndrome".

Although rarely reported in the literature, the phenytoin's teratogenic action represents a serious problem of medical practice. Several new anticonvulsants have been discovered and approved in response to the need for more effective and less toxic agents [17].

## Conclusions

The "fetal hydantoin syndrome" represents an important aspect of perinatal pharmacology. Very few patients with "fetal hydantoin syndrome" reach adulthood; a considerable proportion of patients succumb to cardiorespiratory complications in infancy and childhood.

Phenytoin dosage in pregnant women must be slowly adjusted according to the individual patient's requirements and response.

Therapeutic drug monitoring is recommended for phenytoin to optimize therapeutic effect and minimize the chances of toxicity.

## References

1. Janz D. *Antiepileptic drugs and pregnancy: altered utilization patterns and teratogenesis*. *Epilepsia* 1982;23(1):553-63.
2. Kelly TE, Edwards P, Rein M. *Teratogenicity of anticonvulsivant drugs. A prospective study*. *Am J Med Genet* 1984;19:435-43.
3. Nau H, Kuhn W, Egger HJ. *Anticonvulsivants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet* 2002;7:508-43.
4. Bossi L. *Fetal effects of anticonvulsivants*. In: Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, eds. *Antiepileptic drug therapy in pediatrics*. New York: Raven Press, 2003:37-63.
5. Kelly T. *Teratogenicity of anticonvulsivant drugs. Review of the literature*. *Am J Med Genet* 1984;19:413-34.
6. Smith DW. *Hydantoin effects on the fetus*. In: Hassel TM, ed. *Phenytoin-induced teratology and gingival pathology*. New York: Raven Press, 1990:35-40.
7. Hill RM, Stern L. *Drugs in pregnancy: effects on the fetus and newborn*. *Drugs* 2009;17:182-97.
8. Wells PG. *Physiological and environmental determinants of phenytoin teratogenicity: relation to glutathione homeostasis, and potentiation by acetaminophen*. In: MacLeod SM, Okey AB, Speilberg SP, eds. *Developmental pharmacology*. New York, Raven Press, 2003:357-71.
9. Tozer N, Winter ME. *Phenytoin*. In: Evans WE, Schoentag IJ, eds. *Applied pharmacokinetics principles of therapeutic drug monitoring*. 3rd ed. Vancouver, Canada: Applied therapeutics. 1992;2541-44.
10. Dodson WE. *The nonlinear kinetics of phenytoin in children*. *Neurology* 1982;32:42-8.
11. Rane CT, Gogtay NJ, Kadam VS, et al. *Subtherapeutic levels of phenytoin with standard doses in infants need to review dosage schedule*. *Br J Clin Pharmacol* 2009;48(3):465-6.
12. Finnel RH. *Phenytoin-induced teratogenesis. A mouse model*. *Science*, 1981;211:483-4.
13. Heinicke RJ, Stobs SJ, Al-Turk W, et al. *Chronic phenytoin administration and the hepatic mixed function oxidase system in female rats*. *Gen Pharmacol* 1984;15:85-9.
14. Monson RR, Rosenberg I, Hartz SC, et al. *Diphenylhydantoin and selected malformations*. *N Engl J Med* 1973;289:1049-52.
15. Speidel BD, Meadow SR. *Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn*. *Lancet* 1972;2:839-43.
16. Hanson JW, Myriantopoulos NC, Harvey MA. *Risks of the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome*. *J Pediatr* 1976;89:662-8.
17. Dumitraşcu V, Matusz AA, Grecu DS, Vlad DC. *Pharmacotherapeutic considerations concerning the administration of Topamax® (Topiramate) in pediatric neuropsychopharmacology*. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* 2006;X,2:68-74.

## “LEAD PIPE” URETER AFTER RENAL TRANSPLANTATION

---

Goldberg Hanan<sup>1</sup>, Choni Rinat<sup>2</sup>, Livne M Pinhas<sup>1</sup>, Ben-Meir David<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pediatric Urology Unit, Schneider Children’s Medical Center of Israel, Petah Tikva, affiliated to Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv and* <sup>2</sup>*Institute of Pediatric Nephrology, Shaarei Zedek Medical Center, and Hadassah-Hebrew University School of Medicine, Jerusalem; Israel*

**Address for correspondence:**

Hanan Goldberg, MD

*Pediatric Urology Unit, Schneider Children’s Medical Center of Israel, Petach Tikva 49202, Israel*

*Tel: 972-54-4315412, Fax: 972-72-2361346*

*E-mail: gohanan@gmail.com*

*Received: 01.02.2012*

*Accepted: 10.05.2012*

*Med Con March 2012, Vol 7, No 2, 51-54*

### Abstract

**Objective:** To describe a case of “lead pipe” transplanted ureter.

**Case:** A 16-year-old boy presented with a progressive increase in serum creatinine level and hydronephrosis 8 months after renal transplantation. An indwelling urethral catheter had not improved renal function. Following insertion of a nephrostomy tube, the creatinine level normalized. Antegrade pyelography demonstrated slow passage of contrast material through the ureter with no stricture.

**Result:** Treatment consisted of ureteropyelostomy of the native ureter to the transplanted kidney. Serum creatinine level subsequently stabilized, and the hydronephrosis decreased.

**Conclusion:** This is the first reported case of a “lead pipe” transplanted ureter in a child, probably caused by ischemia. Clinicians should be alerted to this possibility in pediatric renal transplant recipients with rising serum creatinine and progressive hydronephrosis, even in the absence of imaging findings of obvious obstruction.

**Keywords:** Renal transplantation, Hydronephrosis, Lead pipe ureter, Ureteropyelostomy

### Introduction

Advances in technology and immunosuppression have improved the outcome of renal graft transplantations. The current estimated 5-year graft survival rate is 75% [1], and the reported post transplantation urologic complication rate ranges from 5% to 13% [2-4]. One of the major complications that can jeopardize renal function is distal obstruction of the transplanted ureter, which occurs in 1% to 5% of cases. Suggested causes include a compromised surgical technique, decreased vascularity of the donor ureter and incomplete immunosuppression [5].

The aim of the present case was to describe a rare case of “lead pipe” transplanted ureter in a child in which the diagnosis and treatment were complicated by the absence of imaging findings.

### Case Report

A 16-year-old boy presented with a progressive increase in serum creatinine level and hydronephrosis 8 months after renal transplantation. The patient had a history of an ill-defined disease with neurological,



urological, and renal manifestations since age 4 years. Neurological findings included nonprogressive muscle weakness and atrophy. The primary pathology was suspected to involve the upper motor neurons, but thorough metabolic, radiologic, and pathologic workup did not yield an exact cause. Early urological findings were progressive incontinence with recurrent urinary tract infections. Ultrasound scan showed bilateral severe hydroureteronephrosis, and cystometry revealed a high-pressure, low-compliance bladder. Treatment with antibiotic prophylaxis and an anticholinergic agent (tolterodine) was started, with continuous intermittent catheterizations (CIC). Blood levels of urea and creatinine were within normal range, and spinal magnetic resonance imaging revealed no abnormalities. Despite this treatment, renal function deteriorated. Renal scan showed an obstruction at the vesicoureteral junction and cystography ruled out an obstruction or reflux. The patient underwent bladder auto augmentation and bilateral ureteral reimplantation. During follow-up, renal function further deteriorated and creatinine rose to 2.3 mg/dl (normal range 0.6 to 1.2 mg/dl).

Urodynamic study demonstrated a stable bladder with equivocal compliance and no evident leakage of urine. Cystometric capacity was 420 ml with an opening pressure of 35 cm H<sub>2</sub>O and residual urine volume of 85 ml with no signs of dyssynergia on electromyography. A diuretic renogram, mercapto-acetyl triglycine (MAG3)

demonstrated poor bilateral renal function with no sign of obstruction. At age 15 years, the patient underwent an uneventful living donor renal transplantation. The transplanted kidney had a normal pelvis size and functioning ureter. At hospital discharge, creatinine measured 0.4 mg/dl and urinary output was good.

Eight months later, a gradual rise in creatinine level to 1.1 mg/dl was noted. An ultrasound scan showed progressive hydronephrosis of the transplanted kidney despite CIC. A MAG3 renogram showed normal perfusion of the transplanted kidney and no signs of obstruction. To evaluate the role of the bladder, an indwelling catheter was placed for one week. However, there was no improvement in either creatinine level or hydronephrosis, and soon after, creatinine level increased further, to 2.02 mg/dl. Insertion of a nephrostomy tube was followed by a decrease in creatinine level, which stabilized at 1.14 mg/dl. Antegrade pyeloureterography demonstrated a slow passage of contrast material through the entire transplanted ureter, Figure 1, with no obstruction at the pyelo- or vesicoureteral junction.

Following the improvement in hydronephrosis and decrease in creatinine, the nephrostomy tube was clamped, and the patient was left with a urethral catheter. The creatinine level rose again to 1.43 mg/dl and the hydronephrosis worsened. The nephrostomy tube was therefore opened, and the creatinine level dropped to 1.18 mg/dl. The rise in creatinine after the nephrostomy tube was clamped combined with the lack of improvement on draining the bladder suggested that the implanted ureter was probably stiff ("lead pipe" ureter) and unable to lead the urine output effectively. Accordingly, ureteropyelostomy of the right native ureter to the transplanted kidney was performed so that the transplanted kidney would drain urine through two ureters.

### Surgical Procedure

The right native ureter was isolated and disconnected from the right native kidney, and its proximal end was sutured. The right native kidney with its proximal ligated ureter was left in place. The remaining right native distal ureter was anastomosed to the transplanted renal pelvis. Two double-J stents were placed, and were removed after 6 weeks. Post operative recovery was uneventful, and the patient was discharged on postoperative day 4.

Two weeks later the nephrostomy tube was removed; the creatinine level dropped to 0.96 mg/dl and the hydronephrosis decreased to Society of Fetal Urology (SFU) grade 2. At the 5-month follow-up, creatinine



*Figure 1. Antegrade pyelography through the nephrostomy tube in the transplanted kidney before surgery with minimal and slow passage through the ureter (Pielografie anterogradă prin tubul de nefrostomie în rinichiul transplantat înainte de intervenția chirurgicală, cu trecere minimă și lentă prin ureter)*

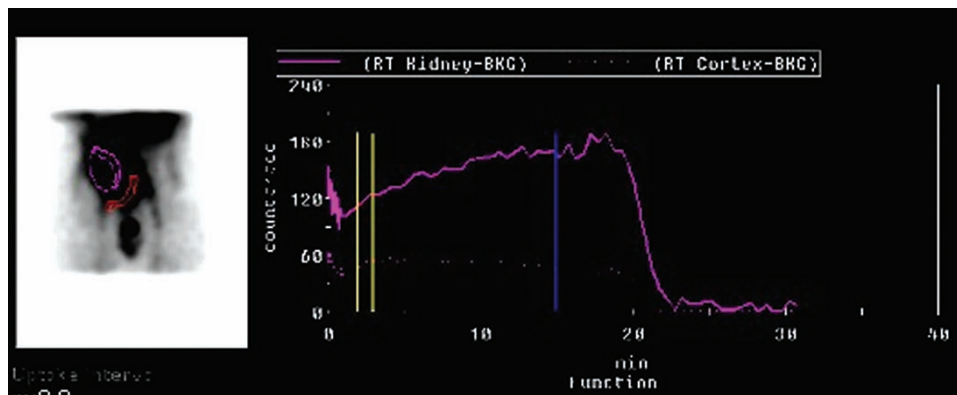


Figure 2. DTPA renal scan 5 months after the surgery showing no obstruction of the transplanted kidney (Scanarea DTPA renală la 5 luni de la operație nu arată nicio obstrucție a rinichiului transplantat)

measured 1.0-1.1 mg/dl, and the hydronephrosis was stable. A DTPA renal scan showed no obstruction, Figure 2.

## Discussion

The vesicoureteral junction is a common site of post-renal transplantation obstruction. First-line treatment of distal obstruction of a transplanted ureter usually consists of graft percutaneous nephrostomy, which has been shown to improve graft survival and function and reduce the risk of post-treatment complications [6]. Endourologic procedures, namely ureteral stent insertion and antegrade balloon dilatation, are other therapeutic options. Late and/or recurrent obstruction may require surgery [6]. Surgical techniques include ureteroneocystostomy of the transplanted ureter and Boari flap or psoas hitch in cases of a short transplanted ureter [7]. Another viable option is usage of a small bowel patch instead of an ischemic or necrotic transplanted ureter. An additional common surgical rescue technique in this setting is ureteropyelostomy using the recipient's native ipsilateral ureter [7]. Studies have found that ligation of the native proximal ureter does not increase morbidity [8].

In our patient, neither renal scan nor nephrostogram were helpful, and the diagnosis of lead pipe ureter was ascertained only by the worsening hydronephrosis and creatinine values after the nephrostomy tube was clamped, together with the lack of improvement when the bladder was drained.

The usage of the term "lead pipe" has been reported in the past to describe a stiff non functioning colon. Weinstein A et al. [9] presented a 59 year old woman with ulcerative colitis and nonfunctional colon. The patient presented a radiographic and pathological image

of a lead pipe colon with massive submucosal adipose deposition & minute lumen caliber. Saikawa Y et al. [10] presented a similar lead pipe colon in a 12 year old girl with chronic graft versus host disease after undergoing hematopoietic stem cell transplantation. In our case, the transplanted ureter showed functional characteristics of a lead pipe ureter, similar to that showed in the colon, with slow drainage through it. A diagnosis of lead pipe ureter had been suggested in the past, as a possible cause of persistent vesicoureteral reflux after ureteral reimplantation surgery, with a non compressible ureter induced by chronic inflammatory or ischemic changes [11]. The transplanted ureter in our case which was stiff and unable to lead the urine output effectively, though no vesicoureteral reflux was demonstrated, showed slight resemblance. However, we did not have a pathological diagnosis, due to the lack of pathologic specimen.

We elected to perform native ureteropyelostomy to improve drainage of the transplanted kidney, without removing the transplanted ureter. The anastomosis of native ureter to the transplanted renal pelvis was done without difficulty. The native kidney with its proximal ligated ureter did not cause any pain or symptoms after the surgery, as described in previous case reports [7,12]. We believed that together, the partially functional (lead pipe) transplanted ureter and the native ureter would achieve maximal drainage of the kidney.

Regarding the follow-up of this patient, we suggested an ultrasound exam every 3 months for the first year. A dynamic renal scan was recommended 6-12 months after the surgery.

In conclusion, to our knowledge, this is the first reported case of a "lead pipe" transplanted ureter in a child. Clinicians should be alerted to this possibility in pediatric renal transplant recipients in whom the renal



scan and pyelogram lack signs of obvious obstruction despite findings of progressive hydronephrosis and rising creatinine level.

## References

1. Englesba MJ, Lynch RJ, Hedit DG, Thomas SE, Brooks M, Dubay DA, et al. *Early Urologic complications after pediatric renal transplant: A single center experience.* Transplantation 2008;86:1560-4.
2. Tanabe K, Takahashi K, Kawaguchi H, Ito K, Yamazaki Y, Toma H. *Surgical complications of pediatric kidney transplantation: A single center experience with the extraperitoneal technique.* J Urol 1998;160:1212-5.
3. Lapointe SP, Charbit M, Jan D, Lortat-Jacob S, Michel JL, Beurton D, et al. *Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children.* J Urol 2001;166:1046-8.
4. Nuininga JE, Feitz WF, van Dael KC, de Gier RP, Cornelissen EA. *Urological complications in pediatric renal transplantation.* Eur Urol 2001;39:598-602.
5. Smith KM, Windsperger A, Alanee S, et al. *Risk factors and treatment success for ureteral obstruction after pediatric renal transplantation.* J Urol 2010;183:317-22.
6. El Atat R, Derouiche A, Guellouz S, Gargah T, Lakhoua R, Chebil M, et al. *Surgical complications in pediatric and adolescent renal transplantation.* Saudi J Kidney Dis Transplant 2010;21:251-7.
7. Schult M, Küster J, Kliem V, Brunkhorst R, Nashan B, Oldhafer KJ, et al. *Native pyeloureterostomy after kidney transplantation: experience in 48 cases.* Transplant Int 2000;13:340-3.
8. Baquero A, Ginsberg PC, Kaschak D, Raja R, Schneeberg A, Solish L, et al. *Experience with pyeloureterostomy associated with simple ligation of native ureter without ipsilateral nephrectomy in renal transplantation.* J Urol 1985;133:386-7.
9. Weinshtein A, Grtizman M, Niekerk IV, Bebington B. *A Super "Lead Pipe" Colon: Radio-Pathological Correlation of Long Standing Ulcerative Colitis.* SA Journal of Radiology. 2008;70-72.
10. Saikawa Y, Ikawa Y, Kagaya T, Koizumi S. *Lead Pipe Colon Revisited in Chronic Graft Versus Host Disease.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2008;46 (5);483.
11. Kumar, R, Puri P. *Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in failed reimplanted ureters.* Eur Urol 1998;33:98-100.
12. Gallentine ML, Wright FH. *Ligation of the Native Ureter in Renal Transplantation.* J Urol. 2002;167:29-30.

## UNUSUAL CASE OF METASTATIC MALIGNANT MELANOMA

---

Rath-Wolfson Lea<sup>1</sup>, Ciuraru B. Noa<sup>2</sup>, Buzaverov Galina<sup>1</sup>, Halpern Marisa<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Pathology Hasharon Hospital and <sup>2</sup>Institute of Oncology, Davidoff Center, Rabin Medical Centre, Petah Tikva. Affiliated to Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel

### **Address for correspondence:**

Rath-Wolfson Lea M.D.

Department of Pathology, Hasharon Hospital, POB 101, Petah-Tikva, Israel.

Tel: 972-3-9372390, Fax: 972-3-9372349

E-mail: leavo@clalit.org.il

Received: 15.02.2012

Accepted: 10.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 55-58

### **Abstract**

The incidence of malignant melanoma (MM) is occurring at a faster rate than most neoplasms worldwide, and melanoma metastasis is still a major problem. Melanoma cells are usually positive for neural immunohistochemical antibodies, such as S-100. In some rare cases the melanoma cells can stain positively to vimentin, cytokeratin and CD-34. In this paper we present a rare case of metastatic malignant melanoma to an inguinal lymph node with unusual immunohistochemical staining.

**Keywords:** malignant melanoma, metastasis, immunohistochemistry

### **Introduction**

Malignant melanoma is a cancer of the skin derived from melanocytes for which, despite decades of extensive clinical and basic research, there remains no effective therapy for metastatic forms of the disease. Melanoma has a wide spectrum of histologic features which mimic epithelial, hematologic, mesenchymal, and neural tumors. Immunohistochemistry has been the primary tool to distinguish melanomas from these other tumors

[1,2]. To improve patient outlook it is critical we understand the changes in cellular behavior and molecular biology which take place during metastatic progression. The histopathological analysis of the melanoma is the most relevant examination for the outcome of the patients [3]. Here, there is repeated opportunity to re-evaluate what we know about melanoma biology in the human context. The structures observed and the molecules identified as being present (or absent) inform our interpretation of what is going on in the primary or metastatic tumor.

Here we present a rare case of metastatic malignant melanoma to the inguinal lymph node with unusual immunohistochemical reactivity.

### **Case report**

A female Caucasian, 62 years old patient came to our hospital with the complaint of a growing mass in her left thigh, which she had noticed since about 2 months. In her past history, she said that a skin tumor was removed from her left leg 30 years ago. She did not know the diagnosis of it. The investigation included ultra sound (US) of the mass which was compatible with a lymph node, measuring 2.7/1.5 cm. in the left

inguinal region. On her physical examination, a palpable subcutaneous mass, measuring 1.5/2 cm, firm and partially lobulated was felt. In her past history, in 2010, she underwent removal of a benign hemangioma from her right breast. There was also a benign keratotic lesion in her right lower chest wall. Mammography and US during 2011 resulted normal. There was no breast cancer history in her family. In 2010 she suffered of anal fissure and had internal hemorrhoids with occult blood in her stool. There was still occult blood in her stool in November 2011. In 2010 there was mild elevation of Alpha Globulins in immunoelectrophoresis and IgG positive for Epstein- Bar virus (EBV) and Cytomegalo virus (CMV). She suffered from mild hyperlipidemia, hypothyroidism, mild hypertension and vitamin D deficiency. In her blood tests there was mild elevation of liver function tests and very mild elevation of C-reactive protein (CRP). Urine tests resulted normal. Needle biopsy from the inguinal mass was performed.

On microscopic examination there was some residual lymphatic tissue. Most of the specimen was infiltrated by large atypical cells with no configuration. They contained large eosinophilic cytoplasm, Figure 1.

Large sheets of polygonal cells with abundant cytoplasm containing eosinophilic inclusions and a peripherally displaced vesicular, large and hyperchromatic nuclei.

Panel of immunohistochemical stains for S-100 (Fig. 2), HMB-45, Melan A, Pan Melan (Fig. 3), D2-40 (Fig. 4), Cytokeratin (Fig. 5), CD-34, (Fig. 6), Vimentin, and Desmin showed positivity in the melanoma cells.

Actin and Factor VIII resulted negative.

The histopathological result was of metastatic malignant melanoma, unusual variant with rhabdoid features. The patient underwent PET CT which revealed a pathologic uptake in a left femoral lymph node. After completion of the metastatic workup, she will be offered

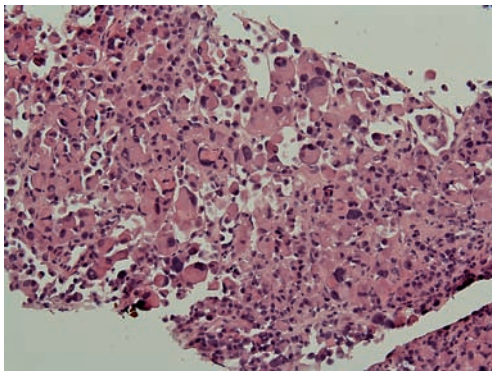


Figure 1. Polygonal pleomorphic melanoma cells with hyperchromatic eccentric nuclei of the melanoma cells H&E x10 (Celule de melanom poligonale pleomorifice cu nuclee excentrice hiperchromatice H&Ex10)

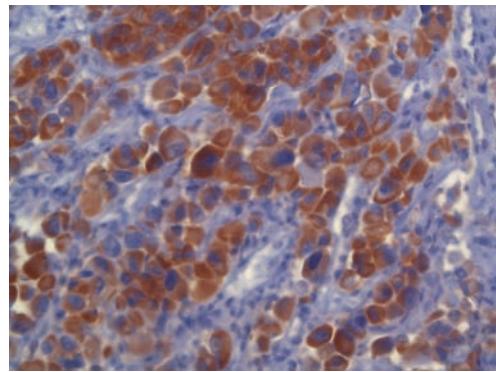


Figure 3. Positive immunohistochemical stain for Pan Melan, x20 (Colorație imunohistochimică pozitivă pentru Pan Melan, x20)

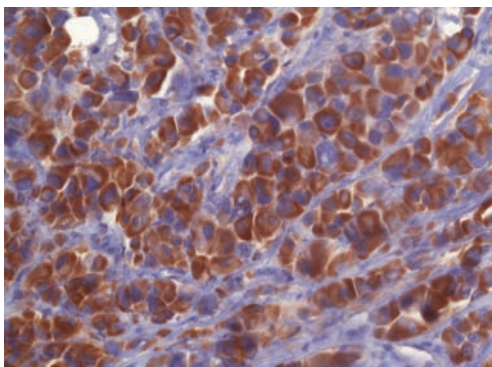


Figure 2. Positive immunohistochemical stain for S-100, x20 in the melanoma cells (Colorație imunohistochimică pozitivă pentru S-100, x20 în celulele melanomului)

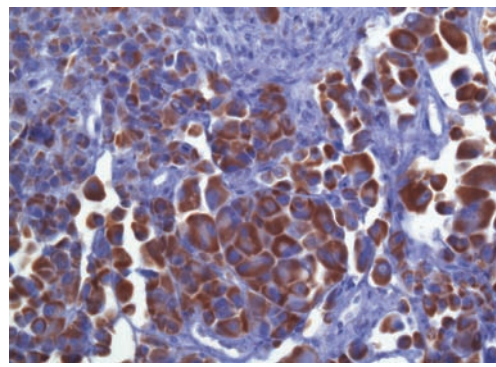


Figure 4. Positive immunohistochemical stain for D2-40, x20 (Colorație imunohistochimică pozitivă pentru D2-40, x20)

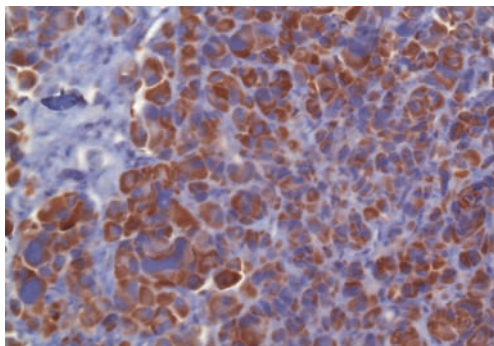


Figure 5. Positive immunohistochemical stain for Cytokeratin, x20 (Colorație imunohistochimică pozitivă pentru Cytokeratin, X20)

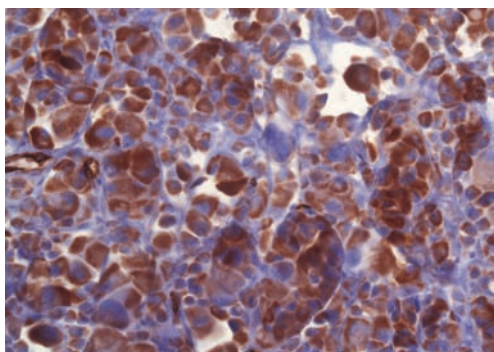


Figure 6. Positive immunohistochemical stain for CD-34, x20 (Colorație imunohistochimică pozitivă pentru CD-34, x20)

removal of the pathologic lymph node if no other metastatic sites will be found.

## Discussion

Melanoma has a wide spectrum of histologic features. We present a case of malignant melanoma which strongly expressed S-100, HMB-45, Melan A, Pan Melan, D2-40, CD-34, Vimentin, Cytokeratin and Desmin. The presence of rhabdoid features in melanoma has been described and is not uncommon in metastatic melanoma; however, it is quite rare in primary lesions with only a few cases reported. They have diverse patterns of immunoreactivity to S-100 and vimentin as and in some cases, keratins and desmin. Some of these melanomas have been reported to lose HMB-45 expression [4].

Despite the proliferation of immunohistochemical markers, S-100 remains the most sensitive marker for melanocytic lesions, while markers such as HMB-45,

MART-1/Melan-A, tyrosinase, and MITF demonstrate relatively good specificity but not as good sensitivity as S-100. No marker has proven useful in distinguishing spindle cell and desmoplastic melanomas from other tumors. Ki-67 remains the most useful adjunct in distinguishing benign from malignant melanocytic tumors [1]. The search for a specific marker for these lesions continues. As for the other markers, Ki-67 is commonly used as an adjunct in distinguishing benign nevi from melanoma and as an aid in prognosis.

In some rare cases melanomas may not express certain of the melanocyte lineage-specific markers. In one study 17 cases of melanoma that previously tested negative for S-100 protein expression were re-evaluated by light microscopy, a broad panel of immunohistochemical reagents including monoclonal and polyclonal antibodies to S-100 protein and electron microscopy. Although the numbers were small, a possible relationship to a specific anatomic location was suggested. These findings suggested that in a small subset of melanomas S-100 protein is either not expressed or is expressed at a level below that which can be detected by routine immunohistochemistry [5]. The spectrum of abnormal phenotypes which can be encountered in melanoma include the expression of morphologies and antigens more commonly encountered in lesions of epithelial, fibrohistiocytic, rhabdoid, smooth muscle, and osteocartilagenous derivation. Conversely, some melanomas do not express markers commonly associated with melanocytic phenotypes (ie S-100 protein or HMB 45) and thus prove to be particularly treacherous diagnostic pitfalls [6]. The CD-34 antigen is a 110 kD protein encoded by a gene located on chromosome 1q and expressed on the surface of stem cells in bone marrow [7]. Melanocytic neoplasms have long been held to be CD-34 negative, but there is a limited literature precedent regarding CD-34 expression in lesions of melanoma. Chen et al [8] described CD-34 expression in uveal melanoma cells. The authors speculate that CD-34 expression may be a marker of aggressive behavior. Some melanomas have been observed to express CK which had been considered a specific marker for epithelial differentiation. One retrospective study described expression of CK in five of 19 melanomas analyzed [9].

We presented here a case of an unusual metastatic malignant melanoma. Few such cases have been reported in the literature and whether or not the unusual expression of the immunohistochemical markers is associated with a more aggressive clinical course remains to be determined.



**References**

1. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. *Immunohistochemical characteristics of melanoma*. J Cutan Pathol. 2008;35(5):433-44.
2. Breza TS, Magro CM. *CD34 expression in primary cutaneous malignant melanoma: apropos of a case and review of the aberrant melanoma phenotype*. J Cutan Pathol. 2005;32(10):685-9.
3. Eichhoff OM, Zipser MC, Xu M, Weeraratna AT, Mihic D, Dummer R, Hoek KS. *The immunohistochemistry of invasive and proliferative phenotype switching in melanoma: a case report*. Melanoma Res. 2010;20(4):349-55.
4. Borek B, McKee P, Freeman J, et al. *Primary malignant melanoma with rhabdoid features: A histologic and immunocytochemical study of three cases*. Am J Dermatopathol 1998;20:123-127.
5. Crowson AN, Magro C, Mihm MC Jr. *Unusual histologic and clinical variants of melanoma: implications for therapy*. Curr Treat Options Oncol. 2006;7(3):169-80.
6. Magro CM, Crowson AN, Mihm MC Jr, Gupta K, Walker MJ, Solomon G. *The dermal-based borderline melanocytic tumor: a categorical approach*. J Am Acad Dermatol. 2010;62(3):469-79.
7. Molgaard H, Spurr N, Greaves M. *The hemopoietic stem cell antigen, CD34, is encoded by a gene located on chromosome 1*. Leukemia 1989;3:773-776.
8. Chen X, Maniotis A, Majumdar D, et al. *Uveal melanoma cell staining for CD34 and assessment of tumor vascularity*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:2533-39.
9. Banks E, Jansen J, Oberle E, et al. *Cytokeratin positivity in fine-needle aspirates of melanomas and sarcomas*. Diagn Cytopathol 1995;12:230-233.



## INTRANASAL GLOMUS TUMOR

---

Paker Michael<sup>1</sup>, Goldman Tal<sup>2</sup>, Nachtigal Dan<sup>1</sup>, Elmalah Irit<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Otolaryngology and <sup>2</sup>Pathology Haemk Medical Center, Afula, Israel, affiliated to The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

**Address for correspondence:**

Paker Michael, MD

Department of Otolaryngology

Haemk Hospital, Afula, Israel

Received: 12.03.2012

Accepted: 15.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 59-61

### Abstract

Glomus tumors are rare vascular neoplasms, typically occurring in the subungual region. Although the occurrence of these tumors in the head and neck area is extremely rare, they may occur in the trachea and the sinonasal tract. These tumors are often of a benign nature and can be cured through simple resection. They may be locally aggressive, so complete resection is important. Glomus tumors are thought to emanate from the normal glomus apparatus, a thermoregulator which is found in the dermis throughout the body. In this paper we present a rare case of an intranasal glomus tumor found in the nasal septum, which caused nasal obstruction and intermittent epistaxis. The tumor was surgically excised with resolution of symptoms.

**Key words:** glomus tumors, immunohistochemistry

### Introduction

Glomus tumors are relatively uncommon benign mesenchymal neoplasms emanating from the normal glomus apparatus. They most commonly occur at distal extremities, particularly in the subungual region [1]. These tumors may also develop in sites where the normal

glomus body may be sparse or even absent. Unusual locations [2,3,4,5] for the occurrence of glomus tumors include the chest wall, bone, breast, tongue, esophagus, stomach, liver, genitourinary tract, trachea and nose [6,7,8,9]. Typically diagnosed in adults, but may occur at any age, glomus tumors represent only about 1.6% of all soft tissue tumors. There is also an exceedingly rare malignant variant of glomus tumor which constitutes less than 1% of all glomus tumors. Glomus tumor of the nasal cavity is very rare and may be either asymptomatic or present with nasal obstruction, epistaxis and pain.

### Case report

A 67 year-old woman was referred to our medical center with a complaint of a left nostril mass which has been gradually growing for approximately two years, causing nasal obstruction with occasional epistaxis but without any pain. Her medical history included hypertension, hypercholesterolemia and ductal carcinoma in situ of the breast followed by lumpectomy and Tamoxifen treatment.

Physical examination of the nose revealed a soft, blue-red, vascular mass originating in the left Kiesselbach

plexus, measuring 0.5 cm in diameter and located 2 cm proximally to the nasal vestibule. Excisional biopsy was collected with minimal bleeding managed by local tamponade.

The histopathology sections demonstrated a portion of mucosal tissue covered by squamous epithelium with submucosal proliferation of monomorphic, mononuclear, round-to-cuboidal cells arranged in sheets surrounding capillary-sized vascular spaces in a slightly myxomatous stroma. No necrosis or mitotic figures were seen, Figure 1 and 2.

These cells stained positively with immunohistochemical stains for vimentin (Figure 3), smooth muscle actin (SMA) (Figure 4), muscle specific actin (MSA) (Figure 5) and were negative for desmin, keratin, S-100, melan A, chromogranin, synaptophysin, epithelial membrane antigen (EMA) and glial fibrillar acid protein (GFAP).

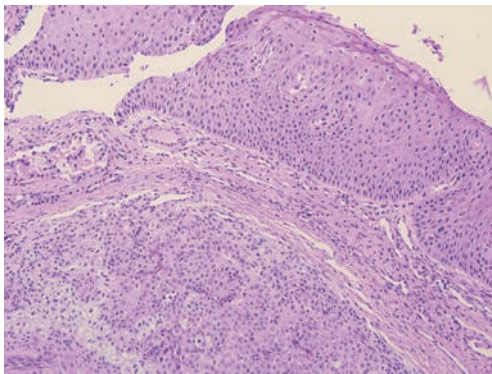


Figure 1. Glomus tumor showed proliferation of cells in the submucosa. Hematoxylin and Eosin X20 (Tumoră de glomus cu proliferarea celulelor în submucoasă. Hematoxilină și eozină X20)

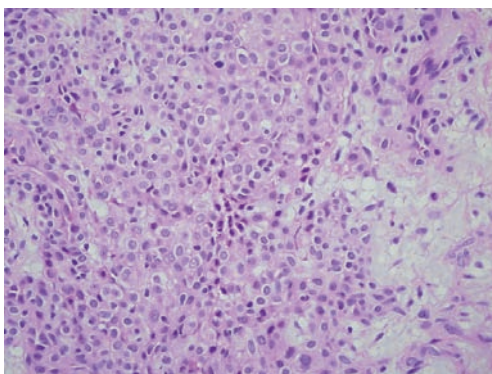


Figure 2. Glomus tumor with monomorphic round cells arranged in sheets in a slightly myxomatous stroma. Hematoxylin and Eosin X40 (Tumoră de glomus cu celule rotunde monomorfe dispuse în straturi într-o stromă ușoară mixomatoasă. Hematoxilină și eozină X40)

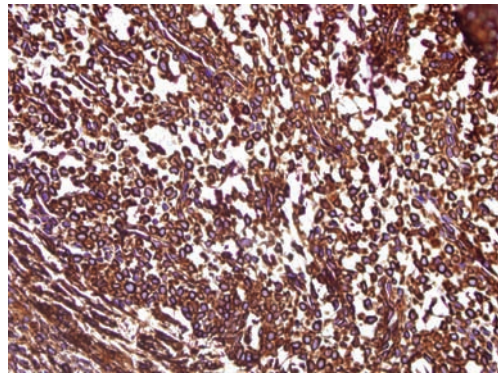


Figure 3. Glomus tumor showed positive immunohistochemical staining for vimentin (Tumoră de glomus, colorare imunohistochimică pozitivă pentru vimentină)

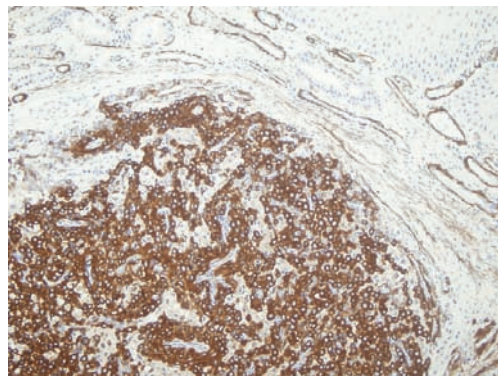


Figure 4. Glomus tumor showed positive immunohistochemical staining for smooth muscle actin (SMA) [Tumoră de glomus, colorare imunohistochimică pozitivă pentru actina mușchiului neted (SMA)]

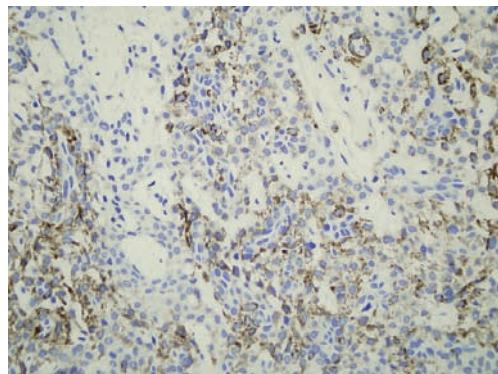


Figure 5. Glomus tumor showed positive immunohistochemical staining for muscle specific actin (MSA) [Tumoră de glomus, colorare imunohistochimică pozitivă pentru actina musculară specifică (MSA)]

The patient was under follow up for 2 years post-surgery and no recurrence of the tumor was detected.

### Discussion

The glomus body is a unique form of dermal arteriovenous anastomosis contributing to thermal regulation, found in the reticular dermis throughout the body, mostly in the digits. Glomus tumors emanate from the arterial portion of the glomus body, or the Sucquet-Hoyer canal, which is the arteriovenous shunt that contributes to temperature regulation [4]. Although glomus tumors are thought to emanate from glomus cells, these tumors have been observed in extracutaneous locations that are not known to contain glomus cells. A possible explanation for this finding is that these tumors emanate from perivascular cells that can differentiate into glomus cells, which are modified smooth muscle cells. Clinically, the glomus tumor is a small red-blue nodule, usually less than 1 cm in diameter, associated with a long history of paroxysmal pain exacerbated by tactile stimulation and cold. Glomus tumors are divided into three histological sub-groups according to the relative part of glomus cells, vascular structures and smooth muscle tissue: solid glomus tumor (glomus tumor proper), glomangioma and glomangiomyoma [5]. The most common sub-group is the solid glomus tumor.

Glomus tumors are extremely rare and are defined as a large (less than 1 cm), deep lesion with very few mitotic figures and nuclear atypia. Microscopically, solid glomus tumors are well-bounded lesions consisting of capillary-sized vessels surrounded by sheets of glomus cells set in a hyalinized or myxoid stroma. Glomus cells are small, uniform and round with a globular nucleus at the center and a slightly eosinophilic cytoplasm. Each cell is surrounded by a basal lamina seen best on PAS or with Toluidin blue staining [5]. As to immunohistochemistry dyes, vimentin and muscle actin isoforms can be identified in nearly all glomus tumors. Desmin is much more varied.

Tumors of the nasal septum are rare [10]. There have been reported cases of primary olfactory neuroblastoma [11], primary meningioma [12], synovial sarcoma [13], chondrosarcoma [14], pleomorphic adenoma, lymphoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma [10]. The clinical manifestations of these tumors are nasal obstruction with or without episodes of epistaxis. Hence a thorough investigation involving the collection of a biopsy should be carried out in all cases where a patient presents with a septal mass.

Glomus tumors at uncommon sites are often diagnosed late, causing patients to go undiagnosed or misdiagnosed for many years. Awareness of this diagnosis is important for the prevention of unnecessary delay in the treatment of asymptomatic patients suffering from epistaxis and pain.

### References

- Gombos Z, Zhang PJ. *Glomus tumor*. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132(9):1448-52.
- Heiney JP, Leeson MC. *Unique size and location of a glomus tumor with a review of literature*. J shoulder Elbow Surg 2009;18(1):e1-3.
- Schiefer TK, Parker WL, Anakwenze OA, Amadio PC, Inwards CY, Spinner RJ. *Extradigital glomus tumor: a 20-year experience*. Mayo Clin Proc 2006;81(10):1337-44.
- McDermott EM, Weiss APC. *Glomus tumors*. J Hand Surg 2006;31A(8):1397-1400.
- Weiss SW, Goldlum JR. *Soft tissue tumors*. Enzinger and Weiss's. Fourth edition, 2001:985-1001
- Cullen RD, Hanna EY. *Intranasal glomangioma*. Am J Otolaryngol 2000;21(6):402-4.
- Nakagawa T, Takashima T, Tomiyama K, Takeda A. *Glomangioma in the nasal cavity and paranasal sinuses*. ORL J otorhinolaryngol Relat Spec 2000;62(3):164-6.
- Gaut AW, Jay AP, Robinson RA, Goh JB, Graham SM. *Invasive glomus tumor of the nasal cavity*. Am J Otolaryngol 2005;26(3):207-9.
- Shimono T, Hayakawa K, Yamaoka T, Nishimura K, Takasu K, Nimaki S. *Case report: glomus tumor of nasal cavity and paranasal sinuses*. Neuroradiology 1998;40(8):527-9.
- Galm T, Turner N. *Primary carcinoid tumour of nasal septum*. J Laryngol Otol 2009;123(7):789-92.
- Cho KS, Lee DG, Choi KU, Roh HJ. *Primary olfactory neuroblastoma originating from the posterior nasal septum*. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;142(5):776-7.
- Alzarae AH, Hussein MR, Amri D, Mokarbesh HM. *Primary meningioma of the nasal septum*. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2010;18(3):296-8.
- Yildirim A, Tosun F, Alaomeroglu M. *Synovial sarcoma of the nasal septum*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;114(1Pt1):84-6.
- Kazuyuki Kainuma, Kiminori Netsu. *Chondrosarcoma of the nasal septum*. Auris Nasus Larynx 2009;36:601-605.



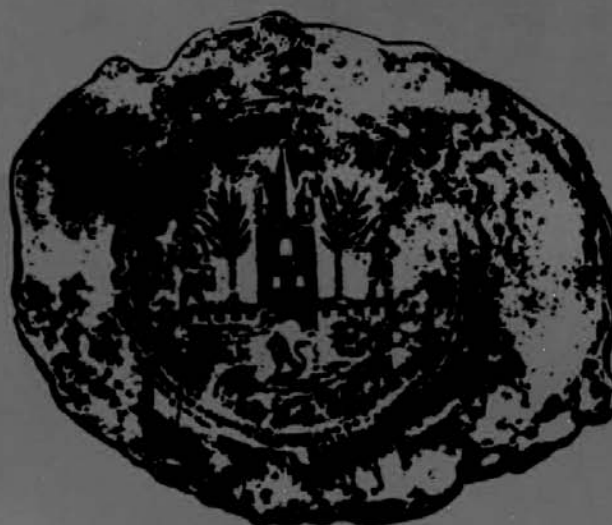
Programul De Cooperare  
Transfrontalieră  
Ungaria-România 2007-2013

**Uniunea Europeană**  
Fondul European de Dezvoltare Regională



Două țări, un scop, succes comun!

**MUZEUL JUDEȚEAN SATU MARE**



*satu mare*

studii și comunicări  
seria științele naturale și medicale

X-XI

2009 - 2010



## LOST AND FOUND: THE ACCESSORY SPLEEN

---

Bumbuluț Călin<sup>1</sup>, Balaj N Sebastian<sup>1</sup>, Blaga Vasile<sup>2</sup>, Oprea Andrea<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SCM dr Bumbuluț-dr Balaj, Satu Mare, <sup>2</sup>CMI dr Blaga, Bogdand, <sup>3</sup>Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca

**Address for correspondence:**

Bumbuluț Călin, MD, FP

Satu Mare, str. Bobocului UK 30-440258, Romania

E-mail: bumbulutcalin@yahoo.com

Received: 01.12.2011

Accepted: 15.02.2012

Med Con March 2012, Vol 7, No 2, 63-66

### Abstract

Accessory spleens (AS) result from the fusion failure of multiple splenic primordias. An accessory spleen is an incidental finding of no clinical significance in most patients. AS are accidental findings, but they can be found in 10–30% of patients at autopsy. Some one-fifth of patients may have accessory spleens and require their removal at the time of splenectomy to achieve and maintain hematological response. AS are present in 16% of patients undergoing contrast-enhanced abdominal CT. Ultrasound is a widely available, noninvasive, and useful means of diagnosing splenic abnormalities. The diagnosis of ectopic splenic tissue is best made by technetium-99m colloid scintigraphy. As it poses no danger, accurate diagnosis is necessary to avoid unnecessary treatment.

We present an ultrasound detected case of accessory spleen in splenic hilum, at a 56-year woman with macrocytic anemia.

**Keywords:** accessory spleens, diagnosis, abdominal CT, ultrasonography

### Introduction

Accessory spleens may be formed during embryonic development when some of the cells from the developing

spleen are deposited along the path from the midline, where the spleen forms, over to its final location on the left side of the abdomen. It results from the fusion failure of multiple splenic primordias in the dorsal mesogastrium. They may be single or multiple, but there are seldom more than 6. Accessory spleens are usually the size of a cherry (1-1.5 cm in diameter), and are commonly found in the hilum of the spleen (75% of cases), but may also occur along the splenic vessels, in the gastrosplenic or splenorenal ligaments, within the pancreatic tail, in the wall of the stomach or bowel, in the greater omentum or the mesentery, or even in the pelvis and scrotum. Morphologically and functionally they are equal to the normal spleen [1-5]. An accessory spleen is an incidental finding of no clinical significance in most patients.

### Case Report

A woman aged 56, presented to our clinic for headache, dizziness, asthenia, fatigue, pale skin and mucous membranes. The patient is known with a history of chronic venous insufficiency of the lower limbs following a thrombophlebitis in 1982, with chronic leg ulcers over 20 years, and repeated bilateral recurrences of leg ulcers. She has also an anemic syndrome, treated repeatedly in recent years, both in



outpatient services and hospital regime. In previous year, laboratory investigations revealed hemoglobin of 9.6 g% (NV 11.7-16g%), hematocrit 27.8% (NV 35-47%), erythrocytes 2.24 million/cmm (NV 3,800,000-5,300,000/cmm), average corpuscular volume 124.1 fl (NV 81-101 fl), average hemoglobin concentration of 42.9 pg (NV 27-34 pg), average hemoglobin concentration in erythrocyte 34.5% (NV 31-36%), peripheral smear: marked anisocytosis with frequent macrocytes, macroovalocytes, microcytes, leukocytes 4,100/cmm (NV 4,000-10,000/cmm), platelet 230,000/cmm (NV 150,000-450,000/cmm). Other investigations performed, including liver tests, did not reveal any apparent cause for macrocytic anemia. She received prior treatment with vitamin B 12 injections and iron preparations. The patient was investigated for chronic active hepatitis B virus, which was considered as the cause of anemia syndrome.

She underwent an ultrasound investigation after which, the splenic hilum at the lower pole revealed a similar picture of echogenic splenic parenchyma, relatively well defined, without its own wall, with a diameter of 40 mm (Fig. 1), apparently with easily mass effect on the left kidney (Fig. 2,3). The spleen is normal size (Fig. 4).

Ultrasound control, performed 10 months later, kept the previous characteristics. The patient refused further investigations or examinations. She received treatment with vitamin B 12 injection two weeks, then oral folic acid, further laboratory investigations showing normal red cell indices, and symptomatology resolved.

Particularity of the case is the late clinical diagnosis, after going through outpatient specialist services and hospital, laboratory investigations including ultrasound. The original cause was the search for a liver neoplasia and then anemia. The frequency of supernumerary



Figure 1. Supernumerary spleen, ultrasound examination (Splină supranumerară, examinare ecografică)



Figure 2. Supernumerary spleen, apparent mass effect on left upper pole renal (Splină supranumerară, aparent efect de masă asupra polului superior renal stâng)



Figure 3. S = spleen, SA = accessory spleen, RS = left kidney (S=splina, SA=splină accesorie, RS=rinichi stâng)



Figure 4. Spleen, normal size (Splină, dimensiuni normale)

spleens at our office is about 1/1000 investigations, well below the rates observed at autopsy or CT examination, an explanation of the fact is that ultrasound examinations are performed in our cases on unselected general population, the exact incidence in the general population being not addressed comprehensively so far. However it

states that accessory spleen is a frequent finding in ultrasound practice, about 5-10% of subjects having accessory spleen or splenunculus [6].

## Discussion

Ota and Ono [7] described a case of a 26-year-old man with an accessory spleen in the pancreas, suggesting a neoplasm in this organ. Similarly, Guo et al. [8] reported a case of asymptomatic intrapancreatic accessory spleen in a 51-year-old man, which imitated a non-functioning islet cell tumor or a solid pseudopapillary neoplasm of the pancreatic tail. According to autoptic studies, AS may be found only in 1-2% of cases located in the pancreatic tail. Meyer et al. [9] report a rare case of 54-year-old man diagnosed with a tumor at the pancreatic tail. As pancreatic cancer could not be excluded an oncological left pancreatectomy was performed. Histological examination excluded cancer and revealed an intrapancreatic accessory spleen and two nearby the pancreatic tail. Izzo et al. [10] reported the case of a 60-year-old man with an accessory spleen in his liver, which caused chronic hepatitis. Davidson and Reid [11] describe the accidental finding of an accessory splenic tissue (2 cm in diameter) located in the left lobulus of the liver of a 54-year-old man. Intrahepatically situated tissue of accessory spleen is a rare finding; until 1997 only 3 cases in man and 1 in a pig had been described [11]. With respect to the course of the spleen's development, some findings of its placement are rather unusual. Etcheverry et al. [12] describe an accessory spleen situated retroperitoneally in a man with idiopathic thrombocytopenic purpura.

AS are accidental findings, but they can be found in 10–30% of patients at autopsy [13,14], in hilum of the main spleen, the great omentum, the pancreas, and the pelvis [3]. Awareness of the possible presence of AS is important because when splenectomy is performed for some conditions such as immune thrombocytopenic purpura, failure to remove the AS may result in the failure of the condition to resolve. Some one-fifth of patients may have accessory spleens and require their removal at the time of splenectomy to achieve and maintain hematological response [15]. Accessory spleens can imitate enlarged lymphatic nodules or tumours in the adrenal gland, pancreas, stomach and intestines.

AS are present in 16% of patients undergoing contrast-enhanced abdominal CT [16]. Typically, AS appear on CT scans as well-marginated, round masses that are smaller than 2 cm and enhance homogeneously on contrast-enhanced images. When AS are smaller than 1 cm, their attenuation may be lower than that of

the spleen because of partial volume effects. Their most frequent location (22%) is posteromedial to the spleen; anterolateral to the upper pole of the left kidney; and lateral, posterior, and superior to the tail of the pancreas [16]. In a study [17], 58 consecutive patients were referred for splenectomy; preoperative CT scan detected AS in 19% of cases, postoperative were found in 22%, in conclusion AS can be readily detected at laparoscopy in the vicinity of the spleen; preoperative CT scan for their detection and localization may not be necessary.

However, one should keep in mind that multiple accessory spleens may be found in one person and detected by ultrasound. In these special cases CT should be taken into consideration [18,19].

Ultrasound is a widely available, noninvasive, and useful means of diagnosing splenic abnormalities. A combination of ultrasonic characteristics and clinical data may provide an accurate diagnosis. If the US appearance alone is not enough, US may also be used to guide biopsy of suspicious lesions.

US appearances usually present as a homogenous, less than 4 cm round contour near the hilum and an echogenicity identical to that of adjacent spleen [20].

The diagnosis of ectopic splenic tissue is best made by technetium-99m colloid scintigraphy [21].

## Conclusions

Ultrasound in family medicine practice proves to be a very useful method, cost, availability, patient compliance and the results are arguments to equip family physicians with this imaging technique. Ultrasound is a tool widely available, noninvasive and useful for the diagnosis of splenic abnormalities.

Accessory spleen is a diagnosis that should be considered in clinical situations such as the one presented here.

Pathologic processes affecting the spleen also affect the accessory spleen, indicating that they have the same developmental origin. As it poses no danger, accurate diagnosis is necessary to avoid unnecessary treatment.

## References

1. Gayer G, Zissin R, Apter S et al. *CT findings in congenital anomalies of the spleen*. Br J Radiol, 2001;74:767–72
2. Eraklis AR, Filler RM. *Splenectomy in childhood*. A review of 1413 cases. J Pediatr Surg, 1972;7(4):383–88
3. Weiand G, Mangold G. *Accessory spleen in the pancreatic tail – a neglected entity? A contribution to*

- embryology, topography and pathology of ectopic splenic tissue.* Chirurg, 2003;74(12):1170–77
4. Peddu P, Shah M, Sidhu PS. *Splenic abnormalities: a comparative review of ultrasound, microbubble-enhanced ultrasound and computed tomography.* Clin Radiol, 2004;59:777–92
  5. Hayward I, Nindelzun RE, Jeffrey RB. *Intrapancreatic accessory spleen mimicking pancreatic mass on CT.* J Comput Assist Tomogr, 1992;16:984–85
  6. Badea RI, Duda SM, Mircea PA, Stamatian F. *Tratat de ultrasonografie clinică*, vol I Editura Medicală București, 2000, p 381
  7. Ota T, Ono S. *Intrapancreatic accessory spleen: diagnosis using contrast enhanced ultrasound.* Br J Radiol, 2004;77:148–49
  8. Guo W, Han W, Liu J et al. *Intrapancreatic accessory spleen: A case report and review of the literature.* World J Gastroenterol, 2009;15(9):1141–43
  9. Meyer T, Maier M, Höller S, Fein M. *Intrapancreatic accessory spleen: a differential diagnosis of pancreatic tumour* Zentralbl Chir 2007 Feb; 132(1):73–6
  10. Izzo L, Caputo M, Galati G. *Intrahepatic accessory spleen: imaging features.* Liver Internat, 2004;24:216–17
  11. Davidson LA, Reid IN. *Intrahepatic splenic tissue.* J Clin Pathol, 1997;50:532–33
  12. Etcheverry R, Allamand JP, Guzman G, Robinson MI. *Ectopic or migrating spleen and supernumerary spleens: detection and identification with <sup>99m</sup>Tc, <sup>51</sup>Cr and <sup>113</sup>In radioisotopes.* Rev Med Chil, 1989;117(12):1403–8
  13. Dodds WJ, Taylor AJ, Erickson SJ. *Radiologic imaging of splenic anomalies.* Am J Radiol, 1990;155:805–10
  14. Freeman JL, Jafri SZH, Roberts JL et al. *CT of congenital and acquired abnormalities of the spleen.* RadioGraphics, 1993;13:597–610
  15. Unver Dogan N, Uysal II, Demirci S, Dogan KH, Kolcu G. *Accessory spleens at autopsy.* Clin Anat 2011 Mar 3
  16. Mortelé KJ, Mortelé B, Silverman SG. *CT features of the accessory spleen.* AJR Am J Roentgenol 2004;183(6):1653–7
  17. Quah C, Ayiomamitis GD, Shah A, Ammori BJ. *Computed tomography to detect accessory spleens before laparoscopic splenectomy: is it necessary?* Surg Endosc 2010 Jun 22
  18. Famà F, Buccheri G, Berry MG, Linard C, Gioffrè-Florio M, Ballarino F, Mento F. *Multiple intra-abdominal accessory spleens.* Dig Surg. 2009;26(3):210–1
  19. Phom H, Dasan J B, Kashyap R, Malhotra A, Choudhry VP, Bal CS. *Detection of multiple accessory spleens in a patient with chronic idiopathic thrombocytopenia purpura.* Clin Nucl Med. 2001;26(7):593–5
  20. Chen MJ, Huang MJ, Chang WH, Wang TE, Wang HY, Chu CH, Lin SC, Shih SC. *Ultrasonography of splenic abnormalities.* World J Gastroenterol 2005;11(26):4061–6
  21. Ota T, Kusaka S, Mizuno M. *A splenic pseudotumor: an accessory spleen.* Ann Nucl Med 2003;17:159–160

## GUIDANCE FOR AUTHORS

### Scope

The Medical Connections publishes papers reporting original clinical and scientific research, which contribute to the advancement of knowledge in all field of medicine. The journal also publishes reviews, editorials and short communications on specific topics. Case reports will be accepted if of great interest and well investigated. Letters to the Editor, especially those mentioning an opinion on an article previously published, or expressing a new finding are welcome. The website address of the Medical Connections is <http://www.conexiunimedicale.ro>. The journal is published quarterly and papers are accepted for publication in English language. Papers from contributors living abroad and from Romanian authors should be addressed to the editorial office: dr. Bumbuluț Călin, assistant editor in chief of Medical Connections, Eroilor Revoluției Pl. no.23-440055 Satu Mare, Romania. Tel./Fax: +40-261-710456, e-mail: [bumbulutcalin@yahoo.com](mailto:bumbulutcalin@yahoo.com).

### Redundant or duplicate publication

We ask you to confirm that your paper has not been published in its current form or a substantially similar form, that it has not been accepted for publication by another journal, and that it is not under consideration by another publication.

### Conflicts of interest

We ask authors to state all possible conflicts of interest, including financial and other relationships. If you are sure that there is no conflict of interest, please state this also. The sources of funding should be acknowledged in your paper.

### Permissions to reproduce previously published material

Please send us copies of permission to reproduce material (such as illustrations) from the copyright holder.

### Patient consent forms

The protection of a patient's right to privacy is essential. Please send copies of patient's consent forms on which patients or other subjects of your experiments clearly grant permission for the publication of photographs or other material that might identify them. If the consent form for your research does not specifically include this, please obtain it or remove the identifying material. A statement must be included in the 'Methods' section of your paper.

### Ethics Committee approval

You must state clearly in your submission in the Methods section that you conducted studies on human participants with the approval of the Hospital, or University Ethics Committee etc. Similarly, you must confirm that experiments involving animals adhered to ethical standards.

### Copyright assignment

Papers are accepted for publication on the understanding that exclusive copyright in the paper is assigned to the Publisher. Authors may use material from their paper in other works published by themselves.

### Submissions

All manuscripts submitted to the Medical Connections are made available for online review. The journal introduced the electronic submission of manuscripts in Word format, but also accepts manuscripts submitted as attachments to electronic mail (text, figures and tables). Do not send them in PDF format. The word count for electronic submissions is up to 3,500 words for original articles, 2,500 words for case reports, 2,000 for clinical imaging papers, 500 words for letters, and 4,500 words for review articles. Authors should NOT in addition post a hard copy submission to the editorial office, unless they are supplying artwork, letters or if

les that cannot be submitted electronically, or have been instructed to do so by the editorial office. For those authors who have no option but to submit by mail please send one copy of the article, plus an electronic version on disk or CD-ROM to the Editorial Office, Conexiuni Medicale/Medical Connections, Str. Tudor Vladimirescu no.7-440037 Satu Mare, Romania. Double spacing should be used throughout the manuscript, which should include the following sections, each starting on a separate page: title page, abstract and key words, text, acknowledgements, references, individual tables and legend for figures. Pages should be numbered consecutively, beginning with the title page, and the Arabic numbers should be placed in the top right hand corner of each page.

### **Presentation of papers**

#### **Title page**

The title page should carry the full title of the paper and a short title to be used as a short 'running head' (and which should be so identified and should comprise up to 45 characters). The first name, middle initial and last name of each author should appear. If the work is to be attributed to a department or institution, its full name should be included. Any disclaimers should appear on the title page, as should the name and address of the author responsible for correspondence concerning the manuscript and the name, address and e-mail address of the author to whom requests for reprints should be made (the author should mention if he does not want his e-mail address to be published). Finally, the title page should include the sources of any support for the work in the form of grants, equipment, drugs, or any combination of these.

#### **Abstracts**

The second page should carry a structured abstract of no less than 200 words. Do not use abbreviations, footnotes, or references.

#### *Background & Aims*

Describe the importance of the study and the precise research objective(s) or study question(s).

#### *Methods*

Methods should include information on the following aspects of study design when applicable: Design - describe the basic study design, e.g. randomized controlled trial, cross sectional study, cohort study, case series, survey etc; Setting - specify whether the study was conducted in a primary or tertiary care setting, in an ambulatory care clinic or

hospital, in the general community etc; Participants - indicate the number of study subjects and how they were selected, recruited, and assigned to the intervention; Intervention - report the method of administration and duration of the intervention.

#### *Results*

Provide the main outcomes of the study, including confidence intervals or p values.

#### *Conclusion*

State only conclusions that are directly supported by the evidence and the implications of the findings. Review articles and case reports should include an unstructured summary.

#### **Keywords**

The abstract should be followed by a list of 3–10 keywords or short phrases which will assist the cross-indexing of the article and which may be published. When possible, the terms used should be from the Medical Subject Headings 262 list of Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

#### **Text**

Full papers of an original study may be divided into sections headed Introduction, Methods (including ethical and statistical information), Results and Discussion (including a conclusion). This so-called "IMRAD" structure is not simply an arbitrary publication format, but rather a direct reflection of the process of scientific discovery. Long articles may require subheadings within some sections (especially the Results and Discussion sections) to clarify their content. Other types of articles, such as case reports, reviews, and editorials, are likely to require other formats. Excessive use of abbreviations is not recommended. Outline statistical methods used. Identify drugs and chemicals used by generic name (if trade-marks are mentioned, manufactured name and city should be given).

#### **Acknowledgements**

Acknowledgements should be made only to those who have made a substantial contribution to the study. Authors are responsible for obtaining written permission from people acknowledged by name in case readers infer their endorsement of data and conclusions.

#### **References**

References should be numbered consecutively in the order in which they first appear in the text. They should be assigned Arabic numerals, which should be given in brackets, e.g. [12]. References should include the names of all authors when six or fewer; when



seven or more, list only the first three names and add et al. References should also include full title and source information. Journal names should be abbreviated as in Index Medicus ([http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/terms\\_cond.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/terms_cond.html)). No more than 90-100 references will be accepted for reviews. For Letters to the Editor, 5-6 references. Avoid or keep as low as possible the use of abstracts as references. Personal communications and unpublished work should not feature in the reference list but should appear in parentheses in the text. Unpublished work accepted for publication but not yet released should be included in the reference list with the words "in press" in parentheses beside the name of the journal concerned.

#### **Tables**

Each table should be assigned a Roman numeral (e.g. Table III) and a brief title. Explanatory matter should be placed in footnotes. Explain in footnotes all non-standard abbreviations that are used in each table. Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean. Each table should be cited in the text.

#### **Illustrations**

All graphs, photographs (on glossy paper), diagrams will be referred to as figures and should be numbered consecutively in the text in Arabic numerals. If a figure has been published before, the original source must be acknowledged and written permission from the copyright holder for both print and electronic formats should be submitted with the material. Figures may be reduced, cropped or deleted at the discretion of the Editor.

#### **Legends for illustrations**

Captions should have an Arabic numeral corresponding to the illustration to which it refers with a title above and explanatory notes below it. Internal scales should be explained and staining methods for photomicrographs should be identified.

#### **Units of measurement**

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or litre) or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in mmHg. All hematological and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).

#### **Abbreviations and symbols**

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term

for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

#### **Reprints**

Ten reprints of the published articles and two copies of the Journal will be supplied free of charge. If required in a greater number, they will be available on payment of the necessary cost.

#### **Editorial policy**

We welcome all contributions in the field of medicine. We invite known personalities with expertise and many published papers in a specific field to write reviews and editorials in our journal. We accept original papers and case reports from all countries. The Conexiuni Medicale/Medical Connections offers thorough peer review and immediate publication on acceptance. The redactor-in-chief or one of the first reads the manuscripts received and in about 1-3 weeks decide upon their priority level: some are immediately sent to the reviewers, some are rejected without being sent for review and some are returned to authors with suggestions for improvement before submitting them to reviewers.

#### **Peer-review procedure**

The Conexiuni Medicale/Medical Connections promotes evaluation of all the original papers by two or three independent reviewers, of whom two are international personalities. The peer-review process is essential for ensuring the quality of the scientific information disseminated. The reviewers are asked to evaluate the manuscript by applying the same standards as for the international journals. The reviewers send their comments to the Editor. The Editor will inform the authors about the suggestions made by the referee and ask them to answer the questions and make the required corrections. This information is provided up to three months from the date they submitted the paper to the journal. The revised manuscript should be sent in no more than one month to the Editor. When the Editor receives the corrected version with all changes marked, accompanied by a letter with a point-by-point reply to the reviewers' comments, he sends those back to the same reviewer, who makes the final recommendation for acceptance or rejection of the manuscript.

**Notice to subscribers**

The annual subscription rates for 2011: 80 RON individual, 160 RON institutional. Foreign subscribers: 75 \$ individual, 150 \$ institutional. Additional postage: surface mail 20 \$, for overseas air mail 40 \$. Bank account: Colegiul Medicilor Satu Mare, CUI 9839430, Banca Transilvania, branch Agenția Golescu Satu Mare, IBAN: RO38 BTRL 0310 1202 K392 62XX (RON) IBAN: RO62 BTRL 0310 2202 K392 62XX (USD) Swift: BTRLRO22. Orders should be sent to the Editorial Office, Eroilor Revoluției Pl. no.23-440055 Satu Mare, Romania. Tel./Fax: +40-261-710456 or +40-361-408164, or by e-mail: colmedsm@gmail.com.

**Notice to advertisers**

Applications for advertisement space and for rates should be addressed to the Editorial Office of **Conexiuni Medicale/Medical Connections**. 2012 advertising rates are Euro 200 full (A4) colour page, 1 issue, and Euro 800 full colour page, 4 issues. Full

colour page on inside front or inside back cover: Euro 350 1 issue, 1400 4 issues. Full colour page outside back cover: Euro 400 1 issue, 1600 4 issues. Bank account: Colegiul Medicilor Satu Mare, CUI 9839430, Banca Transilvania, branch Agenția Golescu Satu Mare, IBAN: RO38 BTRL 0310 1202 K392 62XX (RON) IBAN: RO62 BTRL 0310 2202 K392 62XX (USD) Swift: BTRLRO22.

**© Copyright Conexiuni Medicale/Medical Connections, Satu Mare, 2012**

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior permission in writing of **Conexiuni Medicale/Medical Connections**. Permission is not however required to copy abstracts of papers or of articles on condition that a full reference to the source is shown. Correspondence regarding permission to reprint all or part of any article published in this journal should be addressed to the Editor, e-mail: colmedsm@gmail.com

## ECONOMIA DARULUI ȘI INDEPENDENȚA PROFESIONALĂ A MEDICULUI

De când am terminat facultatea de medicină și am depus jurământul Hipocratic mă preocupă ideea independenței profesionale a medicului. Mai precis am dorit să înțeleg exact cum poate medicul, în condițiile loialității împărțite să apere totuși interesul primordial al pacientului.

Pacienții simt că, în zilele noastre, medicii au o **loialitate împărțită**. Pe de o parte, conform standardelor Colegiului Medicilor, medicii sunt loiali pacienților, dar pe de altă parte sunt supuși celor ce îi plătesc (casă de asigurări, stat). Atâta timp cât beneficiarul consultației este altul decât plătitorul, medicul va avea o loialitate împărțită, deoarece interesele pacientului nu corespund decât rareori cu ale plătitorului. Teoria terțului plătitor, pe care se bazează asigurările de sănătate din România, are acest viciu fundamental: administratorul banilor pacientului are alt interes decât pacientul și atunci face presiuni asupra medicului pe care ar trebui să-l plătească. Ca să realizați enormitatea viciului și ipocrizia sistemului vă rog să răspundeți la următoarea întrebare: „Dacă vă judecați cu statul într-o chestiune cu miză mare, vă luați un avocat plătit de stat?” Probabil că nu! De aceea în orice sistem sănătos medicul trebuie să fie liber-profesionist independent. Este interesul primordial al pacientului ca medicul să fie liber de constrângeri pentru a se putea dedica integral binelui pacientului. Medicul angajat sau sub contract exclusiv va fi fidel angajatorului și nu va putea apăra interesul pacientului decât cu riscul pierderii propriului contract. Această loialitate împărțită obligă medicul la compromisuri zilnice. Din acest punct de vedere situația seamănă mai degrabă cu **dubla constrângere** din psihologie care duce de obicei la schizofrenie. Adică indiferent ce faci, una dintre constrângeri va fi forțată, ceea ce duce automat la penalizare. Fie pacientul e nemulțumit și te tratează cu neîncredere sau te abandonează, fie angajatorul e nemulțumit și te amendează. Vă mai mirați acum de ce medicii sunt stresați și când nu mai rezistă, emigrează? Acum credem că este limpede pentru ce pacienții oferă cadouri medicilor. Mesajul transmis de cadou este următorul: „Știi că ești constrâns de un contract cu statul/asiguratorul, dar ia acest cadou și nu te mai gândești la interesul lor, ci doar la interesul meu ca pacient al tău. Prin cadoul meu te eliberez de constrângerea patronului

tău ca să te gândești doar la sănătatea mea!” Acest mesaj este inutil în cazul unui medic independent.

În toamna anului 2011 aveam să mai fac un pas în înțelegerea problemei și a modului cum este rezolvată în practică această tensiune. Am participat ca invitat la lansarea unui studiu european care urmărește să vadă ce legături există între modul de finanțare și modul cum e practicat psihiatria în diverse țări europene. Un tânăr și entuziast colaborator a propus în timpul dezbaterii să se evalueze în bani toate darurile pe care le primesc medicii de la pacienți. Aceasta urma să fie contribuția specific românească la studiul european. Tânărul se făcea, fără să știe, ecoul actualilor manageri ai medicinei românești care vor să fiscalizeze toate aspectele relației medic-pacient pentru a acoperi gravele lor deficiențe manageriale. Momentul de tăcere stupefiată a participanților mi-a declanșat revelația. Relația medic-pacient bazată pe încrederea dintre doi oameni ține de economia darului. Nu vă voi plictisi acum cu scrierile lui Boas, Mauss sau Levi-Strauss ci am să trec direct la UNPD (Programul de Dezvoltare al Națiunilor Unite). În Raportul privind dezvoltarea umană pe anul 1995 al UNPD se spune negru pe alb că „jumătate din tot ceea ce se produce în lume sunt daruri”. Faptul că îmi spăl copiii și fac lecții cu ei este un dar; faptul că ajut un vecin bătrân să-și care sacoșa de la piață sau să plătească telefonul e un dar; faptul că fac curat cu aspiratorul în timp ce soția mea gătește este un schimb de daruri. La începutul secolului XX economistul Arthur Cecil Pigou a demonstrat că venitul național scade de fiecare dată când un burlac se însoară cu menajera lui. Acum constatarea din raportul UNPD are sens! Viața noastră nu este în totalitate supusă economiei de piață, iar sectorul îngrijirii sănătății este un bun exemplu de economie a darului. Economisții susțin că sănătatea este un segment important și costisitor al economiei societății moderne. Dar produsul său este în primul rând grija și alinarea pentru cei bolnavi. Grija și contactul uman sunt arătate nu prin mecanismele economiei de piață, ci prin mecanisme interumane ca relațiile, generozitatea și atenția. În ultimă instanță scopul asistenței medicale este promovarea dragostei de viață a suferindului. Pentru a-i redeștepta unui alt om dragostea de viață trebuie să-i acorzi grijă și atenție lipsite de motive ascunse. Aici

medicina este foarte aproape de idealul creștin de a dăruia de dragul de a dăruia – și pentru niciun alt motiv. Buna asistență medicală este atunci generozitate întruchipată: abundența de competență și grijă care trezesc în omul bolnav dorința de a se vindeca. De aceea practicarea medicinei este caracterizată tradițional de „chemare” sau de vocație. Ideea de „chemare” este atacată de angajatori și de sindicate deopotrivă atunci când se ceartă pentru plată și condiții de muncă. „Chemarea” ca și „harul” nu poate fi cuantificată, dar ea este cea care îi determină pe medici și asistenți să nu-și ia pauza legală de masă când pacientul suferă sau este într-o situație critică. Piața, incluzând munca sub contract, este un mod rigid și anonim de a reglementa orele de muncă ale oamenilor. Personalul medical are dreptul la salarii decente, dar asta acoperă o parte foarte mică a realității. Administrarea unui vaccin nu înseamnă doar o scurtă înțepătură ci o muncă de convingere argumentată științific, o promisiune de mai bine și o alinare a suferinței, lucruri care nu contează pentru managerii sanitari. A sfătui o adolescentă cum să-și înceapă viața sexuală și cum să se protejeze de

riscul unei sarcini sau al unei boli venerice este un dar neprețuit pentru ea, dar cu totul ignorat de economiștii sistemului sanitar. Încurajările adresate de medic unui suferind sunt neprețuite, sunt un dar al unui om (medicul) către alt om (pacientul), dar ele nu au valoare pentru stat pentru că pe ele nu se poate aplica TVA. Compasiunea nu este plătită nici de stat nici de asigurările private. De aceea de fapt între medic și pacient are loc un schimb de daruri bazat pe reciprocitate și generozitate. Acest schimb de daruri reface legătura umană fundamentală dintre medic și pacient care a existat încă din zorii medicinei. Aceasta este legătura dintre „un om care este sau se crede bolnav și un om în care are încredere” și se numește consultație. Iar consultația este cheia de boltă a practicii medicale. Nu întâmplător aceasta este și definiția consultației adoptată de British Medical Association în urmă cu o jumătate de secol.

Economia darului alături de viața privată sunt ultimele oaze de independență ale omului față de state și organizații. Veți înțelege deci pentru ce sunt atacate cu atâta înverșunare!

*Dr. Sever-Cristian Oană*

## IMPACTUL TESTĂRII MUTAȚIEI BRCA1/2 LA PACIENȚI ȘI MEMBRII DE FAMILIE

Sharony Reuven<sup>1,2</sup>, Bergman Yifat<sup>1</sup>, Bruchim Ilan<sup>1</sup>, Fishman Ami<sup>1</sup>

Departamentul de <sup>1</sup>Obstetrică și Ginecologie și <sup>2</sup>Institutul de Genetică, Centrul Medical Meir, Kfar Saba, Israel, afiliat la Facultatea de Medicină Sackler, Universitatea din Tel Aviv, Ramat Aviv, Israel

### Adresa pentru corespondență:

Reuven Sharony, MD

The Genetic Institute and the Department of Obstetrics and Gynecology, Meir Medical Center

59 Tchernichovsky St., Kfar Saba 44821 Israel

Tel: (972) 9 747 2628, Fax: (972) 9 747 1296

E-mail: sharony@clalit.org.il

Primit: 25.03.2012

Acceptat: 20.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 73-77

### Titlu scurt: Impactul testării BRCA

#### Rezumat

**Obiective:** Examinarea efectului testării genetice asupra anxietății, urmării și membrilor familiei.

**Metode:** Urmărirea în rândul purtătorilor și nonpurtătorilor mutației BRCA a rezultatului testării, a anxietății și comportamentului sanogen.

**Rezultate:** Trezeci și trei (8%) din cele 428 de femei examinate erau purtătoare. Aproximativ jumătate din non-purtătoare au fost descoperite în urma rezultatelor negative; 91% nu au prezentat modificări în cursul urmăririi. Doar 4% din membrii de familie ai non-purtătoarelor au fost testate; de asemenea au fost investigate jumătate din rudele de gradul I ale purtătoarelor. Majoritatea purtătoarelor (81%) au fost supuse ovariectomiei profilactice și 16% mastectomiei.

**Concluzii:** cunoașterea statusului de purtătoare duce la creșterea screening-ului printre rude, cu implicații pentru depistarea și tratamentul precoce. Statusul de non-purtătoare aduce un ajutor multor paciente. Medicii din asistența primară ar trebui să fie conștienți de necesitatea implementării testului genetic.

**Cuvinte cheie:** anxietate, cancer de sân, cancer ovarian, mutații BRCA, consiliere genetică

#### Introducere

Studiile anterioare au demonstrat că femeile apelează la programe de screening de cancer datorită preocupărilor legate de sănătatea lor și anxietății cu privire la viitorul copiilor [1]. Mai mult, s-a raportat că femeile cu un nivel socio-economic ridicat tind să fie mai conștiente de disponibilitatea testelor de screening [2,3,4]. Cu toate acestea, nu există date clare în ceea ce privește modul în care publicul recepționează informațiile cu privire la testele de screening. Consilierea pre-testare genetică influențează decizia de a fi sau nu testată, după cum a fost raportat anterior [5].

Grupul de acțiune al serviciilor preventive ale SUA -The US Preventive Services Task Force (USPSTF) a definit populația cu risc mare care ar trebui să fie testată pe baza istoricului personal și familial [6].

Mastectomia și ovariectomia profilactică sunt singurele proceduri care duc la reducerea riscului de



cancer cu aproximativ 90%. În ciuda avantajului, aceste măsuri sunt complicate. Ovarectomia are implicații endocrinologice și asupra fertilității dacă este efectuată în timpul vârstei reproductive, iar mastectomia este o procedură mutilantă [7,8].

Obiectivul acestui studiu a fost de a analiza impactul testării genetice a BRCA1/2 asupra nivelurilor de anxietate, metodelor de urmărire, tendinței membrilor de familie de a fi testați și sursei de trimitere.

**Metode și materiale**

Acest studiu descriptiv a inclus o analiză retrospectivă a fișelor medicale a 428 de femei care au fost consiliate și testate pentru mutații BRCA1/2 la centrul nostru medical între 1999-2006. În plus, a fost efectuat un studiu care a inclus 30 de purtătoare și 100 de non-purtătoare ca și grup de control. Studiul a fost aprobat de către IRB.

Utilizând înregistrările electronice ale datelor medicale, au fost analizate caracteristicile clinice ale celor 428 paciente (Tabelul I).

Au fost identificate treizeci și trei de purtătoare ale mutației BRCA, dintre care o femeie a decedat și două au fost pierdute pe parcursul urmăririi. Astfel, 30 de paciente au fost incluse în grupul de studiu. Am selectat trei non-purtătoare pentru fiecare dintre cele 33 de purtătoare, ca și grup de control aferent (femei care au sosit la clinică chiar înainte de purtătoare și alte două succesive). Cele 30 de purtătoare și 100 de non-purtătoare aferente au fost contactate direct pentru sondaj. În chestionarul de includere, studiul a fost prezentat fiecărei femei invitată să participe, neexistând refuz. Chestionarul a inclus următoarele elemente: a) „Cum ați obținut informații despre testele genetice și cine v-a trimis pentru testare?”; b) „Cum v-a fost influențat nivelul de anxietate de rezultatul testului?” Au fost 5 răspunsuri posibile la această întrebare, variind de la: «1» – foarte calmă și «5» – foarte anxioasă; c) „Ce tip de urmărire ați urmat de la testare?” (1. urmărire

meticuloasă, inclusiv un examen fizic la fiecare șase luni și mamografie alternativ cu CT toracic bi-anual, sau 2. urmărire normală cu un examen fizic anual și o mamografie anuală). Purtătoarele au fost de asemenea întreabate: „Au fost alți membri ai familiei testați în urma rezultatului pozitiv al testului dvs.?” și „V-ați hotărât să urmați o intervenție chirurgicală elective pentru a reduce riscul de cancer?”

*Metode statistice:* A fost folosit programul SPSS-V17 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) pentru a analiza datele. Testele Chi-pătrat, Fisher sau Student t-test au fost utilizate fiecare atunci când a fost cazul, pentru a compara purtătoarele cu non-purtătoarele. Au fost calculați indicii de probabilitate și a fost folosită regresia logistică pentru a compara grupurile. Nivelul de semnificație a fost stabilit la  $p < 0,05$ .

**Rezultate**

Populația testată a cuprins 428 de femei evreice, 274 (64%) din descendență Ashkenazi și 154 (36%) femei non-Ashkenazi. Majoritatea descendentelor Ashkenazi (93%) au întrunit criteriile United States Preventive Services Task Force din 2005 pentru populația cu risc ridicat, care ar trebui testată pe baza antecedentelor personale și familiale de cancer de sân sau ovar. Numai 20% din grupul non-Ashkenazi a îndeplinit aceste criterii (Tabelul I).

Din 428 de femei investigate, 33 (8%) s-au dovedit a fi purtătoare ale mutației BRCA. Majoritatea purtătoarelor (25/33, 76%) au fost descendente Ashkenazi. Cele 25 de purtătoare Ashkenazi au reprezentat 9% din totalul femeilor Ashkenazi investigate, iar cele 8 purtătoare non-Ashkenazi au reprezentat 5% din totalul de femei non-Ashkenazi investigate (Tabelul I).

Purtătoarele au fost supuse testării genetice la o vârstă mai tânără în comparație cu non-purtătoarele (48 vs 54 de ani;  $p = 0,001$ ). Ginecologii au trimis 42% din femei, medicii de familie 8%, iar 50% fie au fost trimise de către alți specialiști, fie s-au prezentat singure (Tabelul II).

*Tabelul I: Repartizarea femeilor testate (N = 428) pe baza etniei, criteriilor USPSTF și statusului de purtător (N [%])*

Criterii USPSTF	Ashkenazi N=274 (64%)				Non-Ashkenazi N=154 (36%)			
	Da		Nu		Da		Nu	
	255	93	22	7	31	20	123	80
Status purtător	Purtător		Non-purtător		Purtător		Non-purtător	
	Nu	%	Nu	%	Nu	%	Nu	%
	25	9	249	91	8	5	146	95

Tabelul II. Caracteristicile clinice ale femeilor testate

Caracteristicile pacientelor	Purtătoare N=33	Non-purtătoare N=395	valoarea p
Origine Ashkenazi, N (%)	25 (76)	249 (63)	=0,144
Vârsta la testarea genetică (ani)	48±10,7	54 ± 10,3	<0,001
Trimisă de ginecolog, N (%)	9 (36)	170 (66)	<0,005
Trimisă de medicul de familie, N (%)	5 (20)	29 (11)	=0,181

Tabelul III. Rezultatele studiului

Starea de anxietate	Total N=123	Purtătoare N=25	Non-purtătoare N=98	valoarea p
Scădere, N (%)	48 (39)	2 (8)	46 (47)	<0,0005
Creștere, N (%)	65 (53)	14 (56)	51 (52)	
Fără schimbare, N (%)	10 (8)	9 (36)	1 (1)	
Fără schimbare	100 (81)	11 (44)	89 (91)	<0,0005
<b>Se adresează clinicii de sân</b>	13 (11)	13 (52)	0 (0)	
<b>Se adresează altor clinici</b>	10 (8)	1 (4)	9 (9)	
Da	17 (14)	13 (52)	4 (4)	<0,0005
Nu	106 (86)	12 (48)	94 (96)	

Studiul a avut o rată de răspuns de 95%. Semnificativ, mai multe paciente din grupul de non-purtătoare (47%) au raportat o scădere a nivelului de anxietate ca urmare a testului genetic față de grupul de purtătoare (8%) ( $p < 0,0005$ ; Tabelul III).

Pe ansamblu, 56% din grupul de purtătoare au inițiat o urmărire mai meticuloasă medicală după testarea genetică, (52% s-au adresat la o clinică de specialitate pentru sân și 4% de altă specialitate). În schimb, doar 9% din grupul de non-purtătoare au raportat o schimbare în comportamentul de îngrijire al sănătății ( $p < 0,0005$ ). Din rudele de gradul întâi ale purtătoarelor, 52% au ales să urmeze teste genetice în urma rezultatelor pozitive ale membrilor lor de familie. În comparație, doar 4% din rudele de gradul întâi ale grupului de non-purtătoare au urmat testarea genetică ( $p < 0,0005$ ). Majoritatea purtătoarelor (69%) au ales să se supună ovarectomiei profilactice, 12% fiind deja supuse procedurii. Doar 19% dintre purtătoare nu au fost ovarectomizate. Dintre purtătoare, 16% au ales să se supună mastectomiei profilactice în urma rezultatelor testelor genetice.

## Discuție

Testarea BRCA poate duce la consecințe negative psiho-sociale, incluzând povara asupra calității vieții. Au

fost efectuate anterior studii mici cu privire la aspectele psihosociale ale testării BRCA și a complianței purtătoarelor și a familiilor lor la recomandările furnizorului de îngrijire a sănătății [9]. Mai multe studii au analizat impactul testării BRCA asupra anxietății, depresiei, frecvenței auto-examinării sânilor, potențialului de discriminare la angajare și asigurare [5,9,10,11,12] și au evaluat nivelul de interes pentru un astfel de test în special în rândul rudelor de gradul întâi ale pacientelor cu cancer de sân [2,5,13]. Studiul nostru a urmărit să identifice sursele de trimitere, precum și consecințele consilierii genetice și testării BRCA efectuate în rândul femeilor evreice cu descendență Ashkenazi și non-Ashkenazi.

O rată mai mare de purtătoare a fost găsită în studiul nostru comparativ cu rata raportată în populația generală; totuși am examinat un grup de pacienți cu risc mare de cancer și rudele lor [8].

Cum era de așteptat, nivelul anxietății în grupul de purtătoare nu a scăzut în urma testelor genetice. Interesant, am observat un nivel mai ridicat de anxietate ca urmare a testării la aproximativ jumătate din non-purtătoare. Această rată crescută de anxietate poate fi atribuită faptului că un rezultat negativ nu exclude complet riscul de cancer familial, în special în familiile cu un istoric de cancer încărcat [14].

După testarea genetică, majoritatea purtătoarelor (52%) s-au înscris într-un program de urmărire

meticulos care a permis depistarea precoce a cancerului în rândul purtătoarelor. Majoritatea non-purtătoarelor (91%) nu și-au schimbat modelul de comportament de sănătate.

Informațiile și recomandarea dată purtătoarelor și non-purtătoarelor, precum și rudelor lor sunt diferite. Când o pacientă având cancer a fost dovedită a fi o purtătoare de mutație, testarea a fost recomandată și rudelor ei. În cazul în care s-a dovedit a fi non-purtătoare, i s-a comunicat că are același risc ca și restul grupului ei de vârstă. Dacă o pacientă cu cancer nu a prezentat una dintre mutațiile comune, rudelor sale li s-a spus că testarea pentru mutații comune nu este indicată.

Dacă o pacientă cu cancer nu a fost dovedită a fi o purtătoare, a fost discutată secvențierea întregii gene. În special atunci când există un istoric familial de cancer încărcat și un status de non-purtător, familia și pacienta ar putea beneficia de secvențierea întregii gene BRCA.

Acest sfat poate sau nu influența decizia femeilor de a se angaja într-o urmărire medicală mai meticuloasă.

Cu toate acestea, nu este cunoscut încă dacă supravegherea medicală intensivă are un impact asupra reducerii morbidității și mortalității în rândul purtătoarelor mutației BRCA [15,16,17]. În plus, este probabil că o parte dintre pacientele noastre, care nu au raportat o schimbare în supravegherea îngrijirii sănătății în urma rezultatul testului, participă deja la o urmărire meticuloasă.

Cum era de așteptat, mai mulți membri de familie ai purtătoarelor au tendința de a fi testați în urma unui rezultat pozitiv (52%), comparativ cu rudele non-purtătoarelor (4%). Majoritatea purtătoarelor în studiul nostru au ales să se supună salpingo-ooforectomiei profilactice bilaterale, la o rată similară cu cea raportată anterior [18,19]. Cu toate acestea, 19% din purtătoare au ales să continue doar urmărirea. Aceste femei au avut vârsta medie de 39 de ani și decizia a fost probabil legată de dorința de a-și menține statutul hormonal și fertilitatea.

Cel mai mare grup de trimeri (42%) a fost de la ginecologi, doar un procent mic de paciente fiind trimise de către un medic oncolog sau de medicul de familie. O posibilă explicație pentru acest lucru este lipsa de conștientizare cu privire la importanța testării genetice în rândul medicilor de familie.

După cum a fost sugerat și de către alții, suntem de acord cu necesitatea de a îmbunătăți nivelul de cunoștințe ale medicilor cu privire la implicațiile mutațiilor genetice, când și cine să fie testat și cum să se traducă rezultatele în îmbunătățirea îngrijirii pacientei [14]. Având în vedere importanța substanțială a testării,

trebuie să fie dezvoltate recomandări clare pentru populațiile cu risc înalt, în special pentru femeile cu descendență non-Ashkenazi. În plus, specialiștii în medicina de familie trebuie să fie mai conștienți de impactul screening-ului mutației BRCA.

Studiul este limitat de un eșantion relativ mic și de restricțiile inerente unui sondaj telefonic. Ar trebui să fie efectuat un studiu pe scară largă pentru a evalua impactul analizei mutației BRCA1/2 pe populația testată.

## Referințe

1. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, et al. *Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. Lancet. 2000;355(9220):2015-20.
2. Mogilner A, Otten M, Cunningham JD, Brower ST. *Awareness and attitudes concerning BRCA gene testing*. Ann Surg Oncol. 1998;5(7):607-12.
3. Velicer CM, Taplin S. *Genetic testing for breast cancer: where are health care providers in the decision process?* Genet Med. 2001;3(2):112-9.
4. Heisey RE, Carroll JC, Warner E, McCready DR, Goel V. *Hereditary breast cancer. Identifying and managing BRCA1 and BRCA2 carriers*. Can Fam Physician. 1999;45:114-24.
5. Cypowyj C, Eisinger F, Morin M, Mogoutov A, Sobol H, Julian-Reynier C. *Information-seeking behaviour and psycho-social interactions during the genetic testing process*. Community Genet. 2003;6(4):224-34.
6. United States Preventive Services Task Force. *Genetic risk assessment and BRCA mutations testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement*. Annals of Internal Medicine. 2005;143:355-61.
7. Calderon-Margalit R, Paltiel O. *Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature*. Int J Cancer. 2004;112(3):357-64.
8. Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW. *Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives*. J Mol Med (Berl). 2006;84(1):16-28.
9. Brédart A, Autier P, Riccardo A, Audisio A, Geraghty JG. *Psychosocial dimensions of BRCA testing: an overshadowed issue*. Eur J Cancer Care (Engl). 2001;10(2):96-9.
10. Lerman C, Seay J, Balslem A, Audrain J. *Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients*. Am J Med Genet. 1995;3;57(3):385-92.

11. Lynch HT, Snyder C, Lynch JF, et al. *Patient responses to the disclosure of BRCA mutation tests in hereditary breast-ovarian cancer families.* *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;165(2):91-7.
12. van Dooren S, Rijnsburger AJ, Seynaeve C, et al. *Psychological distress and breast self-examination frequency in women at increased risk for hereditary or familial breast cancer.* *Community Genet.* 2003;6(4):235-41.
13. Lehmann LS, Weeks JC, Klar N, Garber JE. *A population-based study of Ashkenazi Jewish women's attitudes toward genetic discrimination and BRCA1/2 testing.* *Genet Med.* 2002;4(5):346-52.
14. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. *Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk.* *J Clin Oncol.* 2001;19(4):924-30.
15. Burke W, Daly M, Garber J, et al. *Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2.* *Cancer Genetics Studies Consortium.* *JAMA.* 1997;277(12):997-1003.
16. NIH consensus conference. *Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up.* *NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer.* *JAMA.* 1995;273(6):491-7.
17. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations.* *N Engl J Med.* 2002;346(21):1616-22.
18. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.* *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1609-15.
19. Litton JK, Westin SN, Ready K, et al. *Perception of screening and risk reduction surgeries in patients tested for a BRCA deleterious mutation.* *Cancer.* 2009;115(8):1598-604.

*Traducere: Bumbuluț Călin*



## ZILELE MEDICALE SĂTMĂRENE EDIȚIA A IX-A, 4-6 octombrie 2012 AL DOILEA ANUNȚ

### Joi 4 Octombrie 2012

- 09:00 – 09:30 – Primirea participanților. Validarea participării. Înscrieri. Înmânarea documentelor manifestării.  
09:30 – Deschiderea oficială  
10:00 – 17:00 – Sesiune de comunicări lucrări științifice cu pauze: pentru cafea și pentru prânz

### Vineri 5 Octombrie 2012

- 09:00 – 16:00 – Sesiune de comunicări lucrări științifice cu pauze: pentru cafea și pentru prânz

### Sâmbătă 6 Octombrie 2012

- 09:00 – 16:00 – Sesiune de comunicări lucrări științifice cu pauze: pentru cafea și pentru prânz. Înmânarea diplomelor de excelență pe baza voturilor participanților.

### INFORMAȚII GENERALE

Conferință regională, cu participare internațională

Locație: Restaurant Romantic, str. Careiului nr 63

Organizator: COLEGIUL MEDICILOR SATU MARE

Parteneri: ASOCIAȚIA MEDICILOR DE FAMILIE SATU MARE, CENTRUL MEDICAL RABIN-UNIVERSITATEA TEL AVIV ISRAEL, UNIVERSITATEA TITU MAIORESCU BUCUREȘTI, UNIVERSITATEA DE VEST VASILE GOLDIȘ ARAD FILIALA SATU MARE

Președinta Comitetului Științific: Prof. Univ. Dr. Rumelia Koren

Președintele de onoare al manifestării: Dr. Grosz Gyula

### ÎNSCRIERE

Puteți să vă înscrieți:

- **personal** la sediul Colegiului Medicilor Satu Mare
  - prin **poștă**, pe adresa: Colegiul Medicilor Satu Mare, P-ța Eroilor Revoluției nr. 23, cod poștal 440055
  - prin **fax** la numărul: **0361-408.164**, **e-mail**: colmedsm@gmail.com
- Înregistrarea va fi validată doar după dovada plății taxei de participare.

### TAXA DE PARTICIPARE

Până la 31.08.2012	– Medici, specialiști, primari – 50 lei – Medici rezidenți, studenți, pensionari – gratuit
După 31.08. 2012 și pe loc	– Medici, specialiști, primari – 60 lei – Medici rezidenți, studenți, pensionari – 10 lei

- se poate plăti **în contul Colegiului Medicilor Satu Mare: RO38BTRL03101202K39262XX**, deschis la Banca Transilvania Satu Mare, cu menționarea: *taxă participare 04-06.10.2012 și numele participantului*;
- se poate achita direct la sediul Colegiului Medicilor Satu Mare.

**Taxa de participare include:** mapa cu documentele manifestării, accesul la sesiunile de lucru, coffee-break-uri, bufetul suedez.

### LUCRĂRI

Termenul pentru predare a rezumatelor este **1 septembrie 2012**.

**Comitetul științific își rezervă dreptul de a accepta sau respinge lucrările propuse.**

**Condiții de prezentare**

Lucrările participanților vor fi sub formă de prezentare în format *Power Point* și vor fi susținute oral timp de 10 minute. Termenul limită de predare a lucrărilor în format *Power Point* este **15 septembrie 2012**.

### LUCRĂRI IN EXTENSO

Lucrările in extenso vor fi publicate în revista „*Conexiuni Medicale*” nr. 3/2012, cu condiția să fie înaintate conform condițiilor de publicare până la data de **30 septembrie 2012**, prin e-mail ca fișier atașat sau prin poștă la adresele (de e-mail sau poștă) menționate.

Se acceptă doar lucrări nepublicate, autorii asumându-și integral răspunderea conținutului.



## SUPRAVIEȚUIREA PACIENȚILOR CU STENOZĂ AORTICĂ DEGENERATIVĂ ESTE INFLUENȚATĂ DE APARIȚIA SINDROMULUI CORONARIAN ACUT. STUDIU CLINIC PROSPECTIV ÎNTR-UN SPITAL JUDEȚEAN ROMÂNESC

Mercea Delia<sup>1</sup>, Pop Calin<sup>1,3</sup>, Pop Dana<sup>2</sup>, Leucuta Daniel<sup>2</sup>, Lucian Bogdan<sup>1</sup>, Zdrenghia Dumitru<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Județean de Urgență „Dr Constantin Opris” Baia Mare, <sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, <sup>3</sup>Facultatea de Medicină Arad

### Adresa pentru corespondență:

Dr. Delia Mercea

Spitalul Județean de Urgență „Dr Constantin Opris”

Str G Cosbuc nr 31, Baia Mare, 430021, Romania

Tel 0040723090107, Fax 0040362405830

Email: dancorinadelia@yahoo.com

Received: 01.03.2012

Accepted: 20.05.2012

Med Con March 2012, Vol 7, No 2, 79-83

### Rezumat

**Obiective:** Pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA) și afecțiuni valvulare pre-existente constituie aproximativ 5% dintre toți pacienții cu SCA; ei având elemente de risc cardiovascular ridicat și un prognostic rezervat. Stenoza aortică (SA) poate determina ischemia miocardică printr-un mecanism independent de boala coronariană, cu simptome și semne ce mimează cu acuratețe SCA.

**Metode și rezultate:** Un grup de 196 de pacienți, cu vârste cuprinse între 56 și 94 de ani, având diferite grade de SA degenerativă, au fost urmăriți timp de 5 ani. Un număr de 54 de pacienți (27,6%) au dezvoltat SCA în perioada de urmărire.

S-a efectuat un model Cox de regresie proporțională. Modelul Cox a fost determinat dintr-un total de 196 pacienți, din care 61 au decedat. Din cei 54 de pacienți care au dezvoltat SCA, 22 (40,74%) au murit în perioada de urmărire, în comparație cu 39 din grupul pacienților fără SCA (27,46%). Rata hazardului a fost de 1,58 ori mai mare în grupul cu SCA față de cei fără SCA, cu  $p=0,087$  (95% CI 0,93-2,66). S-a testat

diferența supraviețuirii în concordanță cu gradul SA și s-a obținut  $p=0,0005$  pentru pacienții cu SA severă.

**Concluzie:** Apariția SCA la pacienții cu SA degenerativă este asociată cu un risc ridicat de deces. De aceea pacienții cu SA degenerativă au nevoie de un tratament medical optimizat și de o monitorizare mai atentă, pentru a-i identifica pe cei cu risc de a dezvolta SCA.

**Cuvinte cheie:** stenoza aortică degenerativă, sindrom coronarian acut

### Introducere

Afecțiunile valvulare se complică frecvent cu apariția SCA, dar există puține date epidemiologice privind factorii precipitanți, evoluția și prognosticul acestor pacienți. Conform unui studiu al lui Hasdai și colab. [1], afectarea valvulară este preexistentă în 5% din cazurile de SCA și se însoțește de o mortalitate de cel puțin două ori mai mare, care este independentă de prezentarea clinică și de modificările inițiale ale electrocardiograamei.

SA este cea mai frecventă afecțiune valvulară în țările dezvoltate economic datorită îmbătrânirii populației. SA este recunoscută ca entitate patologică de mai bine de un secol și este cel mai frecvent cauzată de calcificarea valvei native. SA este un proces activ și se caracterizează prin acumularea de lipide, inflamație și calcifiere, procese similare cu ateroscleroza sistemică [2]. SCA este determinat de afectarea patului coronarian și de maladaptarea miocardului ventricular la postsarcina crescută cauzată de SA degenerativă.

Obiectivul principal al acestui studiu este să evalueze incidența și supraviețuirea după SCA la un grup de pacienți cu SA degenerativă. Al doilea obiectiv este identificarea modului în care severitatea SA afectează supraviețuirea acestor pacienți.

**Material și metodă**

Începând cu anul 2006 am urmărit prospectiv pacienții cu SA degenerativă internați pe secția de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență „Dr Constantin Oprea” Baia Mare, pe o perioadă de 5 ani. Lotul de studiu a inclus 196 de pacienți cu SA degenerativă, cu vârste cuprinse între 56 și 94 de ani. La includerea în studiu s-a efectuat ecocardiografie Doppler pentru determinare existenței și severității SA.

Examenul ecocardiografic s-a efectuat pe un aparat Accuson C 236, cu sondă de 3MHz, într-o manieră standard. Pentru cuantificarea SA s-a măsurat viteza sistolică anterogradă prin orificiul aortic îngustat (definită ca cea mai mare viteză obținută, după o examinare atentă), folosindu-se Dopplerul continuu. Aceasta este o măsurătoare directă, crește cu agravarea severității stenozei și are o bună valoare predictivă. Valorile de 2,5 m/sec identifică SA, iar cele peste 4 m/sec se întâlnesc la SA severe [3,4,5].

SCA au fost împărțite în forme cu supradenivelare ST (STEMI) și fără supradenivelare ST (NSTEMI), în ultima categorie intrând angina instabilă (API) și infarctul subendocardic. Diagnosticul SCA a fost făcut pe baza ghidurilor în vigoare [6,7].

Urmărirea subiecților s-a efectuat prin controale cardiologice la fiecare 6 luni pe durata studiului. În afară de incidența SCA, s-au urmărit mortalitatea cardiovasculară, mortalitatea totală, numărul de intervenții de revascularizație miocardică chirurgicale și intervenționale, precum și protezarea valvulară aortică.

*Analiza statistică:* Datele cantitative au fost prezentate ca medie, deviație standard și interval de confidență 95% pentru datele normal distribuite. Aceste date au fost prelucrate cu testul Shapiro-Wilk. Datele calitative au fost prezentate ca descriere statistică, iar iar

asocierea dintre variabilele calitative a fost testată folosind testul Fisher exact. Datele de supraviețuire au fost prezentate cu metoda Kaplan-Meyer, probabilitatea de supraviețuire la date fixe pentru o treime (când a fost posibil) cu interval de confidență de 95%. Compararea între supraviețuirea globală a grupurilor a fost făcută cu testul logrank. Regresia proporțională Cox a fost efectuată pentru a stabili diferențele între grupuri, oferind rate ale hazardului asociate cu semnificație statistică și cu interval de confidență de 95%. Asumarea hazardului proporțional a fost verificată grafic și cu teste de hazard proporțional. Pentru toate testele statistice folosite, nivelul de semnificație alfa a fost ales 0,05 și s-a obținut valoarea p. Analiza statistică a fost efectuată în R ENVIRONMENT, versiunea 1.12.1.

**Rezultate**

S-au împărțit pacienții în 2 loturi: lotul A- pacienți cu SA care au dezvoltat SCA în perioada de urmărire (54 de pacienți) și lotul B- pacienți cu SA care nu au dezvoltat SCA în perioada de follow up (142 de pacienți).

În lotul A vârsta medie a fost 72,6±8,7 ani, 32 de pacienți fiind de sex feminin (59,3%) și 22 (40,7%) de sex masculin. În lotul B vârsta medie a fost 70,9±7,6 ani, 79 de pacienți fiind femei (55,6%) și 63 bărbați (44,4%).

Distribuția pe sexe este redată în Tabelul I.

Vârsta medie (ani) în cele 2 grupuri este redată în Tabelul II.

Prevalența factorilor de risc cardiovasculari (hipercolesterolemia, hipertensiunea, fumatul) au o

*Tabel I. Distribuția cazurilor în funcție de sex și de severitatea SA*

Gen	SA ușoară (nr,%)	SA medie (nr,%)	SA severe (nr,%)	Total (%)
Feminin	63 (56,757)	15 (13,514)	33 (29,73)	111 (100)
Masculin	43 (50,588)	13 (15,294)	29 (34,118)	85 (100)

Legendă: SA- stenoza aortică

*Tabel II. Vârsta medie în cele 2 grupuri*

	Nr.	Vârsta medie	95% CI inf	95% CI sup
SCA	54	72,7±8,7	70,3	75,0
Fără SCA	142	70,9±7,6	69,7	72,2

ACS- acute coronary syndrome

distribuție similară între cele două grupuri, cu excepția diabetului zaharat, care s-a întâlnit mai frecvent în grupul A.

În grupul A, 7 pacienți au avut STEMI, 3 cu topografie inferioară și 4 cu topografie anterioară. Alți 7 pacienți au avut NSTEMI și 42 au prezentat angină instabilă (API).

În grupul A, 16 pacienți cu SCA au avut SA severă, 14 din grupul cu API și 2 din grupul cu NSTEMI. 9 pacienți au avut SA moderată (5 cu API, 2 cu NSTEMI și unul cu infarct miocardic anterior), iar 29 au avut SA ușoară (21 cu API, 3 cu NSTEMI și 5 cu STEMI).

În grupul B, din cei 142 de pacienți cu SA, 77 (54,2%) au avut SA ușoară, 19 (13,4%) SA moderată și 46 (32,4%) SA severă. Niciunul nu a dezvoltat SCA.

Prevalența SCA la pacienții cu SA severă a fost 25,8%, 16 din cei 62 de pacienți cu SA severă au dezvoltat SCA. Prevalența SCA la pacienții cu SA moderată a fost 32,1%, 9 din cei 28 de pacienți au dezvoltat SCA și 29 din cei 106 pacienți cu SA ușoară au dezvoltat SCA, ceea ce reprezintă 27,4%.

Corelația între severitatea SA și incidența SCA este redată în Tabelul III.

Din cei 196 de pacienți incluși în studiu, 43 au fost explorați invaziv prin coronarografie. 21 au avut coronare epicardice angiografic normale, 9 au avut afectare univasculară, 5 au avut afectare bivasculară și 8 au avut afectare trivasculară. 19 din ei au fost din grupul A (cu SA și SCA), din care 5 au avut afectare univasculară, 5 afectare bivasculară, 5 afectare trivasculară și 4 au avut

coronare epicardice normale. Din cei 15 pacienți din lotul A, cu SCA și afectare coronariană, 9 au fost stentați și 4 au fost supuși by-passului aortocoronarian. Ceilalți 29 de pacienți care au dezvoltat SCA nu au fost explorați invaziv deoarece au fost trombolizați eficient cu Streptokinază sau cu Metalyse și nu au avut ischemie reziduală la testele de stress, sau au avut contraindicații relative pentru explorarea invazivă sau pacienții au preferat tratamentul conservator.

Dintre pacienții din grupul B (fără SCA), 24 au efectuat coronarografie ca și evaluare standard înainte de protezarea valvulară aortică, toți având SA severă simptomatică. 17 au avut coronare fără leziuni semnificative, 3 au avut afectare multivasculară și au fost supuși by-passului aortocoronarian concomitent cu protezarea aortică, iar 4 au avut afectare univasculară și de asemenea au efectuat by-pass aorto coronarian.

S-a efectuat un model Cox de regresie proporțională. Modelul Cox obținut a fost aplicat celor 196 de pacienți, din care 61 au decedat. Din cei 54 de pacienți cu SCA, 22 (40,74%) au decedat în perioada de urmărire, comparativ cu 39 de pacienți fără SCA (27,46%). Rata hazardului a fost de 1,58 ori mai mare în grupul cu SCA față de grupul fără SCA, cu  $p=0,087$  (95% CI 0,93-2,66).

Probabilitatea de supraviețuire în funcție de SCA este redată în Tabelul IV.

Supraviețuirea pentru 75% din subiecți a fost mai mare de 26 de luni (95% CI 7-50) pentru cei cu SCA și mai mare decât 45 luni (95% CI 24 - NA) pentru cei fără SCA.

Evoluția probabilității de supraviețuire în funcție de SCA este redată în Figura 1.

Supraviețuirea pentru 75% din subiecți a fost mai mare de 12 luni (95% CI 5-32) pentru cei cu SA severă și mai mare de 31 de luni (95% CI 9 - NA) pentru cei cu SA moderată.

Evoluția probabilității de supraviețuire în funcție de severitatea SA este redată în Figura 2.

S-a testat diferența de supraviețuire în funcție de gradul SA și s-a obținut  $p=0,00052$  (testul logrank).

*Tabel III. Incidența SCA în funcție de severitatea SA*

	SCA (nr,%)	Fără SCA (nr, %)	Nr (%)
SA ușoară	29 (27,358)	77 (72,642)	106 (100)
SA medie	9 (32,143)	19 (67,857)	28 (100)
SA severă	16 (25,806)	46 (74,194)	62 (100)

Legenda: SA- stenoza aortică; SCA- sindrom coronarian acut.

*Tabel IV. Probabilitatea de supraviețuire în funcție de SCA*

Timp (luni)	SCA	Fără SCA	Diferența în rata de supraviețuire %
12	79,63 (69,581-91,13)	86,62 (81,197-92,404)	6,99
24	75,926 (65,338-88,23)	80,282 (73,997-87,1)	4,356
36	66,667 (55,208-80,504)	77,385 (70,787-84,599)	10,718
48	60,523 (48,645-75,301)	71,879 (64,584-79,998)	11,356
60	57,497 (45,206-73,129)	69,937 (62,045-78,833)	12,44

Legenda: SCA- sindrom coronarian acut

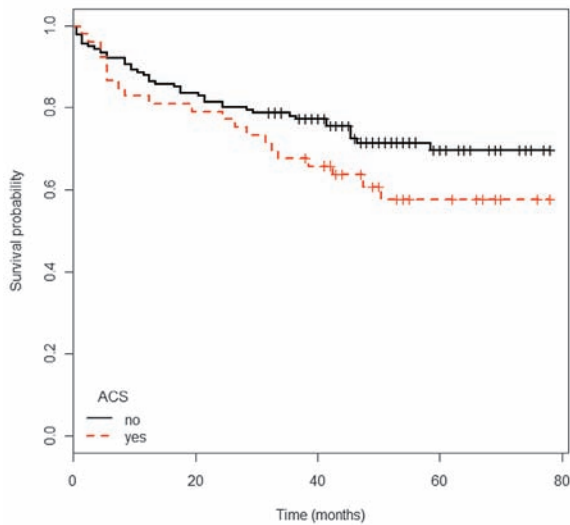


Figura 1. Evoluția probabilității de supraviețuire în funcție de SCA

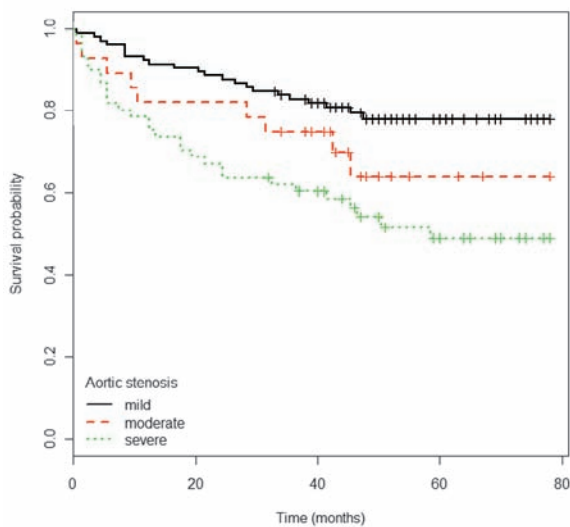


Figura 2. Evoluția probabilității de supraviețuire în funcție de severitatea SA

S-a efectuat un model Cox de regresie proporțională. Modelul Cox obținut a fost aplicat celor 1096 de pacienți, din care 61 au decedat. Rata hazardului a fost de 1,73 (95% CI 0,8-3,76) pentru pacienții cu SA moderată AS comparativ cu cei cu SA ușoară,  $p=0,16494$ . Pentru pacienții cu SA severă HR a fost 2,86 (95% CI 1,65-4,96), comparativ cu SA ușoară, cu semnificație statistică ( $p=0,00018$ ), după cum reiese în Tabelul V.

Tabel V. Supraviețuirea pacienților în funcție de severitatea SA

Stenoza aortică	Rata hazardului (95% CI)	p
medie/ușoară	1.73 (0,8-3,76)	0,16494
severă/ușoară	2.86 (1,65-4,96)	0,00018

### Discuții

Există corelații clare între SA degenerativă și cardiopatia ischemică, dar cele două afecțiuni pot coexista și ca entități patologice separate. În literatură se menționează puține date despre afectarea valvulară preexistentă SCA, dar existența valvulopatiilor contribuie la creșterea mortalității acestor pacienți [1].

Pacienții cu SA degenerativă nu sunt explorați invaziv prin coronarografie de rutină. Într-un studiu efectuat de Shahbudin H. Rahimtoola și colab. [8] pe pacienți asimptomatici cu stenoză aortică degenerativă strânsă, s-a efectuat coronarografie la 42% din cei 123 de pacienți, din care 50% au avut asociată afectarea severă a arterelor coronare. Rezultate similare au fost găsite de Smith și colab. [9] pe un lot de pacienți cu stenoză aortică strânsă simptomatică și cu disfuncție sistolică VS (FE medie 37%), unde afectarea coronariană semnificativă a fost întâlnită la 54% dintre pacienți. În lotul nostru au fost explorați invaziv 34 de pacienți din 145 (23,4%), dintre care 16 ca procedură obligatorie protezării valvulare aortice și 18 pentru SCA. Dintre acești pacienți, 14 au avut coronare epicardice normale (13 din lotul cu SA strânsă fără SCA – lotul B) și 20 au prezentat stenoze semnificative coronariene, 17 dintre ei fiind pacienții cu SCA asociat SA (41,5% din lotul A). Niciunul din cei cu disfuncție severă de VS care au dezvoltat SCA nu a fost explorat invaziv, cei cu disfuncție moderată au reprezentat 27,8% din pacienții explorați invaziv, cei cu disfuncție ușoară 22,2%, iar cei cu funcție sistolică normală 50%.

În studiul nostru, dacă ne referim strict la pacienții cu SA care au dezvoltat SCA, afectarea coronariană severă (bi sau trivasculară) a fost întâlnită la un procent asemănător (41,5%) cu cel din studiile lui Rahimtoola [8] și Smith [9] în timp ce la pacienții cu SA strânsă, dar care nu au dezvoltat SCA, procentul a fost mult mai mic (18,8%) prin faptul că mulți pacienți au fost tratați conservator, considerându-se riscul operator mult prea mare.

Pacienții cu SA severă simptomatică au un prognostic rezervat, în timp ce pacienții cu SA severă asimptomatică au un prognostic mai bun. Scleroza aortică este de asemenea asociată cu o mortalitate crescută. În contrast,

evoluția naturală a SA ușoară și moderată rămâne slab definită. În lipsa unor date solide, SA ușoară și moderată sunt considerate afecțiuni benigne de mulți clinicieni, iar ghidurile în vigoare recomandă o urmărire la intervale mari de timp a acestor pacienți. Nu e mai puțin adevărat că pacienții cu o progresie rapidă a valvopatiei au un prognostic mai rezervat. Până în prezent nu avem metode de stratificare a riscului și de management particular al acestor pacienți [10].

Un studiu publicat recent de Nistri [11] a urmărit prospectiv pacienții cu SA și a arătat că din 153 de pacienți cu SA, 135 au avut SA ușoară/moderată și 18 au avut SA severă. În perioada de urmărire de 2 ani 40 de pacienți au decedat și 48 de pacienți au fost supuși protezării valvulare aortice. Rata de deces în acest studiu a fost peste rata de deces din populația generală ( $p < 0,001$ ). În studiul nostru rata de deces a fost similară cu cea din studiul lui Nistri [11], din cei 196 de pacienți cu SA degenerativă au decedat 61 în perioada de urmărire (31% comparativ cu 26%), diferența dintre cele 2 studii explicându-se prin faptul ca noi am urmărit pacienții o perioadă mai lungă de timp.

Alt studiu efectuat de Chumakova și colab. [12] a urmărit prevalența SA la 851 de pacienți care au dezvoltat SCA. Prevalența SA preexistentă la pacienții care au infarct miocardic sau angină instabilă este de 1,9%, similar cu datele din of European Heart Survey ACS-II (1,8%). Prezența SA, indiferent de severitatea ei, înrăutățește prognosticul pacienților cu SCA, independent de alți factori de risc cunoscuți [12].

Sunt puține date în literatură despre supraviețuirea pacienților cu SA care dezvoltă SCA și majoritatea lor sunt retrospective. Studiul nostru este unul prospectiv, care a urmărit pacienții cu SA o perioadă relativ lungă de timp (5 ani).

## Concluzii

Apariția SCA la pacienții cu stenoză aortică degenerativă este asociată cu un risc crescut de deces la acești pacienți. Prin urmare, este necesară identificarea atentă a acestor pacienți în vederea stabilirii unei conduite terapeutice medico-chirurgicale optime pentru a le îmbunătăți prognosticul și o monitorizare mai frecventă pentru a identifica pacienții care au riscul de a dezvolta SCA.

## Bibliografie

1. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Batler A. *Acute coronary syndromes in*

- patients with pre-existing moderate valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes.* Eur Heart J 2003;24:623-9.
2. Mazzone A, Epistolato MC, Gianetti J, et al. *Biologic features (inflammation and neoangiogenesis) and atherosclerotic risk factors in carotid plaques and calcified aortic valve stenosis: two different sites of the same disease?* Am J Clin Pathol 126:494-502;2006.
3. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; EAE/ASE. *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice.* Eur J Echocardiogr 2009;10(1):1-25.
4. Otto CM. *Valvular Stenosis. The textbook of echocardiography*, 3rd Ed., Elsevier Saunders, 2004.
5. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan Th. *Feigenbaum's Echocardiography 6<sup>th</sup> Ed.*, 2005;271-88.
6. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2008;29(23):2909-45.
7. E Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2011;32: 2999-3054.
8. Rahimtoola SH. *Valvular heart disease: a perspective on the asymptomatic patient with severe valvular aortic stenosis.* Eur Heart J 2008;29(14):1783-90.
9. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. *Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement.* Circulation 1978; 58(2):255-64.
10. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al. *Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography.* Eur Heart J 2004;25(3):199-205.
11. Nistri S, Faggiano P, Olivotto I, et al. *Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care.* Am J Cardiol 2012;109(5):718-23.
12. Chumakova OS, Selezneva ND, Evdokimova MA, et al. *Prognostic value of aortic stenosis in patients after acute coronary syndrome.* Kardiologiya 2011;51(1):23-28.





## PUNCȚIA BIOPTICĂ DE PROSTATĂ. ANALIZĂ EFECTUATĂ ÎNTRE 2007-2011 ÎN CADRUL CLINICII DE UROLOGIE DIN ORADEA

Bumbu A G, Coman I, Berechet M C, Isoc G, Rusu C, Bumbu G

*Clinica de Urologie Oradea, Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea, România*

### **Adresa pentru corespondență:**

*M. Berechet*

*Clinica de Urologie Oradea, Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea*

*Str. Gh. Doja 65, 410169, Jud. Bihor, România*

*Tel.: +40.753.056452*

*Email: berechet.mihail@yahoo.com*

*Primit: 19.02.2012*

*Acceptat: 10.05.2012*

*Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 85-90*

### **Rezumat**

În ultimele decade doi factori au influențat semnificativ creșterea ratei depistării cancerului de prostată în general și a celui infraclinic în special: folosirea pe scară largă a antigenului specific prostatic (PSA) ca instrument de screening și schematizarea biopsiilor multiple extensive realizate ecoghidat transrectal. Puncția digito-ghidată este astăzi istorie, iar era puncției sextante este deja depășită, biopsiile extensive devenind standardul detecției cancerului de prostată.

Dintre cei 768 de pacienți luați în studiul efectuat la Clinica de Urologie din Oradea în perioada 2007-2011, la 622 de pacienți puncția bioptică a fost pozitivă la prima puncție, iar la 146 de pacienți puncția a fost negativă. Un număr semnificativ de bărbați din acest lot au necesitat rebiopsiere datorită menținerii valorilor PSA la un nivel ridicat, suspiciunii clinice la tușeul rectal sau atipiilor morfologice la biopsia inițială. Ca și regulă generală, numărul de prelevări bioptice a crescut și chiar s-a dublat uneori pentru a crește rata de detecție.

**Cuvinte cheie:** antigenul specific prostatic (PSA), puncție biopsie prostată

### **Introducere**

Cancerul de prostată este o problemă de sănătate publică, fiind a doua cauză de deces dintre cancere în Statele Unite după cancerul pulmonar. Este cea mai frecventă tumoră solidă. Tot al șaselea american este diagnosticat cu cancer de prostată și tot al 35-lea moare de cancer de prostată. Ultimele estimări ale Societății Americane de Cancer indică 241.740 de noi cazuri de cancer de prostată și aproximativ 28.170 decese prin cancer de prostată în cursul anului 2012 [1].

În urmă cu 15-20 de ani în SUA doar 60% dintre pacienți erau diagnosticați în stadii incipiente, iar acum, datorită detectării prin PSA, rata de descoperire în faze incipiente a ajuns la 90%, iar supraviețuirea la 5 ani după detecție este aproape de 100%, la 10 ani 98%, iar la 15 ani este de 91% [2].

Acest articol își propune să facă o analiză retrospectivă a bolnavilor cu cancer de prostată (CaP) care s-au adresat Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Oradea între anii 2007-2011.

În ceea ce privește puncția bioptică de prostată, parte a acestui studiu, pe lângă diagnosticul cancerului de prostată, își propune să evidențieze prezența prostatitei

cronice și a modificărilor de high grade prostatic intraepithelial hyperplasia (HGPIN) la acești pacienți, fără a avea însă pretenția unor concluzii de cauzalitate și de evoluție între aceste aspecte histopatologice.

**Material și metodă**

Valoarea de 4 ng/ml a fost considerată și în studiul de față limita superioară normală acceptată, cu nuanțe necesare, în sensul că s-au efectuat puncții în câteva situații la valori mai mici ale PSA-ului (când s-au identificat modificări la examinarea rectală, sau când pacientul provenea dintr-o familie cu încărcătură genetică de cancer de prostată).

Cunoscând toate aceste lucruri, pentru studiul de față au fost luați incluși 768 de pacienți cărora li s-a efectuat puncție bioptică de prostată (Figurile 1,2,3 – tehnica puncției bioptice de prostată). Există studii în literatură care indică că, fără a modifica unghiul sau zona biopsiată, nu se va îmbunătăți detecția cancerului de prostată. Prin urmare, în studiul de față s-a urmărit respectarea acestor recomandări, lucru de altfel posibil datorită echipamentului performant achiziționat de Clinica de Urologie din Oradea în ultimii 7-8 ani.



Figura 1. Anestezia anală cu gel de lidocaină



Figura 2. Anestezia periprostatică cu xilină 1% – se injectează transrectal la nivelul bazei prostatei și la nivelul apexului 10 ml pentru interceptarea bandelelelor neurovasculare

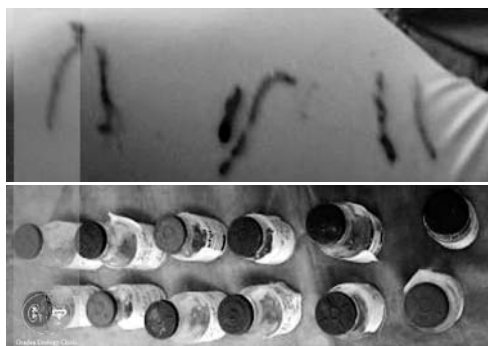


Figura 3. Prelevatele bioptice și cele 12 sticlucțe în care vor fi transportate la departamentul de anatomie patologică (fiecare recipient are înscris datele de identitate ale pacientului, lichidul conservant și este însoțit de un bilet de trimitere în care se specifică datele de identitate ale pacientului, data prelevării, diagnosticul clinic, valoarea PSA, numele, semnătura și parafa medicului care solicită analiza)

Marea majoritate a acestor pacienți au fost supuși unei terapii cu antibiotice cu spectru larg cu 24 de ore înaintea procedurii. Un număr semnificativ de bărbați din acest lot au necesitat rebiopsiere datorită menținerii valorilor PSA la un nivel ridicat, creșterii valorii PSA-ului într-un interval de un an (PSA velocity), suspiciunii clinice la tușeul rectal, sau atipiilor morfologice la biopsia inițială. Ca și regulă generală, numărul de prelevări bioptice a crescut și chiar s-a dublat uneori față de puncția anterioară pentru a crește rata de detecție.

**Rezultate**

Dintre cei 768 de pacienți, la 622 puncția bioptică a fost pozitivă la prima puncție, iar la 146 de pacienți puncția a fost negativă. Se observă că la 68 de pacienți dintre cei 146 la care puncția prostatică a fost negativă, s-a efectuat o a doua puncție prostatică (Tabel I). Toți pacienții au acceptat a doua biopsiere după ce le-a fost explicată necesitatea acesteia și riscurile pe care le presupune puncția bioptică. Ceilalți 78 de pacienți cărora nu li s-a efectuat o a doua puncție de prostată au rămas în evidența clinicii și se supun unor controale periodice. Cei mai mulți dintre pacienții rebiopsiați au fost pacienți cunoscuți cu adenom de prostată și cu valori ale PSA cuprinse între 4 și 10 ng/ml. Așadar la 52 dintre cei 68 de pacienți (Tabel II), cea de-a doua puncție a fost pozitivă pentru cancer de prostată. Acești pacienți au beneficiat de 10 sau 12 puncții, motiv pentru care procentajul de aproximativ 76,5% de cancer de prostată pozitive histopatologic a fost pus pe seama recoltării de 10 sau 12 recupe, dar și pe seama

Tabel I. Managementul puncțiilor de prostată

Etapele biopsiilor	Nr. pacienți	Nr. pacienți rămași	Nr. cancere diagnosticate	Nr. biopsii negative
Prima	768		622	146
A doua	146	68	52	16
A treia	16	9	6	1

Tabel II. Pacienți cărora li s-a efectuat a doua puncție biopsie; 50 din cei 68 au avut valoarea PSA înregistrată

Val. PSA	Nr. pacienți
0-9.99	28
10-19.99	10
20-29.99	3
>30	9

Tabel III. Împărțirea în funcție de vârstă și valoarea PSA la 48 de pacienți din cei 68 de pacienți la care li s-a efectuat PBP secundară care aveau și vârstă și PSA

Val. PSA	Vârsta pacienților			
	50-59	60-69	70-79	>80
0-9.99	6	13	7	0
10-19.99	1	6	3	0
20-29.99	1	1	1	0
30-99.99	1	1	2	0
>100	1	1	2	1

Tabel IV. Împărțirea în funcție de vârstă și valoarea PSA a celor 6 pacienți (din 7) cărora li s-a efectuat a treia puncție biopsie

Val. PSA	Vârsta pacienților		
	50-59	60-69	70-79
0-9.99	2	4	0
>20	0	0	1

îmbunătățirii tehnicii cu prelevare din prostata cât mai periferică, adică apex și baza prostatei, așa cum recomandă literatura.

La 16 dintre pacienții cu o a doua puncție nu s-a putut dovedi cancerul de prostată și a fost nevoie de o a treia puncție biopsică. În aceste cazuri s-a avut în vedere valoarea și evoluția în timp a PSA-ului. La 6 dintre cei

16 pacienți s-a găsit cancer de prostată. Și de această dată s-au prelevat 12 recupe și cel mai frecvent s-a găsit cancer la bază și apex.

Dintre cei 52 de pacienți cu puncție biopsică pozitivă după cea de a 2-a puncție, 22 de pacienți au avut preponderent vârsta cuprinsă între 60 și 70 de ani. Dintre aceștia, un număr de 13 pacienți au prezentat o valoare a PSA-ului cuprinsă între 4 și 10 ng/ml. În categoria de vârstă 70-80 de ani s-au încadrat 15 pacienți dintre care 2 au prezentat o valoare a PSA-ului peste 100 ng/ml (Tabel III).

Situația după a treia puncție

Au fost luați în calcul 16 pacienți cărora li s-a efectuat a 3-a puncție. Dintre aceștia, la 6 s-a diagnosticat cancer de prostată. Au fost 2 pacienți cu vârsta între 50 și 60 de ani, cu valoarea PSA-ului cuprinsă între 4 și 10 ng/ml, 4 pacienți în decada cea mai întâlnită (60-70 ani) cu aceeași valoare a PSA-ului și un pacient peste 70 de ani cu valoarea PSA-ului peste 10 ng/ml (Tabel IV). Un pacient a prezentat puncție negativă pentru cancer de prostată. Cinci pacienți cu HGPN au fost identificați de asemenea din totalul de pacienți la care s-a efectuat o a treia puncție biopsică de prostată.

## Discuții

Este cunoscut din literatură că dacă un bărbat are un PSA de 3,3 ng/ml nu se poate afirma cu certitudine că nu prezintă cancer având în vedere că la biopsia sextantă se poate descoperi cancer în proporție de 27% din cazuri. Pe de altă parte este la fel de neplăcut și incorect să-i spui unui pacient cu PSA ridicat și cu biopsie sextantă negativă că nu are cancer. Trebuie știut că pacientul are șanse de 40% să aibă cancer, lucru posibil de diagnosticat dacă se vor face biopsii extinse. Așadar diagnosticul de certitudine al cancerului de prostată este examenul histopatologic pozitiv, posibil în urma executării puncției biopsice de prostată. Biopsia prostatică, indiferent că se face transrectal, perineal sau prin TUR-P, este „metoda de aur” de diagnostic al cancerului de prostată. Chen și colab. arată că biopsierea corectă a prostatei periferice, a porțiunii inferioare

apicale precum și a zonei posterolaterale în general poate crește rata detecției la 96% pentru volume de adenocarcinom peste 0,5 cc [3].

Un rezultat fals negativ nu este o mare problemă, în schimb un rezultat fals pozitiv este o catastrofă.

### **În ce măsură este oportun să facem de la început 12 sau chiar 14 puncții pentru prelevare de țesut prostatic?**

Toată lumea urologică este acum de acord că la o glandă prostatică medie sau mare sunt necesare mai mult decât 6 recupe, cum era de obicei. De altfel și literatura arată că dacă se crește de la început numărul de biopsii la prostatele mari, scade rata rezultatelor fals negative și scade necesitatea rebiopsierii. Schemele cu 12 puncții care includ carote periferice detectează cu 30% mai multe cancere decât cele sextante [4]. Prin urmare se recomandă elasticitate în decizii, adaptare la fiecare situație și luarea în considerare a nomogramei de la Viena propuse de Djavan și colab. care corelează numărul de carote cu dimensiunile glandei și vârsta pacientului, asigurând o rată a detecției până la 90 la sută [5].

### **Care este procedura de urmat dacă este necesară o nouă puncție bioptică, cum trebuie făcută și când?**

De regulă în studiul nostru între 3 și 6 luni de la prima puncție s-a efectuat o a doua puncție. Intervalul de timp a depins de valoarea și evoluția valorii PSA, de suferința bolnavului, de complianța și echilibrul acestuia și nu în ultimul rând de deficiențele și acuratețea puncției anterioare (numărul și lungimea materialului biopsiat, zona prostatei din care s-a prelevat, echipamentul folosit). De regulă, dacă valoarea PSA crește în următoarele 3-4 luni, acest lucru poate deveni o indicație pentru un cancer agresiv care trebuie repunționat; dacă valoarea PSA crește lent în următorii 2 ani probabil cea mai bună metodă o reprezintă supravegherea activă. Modificările la tușeul rectal sau anomalii histopatologice au reprezentat alte criterii de repunționare luate în calcul pe lângă evidentiul acord al pacientului.

În toată această perioadă trebuie ținut cont de faptul că pacientul este îngrijorat, uneori chiar panicat și că trebuie informat atât el cât și familia (din partea căreia trebuie să vină suportul pentru a înțelege boala), de eventualul tratament precum și de posibilele complicații.

### **Cât de oportun este să facem puncții de saturație la rebiopsie?**

Este vorba de 24-36 prelevări care presupun anestezie generală sau rahianestezie greu acceptată de pacient dar și de practician, prelevări care au toate șansele să descopere microfocare canceroase care foarte probabil nu se vor manifesta niciodată (lungime sub 3 mm, o singură carotă pozitivă, G(3+3) care corespunde unui volum sub 0,5 cc pe piesa de prostatectomie

radicală) și pe bună dreptate se pune întrebarea logică dacă este rentabilă descoperirea unui microfocar, ne semnificativ clinic.

Trebuie spus însă că în cazul unei valori a PSA ridicată doar puncția de saturație poate preciza caracterul ne semnificativ, știind că doar „lungimea totală a carotelor este cel mai bun criteriu de predicție a caracterului ne semnificativ al volumului tumoral” [6]. Pe de altă parte, detecția în aceste cazuri poate duce la supradiagnostic și supratratament, multe cancere având la autopsie caractere histologice care nu le-ar fi făcut simptomatice în timpul vieții. Dacă se adaugă faptul că după unii autori [7] cancerul de prostată poate fi considerat o boală cronică la majoritatea pacienților trebuie căutate soluții mai puțin agresive care să preîntâmpine efectele nefavorabile ale oricărui tip de tratament, menținând o calitate a vieții ridicată pe termen lung. Se identifică în acest moment criterii precise pentru definirea unor protocoale de supraveghere activă („active surveillance”) care să permită amânarea unui tratament, dar și posibilitatea instituirii urgente a acestuia în momentul cel mai potrivit pentru pacient.

Autorii nu au efectuat aceste puncții de saturație, având rezerve în ce privește utilitatea lor, dincolo de complicațiile pe care le pot produce. Trebuie știut că aceste puncții de saturație nu sunt chiar lipsite de riscuri, produc hematurie, complicații infecțioase, leziuni ale vaselor, nervilor, leziuni cicatriciale asupra țesuturilor cu repercursiuni directe în final asupra funcției erectile. Trebuie amintite apoi complicațiile întâlnite la pacienții din acest studiu cum ar fi epididimite acute, prostatite acute, dar și complicații septică care pot pune în pericol viața acestor bolnavi.

Dacă puncția sau repunția se dovedesc negative totul va fi în ordine și toată lumea este fericită. Pacientul se relaxează, uită repede disconfortul psihic creat, chiar și unele complicații, la fel familia și chiar și practicianul pot răsufla ușurați. Trebuie ținut însă cont de faptul că pacientul este în continuare stresat, preocupat de sănătatea lui și că are nevoie de înțelegerea și profesionalismul urologului cu care trebuie să rămână în contact toată viața, între pacient și doctorul său fiind necesară o relație corectă și onestă bazată pe încredere și respect.

## **Concluzii**

O problemă deosebită o constituie biopsierea apexului, de multe ori necesitatea rebiopsierii rezultă și din prelevarea inadecvată știut fiind ca cele mai multe cancere descoperite la rebiopsiere au tendința să se găsească localizate dorso-apical. În lotul de bolnavi luați în studiu cel mai frecvent s-a identificat cancer la rebiopsiere la nivelul apexului și la nivelul bazei prostatei.



Puncția bioptică de prostată (transrectală, perineală, TUR-P) dincolo de confirmarea unor cazuri de adenocarcinom, oferă o serie de informații complementare deosebit de utile în stadializarea cazului: numărul biopsiilor pozitive, scorul Gleason, gradul predominant, localizarea biopsiilor pozitive, lungimea tumorii pe prelevat, eventuala invazie perineurală sau efracția capsulară. Descoperă în plus leziuni de neoplazie prostatică intraepitelială care este considerată stare precancerosă și leziuni de prostatită cronică, atrofie prostatică intraepitelială (de asemenea importantă în geneza cancerului de prostată).

Grupa de vârstă cuprinsă între 60 și 70 de ani reprezintă decada cea mai des diagnosticată cu cancer de prostată din acest lot de pacienți, iar valoarea PSA-ului între 4 și 10 ng/ml este cea mai frecvent întâlnită.

Toate informațiile obținute conduc la obținerea unui diagnostic de stadiu și prognostic încă din această fază, cu implicare în alegerea protocolului terapeutic, deosebit de complex în cazul cancerului de prostată (prostatectomie radicală, tratament hormonal, radioterapie externă, brahiterapie, etc.).

## Referințe

1. American Cancer Society, Last Medical Review: 02/27/2012; Last Revised: 02/27/2012; <http://www.cancer.org/Cancer/ProstateCancer/DetailedGuide/prostate-cancer-key-statistics>
2. American Cancer Society, Last Medical Review: 03/09/2012; Last Revised: 03/09/2012; <http://www.cancer.org/Cancer/ProstateCancer/OverviewGuide/prostate-cancer-overview-survival-rates>
3. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ. *Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis*. J Urol 1997;158:2168–75.
4. Djavan B, Margreiter M. *Biopsy standards for detection of prostate cancer*. World J Urol 2007;25:11-7.
5. Remzi M, Yan K, Dobrivits M et al. *The vienna nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume*. The Journal of Urology 2005;174(1,4):1256-61.
6. Le Guellec S, Mazerolles C, Escourrou G, Delisle MB, Soulie M, Plante P, Rischmann P, Malavaud B. *Microfoyer d'adénocarcinome prostatique sur biopsies: la longueur totale des biopsies serait le meilleur critère de prédiction du caractère non significatif du volume tumoral*, Le 100ème Congrès Français d'Urologie, 2007, Paris.
7. Remzi M, Djavan B. *New findings in prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction*, Highlights the XVIII Congress of the European Association of Urology 2003 Madrid, Spain.



## NIVELURI CRESCUTE DE ACID SIALIC SERIC LA PACIENȚI CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Cojocaru Manole<sup>1</sup>, Ghinescu Minerva Claudia<sup>1</sup>, Cojocaru Inimioara Mihaela<sup>2</sup>, Gurban Camelia Vidița<sup>3</sup>, Sfrijan Felicia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină, Departmentul de Fiziologie, București, Centrul pentru Boli Reumatice Dr Ion Stoia, București, <sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, Prof., Departmentul de Neurologie Prof. Gheorghe Marinescu, Spitalul Clinic Colentina, București, România, <sup>3</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș, Departmentul de Biochimie, Timișoara, România

### Adresa pentru corespondență:

Cojocaru Manole  
Str Thomas Masaryk Nr 5, Sector 2, Cod Poștal 020983  
București, România  
E-mail: manole.cojocaru@yahoo.com

Primit: 19.04.2012

Aceptat: 10.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 91-93

**Introducere:** Poliartrita reumatoidă (PR) este o afecțiune cronică cu etiologie necunoscută, manifestată în special prin inflamația articulațiilor periferice. Mecanismele patogene implicate în declanșarea și menținerea inflamației articulațiilor în PR continuă să fie un obiect al investigațiilor. Acidul sialic seric (AS) este un semn al inflamației.

**Obiective:** Dozarea nivelurilor de AS în sânge la un grup de pacienți care suferă de PR în stadiul I-II și corelația acestora cu activitatea bolii.

**Materiale și metode:** Studiul s-a efectuat pe 41 de pacienți cu PR stadiul I-II înaintea tratamentului, cu vârsta cuprinsă între 35-60 ani. Nivelurile serice de acid sialic au fost analizate la 24 martori cu aceleași limite de vârste și care nu au prezentat semne de boală reumatică. Acidul sialic în ser a fost analizat utilizând metoda colorimetrică Warren modificată. Pentru prelucrarea statistică s-au folosit testul Student t, testul Fisher și regresia lineară. Rezultatele au fost raportate ca valoarea medie±DS, cu 95% limitele de confidență.

**Rezultate:** La pacienții cu PR stadiul I-II, înainte de tratament, nivelurile de AS în ser au fost crescute

semnificativ statistic (limitele între 82,40-97,56 mg/dl, valoarea medie 89,98±7,58 mg/dl față de lotul martor unde limitele au fost între 31,50-40,91 mg/dl, valoarea medie 36,23±4,68 mg/dl; valoarea p<0,01). Valorile de AS în ser s-au corelat cu severitatea bolii. Aceasta s-a datorat în principal întinderii procesului inflamator.

**Concluzii:** Creșterea nivelurilor de acid sialic seric la pacienții cu PR este interesantă deoarece s-ar putea să intervină în alterarea structurii osoase subiacente a articulației inflamate. Acesta a fost un studiu pentru evaluarea statusului AS la pacienții cu PR; cunoașterea acestuia ajută la explicarea corectă a altor markeri relevanți ai bolii sau la analiza posibilelor terapii alternative.

**Cuvinte cheie:** poliartrita reumatoidă, acidul sialic seric, inflamație

### Introducere

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală sistemică cronică în care variate articulații ale organismului sunt inflamate, ducând la edem, durere, redoarea articulației

și uneori pierderea funcției articulației. PR este o afecțiune autoimună a organismului unde sistemul imun atacă structurile proprii ale organismului. PR afectează aproximativ 1-2% din populația globului [1,2].

Acidul sialic este un derivat acetat de acid neuraminic și este atașat la rezidii nereduse de lanțuri de carbohidrat de glicoproteine și glicolipide. Se consideră că AS este un marker al răspunsului de fază acută. Acidul sialic seric este crescut în timpul proceselor inflamatorii ca o consecință a concentrațiilor crescute de glicoproteine de fază acută bogat sialitate. Acidul sialic este un parametru important în inflamație. Cu toate acestea semnificația acestuia nu a fost discutată în multe din condițiile patologice [3].

Inflamația este răspunsul local de protecție față de injuria țesuturilor. În general, proteinele de fază acută limitează injuria sau ajută vindecarea.

Studiul a avut scopul să determine nivelurile în sânge de AS la un grup de pacienți cu PR stadiul I-II înainte de tratament și corelația acestuia cu activitatea bolii.

**Materiale și metode**

Studiul a fost efectuat înaintea terapiei la 41 bărbați cu vârsta între 35-60 ani, cu PR în stadiul I-II. Diagnosticul de PR s-a bazat pe criteriile ACR (American College of Rheumatology). Nivelurile de AS în ser au fost determinate la 24 martori cu aceleași limite de vârstă care nu au prezentat semne de boală reumatică. Nivelurile de AS în ser au fost determinate folosind metoda colorimetrică Waren modificată. Istoricul bolii și antecedentele personale au fost înregistrate. Pacienții care primiseră terapie antiinflamatorie înainte cu 6 luni au fost excluși din studiu. Toți pacienții erau diagnosticați clinic cu PR. Prezența PR a fost confirmată de analizele radiologice a distrugerii articulației, testul pentru factorul reumatoid, Proteina C-reactivă și evidențierea anticorpilor anti-CCP3 IgG.

S-a recoltat sânge venos dimineața a jeun pentru analiza AS. Serul a fost separat prin centrifugare la 1000 g timp de 15 minute la +4°C. Serul separat s-a folosit pentru determinarea AS. Nivelurile de AS în ser s-au determinat spectrofotometric folosind metoda Waren modificată. S-a folosit testul t

Student, testul Fisher și regresia lineară pentru prelucrarea statistică. Rezultatele au fost raportate ca valoarea medie±DS cu limitele de încredere 95%. Se consideră valoarea statistic semnificativă pentru p<0,05. S-a obținut permisiunea comitetului de etică al instituției pentru a începe studiul. S-a obținut consimțământul scris de la pacienți înaintea studiului, iar obiectivele studiului au fost explicate în întregime.

**Rezultate**

S-a remarcat creșterea semnificativ statistică de AS în serul pacienților cu PR comparativ cu martorii. La pacienții cu PR în stadiul I-II, înaintea tratamentului, nivelurile de AS în ser erau semnificativ crescute (limitele între 82,40-97,56 mg/dl, valoarea medie 89,98±7,58 mg/dl comparativ cu lotul martor (limitele între 31,50-40,91 mg/dl, valoarea medie 36,23±4,68 mg/dl; valoarea p<0,01). Valorile de AS în ser s-au corelat cu severitatea bolii evaluată cu simptomele clinice și testele de laborator, în special cu nivelurile de proteina C-reactivă (CRP). Valorile de AS s-au corelat cu CRP (r=0,79, p<0,001), Acest aspect s-a datorat în principal extinderii procesului inflamator. Concentrația de AS în ser a fost ușor crescută pentru ambele sexe. Autorii au arătat că în ser concentrația medie de AS crește la femei de la 45 de ani și este în legătură cu menopauza. La bărbați s-a observat creșterea de AS paralel cu vârsta, dar ne semnificativ satatistic. Concentrațiile de AS s-au corelat pozitiv cu vârsta la femei (r=0,37, p<0,01), nu și la bărbați. AS s-a corelat semnificativ cu IMC (femei r=0,53, p<0,001; bărbați r=0,35, p<0,05). Autorii au semnalat că fumatul crește concentrația de AS în ser la bărbați (r=0,28, p<0,05), nu și la femei.

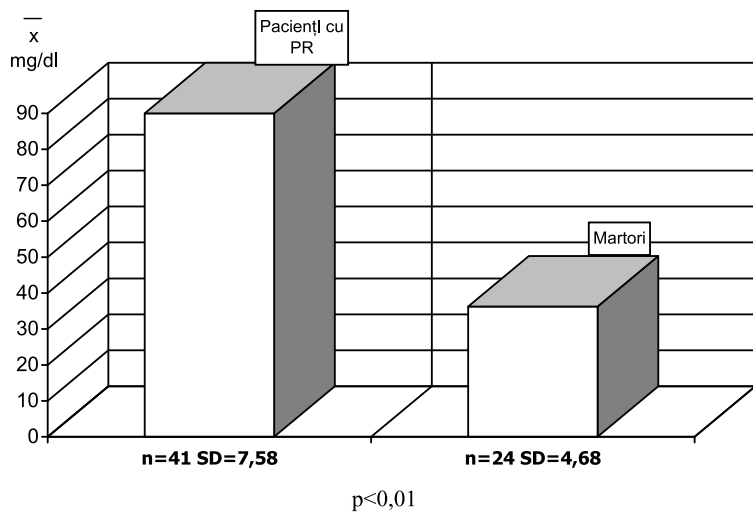


Figura 1. Valoarea medie a concentrației de acid sialic seric la pacienți cu poliartrită reumatoidă comparativ cu lotul martor

## Discuții

Studiul s-a axat pe determinarea concentrațiilor de AS la pacienții cu PR în stadiul I-II înainte de tratament. Variațiile concentrațiilor de AS au fost evaluate ca indicator al procesului inflamator.

S-a observat creșterea semnificativă a nivelurilor de AS în ser la pacienți PR comparativ cu martorii. În studiu, analiza multivariată a indicat că în ser concentrațiile de AS au fost asociate cu severitatea bolii și prognosticul. Autorii sugerează că nivelurile de AS crescute ar putea fi considerate ca și molecule de apărare împotriva stresului oxidativ în PR. Concentrația medie crescută de AS s-ar datora unei sinteze rapide de sialoproteine și creșterii semnificative în producerea de globuline, rezultate din distrugerea tisulară [4].

Există câteva aspecte ale implicării AS în procesele patologice din PR. S-a arătat că AS este un marker al răspunsului de fază acută.

Concentrația de AS crește rapid ca urmare a procesului inflamator și de distrugere tisulară. Mecanismul care induce creșterea nivelului de AS nu este încă complet elucidat. Acidul sialic, o familie de derivate acetilate de acid neuraminic, este distribuit peste tot în regnul animal, de obicei întâlnindu-se ca un component al lanțului de glicoproteine și glicolipide de carbohidrat neredus terminal. Concentrațiile de AS variază în timpul evoluției PR. Prin urmare, determinarea nivelurilor de AS este un indicator valoros pentru diagnosticul și prognosticul PR [5].

Nivelurile de acid sialic sunt marcat crescute la cei cu PR, confirmând că acesta joacă un rol important în sistemul imun. Nivelurile crescute în PR sunt explicate pe baza producției crescute de sialoproteine cu conținut normal. Acidul sialic este o moleculă cu rol de apărare împotriva lezării oxidative în PR. Se impun în continuare studii privind acidul sialic seric ca indicator sau predictor al PR precoce active.

## Concluzie

Studiul demonstrează că o creștere a concentrațiilor de AS este un marker important pentru determinarea procesului inflamator în PR. Concentrațiile serice de AS cresc rapid ca urmare a leziunilor inflamatorii. Acidul sialic seric se corelează cu creșterea CRP în ser. Analiza AS în ser prezintă importanță în diferențierea stadiilor poliartritei inflamatorii și monitorizarea evoluției acesteia. Prin urmare, creșterea concentrațiilor de AS în ser este un indicator al procesului inflamator.

*Conflict de interese: autorii nu au nimic să declare privind fondurile sau conflictul de interese în ceea ce privește articolul publicat.*

## Referințe

1. Varki A. – *Sialic acids in human health and disease*. Trends Mol Med 2008;14:351-60.
2. Alturfan AA, Uslu E, Alturfan EE, Hatemi G, Fresko I, Kokoglu E. – *Increased serum sialic acid levels in primary osteoarthritis and inactive rheumatoid arthritis*. Tohoku J Exp Med 2007;213(3):241-8.
3. Mohan K, Priyav V. – *Serum total sialic acid, lipid peroxidation, and glutathione reductase levels in patients with rheumatoid arthritis*. Turk J Med Sci 2010;40(4):537-40.
4. Tijima R, Takahashi H, Namme R, Ikegami S, Yamazaki M. – *Novel biological function of sialic acid as a hydrogen peroxide scavenger*. FEBS. Letters 2004;561:163-6.
5. Ozkan Y, Yardým-Akaydın S, Sepici A, Keskin E, Sepici V, Simsek B. *Oxidative status in rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol 2007;26(1):64-8.





## TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIPOSPADIASULUI: ASPECTE TEHNICE ȘI REZULTATE

---

Stanca Dan Vasile, Prundus Paul, Boc Andrei, Manescu Razvan Mihai, Coman Ioan

Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca, Secția Clinică de Urologie, Departamentul de Urologie Pediatrică

### Adresa pentru corespondență:

Vasile Dan Stanca

Spitalul Clinic Municipal, Secția Clinică de Urologie

str. Tăbăcarilor nr 11, 400331 Cluj-Napoca, România

Email: vasilestanca@yahoo.com

telefon 0744.622.933, 0735.406.182, fax 0264.485.295

Primit: 31.01.2012

Acceptat: 20.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 95-98

### Rezumat

Hipospadiasul poate avea răsunet important asupra vieții sexuale și a fertilității adolescentului și adultului tânăr. Prezentăm rezultatele obținute în serviciul nostru prin diverse tehnici de uretroplastie adresate defectelor uretrale congenitale.

**Material și metodă:** Am evaluat datele pacienților tratați în serviciul nostru pentru hipospadias între anii 2004-2011. În caz de hipospadias proximal am utilizat uretroplastie în manieră Tiersch-Duplay sau Duckett, iar pentru varietatea distală am preferat tehnica Snodgrass. Am asigurat drenajul urinei prin cateterul uretral și printr-un cateter vezical suprapubian. Am înregistrat tipul de uretroplastie efectuată, rezultatele obținute și rata de complicații.

**Rezultate:** În departamentul nostru au fost tratați 25 de băieți cu hipospadias de diverse grade de severitate. Doar 14 copii au fost operați pentru prima dată de către noi, restul având în antecedente multiple uretroplastii efectuate în alte servicii medicale. Rezultatele au fost bune din punct de vedere cosmetic și funcțional în urma primei intervenții chirurgicale la 90% dintre pacienții cu hipospadias distal (coronal și glandular) și la 45% dintre cei cu meat la nivelul corpului penian sau

perineal. La pacienți cu hipospadias proximal am înregistrat o rată de eșec a uretroplastiei (dehiscentă totală sau fistulă uretro-cutanată) de 55%, aceste cazuri necesitând reintervenție; pentru copiii cu hipospadias distal procentul de complicații postoperatorii (stenoză uretrală) a fost de doar 10%. Nu am înregistrat incidente legate de montarea trocarului suprapubian.

**Concluzii:** Hipospadiasul (în special varianta proximală) este o afecțiune care încă ridică probleme din punct de vedere terapeutic. Utilizarea de rutină a drenajului vezical suprapubian și a lambourilor vascularizate de dartos a permis ameliorarea rezultatelor.

**Cuvinte cheie:** hipospadias, uretroplastie, drenaj vezical suprapubian

### Introducere

Hipospadiasul este o afecțiune care apare ca urmare a unui defect în embriogeneza uretrei. Implicațiile acestei patologii sunt de ordin estetic și funcțional. Tulburările de ordin afectiv în legătură cu imaginea corporală proprie sunt dublate de afectarea micțiunii prin imposibilitatea direcționării jetului urinar, lucru care obligă băieții la urinarea din poziție șezândă, precum și de interferențe cu funcția

reproductivă. Prezența hipospadiasului sever poate împiedica depunerea spermei în vagin în timpul actului sexual.

Hipospadiasul este asociat în procente variabile cu următoarele situații patologice:

– glandul nu are aspect conic; acesta este aplatizat, cu aripile depărtate;

– prepușul nu este fuzionat ventral, având aspect de „glugă” situată dorsal. Excepție fac cazurile de hipospadias cu megameat și prepuș intact în care prepușul are aspect normal și anomalia este de multe ori descoperită cu ocazia unei circumcizii;

– curbura ventrală a penisului, prezentă în cel puțin 15% din cazuri și generată de dezvoltarea insuficientă a țesuturilor și structurilor de pe fața ventrală a penisului;

– stenoză de meat uretral extern.

Hipospadiasul atrage atenția și eforturile terapeutice ale unui număr foarte mare de chirurghi și urologi. Existența a peste 200 de tehnici chirurgicale descrise pentru corecția sa și a peste 4800 articole medicale publicate și indexate în baza de date Pubmed semnaleză faptul că persistă încă probleme nerezolvate ce privesc etiologia, patogenia și în special tratamentul. Situația este cu atât mai frustrantă pentru medici cu cât organul afectat este printre cele mai accesibile examenului clinic și abordului chirurgical, cu multiple țesuturi bine vascularizate necesare plastiei situate în vecinătate.

De-a lungul timpului tehnicile chirurgicale utilizate pentru crearea neouretrei au evoluat de la utilizarea doar a plăcii uretrale de pe fața ventrală a penisului la diverse tipuri de grefă de piele, apoi la lambouri cutanate vascularizate, grefe de mucoasă bucală, mucoasă vezicală, în unul sau doi timpi, pentru a reveni la placa uretrală și tegumentul penian. Multiplele tehnici chirurgicale diferă în ceea ce privește principiile ce le stau la bază și tipul de hipospadias căruia i se adresează (proximal sau dorsal, cu sau fără curbură peniană asociată, la prima prezentare sau multiplu recidivat). Existența atâtor variante chirurgicale duce la situația în care unii chirurghi nu acumulează suficientă experiență cu fiecare tehnică și se găsesc prin urmare permanent la începutul curbei de învățare, rezultatele obținute fiind dezamăgitoare. Devine prin urmare logic efortul de a identifica un număr limitat de procedee chirurgicale prin care să poată să fie abordată cu succes marea majoritate a cazurilor de hipospadias, cu o frecvență a intervențiilor ce să permită depășirea dificultăților inițiale.

În acest context ne-am propus evaluarea aspectelor de tehnică chirurgicală și a rezultatelor obținute în serviciul nostru prin tehnicile de uretroplastie adresate defectelor uretrale congenitale.

## Material și metodă

Am evaluat datele pacienților pediatrici tratați în serviciul nostru pentru hipospadias între anii 2004-2011. Pentru uretroplastie în caz de hipospadias proximal am utilizat tehnicile Tiersch-Duplay sau Duckett, în timp ce pentru varietatea distală am preferat maniera Snodgrass. Am asigurat drenajul urinei inițial prin cateterul uretral și ulterior printr-un cateter vezical suprapubian. Am înregistrat rezultatele obținute în urma intervențiilor chirurgicale și rata de complicații postoperatorii.

În departamentul nostru au fost tratați 25 de băieți cu hipospadias de diverse grade de severitate, cu vârste cuprinse între 18 luni și 15 ani. Doar 14 copii au fost operați pentru prima dată în serviciul nostru, restul având în antecedente multiple uretroplastii efectuate în alte servicii medicale. Zece băieți au prezentat hipospadias distal (la nivelul șanțului balano-prepușial sau distal de acesta), 12 pacienți au avut meatul uretral la nivelul corpului penian și 3 la nivel peno-scrotal.

## Rezultate

Hipospadiasul proximal (penian și peno-scrotal, Figura 1) a fost abordat prin tehnicile Tiersch-Duplay (la copiii cu placă uretrală de calitate bună) sau Duckett (în cazul în care placa uretrală era compromisă de intervenții anterioare). Principalii timpi operatori în uretroplastia cu lambou pediculat prepușial sunt prezentați în figurile 2-6:

Pentru hipospadiasul distal (coronal și glandular, Figura 7) am preferat uretroplastia în manieră Snodgrass.

Rezultatele au fost bune din punct de vedere cosmetic și funcțional după prima intervenție chirurgicală la 90% dintre pacienții cu hipospadias distal (Figura 8) și la 45% dintre cei cu meat la nivelul corpului penian sau perineal (Figura 9).

La pacienții cu hipospadias proximal am înregistrat o rată de eșec a uretroplastiei de 55%: 2 cazuri de dehiscență totală și 6 cazuri de fistulă uretro-cutanată (Figura 10). Factorii care au favorizat obținerea unor rezultate bune au fost lipsa intervențiilor chirurgicale peniene în antecedente (prin urmare țesuturi mai bine vascularizate), drenajul urinar prin cateter vezical suprapubian și interpoziția unui lambou vascularizat de dartos între neouretă și tranșa de sutură tegumentară.

Pentru copiii cu hipospadias distal procentul de complicații postoperatorii a fost de doar 10% (un caz de stenoză uretrală). Nu am înregistrat incidente legate de montarea trocarului suprapubian.

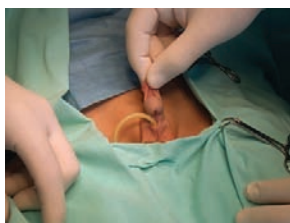


Figura 1. Hipospadias proximal

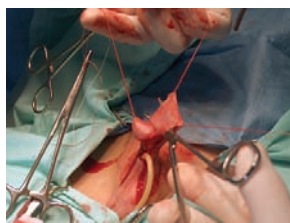


Figura 2. Prepararea feței interne a prepuțului în vederea uretroplastiei. Utilizăm fire de tracțiune pentru manipularea țesutului în vederea minimizării traumatizării sale



Figura 3. Tubularizarea lamboului prepuțial pe tub 10 Ch



Figura 4. Tub prepuțial vascularizat



Figura 5. Anastomozarea neoureței la meatul uretral hipospad



Figura 6. Aspectul penisului la finalul intervenției. Drenajul urinar este asigurat atât de cateterul uretral cât și de un cateter vezical suprapubian



Figura 7. Hipospadias coronal



Figura 8. Aspectul penisului la 3 luni după uretroplastie în manieră Snodgrass pentru hipospadias coronal



Figura 9. Aspectul penisului la 3 săptămâni după uretroplastie în manieră Tiersch-Duplay și Snodgrass la un băiat de 11 ani cu hipospadias proximal și 3 uretroplastii eșuate în antecedente

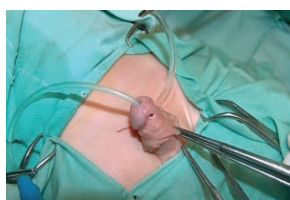


Figura 10. Fistulă uretrocutanată după cura hipospadiasului

## Discuții

Intervenția chirurgicală corectoare trebuie să atingă mai multe scopuri: ortoplastie (corecția curburii peniene acolo unde acest lucru se impune), uretroplastie (crearea unei neourețe de la nivelul meatului hipospad și până la extremitatea glandului) și glanuloplastie (realizarea unui gland de aspect cosmetic) [1]. Multitudinea de tehnici chirurgicale descrise până în prezent sugerează faptul că operația perfectă încă nu a fost inventată.

Există în prezent un curent de opinie la care aderăm și care subliniază nevoia identificării unor principii operatorii aplicabile mării majorității a cazurilor și care să permită realizarea intervențiilor cu rezultate optime. Acestea simplifică procesul de luare a deciziilor și permit rapid acumularea de experiență de către urologii pediatri:

- atingerea tuturor obiectivelor terapeutice în măsura posibilului cu ocazia unei singure intervenții chirurgicale. În experiența proprie am reușit finalizarea tuturor intervențiilor în această manieră. Cazurile foarte severe, cu multiple intervenții în antecedente sau cu anomalii asociate (de tipul criptorhidiei) pot necesita intervenții seriate.

- utilizarea ori de câte ori este posibil a plăcii uretrale pentru uretroplastie. Lambourile vascularizate tegumentare sau grefele de mucoasă bucală sau vezicală trebuie să formeze neouretra împreună cu placa uretrală, nu de unele singure prin tubularizare. Se obține astfel o neouretră bine ancorată și scade riscul de fistulă sau de strictură uretrală postoperatorie. În caz de curbura peniană severă ortoplastia prin plicatura dorsală a albugineei ar antrena o scurtare inacceptabilă a penisului; în acest caz se impune sacrificarea plăcii uretrale și uretroplastie prin tubularizarea țesuturilor sus-menționate [2].

Am reușit să abordăm terapeutic toate cazurile de hipospadias proximal prin tehnicile Tiersch-Duplay și Duckett. Am fost nevoiți să tubularizăm lamboul pediculat de tegument prepuțial doar la cazurile la care țesutul fibros cicatricial situat pe fața ventrală a penisului nu se preta la plastic și a trebuit excizat.

- În caz de lățime insuficientă pentru tubularizare placa uretrală poate fi incizată pe linia mediană pentru o sutură fără tensiune în maniera Snodgrass [3]. Principalul risc pe termen lung după o astfel de abordare este stenoza neoureței sau de meat uretral extern [4]. Am abordat 5 cazuri de hipospadias distal prin această tehnică; singura complicație survenită a fost stenoza meatului uretral extern la un caz, rezolvată prin calibrare uretrală cu bujii în ambulator într-o singură ședință. Ușurința tehnică și rezultatele bune ne-au încurajat să o aplicăm ca și



completare la uretrotomia Tiersch-Duplay pe segmentul distal al neouretrii, acolo unde disecția arilor glandului în vederea glanuloplastiei obligă la decuparea unei plăci uretrale mai înguste.

– Înterpunerea unui lambou vascularizat de dartos între neouretră și planul tegumentar scade riscul de fistulă uretro-cutanată postoperatorie. În acest scop se poate utiliza dartosul prepușal (pentru hipospadiasul distal) sau cel scrotal (pentru varianta proximală). Lamboul vascularizat trebuie să aibă o lungime suficientă pentru a nu cauza ulterior devieri ale penisului în erecție. Prepararea sa excesivă duce însă la afectarea vascularizației; în acest context tehnicile microchirurgicale de disecție permit obținerea unor rezultate foarte bune [5-7].

– Cateterul uretral trebuie utilizat doar în scop de tutore pentru neouretră și va fi ascuns în pansament. Drenajul urinei de la nivelul vezicii urinare trebuie făcut printr-un cateter vezical suprapubian. Se evită astfel în perioada postoperatorie manipularea cateterului uretral de către pacient sau personalul medical cu dureri și erecții consecutive. Acest tip de abordare ne-a permis evitarea acestor incidente neplăcute care ar fi necesitat administrare de ketoconazol cu monitorizarea funcției hepatice [8] sau de nitrat de amid [9].

– Plaga operatorie sau penisul se manipulează cât mai puțin în primele 7 zile postoperator. În acest scop sunt utile unguentele cu antibiotic sau pansamentele speciale cu spumă ce se solidifică și încastrează penisul și cateterul uretral pentru 5-7 zile.

– Prepușul cu aspect inestetic nu se excizează la momentul uretrotomiei. Se programează în schimb o intervenție chirurgicală cu scop de cosmetizare a penisului la distanță de momentul intervenției inițiale (preferabil la câțiva ani de zile sau după finalizarea creșterii peniene de la pubertate), atunci când penisul capătă dimensiunile finale și neouretra este patentă. Circumcizia simultană cu uretrotomia creează riscul major de lipsă de țesut disponibil pentru a corecta o eventuală complicație postoperatorie de tipul fistulei uretro-cutanate sau dehiscentei complete a suturilor.

Calitatea țesuturilor peniene influențează decisiv rezultatul uretrotomiei. Un penis cicatriceal obligă la adaptarea tehnicii (tubularizarea lamboului prepușal cu risc crescut de fistulă sau greaf de mucoasă bucală cu risc de strictură uretrală) în condițiile unor țesuturi de vecinătate slab vascularizate sau a absenței prepușului. Rata globală a complicațiilor constatată în cadrul lotului

luat în studiu a fost de 36% și se încadrează între procentele citate în literatură.

## Concluzii

Cura chirurgicală a hipospadiasului rămâne încă o intervenție ce comportă un risc semnificativ de complicații. Identificarea unui număr restrâns de tehnici prin care să fie abordată majoritatea cazurilor permite ameliorarea rezultatelor prin depășirea mai rapidă a pantei curbei de învățare. Uretrotomiile în manieră Tiersch-Duplay, Duckett și respectiv Snodgrass ne-au permis abordarea tuturor cazurilor de hipospadias proximal și distal în serviciul nostru, atât a celor "de novo" cât și a celor multiplu recidivate.

## Referințe

1. Coman I, Stanca DV: *Urologie pediatrică. Cazuri clinice comentate*. Iuliu Hațieganu Medical University Publishing, Cluj-Napoca, 2008.
2. Snodgrass WT, Bush N, Cost N. *Algorithm for comprehensive approach to hypospadias reoperation using 3 techniques*. J Urol 2009;182(6):2885-91.
3. Snodgrass WT. *Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias*. J Urol 1994;151:464-465.
4. Sarhan O, Saad M, Helmy T, Hafez A. *Effect of suturing technique and urethral plate characteristics on complication rate following hypospadias repair: a prospective randomized study*. J Urol 2009;182(2):682-6.
5. Coman I, Ciuce C, Lucan M, Georgescu D, Mugea T, Moraru E, Mircioiu D. *Uretrotomia microchirurgicală în hipospadias*. *Timișoara Medicală* 1995;3-4,XL:72-77.
6. Ciuce C, Coman I. *Reconstrucția penisului*, în Lucan M, *Tratat internațional de tehnici chirurgicale în urologie*, ed. Clusium, Cluj-Napoca, 1996, pp652-660.
7. Ciuce C. *Microchirurgia peniană*. În Coman I, Ciuce C. *Microchirurgia în urologie – aplicații clinice*. Ed. Grinta, Cluj-Napoca, 2002;54-93.
8. Stock JA, Kaplan GW. *Ketoconazole for prevention of postoperative penile erection*. Urology 1995;45(2):308-9.
9. Horton CE Jr, Horton CE. *Complications of hypospadias surgery*. Clin Plast Surg 1988;15(3):371-9.



## HEMOFILIA ȘI BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ

---

Solun Boris

*Departamentul de Medicină Internă D, Spitalul Hasharon Centrul Medical Rabin, Petah Tikva, afiliat la Facultatea de Medicină Sackler, Universitatea Tel-Aviv, Israel*

**Adresa pentru corespondență:**

Solun B., MD

Hasharon Hospital

7 Keren Kayemet St., Petah Tikva, Israel

Phone: 972-3- 9372372, Fax: 972-3-9372673

E-mail: bsolun@googlemail.com

Primit: 26.04.2012

Acceptat: 20.05 .2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 99-106

### Rezumat

Hemofilia a fost cunoscută ca o boală amenințătoare de viață din cele mai vechi timpuri, dar numai în secolul al XX-lea au fost făcute descoperiri esențiale în modalitățile de tratament ale bolii. Cu toate acestea, opțiunile curente de tratament au complicații grave cum ar fi evenimentele cardiovasculare ischemice, în special la pacienții cu o incidență mare a dezvoltării inhibitorilor și perfuzii intravenoase frecvente cu factorii lipsă. Deși evenimentele cardiovasculare ischemice sunt o complicație mai puțin frecventă în tratamentul pacienților hemofilici, terapia genică este de viitor în managementul hemofiliei. Deoarece acest obiectiv poate dura mulți ani pentru a-l atinge, îmbunătățirea calității produselor actuale este mult mai ușor de realizat imediat, cu scopul de a reduce dezvoltarea de inhibitori și a frecvenței tratamentului.

**Cuvinte cheie:** sângerare, boli cardiovasculare, coagulare, terapia genică, hemofilie, inhibitori, tromboză

### Introducere

Cea mai veche referire la hemofilie apare în Talmud, care este textul sfânt al evreilor și care descrie scutirea celui de al treilea fiu al unei femei de a fi circumcis dacă

frații lui mai mari au murit prin hemoragie după procedură. În secolul al X-lea medicul arab Albucasis descrie bărbații dintr-un sat oarecare, care au sângerat până la moarte în urma unor leziuni minore [1,2]. După acest moment, primele descrieri ale bolii care probabil se referă la hemofilie au apărut în secolul al XVIII-lea. În 1803, un medic din Philadelphia, Dr. John Conrad Otto, a remarcat că deși numai bărbații erau afectați, boala era ereditară și transmisă de către femei neafectate. Aceste constatări au început să contureze un sindrom clinic, cu o literatură de investigare extinsă în secolul al XIX-lea. O serie de denumiri lungi au fost utilizate în întreaga literatură de specialitate precum: boală hemoragică, idiosyncrasia haemorrhagica, diateză hemoragică ereditară și altele, până la termenul de "hemofilie" apărut în titlul tratatului lui Hopff de la Universitatea din Zurich în 1828 [3]. În 1952, Aggeler, Schulman și Smith din America, precum și Biggs și Macfarlane de la Oxford au descris concomitent o condiție clinică și genetică similară cu hemofilia, însă această condiție descrisă se datora defectului unei alte componente a coagulării nedescrise încă, cunoscută acum ca și factorul IX [4,5].

Hemofilia A (HA), este considerată forma clasică de hemofilie și este cauzată de un deficit funcțional de factor de coagulare VIII plasmatic (FVIII). Hemofilia B

(HB) este numită „boala Christmas” și rezultă dintr-un deficit congenital de factor IX (FIX). Acest deficit este o consecință a unei generări insuficiente de trombină, prin complexe FIXa și FVIIIa prin calea intrinsecă a cascadei coagulării și se manifestă ca sângerări prelungite după traumatisme sau leziuni relativ minore, extracții dentare, intervenții chirurgicale, precum și sângerare tardivă și recurentă înainte de vindecarea completă a plăgii [6]. Speranța generală de viață și calitatea vieții persoanelor cu hemofilie au crescut în mod dramatic din anii 1970. Datorită acestor îmbunătățiri, un număr tot mai mare de pacienți vârstnici cu hemofilie se confruntă cu multe provocări care nu sunt legate doar de hemofilie în sine, dar de asemenea cu toate comorbiditățile vârstei care sunt comune în populația generală de sex masculin, cum sunt bolile cardiovasculare și cancerul [7]. Deși infarctul miocardic și alte ocluzii arteriale sunt rare la pacienții cu hemofilie, prevalența bolilor cardiovasculare precum și incidența evenimentelor vasculare în rândul hemofilicilor vârstnici a crescut treptat. Mai mult, expunerea pacienților hemofilici la unii dintre factorii de risc cardiovascular (de exemplu hipertensiunea arterială, obezitatea, fumatul și diabetul zaharat) crează o nevoie de măsuri de prevenire [8,9]. Incidența evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu hemofilie este legată de tipul de produs utilizat pentru transfuzii și nivelul circulant al factorilor de coagulare. În plus, administrarea de perfuzii intravenoase multiple ale factorului lipsă este de asemenea asociată cu un risc crescut al acestor complicații [10].

### **Hemofilia protejează împotriva bolii cardiace ischemice (BCI)?**

În literatura modernă, există date contradictorii cu privire la efectele protective ale hemofiliei împotriva apariției BCI. Biere-Rafi și colab. au revizuit 15 studii longitudinale și cross-secționale de la mai mult de 19.000 de pacienți înrolați, pentru a evalua asocierea dintre hemofilie și evenimentele ischemice. Mortalitatea cardiovasculară datorată trombozei arteriale nu a fost semnificativ mai mică la pacienții cu hemofilie comparativ cu lotul de control, iar evenimentele coronariene nefatale au fost de asemenea rare la acești pacienți. Doar un studiu a arătat că hemofilia severă oferă o mai bună protecție la evenimente coronariene [11]. Într-un studiu realizat de Rosendaal și colab. [12], a fost observată o reducere cu 80% a ratei mortalității prin BCI la o populație cu hemofilie, la sfârșitul anilor 1980, confirmată de Triemstra și colab. în 1995 și de Plug și colab. în 2006 [13,14]. Mai mult, Srámek și colab. au raportat o scădere cu 36% a mortalității prin BCI la purtătorii de hemofilie [15].

Incidența exactă a BCI la pacienții cu hemofilie este necunoscută. În ultimele decenii, asocierea dintre hemofilie și BCI a crescut constant, iar astăzi este cauza principală de mortalitate la pacienții vârstnici, ceea ce face extrem de relevante problemele cardiace la această populație [16].

Kulkarni și colab. au analizat prevalența BCI specifică vârstei pe 3.422 bărbați americani cu hemofilie, folosind ratele de externare între 1993 și 1998. În acest studiu, s-a constatat că prevalența BCI a fost de numai 0,05% la pacienții sub 30 de ani, comparativ cu 15,2% la pacienții peste 60 de ani. Autorii au concluzionat că la pacienții cu hemofilie, BCI a fost independent asociată cu vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și hiperlipidemia, similar cu populația generală [17].

### **Hemofilia și infarctul miocardic**

Infarctul miocardic (IM) și alte ocluzii arteriale au fost raportate la pacienții cu hemofilie, dar apar numai rareori [18,19]. Girolami și colab. au evaluat toate evenimentele cardiovasculare raportate la pacienții cu hemofilie publicate până în anul 2005. IM a avut loc în timpul sau după administrarea de factor VIII concentrat la 22 din 36 de pacienți și mai frecvent după tratamentul cu concentrate de complex protrombinic. În plus, cele mai multe IM documentate au fost antero-laterale [20]. Deoarece majoritatea rapoartelor de caz publicate descriu pacienți cu forme severe de hemofilie, IM este de așteptat să apară mai ales la pacienții cu hemofilie moderată sau ușoară [21].

Un studiu de Mannucci și colab. a înrolat 290 de pacienți cu hemofilie, având vârsta medie de 49 de ani, 23 de pacienți prezentând un total de 28 de evenimente cardiovasculare. Deși 6% dintre pacienții cu hemofilie ușoară au suferit un IM la vârsta mediană de 59 de ani, IM nu a fost raportată la pacienții cu forme severe de hemofilie [16]. Rezultate similare au fost raportate de către Zwiers și colab., 6 din 51 de pacienți cu hemofilie prezentând opt evenimente cardiovasculare. Cinci dintre acești pacienți au avut un IM, care a corespuns unui risc anual absolut în acest grup de 0,22. Este important faptul că riscul anual în acest grup a fost similar cu cel din populația generală (0,1-0,4%) [22].

Într-un studiu transversal efectuat de Foley și colab., rezultatele autopsiei referitor la aspectul intra-luminal al arterei coronariene și factorii de risc ai BCI au fost comparate la 14 pacienți hemofilici și 42 de non-hemofilici-lot de control. Nu a fost găsită nicio diferență în scorul mediu al stenozei coronariene între pacienții hemofilici și non-hemofilici. Incidența factorilor de risc cardiovasculari, incluzând hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul zaharat și fumatul, precum

și frecvența simptomelor coronariene și vârsta medie la deces, au fost asemănătoare între cele două grupuri. Autorii au concluzionat că stenoza arterei coronariene, factorii de risc cardiovasculari și simptomele de angină nu au fost legate de severitatea hemofiliei [23]. Creșteri ale nivelului factorului VIII datorită tratamentului unui episod hemoragic acut nu numai că prezic tromboza venoasă, dar pot fi de asemenea cauza trombozei arteriale în aproximativ 5% din toate evenimentele [24]. Unul dintre primele rapoarte cu privire la asocierea dintre nivelurile ridicate ale FVIII și evenimentele cardiovasculare a fost publicat în 1962 [25]. De atunci, mai multe studii au confirmat această relație. În studiul Northwick Park Heart (NPHS), Meade și colab. au examinat 1.393 de bărbați cu vârste cuprinse între 40-64 de ani, gășind 178 de evenimente cardiovasculare pe parcursul unei urmăriri de 16,1 ani. Nivelurile ridicate de FVIII pot contribui la o creștere în probabilitatea de a dezvolta BCI datorită unui potențial trombogenic crescut [26]. Mai recent, aceleași asociații au fost confirmate în studiul Riscul de Ateroscleroză în Comunități (ARIC), care a recrutat 14.477 pacienți adulți cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani și care au avut o medie de urmărire de 5,2 ani [27]. Prin urmare, riscul de evenimente trombotice crește de 3 ori în cazul în care nivelul factorului VIII este mai mare de 100-150 UI/dl și crește de până la 6 ori atunci când concentrația este mai mare de 150 UI/dl. În plus, pacienții cu IM și un nivel plasmatic crescut de factor VIII au o rată de supraviețuire mai scurtă [28]. Diagnosticul de infarct miocardic acut la pacienții cu hemofilie nu ar trebui să amâne procedurile invazive de revascularizare. Deși intervențiile cardiace la pacienții cu tulburări de coagulare congenitale trebuie să fie considerate ca având un risc mare de hemoragie, aceasta nu este un motiv de a le refuza pacienților cu hemofilie și cu boală cardiacă ischemică [29]. Pentru a reduce la minimum riscul de sângerare, deficitul de factor de coagulare ar trebui să fie corectat înainte de procedură. Atunci când pacienții cu hemofilie sunt supuși intervenției coronariene percutane (PCI) cu implantare de stent, tratamentul anticoagulant poate fi menținut cu un inhibitor direct de trombină-bivalirudină și care poate fi folosit în siguranță cu rată scăzută de complicații hemoragice [30]. Orientările actuale recomandă utilizarea de stenturi din metal pur, deoarece este necesară o perioadă mai scurtă de tratament antiagregant plachetar pentru prevenirea trombozei acute după implantarea stentului decât în cazul celor filmate. Terapia duală antiplachetară cu aspirină și clopidogrel este importantă pentru pacienții cu hemofilie care suferă de angină pectorală instabilă sau infarct miocardic acut, cu doze comparabile cu cele

utilizate la pacienții fără hemofilie. Corecția factorilor lipsă este necesară odată cu începerea tratamentului [31]. Coppola și colab. au analizat rezultatele cazurilor publicate privind managementul bolii cardiace ischemice la pacienții cu hemofilie și au concluzionat că abordarea tratamentului ar trebui să fie similară cu cea utilizată la pacienții nonhemofiliici [32].

### **Rolul inhibitorilor în tratamentul hemofiliei**

Aproximativ o treime din pacienții cu forme moderate sau severe de hemofilie dezvoltă anticorpi de neutralizare (inhibitori) împotriva factorului de coagulare transfuzat prin terapiile de înlocuire. Dezvoltarea de inhibitori este una dintre complicațiile cele mai grave și costisitoare în tratamentul hemofiliei, iar riscul dezvoltării inhibitorilor crește cu vârsta [33,34]. Darby și colab. au investigat dezvoltarea de inhibitori la pacienții cu hemofilie care au fost înregistrați în baza de date a Centrului pentru Hemofilie a Organizației Medicilor din Marea Britanie (UK Hemophilia Centre Doctors' Organization) în perioada 1977-1998. Ei au descoperit ca riscul cumulativ de dezvoltare a inhibitorilor a crescut constant de la 16% la vârsta de 5 ani, până la 36% la 75 de ani [35].

Managementul pacienților vârstnici hemofiliici cu inhibitori poate fi dificil, nu numai din cauza riscului crescut de sângerare, ci și din cauza riscului potențial crescut de evenimente trombotice asociate cu utilizarea factorilor transfuzați [36]. Tratamentul individual cu inhibitori ai factorului de coagulare proteic este complex și se referă la stoparea dezvoltării de inhibitori, cu scopul de a preveni interferența cu factorii de coagulare ai sângelui. Pentru acești pacienți există unele modalități de tratament incluzând 1) utilizarea de produse din sânge speciale, numite „agenți de ocolire”, care ocolesc factorii din cascada coagulării deja blocați de inhibitori și prin urmare ajută la coagularea sângelui și 2) administrarea terapiei de inducție a toleranței imunitare (ITI), care nu numai poate eradica inhibitorii, dar poate restabili farmacocinetica factorului VIII, controla sângerarea și îmbunătăți calitatea vieții [37,38].

De la introducerea de produse de ocolire, cum ar fi factorul VIIa recombinant (rFVIIa) și derivatului plasmatic inactivat viral de Complex Protrombinic Concentrat activat (aPCCs) în arsenalul terapeutic, siguranța tratamentelor pentru acești pacienți s-a îmbunătățit considerabil. Cu toate acestea, probleme pot încă apărea în utilizarea acestor modalități de tratament, incluzând efecte imprevizibile hemostatice, lipsa de teste de laborator pentru monitorizarea eficienței acestora și riscul de tromboză [39].

Factorul VIII de ocolire a activității inhibitorului (Factor VIII Inhibitor Bypass Activity-FEIBA) a fost folosit din 1985 pentru a controla sângerarea la pacienții hemofilici cu anticorpi inhibitori, iar un studiu prospectiv al Holme și colab. a demonstrat clar marea eficacitate a tratamentului cu FEIBA. Pe parcursul unei urmăriri de 7,5 ani, s-a constatat că FEIBA a fost complet eficace în 88% din cazurile hemoragice și parțial eficace în 10% din cazuri [40,41]. FEIBA conține cantități variabile de factori de coagulare precursori și activați, vitamina K-dependenți - FII (protrombina), FVII, FIX, și FX. În plus, conține și alte proteine ale complexului de protrombină care ar putea facilita de asemenea hemostaza la pacienții hemofilici cu inhibitori. Mecanismul exact de acțiune al FEIBA nu este înțeles în mod clar, deși ar putea fi legat de ocolirea simultană a inhibitorilor FVIII/FIX în căile comune, intrinsecă și extrinsecă de coagulare [42,43]. FEIBA controlează sângerarea prin stimularea și reducerea formării de trombină. În plus, mai multe studii in vitro și in vivo au arătat că FXa și protrombina joacă un rol esențial în activitatea hemostatică a FEIBA [44].

Un studiu de O'Connell și colab. a revăzut datele Sistemului de Raportare a Evenimentelor Adverse (Adverse Event Reporting System-AERS) a Administrației Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (US Food and Drug Administration-FDA) din 1999 până în 2004 pentru apariția unor evenimente tromboembolice după utilizarea factorului recombinant uman de coagulare VIIa. Dintr-un total de 185 de evenimente tromboembolice, au existat 34 de cazuri de infarct miocardic acut. Evenimentul tromboembolic a fost cauza probabilă a decesului în 72% din decesele raportate [45].

Infarctul miocardic este o consecință bine cunoscută a administrării concentratului de complex de protrombină activat, dar rămâne un efect advers mai puțin frecvent. Hough și colab. au raportat două cazuri de infarct miocardic acut la pacienți tineri după tratamentul APCC. Niciunul dintre pacienți nu a avut antecedente despre, sau factori care predispun la boli coronariene [46]. Gruen și colab. au folosit imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), pentru evaluarea leziunilor miocardice după tratamentul cu FEIBA, constatând focare mici de hemoragii corespunzând edemului miocardic [47].

În timp ce scopul terapiei de ocolire este controlul sângerării la pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori, terapia ITI este singura opțiune terapeutică îndreptată înspre eliminarea completă a inhibitorilor [48]. Au fost introduse în practica clinică diferite protocoale de tratament pentru ITI, cum ar fi protocolul de la Bonn/

Frankfurt (tratament pe termen lung cu doze mari de FVIII), protocolul Van Creveld (tratament pe termen lung cu doze mici de FVIII) și protocolul Malmö (un tratament combinat de imunosupresoare sau gamma globuline intravenoase cu doze mari de FVIII) [49]. Ratele de succes ale ITI publicate de centrele cu experiență sunt în intervalul de 63-91% și depind de protocolul utilizat [50]. Rezultate promițătoare au fost obținute prin utilizarea factorului von Willebrand (VWF) conținând concentrat de factor VIII și administrarea de rituximab-anticorpi anti-CD20; cu toate acestea nu au fost stabilite ghidurile optime pentru combinația ITI/imunosupresie [51]. Imunomodularea cu rituximab duce la o interacțiune cu celulele B/celulele T și la blocarea și epuizarea temporară de celule B, care determină în cele din urmă dispariția inhibitorilor și recuperarea nivelurilor factorilor lipsă [52]. Recent, au fost publicate cazuri de folosire cu succes a rituximabului la pacienții cu hemofilie severă și titru înalt de inhibitori, ca parte a regimului de salvare a toleranței imune [53,54]. Collins și colab. au analizat datele din studiul național de supraveghere al Centrului de Îngrijire Comprehensivă a Hemofiliei în Marea Britanie (Comprehensive Care Hemophilia Center in the UK) pentru pacienții cu forme severe de hemofilie A, care au fost rezistenți la terapia ITI standard și au concluzionat că rituximabul este potențial util în tratamentul la acest grup de pacienți [55].

Până în prezent nu există date din studii clinice bine controlate care să susțină eficacitatea acestor modalități de tratament, iar datele observaționale raportate necesită o confirmare a capacității rituximabului de a eradica inhibitorii [56].

După cunoștințele noastre, în prezent nu există date în literatura de specialitate privind posibilele efecte adverse cardiovasculare ale rituximabului la pacienții cu forme severe de hemofilie și inhibitori. Cu toate acestea, Kanamori și colab. au raportat 3 cazuri de pacienți cu limfom non-Hodgkin, la care funcția cardiacă s-a deteriorat după tratamentul cu rituximab [57]. În studiul clinic al Vollenhoven și colab., 23 din 2.578 de pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați cu rituximab au dezvoltat IM (0,9%). În plus, rituximabul poate agrava problemele cardiovasculare la pacienții care le aveau deja [58]. Într-un studiu dublu-orb evenimentele cardiovasculare grave au avut loc la 1,7% dintre pacienții tratați cu rituximab, comparativ cu 1,3% în grupul placebo [59].

### **Hemofilia și terapia genică**

Scopul de bază al terapiei genice în hemofilie este înlocuirea genei defecte cu o versiune de tip sălbatic, cu

scopul de a produce și de a menține pe termen lung nivelurile terapeutice de FVIII sau FIX pentru a atenua simptomele bolii. Deoarece hemofilia A și B sunt tulburări monogenice și chiar și o creștere ușoară a nivelului factorului de coagulare poate duce la o îmbunătățire semnificativă terapeutic, ele reprezintă obiective ideale pentru terapia genică [60]. Avantajul semnificativ al terapiei genice asupra terapiei de înlocuire a factorilor lipsă este absența efectelor secundare asociate cardiovasculare, cum este infarctul miocardic acut. Există două moduri prin care terapia genică poate fi efectuată: 1) prin utilizarea de vectori virali, cum ar fi vectorii lentivirali (LVV), adeno-asociați (AAV), sau retrovirali, și 2) prin transfer utilizând vectori de livrare de gene non-virali (NVV) [61,62]. O varietate de tipuri de celule, incluzând de ficat, mușchi, sistem nervos, celule endoteliale și hematopoietice au fost vizate pentru terapia genică în hemofilie. Datele din mai multe studii clinice sugerează faptul că terapia de substituție genică ar putea fi o abordare promițătoare pe termen lung, susținând expresia factorului lipsă respectiv la niveluri terapeutice [63].

Mai mult de două treimi din pacienții hemofilici din lume se confruntă în prezent cu provocarea de a primi un tratament adecvat din cauza costurilor ridicate și a ofertei limitate de medicamente necesare. În acest context, terapia genică rămâne o abordare alternativă pentru răspunsul terapeutic prelungit în continuarea unei proceduri terapeutice [64].

Tehnologiile de terapie genică se îmbunătățesc rapid, odată cu dezvoltarea de noi vectori, cu mai puține complicații și fără a afecta eficacitatea. În timp ce rămân multe incertitudini în acest domeniu, continua îmbunătățire tehnologică va duce în final la realizări impresionante, cu perspective promițătoare pentru pacienții cu hemofilie și alte tulburări genetice [64]. Pe termen lung nivelurile terapeutice de factori care lipsesc ar putea fi exprimate după vectorii hepatici lentivirali de livrare de gene (in vivo) și transducția ex-vivo de celule stem hematopoietice. Deși tendința actuală în terapia genică în hemofilie este utilizarea de AAVs, un mod alternativ de a evita problemele de imunogenicitate este utilizarea de vectori non-virali. S-a demonstrat că transferul non-viral duce la susținerea expresiei factorilor de coagulare cu o siguranță crescută și corectarea stabilă a diatezei hemoragice la animale [65,66].

Datele publicate recent de un studiu mic al Nathwani și colab. pe 6 pacienți cu forme severe de hemofilie B, a arătat că vectorii virali asociați adenovirusului au fost utilizați cu succes pentru expresia FIX. Chiar și o singură injecție a permis pacienților să producă o cantitate de factor IX de 2 până la 11% din

nivelurile normale, suficientă ca patru din cei șase pacienți să poată opri tratamentul de substituție obișnuit. Toți cei șase pacienți au evoluat cu niveluri serice crescute ale FIX după tratament, pe toată perioada de urmărire pe parcursul a 16 luni. Autorii au folosit un vector fără terapie imunosupresoare și cu efecte secundare reduse [67].

Cu toate acestea, investigații clinice și de laborator suplimentare, cu un număr mai mare de pacienți și pe o perioadă de urmărire mai lungă, vor fi necesare înainte ca modelele experimentale să poată fi introduse în practica de zi cu zi, pentru obținerea succesului și rezultatelor dorite [68].

## Concluzie

Pe parcursul secolului XX, hemofilia a evoluat de la o boală amenințătoare de viață, invalidantă, la una cu un prognostic excelent, în care mulți pacienți pot duce o viață normală, productivă. Coagularea joacă un rol important în bolile cardiovasculare ischemice. Evenimentele cardiovasculare ischemice sunt bine cunoscute la pacienții hemofilici, dar reprezintă complicații mai puțin frecvente în timpul tratamentului pacienților, în special cu inhibitori. Deși au avut loc achiziții spectaculoase în tratamentul hemofiliei, terapiile disponibile în prezent au dezavantaje semnificative. Printre acestea se numără incidența relativ ridicată a dezvoltării inhibitorilor, necesitatea perfuziilor intravenoase frecvente pentru a preveni complicațiile hemoragice, precum și costul ridicat al tratamentului. Un obiectiv de viitor al tratamentului hemofiliei este în primul și în primul rând vindecarea acestei boli genetice cu ajutorul terapiei genice. Întrucât acest obiectiv se pare că este la mulți ani distanță, îmbunătățirile în produsele de factori actuale sunt obiective realizabile imediat, cu scopul de a reduce incidența dezvoltării inhibitorilor și a frecvenței tratamentului. În cele din urmă, îmbunătățirea tratamentului complicațiilor hemoragice, în special la pacienții cu inhibitori și evoluția în continuare a noilor terapii adjuvante sunt de asemenea obiective importante în viitorul apropiat.

## Referințe

1. Rosner F. *Haemophilia in the Talmud and rabbinic writings*. Ann Intern Med 1969;70(4):833-7.
2. Katzenelson JL. *Hemophilia; with special reference to the Talmud*. Heb Med J 1958;1:165-78.
3. Ingram G.I.C. *The history of haemophilia*. J Clin Path 1976;29:469-79.



4. Aggeler P.M, White S.G, Glendening M.B, Page E.W, Leake T.B, Bates G. *Plasma thromboplastin component (PCT) deficiency: a new disease resembling hemophilia*. Proc Soc Exp Biol. (N.Y) 1952;79:692.
5. Biggs R, Douglas A.S, Macfarlane R.G. *Christmas disease*. Brit Med J 1953;1:221.
6. Hoyer LW. *Haemophilia A*. N Engl J Med 1994;330(1):38-47.
7. Franchini M, Mannucci P.M. *Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia*. Br J Haematol 2010;148(4):522-33.
8. Lim MY, Pruthi R.K. *Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients*. Blood Coagul Fibrinolysis 2011;22(5):402-6.
9. Konkle BA. *Clinical challenges within the aging hemophilia population*. Thromb Res 2011;127,(1):10-3.
10. Powell JS. *Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise*. Ther Clin Risk Manag 2009;5(2):391-402.
11. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. *The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review*. Neth J Med 2010;68(5):207-14.
12. Rosendaal FR, Vrekeamp I, Smit C, et al. *Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86*. Br J Haematol 1989;71:71-6.
13. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E. *Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986*. Ann Intern Med 1995;123:823-7.
14. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. *Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study*. J Thromb Haemost 2006;4:510-16.
15. Sramek A, Kriek M, Rosendaal FR. *Decreased mortality of ischemic heart disease among carriers of haemophilia*. Lancet 2003;362(9381):351-4.
16. Mannucci P.M, Mauser-Bunschoten E.P. *Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue*. Haemophilia 2010;16,(3):58-66.
17. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL. *Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia*. Am J Hematol 2005;79(1):36-42.
18. Franchini M. *Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders*. Thromb Haemost 2004;92(2):298-304.
19. Girolami A, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. *Associated prothrombotic conditions are probably responsible for the occurrence of thrombosis in almost all patients with congenital FVII deficiency. Critical review of the literature*. J Thromb Thrombolysis 2010;30(2):172-8.
20. Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, Zanon E, Girolami B. *Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in haemophilia B: a critical evaluation of reported cases*. J Thromb Thrombolysis 2005;20:43-6.
21. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. *Cardiovascular disease in patients with hemophilia*. J Thromb Haemost 2009;7(2):247-54.
22. Zwiers M, Lijfering WM, Meijer K, Lefrandt JD, Smit AJ, van der Meer J. *Hemophilia A and cardiovascular events: a case serie*. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009;7,(2): Abstract PP-WE-554.
23. Foley CJ, Nichols L, Jeong K, Moore CG, Ragni MV. *Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia*. J Thromb Haemost 2010;8(1):208-11.
24. Małeckı R, Adamiec R. *Factor VIII and the risk of arterial thrombosis*. Postępy Hig Med Dosw (Online). 2006;60:602-8.
25. Egeberg O. *Clotting factor levels in patients with coronary atherosclerosis*. Scand J Clin Lab Invest 1962;14:253-8.
26. Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ. *Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease*. Br J Haematol 1994;88(3):601-7.
27. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. *Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Circulation 1997;96:1102-8.
28. Hernández-Jerónimo J, Pérez-Campos E, Matadamas C, Majluf-Cruz A. *A new thrombophilia risk factor: the increase of plasma factor VIII*. Rev Invest Clin 2003;55(4):448-57.
29. Krakow EF, Ganchev R, Anderson JAM. *Cardiac Surgery and Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Hemophilia B: an Overview of Published Reported Cases*. Journal of Coagulation Disorders 2009;1(1):65-74.
30. Arora UK, Dhir M, Cintron G, Strom JA. *Successful multi-vessel percutaneous coronary intervention with bivalirudin in a patient with severe hemophilia A: a case report and review of literature*. J Invasive Cardiol 2004;16(6):330-2.
31. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. *Treatment of ischemic heart disease in hemophilia patients: an institutional guideline*. Haemophilia 2009;15(4):952-8.

32. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. *The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia*. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
33. Carcao M, Lambert T. *Prophylaxis in haemophilia with inhibitors: update from international experience*. *Haemophilia*. 2010;16,(2):16-23.
34. Ullman M, Hoots WK. *Assessing the costs for clinical care of patients with high responding factor VIII and IX inhibitors*. *Haemophilia* 2006;12,(6):74-80.
35. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, et al. *The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99*. *J Thromb Haemost* 2004;2(7):1047-54.
36. Philipp CS. *The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:191-6.
37. Tjønnfjord GE, Holme PA. *Factor eight inhibitor bypass activity (FEIBA) in the management of bleeds in hemophilia patients with high-titer inhibitors*. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(4):527-31.
38. Kruse-Jarres R, Barnett B, Leissing C. *Immune tolerance induction for the eradication of inhibitors in patients with hemophilia. A*. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(12):1885-96.
39. Kulkarni R, Aledort L M, Berntorp E, et al. *Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors*. *Am J Hematol* 2001;67(4):240-6.
40. Holme PA, Glomstein A, Grønhaug S, Tjønnfjord GE. *Home treatment with bypassing products in inhibitor patients: a 7.5-year experience*. *Haemophilia* 2009;15(3):727-32.
41. Aledort L.M. *Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity*. *J Thromb Haemost* 2004;2(10):1700-8.
42. Luu H, Ewenstein B. *FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application*. *Haemophilia*. 2004;10(2):10-6.
43. Varadi K, Negrier C, Berntorp E. et al. *Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay*. *J Thromb Haemost* 2003;1(11):2374-80.
44. Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, Schwarz HP. *FEIBA: mode of action*. *Haemophilia*. 2004;10(2):3-9.
45. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. *Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa*. *JAMA* 2006;295(3):293-8.
46. Hough RE, Hampton KK, Preston FE, Channer KS, West J, Makris M. *Recombinant VIIa concentrate in the management of bleeding following prothrombin complex concentrate-related myocardial infarction in patients with haemophilia and inhibitors*. *Br J Haematol* 2000;111(3):974-9.
47. Gruen DR, Winchester PH, Brill PW, Ramirez E. *Magnetic resonance imaging of myocardial infarction during prothrombin complex concentrate therapy of haemophilia A*. *Pediatr Radiol* 1997;27(3):271-2.
48. Lin PC, Liao YM, Tsai SP, Chang TT. *Immune tolerance induction therapy for patients with hemophilia A and FVIII inhibitors particularly using low-dose regimens*. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(6):1029-33.
49. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. *Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches*. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.
50. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. *International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations*. *Haemophilia* 2007;13(1):1-22.
51. Astermark J. *Immune tolerance induction in patients with hemophilia A*. *Thromb Res* 2011;127(1):6-9.
52. Collins PW. *Novel therapies for immune tolerance in haemophilia A*. *Haemophilia* 2006;12(6):94-100.
53. Streif W, Escuriola Ettingshausen C, et al. *Inhibitor treatment by rituximab in congenital haemophilia A - Two case reports*. *Hamostaseologie* 2009;29(2):151-4.
54. Aleem A, Saidu A, Abdulkarim H, et.al. *Rituximab as a single agent in the management of adult patients with haemophilia A and inhibitors: marked reduction in inhibitor level and clinical improvement in bleeding but failure to eradicate the inhibitor*. *Haemophilia* 2009;15(1):210-6.
55. Collins PW, Mathias M, Hanley J, et.al. *Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort*. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):787-94.
56. Carcao M, St Louis J, Poon MC, et.al. *Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience*. *Haemophilia* 2006;12(1):7-18.
57. Kanamori H, Tsutsumi Y, Mori A, et.al. *Delayed reduction in left ventricular function following treatment of non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy and rituximab, unrelated to acute infusion reaction*. *Cardiology* 2006;105(3):184-7.
58. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et.al. *Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials*. *J Rheumatol* 2010;37(3):558-67.

59. FDA/CEDR resources page. Food and Drug Administration Website [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf).
60. Montgomery RR, Shi Q. *Alternative strategies for gene therapy of hemophilia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:197-202.
61. Liras A. *Induced human pluripotent stem cells and advanced therapies: future perspectives for the treatment of haemophilia?* Thromb Res 2011;128(1):8-13.
62. Petrus I, Chuah M, Van den Driessche T. *Gene therapy strategies for hemophilia: benefits versus risks*. J Gene Med 2010;12(10):797-809.
63. High KA. *Gene therapy for haemophilia: a long and winding road*. J Thromb Haemost 2011;9(1):2-11.
64. Nathwani AC, McIntosh J, Davidoff AM. *An update on gene therapy for hemophilia*. Curr Hematol Rep 2005;4(4):287-93.
65. Mátrai J, Chuah MK, Van den Driessche T. *Preclinical and clinical progress in hemophilia gene therapy*. Curr Opin Hematol 2010;17(5):387-92.
66. Liras A, Olmedillas S. *Gene therapy for haemophilia... yes, but...with non-viral vectors?* Haemophilia 2009;15(3):811-6.
67. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S. et al. *Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B*. N Engl J Med 2011;365(25):2357-65.
68. High KA. *Update on progress and hurdles in novel genetic therapies for hemophilia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:466-72.

*Traducere: Bumbuluț Călin*

## LIMFOM SPLENIC PRIMAR DIFUZ CU CELULĂ MARE B

---

Diaconu Camelia, Bartoș Daniela

UMF Carol Davila, Clinica Medicală, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, București

**Adresa pentru corespondență:**

dr. Camelia Diaconu

Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Clinica Medicală, Calea Floreasca nr 8, București

Telefon 40 0726 377 300

e-mail: camiluciemi@yahoo.com

Primit: 19.04.2012

Acceptat: 10.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 107-109

### Rezumat

O pacientă în vârstă de 61 ani s-a prezentat pentru fatigabilitate, scădere ponderală, inapetență, febră și frisoane cu durata de o lună de zile. Examenul obiectiv a relevat febră 38,9°C, paloare tegumentară, absența limfadenopatiilor, splenomegalie gigantă. Datele de laborator au indicat anemie (hemoglobina 7,6 g/dL), leucocitoză 12.400/μL, trombocite 232.000/μL. Ecografia abdominală a decelat splenomegalie importantă, cu multiple imagini rotund-ovalare, neomogene, predominant hipercogene, la nivelul splinei. Tomografia abdominală a confirmat splina gigantă tumorală de 250x165x120 mm, ocupată în mare parte de două leziuni globuloase, hipodense spontan, hipocaptante neomogen, cu arii necaptante (necroză). S-a practicat splenectomia diagnostică. Examenul histologic coroborat cu teste imunohistochimice au indicat un aspect compatibil cu un limfom malign difuz cu celulă mare B.

**Cuvinte-cheie:** splină, febră, limfom

### Introducere

Limfoamele non-Hodgkiniene reprezintă un grup heterogen de boli limfoproliferative, în legătură cu

procesul de maturare din nodulii limfatici. De aceea, manifestările clinice debutează de obicei la nivelul nodulilor limfatici. În aproximativ 40% din cazuri modalitatea de debut poate fi extranodală, manifestările clinice fiind în legătură cu organele și țesuturile afectate inițial, ceea ce face ca uneori diagnosticul să fie dificil [1,2].

Prezentăm un caz de limfom splenic primar difuz cu celulă mare B. Datorită rarității acestei localizări primare la nivelul splinei considerăm că este interesant de raportat.

### Prezentarea cazului

Pacienta în vârstă de 61 ani, fără antecedente personale patologice, s-a prezentat pentru fatigabilitate, scădere ponderală, inapetență, febră și frisoane cu durata de o lună de zile. Examenul obiectiv a relevat febră 38,9°C, paloare tegumentară, splenomegalie gigantă cu sensibilitate la palparea abdomenului în hipocondrul stâng, absența limfadenopatiilor. Datele de laborator la internare erau: hemoglobina 7,6 g/dL, hematocrit 33,4%, leucocite 12.400/μL (neutrofile 88%, limfocite 3%, monocite 8%, eozinofile 1%), trombocite 232.000/μL. Frotiul sanguin a arătat anizocitoză ușoară, normocromie, poikilocitoză, ovalocite, schizocite, fără

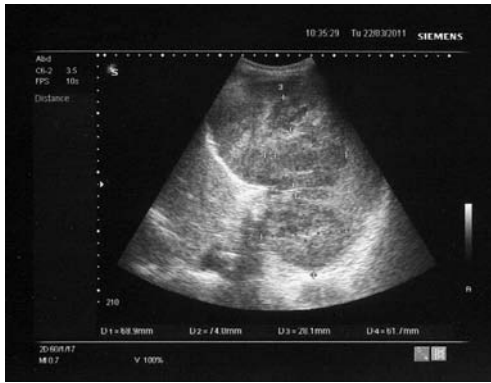


Figura 1. Ecografia abdominală relevă splenomegalie importantă cu multiple imagini rotunde, neomogene, predominant hipocogene, la nivelul splinei

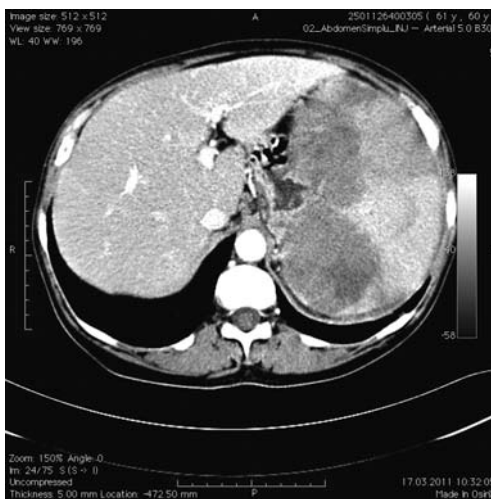


Figura 3. Tomografia computerizată abdominală indică o splină gigantică, ocupată în mare parte de două leziuni globuloase, hipodense spontan, neomogene, cu zone de necroză. Ficat cu dimensiuni crescute, fără dilatarea căilor biliare intrahepatice

limfocite atipice. Testele funcționale hepatice, ureea, electroliții serici, testele inflamatorii sanguine au fost în limite normale. Ecografia abdominală a decelat splenomegalie importantă, cu multiple imagini rotund-ovalare, neomogene, predominant hipocogene, la nivelul splinei (Figura 1).

Tomografia abdominală a confirmat splina gigantică tumorală de 250x165x120 mm, ocupată în mare parte de două leziuni globuloase, hipodense spontan, hipocaptante neomogen, cu arii necaptante (necroză); ficat discret mărit, fără dilatații de căi biliare intrahepatice; rare imagini limfoganglionare infracentimetriche celiomezenterice (Figura 2).

Tomografia toracică – date normale. Aspiratul de măduvă osoasă nu a relevat modificări sugestive de boală

malignă. S-a practicat splenectomia diagnostică, evoluția postoperatorie fiind favorabilă. Examenul macroscopic a arătat piesa de splenectomie de 235x150x120 mm, pe secțiune cu aspect tumoral multinodular, nodulii având margini neregulate și dimensiuni între 30-50 mm. Unii dintre noduli prezentau central zone întinse de necroză (Figura 3, pag. 38).

Microscopic, acești noduli au avut un aspect de proliferare tumorală limfoidă difuză cu celulă mare, cu nuclei rotunzi, hiperchromi, citoplasma redusă cantitativ. Testele imunohistochemice au indicat L26/CD20 pozitiv difuz în celule tumorale; CD3 și CD5 negative în celule tumorale, pozitive în limfocite mici reactive. Aspectul histopatologic și testele imunohistochemice sunt compatibile cu un limfom malign difuz cu celulă mare B.

## Discuții

În diagnosticul diferențial clinic, au intrat în primul rând abcesele splenice, tumorile metastatice, sarcoidoza. Splina este rareori locul de metastazare a neoplasmelor; pacienții cu leziuni splenice metastatice prezintă de obicei metastaze și cu altă localizare. Cele mai frecvente surse de metastazare splenică sunt carcinoamele mamare, pulmonare, colorectale, gastrice, ovariene și melanoamele. Neoplasmelor vasculare ale splinei reprezintă majoritatea neoplasmelor nonhematologice/nonlimfoide și se prezintă sub formă de leziuni multifocale. Infarctele splenice pot fi întâlnite în pancreatite sau hipertensiune portală, sau pot avea o sursă embolică. Tumorile primitive splenice sunt rare și pot fi împărțite în două categorii: nonlimfoide și limfoide. Cele mai frecvente tumori splenice nonlimfoide sunt tumorile vasculare; tumorile limfoide includ limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin și plasmocitomul.

Limfoamele maligne non-Hodgkin sunt proliferări celulare maligne monoclonale, având ca punct de plecare țesutul limfoid. Sunt afectate limfocitele B și T, manifestările clinice și evoluția fiind foarte variabile în funcție de forma anatomopatologică.

Limfoamele maligne splenice primare sunt rare, reprezentând doar 1% din totalul limfoamelor maligne non-Hodgkin [3,4,5]. În seriile de cazuri clinice publicate, incidența limfoamelor difuze cu celulă mare la pacienții cu limfom splenic primar variază între 22,4%-33,3% [3,4,5]. Limfoamele maligne splenice primare apar după vârsta de 30 ani (vârsta medie 40-50 ani), fiind mai frecvente la femei. Simptomele sunt nespecifice, constând în fatigabilitate, scădere ponderală, febră de cauză necunoscută. Uneori, durerea din



hipocondrul stâng domină tabloul clinic. Există un interval de 6-8 luni între apariția primelor semne și simptome clinice și stabilirea diagnosticului. Diagnosticul este confirmat după laparotomie cu examinarea histopatologică a splinei. Există și forme de limfom cu malignitate redusă. Limfoamele cu celulă mare B, care se prezintă ca o masă tumorală, au o evoluție clinică relativ favorabilă [6,7,8]; dacă tumora este limitată la nivelul splinei, prognosticul este mai bun [6,7,8].

În diagnosticul diferențial al pacienților care se prezintă cu febră sau alte simptome sistemice, asociate cu evidențe imagistice de leziuni splenice unice sau multiple, trebuie să intre și limfomul splenic cu celulă mare. Splenectomia constituie încă cea mai eficientă metodă de tratament [9,10,11]. Radioterapia locală intră în discuție la bolnavii la care splenectomia nu constituie o opțiune. Un studiu pe 104 pacienți cu limfom splenic primar non-Hodgkin a concluzionat că splenectomia precoce, împreună cu chimioterapia combinată, sunt modalitățile optime de tratament, având ratele cele mai mari de remisiune, o durată mai lungă a remisiunii și rate mai bune ale supraviețuirii în comparație cu splenectomia singură sau splenectomia asociată cu chimioterapie cu un singur agent [9].

**În concluzie**, limfoamele maligne splenice primare au simptome nespecifice, constând în fatigabilitate, scădere ponderală, febră de cauză necunoscută. Uneori, durerea din hipocondrul stâng domină tabloul clinic. Limfoamele cu celulă mare B, care se prezintă ca o masă tumorală, au o evoluție clinică relativ favorabilă. Splenectomia constituie încă cea mai eficientă metodă de tratament.

*Conflicte de interes: niciunul.*

*Contribuții: ambii autori au contribuit în mod egal la conceperea, redactarea și revizuirea manuscrisului.*

## Referințe

1. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. *Management of rare forms of lymphoma*. *Curr Opin Oncol*. 1998;10(5):377-84.
2. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. *Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas*. *Ann Oncol*. 1997;8(8):727-37.
3. Grosskreutz C, Troy K, Cuttner J. *Primary splenic lymphoma: report of 10 cases using the REAL classification*. *Cancer Invest* 2002;20:749-53.
4. Kraus MD, Fleming MD, Vonderheide RH. *The spleen as a diagnostic specimen: a review of 10 years' experience at two tertiary care institutions*. *Cancer* 2001;91:2001-9.
5. Mollejo M, Algara P, Mateo MS, et al. *Large B-cell lymphoma presenting in the spleen: identification of different clinicopathologic conditions*. *Am J Surg Pathol* 2003;27:895-902.
6. Ahmann DL, Kiely JM, Harrison EG Jr, Payne WS. *Malignant lymphoma of the spleen. A review of 49 cases in which the diagnosis was made at splenectomy*. *Cancer* 1966; 19:461-9.
7. Kehoe J, Straus DJ. *Primary lymphoma of the spleen. Clinical features and outcome after splenectomy*. *Cancer* 1988;62:1433-8.
8. Brox A, Shustik C. *Non-Hodgkin's lymphoma of the spleen*. *Leuk Lymphoma* 1993;11:165-171.
9. Musteata VG, Corcimaru IT, Iacovleva IA, et al. *Treatment options for low-grade non-Hodgkin's lymphomas*. *Clin Lab Haematol* 2004;26:397-401.
10. Morel P, Dupriez B, Gosselin B, et al. *Role of early splenectomy in malignant lymphomas with prominent involvement (lymphomas of the spleen). A study of 59 cases*. *Cancer* 1993;71:207-15.
11. Xiros N, Economopoulos T, Christodoulidis C, et al. *Splenectomy in patients with malignant non-Hodgkin's lymphoma*. *Eur J Haematol* 2000;64:145-50.



## EPECTELE ADVERSE COMPLEXE ALE ANTICONVULSIVANTELOR CLASICE: SINDROMUL FETAL INDUS DE HIDANTOINĂ

Gliția Mădălina<sup>1</sup>, Matusz Anca Alexandra<sup>2</sup>, Dumitrașcu Victor<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Județean de Urgență Nr. 1, Timișoara, <sup>2</sup>reprezentant EGPRN România, <sup>3</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, Departamentul de Biochimie și Farmacologie

### Adresa pentru corespondență:

Dr. Mădălina Gliția,

Ale. Zorilor Bl.13 Ap.10 Et.2, Tășnad, Satu-Mare, cod postal 445300

Telefon: 0400755909796

E-mail: lescau.madalina@yahoo.com

Primit: 11.03.2012

Acceptat: 10.05.2012

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 111-114

### Rezumat

Anticonvulsivantele clasice au multe deficiențe, precum: rata suboptimală de răspuns la tratament, numeroasele efecte adverse, interacțiunile medicamentoase și indicele terapeutic îngust.

În acest articol este prezentat cazul clinic al unui pacient de sex masculin în vârstă de 12 ani, cu un sindrom dismorfic complex indus prin expunerea cronică intrauterină la doze mari de fenitoină. S-a evidențiat microcefalie cu trigonocefalie, hipoplazia unghială și a falangei distale, multiple modificări scheletale și deficit mental; aceste anomalii sunt specifice pentru „sindromul fetal indus de hidantoină”.

Imaginile prezentate sunt sugestive pentru a releva acțiunea teratogenică a fenitoinii.

Discuțiile permit o evaluare pertinentă a datelor din literatura de specialitate privind farmacologia fenitoinii, proprietățile sale anticonvulsivante și mai ales consecințele la expunerea cronică in utero.

În corelație cu nenumăratele efecte secundare importante, acest studiu de caz evidențiază particularitățile farmacocinetice ale fenitoinii.

Lucrarea relevă importanța supravegherii corecte a femeilor gravide care iau medicamente anticonvulsivante, cu scopul de a evita efectul teratogen, adică producerea de malformații.

**Cuvinte cheie:** sindromul fetal indus de hidantoină, expunere maternă cronică, anticonvulsivante clasice

### Introducere

Pentru medicii practicieni există o mare provocare în tratamentul femeilor gravide și a celor care alăptează atunci când afecțiunile acestora necesită utilizarea unor medicamente. În acest sens, există medicamente ale căror efecte teratogene le poate face să se preteze pentru supunerea la studii pe termen lung pentru a urmări producerea de defecte congenitale. Aproximativ una din 200 de femei suferă de epilepsie, 95,7% dintre acestea primind terapie anticonvulsivantă, care invariabil este continuată și pe parcursul sarcinii și al alăptării [1,2,3].

Există dovezi care indică faptul că medicamentele anticonvulsivante sunt responsabile pentru producerea de malformații la copiii născuți din mame care suferă de

epilepsie, cu o incidență de 2-3 ori mai mare decât la restul populației [4,5].

Malformațiile produse de medicamentele anticonvulsivante, în special „sindromul fetal indus de hidantoină”, reprezintă efectul teratogen cel mai frecvent care se manifestă prin multiple malformații [6].

Numeroase studii sugerează că expunerea in utero la fenitoină poate produce malformații complexe, prin urmare este foarte important să se studieze și să fie recunoscute efectele teratogene ale acesteia asupra organismului uman în curs de dezvoltare [7,8].

### Prezentare de caz

Prezentăm un pacient de sex masculin de 12 de ani, cu un complex special de malformații, cunoscut sub numele de „sindromul fetal indus de hidantoină”.

Din istoricul familial: pacientul este singurul copil al familiei compuse dintr-un tată sănătos și o mamă epileptică. Sarcina mamei a fost lipsită de evenimente în primele patru luni, dar după aceea au apărut numeroase crize jacksoniene prelungite de tip grand mal. Prin urmare, prevenirea convulsiilor prelungite a reprezentat un aspect important și vital și a necesitat doze mari de fenitoină (500mg/zi), cu administrare pe o perioadă de timp îndelungată.

Din antecedentele personale patologice, rezultă că pacientul a fost născut la termen, cu greutate și lungime normale, iar sistemul osos s-a dezvoltat normal în timpul perioadei neonatale. Sindromul plurimalformativ a devenit evident la vârsta de 4 luni, atunci când au avut loc mai multe fracturi din cauza fragilității osoase excesive, el fiind alimentat la sân, iar mama sa necesitând continuarea tratamentului anticonvulsivant cu fenitoină, cu aceleași doze mari.

Examenul clinic obiectiv realizat la vârsta de 12 ani, a evidențiat:

Statura foarte scundă, cu proporțiile corpului infantil și probleme posturale, hipoplazia unghiilor și a falangelor distale (Fig. 1,2).

La nivelul feței se observă tulburarea marcată a dezvoltării craniofaciale cu trigonocefalie și microcefalie (malformații anatomice care sunt specifice pentru „sindromul fetal indus de hidantoină”) (Fig. 3).



Figura 1,2. Statura foarte scundă, cu proporțiile corpului infantil și probleme posturale, hipoplazia unghiilor și a falangelor distale



Figura 4. Microoftalmie, blefarită cronică, pierdere de gene și ectropion

Figura 3. Trigonocefalie și microcefalie

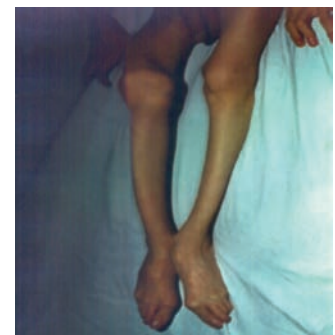


Figura 5. Cifoscolioză severă

Figura 6. Condromalacia bilaterală a patelui, cu deformări ale articulației genunchiului; piciorul stâng cu tibia vara



Figure 7, 8. Fragilitate osoasă severă, cu deformări osoase



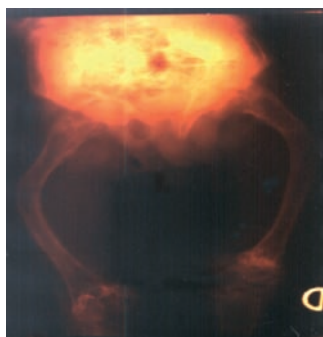


Figura 9. Distensie abdominală marcată și hepatosplenomegalie, cu ascensiunea diafragmului și compresiunea ambilor plămâni

La nivelul ochilor este evident că ochiul drept este complet afectat de microoftalmie, blefarită cronică, pierderea de gene și ectropion; ochiul stâng prezintă distrofie corneană fără afectarea vederii (Fig. 4).

La nivelul toracelui se observă o scurtare a trunchiului cu cifoscolioză severă, insuficiență respiratorie datorată afectării cutiei toracice (Fig. 5).

La nivelul membrelor inferioare se remarcă inegalitatea lungimii acestora, condromalacia bilaterală a pateleii, cu deformări ale articulației genunchiului; piciorul stâng prezintă tibia vara (Fig. 6).

Explorarea radiologică evidențiază fragilitate osoasă severă, care duce la deformări osoase progresive (Fig. 7,8); distensie abdominală marcată și hepatosplenomegalie, cu ascensiunea diafragmului și compresiunea ambilor plămâni, cu ventilație redusă, dar neînsoțite de ascită (Fig. 9).

Examenul neurologic a scos în evidență mai multe deficite neurologice și comportamentale care determină întârzierea dezvoltării motorii, disfuncție locomotorie persistentă și probleme de învățare.

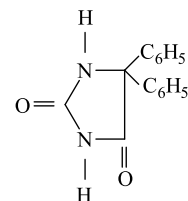
Datele de laborator au relevat niveluri scăzute serice de calciu și fosfor, dar cu niveluri crescute ale fosfatazei alcaline serice, în ciuda aportului adecvat de vitamina D.

Regimurile terapeutice care implică suplimentarea de calciu sau de fluor, de vitamina C sau de oxid de magneziu nu au demonstrat niciun beneficiu clar. Chiar și terapia pe bază de calcitonină este în prezent doar în curs de investigare.

Rezolvarea acestei probleme se face cel mai frecvent cu ajutorul unui regim agresiv ortopedic, care vizează punerea în atele a fracturilor și corecția deformărilor care au efecte psihologice negative asupra copilului. Reconstrucția chirurgicală poate fi utilă, mai ales atunci când sunt deformări grave sau în cazul în care acestea cauzează compresiune pulmonară.

## Discuții

Fenitoina (difenilhidantoina) este una dintre cele mai eficiente anticonvulsivante și este utilizată pe scară largă, având următoarea structură chimică:



Efectul principal anticonvulsivant al fenitoinii la concentrații terapeutice este legat de blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente, inhibând astfel descărcările repetitive neuronale [9].

S-a sugerat faptul că pacienții cu „sindrom indus de hidantoină”, posedă niveluri serice scăzute de 25-OH-D<sub>3</sub>. Fenitoina poate induce enzimele hepatice, citocromul P-450, sistemul de oxidaze mixte, producând degradarea accelerată de vitamina D și eliminarea sa în bilă sub formă de glucuronide inactive [10].

Aceste date pot explica fragilitatea osoasă și fracturile multiple care au avut loc în cazul nostru.

Datorită cineticii neliniare este prudent ca tratamentul cu fenitoină să fie inițiat cu doza inferioară și să crească treptat până la apariția reacțiilor clinice pentru evitarea toxicității. Dozele inițiale de întreținere se bazează pe vârstă și greutate (pentru adulți, inclusiv femeile gravide, 4 până la 7 mg/kg/zi) [11].

Studiile experimentale efectuate pe iepuri și șoareci au arătat că rata malformațiilor a fost dependentă de doză [12].

Neavând legătură cu proprietățile sale anticonvulsivante, fenitoina este un inductor al CYP hepatice-enzimele dependente de monooxigenază care în mod normal metabolizează acizi grași, prostaglandine, steroizi și xenobiotice, prin urmare expunerea precoce și pe termen lung la fenitoină determină așa-numitul defect silențios al sistemului de monooxigenaze hepatice [13].

În cazul studiat expresia clinică a acestor modificări biochimice a fost confirmată de prezența hepatosplenomegaliei.

S-a sugerat că expunerea cronică la difenilhidantoină ar prezenta un risc de maximum 10% pentru sindromul complet și un risc maxim de 30% pentru unele anomalii [14,15].

Sindromul hidantoinii a fost revizuit de către Hanson și colab. [16].

În conformitate cu aceste date am arătat că trigonocefalia, microcefalia, hipoplazia unghiilor, a falangelor distale și deficiența mentală sunt anomalii



specifice pentru „sindromul fetal indus de hidantoină”.

Deși rareori raportată în literatura de specialitate, acțiunea teratogenă a fenitoinii reprezintă o problemă gravă a practicii medicale. Mai multe anticonvulsivante noi au fost descoperite și aprobate, datorită nevoii de agenți mai eficienți și mai puțin toxici [17].

### Concluzii

„Sindromul fetal indus de hidantoină” reprezintă un aspect important al farmacologiei perinatale. Foarte puțini pacienți cu „sindromul fetal indus de hidantoină” ajung la vârsta adultă; o proporție considerabilă dintre pacienți decedează datorită complicațiilor cardio-respiratorii încă din perioada copilăriei.

Doza de fenitoină administrată femeilor gravide trebuie să fie lent ajustată în funcție de cerințele individuale ale pacientei și de răspunsul terapeutic.

Monitorizarea terapiei cu fenitoină este recomandată pentru a optimiza efectul terapeutic și pentru a minimiza șansele de toxicitate.

### Referințe

1. Janz D. *Antiepileptic drugs and pregnancy: altered utilization patterns and teratogenesis*. *Epilepsia* 1982;23(1):553-63.
2. Kelly TE, Edwards P, Rein M. *Teratogenicity of anticonvulsivant drugs. A prospective study*. *Am J Med Genet* 1984;19:435-43.
3. Nau H, Kuhn W, Egger HJ. *Anticonvulsivants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet* 2002;7:508-43.
4. Bossi L. *Fetal effects of anticonvulsivants*. In: Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, eds. *Antiepileptic drug therapy in pediatrics*. New York: Raven Press, 2003:37-63.
5. Kelly T. *Teratogenicity of anticonvulsivant drugs. Review of the literature*. *Am J Med Genet* 1984;19:413-34.
6. Smith DW. *Hydantoin effects on the fetus*. In: Hassel TM, ed. *Phenytoin-induced teratology and gingival pathology*. New York: Raven Press, 1990:35-40.
7. Hill RM, Stern L. *Drugs in pregnancy: effects on the fetus and newborn*. *Drugs* 2009;17:182-97.
8. Wells PG. *Physiological and environmental determinants of phenytoin teratogenicity: relation to glutathione homeostasis, and potentiation by acetaminophen*. In: MacLeod SM, Okey AB, Spielberg SP, eds. *Developmental pharmacology*. New York, Raven Press, 2003:357-71.
9. Tozer N, Winter ME. *Phenytoin*. In: Evans WE, Schoentag IJ, eds. *Applied pharmacokinetics principles of therapeutic drug monitoring*. 3rd ed. Vancouver, Canada: Applied therapeutics. 1992;2541-44.
10. Dodson WE. *The nonlinear kinetics of phenytoin in children*. *Neurology* 1982;32:42-8.
11. Rane CT, Gogtay NJ, Kadam VS, et al. *Subtherapeutic levels of phenytoin with standard doses in infants need to review dosage schedule*. *Br J Clin Pharmacol* 2009;48(3):465-6.
12. Finnel RH. *Phenytoin-induced teratogenesis. A mouse model*. *Science*, 1981;211:483-4.
13. Heinicke RJ, Stobs SJ, Al-Turk W, et al. *Chronic phenytoin administration and the hepatic mixed function oxidase system in female rats*. *Gen Pharmacol* 1984;15:85-9.
14. Monson RR, Rosenberg I, Hartz SC, et al. *Diphenylhydantoin and selected malformations*. *N Engl J Med* 1973;289:1049-52.
15. Speidel BD, Meadow SR. *Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn*. *Lancet* 1972;2:839-43.
16. Hanson JW, Myrianthopoulos NC, Harvey MA. *Risks of the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome*. *J Pediatr* 1976;89:662-8.
17. Dumitrașcu V, Matusz AA, Grecu DS, Vlad DC. *Pharmacotherapeutic considerations concerning the administration of Topamax® (Topiramate) in pediatric neuropsychopharmacology*. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* 2006;X,2:68-74.

## URETERUL ÎN „ȚEAVĂ DE PLUMB” POST TRANSPLANT RENAL

Goldberg Hanan<sup>1</sup>, Choni Rinat<sup>2</sup>, Livne M. Pinhas<sup>1</sup>, Ben-Meir David<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unitatea de Urologie Pediatrică, Centrul Medical de Copii Schneider din Israel, Petah Tikva, afiliat la Facultatea de Medicină Sackler, Universitatea din Tel Aviv, <sup>2</sup>Institutul de Nefrologie Pediatrică, Centrul Medical Shaarei Zedek și Universitatea Hadassah-Hebrew Facultatea de Medicină, Ierusalim, Israel

### Adresa pentru corespondență:

Hanan Goldberg, MD

Pediatric Urology Unit, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petach Tikva 49202, Israel

Tel: 972-54-4315412, Fax: 972-72-2361346

E-mail: gohanan@gmail.com

Primit: 01.02.2012

Acceptat: 10.05.2011

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 115-117

### Rezumat

**Obiectiv:** descrierea un caz de ureter în „țeavă de plumb” transplantat.

**Cazul:** Un băiat de 16 ani a prezentat o creștere progresivă a nivelului creatininei serice și hidronefroza la 8 luni după transplant renal. Introducerea unui cateter uretral nu a îmbunătățit funcția renală. După inserția unui tub de nefrostomie, nivelul creatininei s-a normalizat. Pielografia anterogradă a demonstrat trecerea lentă a substanței de contrast prin ureter, fără nicio strictură.

**Rezultat:** Tratamentul a constat în ureteropielostomia ureterului nativ pe rinichiul transplantat. Nivelul creatininei s-a stabilizat ulterior, iar hidronefroza a diminuat.

**Concluzie:** Acesta este primul caz raportat de ureter în „țeavă de plumb”, transplantat la un copil, probabil cauzat de ischemie. Medicii ar trebui să fie avertizați cu privire la această posibilitate la copii cu transplant renal, cu o creștere a creatininei serice și hidronefroza progresivă, chiar și în absența rezultatelor imagistice de obstrucție evidentă.

**Cuvinte cheie:** transplant renal, hidronefroza, ureter în țeavă de plumb, ureteropielostomie

### Introducere

Progresele în tehnologie și imunosupresie au îmbunătățit rezultatele transplanturilor renale. Rata curentă estimată de supraviețuire la 5 ani posttransplant este de 75% [1], iar rata complicațiilor urologice post-transplant raportate variază între 5% și 13% [2-4]. Una dintre complicațiile majore care pot pune în pericol funcția renală este obstrucția distală a ureterului transplantat, care apare la 1-5% din cazuri. Cauzele posibile includ o tehnică chirurgicală compromisă, vascularizația scăzută a ureterului donatorului și imunosupresia incompletă [5].

Scopul prezentării de caz a fost de a descrie un caz rar de ureter în „țeavă de plumb” transplantat la un copil, la care diagnosticul și tratamentul au fost complicate de lipsa constatărilor imagistice.

### Prezentare de caz

Un băiat de 16 ani, se prezintă pentru o creștere progresivă a nivelului creatininei serice și hidronefroza la 8 luni după transplant renal. Pacientul avea un istoric de boală definit, cu manifestări neurologice, urologice și renale de la vârsta de 4 ani. Semnele neurologice au inclus

slăbiciune musculară nonprogresivă și atrofie. Leziunea primară a fost suspectată de a implica neuronii motori superiori, dar investigațiile amănunțite metabolice, radiologice și patologice nu au relevat cauza exactă. Semnele timpurii urologice au fost incontinența progresivă cu infecții recurente ale tractului urinar. Ultrasonografia a arătat hidroureteronefroza bilaterală severă, iar cistometria a relevat o vezică urinară având complianță scăzută la presiune mare. A fost inițiat tratamentul profilactic antibiotic și cu un agent anticolinergic (tolterodine) și cateterizare continuă intermitentă (CCI). Nivelurile sanguine ale ureei și creatininei au fost în limite normale, iar imagistica prin rezonanță magnetică a coloanei vertebrale nu a relevat anomalii. În ciuda tratamentului, funcția renală s-a deteriorat. Scanarea renală a arătat o obstrucție la joncțiunea vezicoureterală, iar cistografia a exclus un obstacol sau reflux. Pacientul a fost supus unei auto-augmentări vezicale și unei reimplantări ureterale bilaterale. În timpul urmăririi, funcția renală s-a deteriorat în continuare iar creatinina a crescut la 2,3 mg/dl (intervalul normal 0,6-1,2 mg/dl).

Studiul urodinamic a demonstrat stabilitatea vezicii urinare cu complianță echivocă și fără scurgeri de urină evidente. Cistometric capacitatea a fost de 420 ml, cu o presiune de deschidere de 35 cm H<sub>2</sub>O și volum rezidual de urină de 85 ml fără semne de disinerție pe electromiografie. Renograma diuretică cu mercaptoacetil triglicină (MAG3) a demonstrat funcția renală bilaterală deficitară, fără semne de obstrucție. La vârsta de 15 ani, pacientul a fost supus unui transplant renal de la un donator viu, fără complicații. Rinichiul transplantat a avut o dimensiune normală a pelvisului și un ureter funcțional. La externarea din spital creatinina a fost de 0,4 mg/dl, iar evacuarea urinară a fost bună.

Opt luni mai târziu a fost remarcată o creștere treptată a nivelului creatininei la 1,1 mg/dl. Ecografia a arătat hidronefroza progresivă a rinichiului transplantat, în ciuda CCI. O renogramă MAG3 a arătat perfuzia normală a rinichiului transplantat, fără semne de obstrucție. Pentru a evalua rolul vezicii urinare, a fost montat un cateter timp de o săptămână. Cu toate acestea, nu a existat nicio îmbunătățire nici în nivelul creatininei și nici a hidronefrozei și imediat ulterior nivelul creatininei a crescut în continuare la 2,02 mg/dl. Inserția unui tub de nefrostomie a fost urmată de o scădere a nivelului creatininei care s-a stabilizat la 1,14 mg/dl. Ureteropielografia antegradă a demonstrat o trecere lentă a substanței de contrast, prin întregul ureter transplantat (Figura 1, pag. 52), fără obstrucție la joncțiunea pielo- sau vezicoureterală.

După ameliorarea hidronefrozei și scăderea creatininei, tubul de nefrostomie a fost clampat și pacientul a plecat cu

un cateter uretral. Nivelul creatininei a crescut din nou la 1,43 mg/dl, iar hidronefroza s-a înrăutățit. Prin urmare tubul de nefrostomie a fost redeschis, iar nivelul creatininei a scăzut la 1,18 mg/dl. Creșterea creatininei după ce tubul de nefrostomie a fost clampat, combinată cu lipsa de îmbunătățire a drenajului vezical au sugerat că ureterul implantat e probabil rigid (ureter în „țeavă de plumb”) și incapabil să evacueze eficient urina. În consecință, a fost efectuată ureteropielostomia ureterului nativ drept la rinichiul transplantat, astfel încât rinichiul transplantat să dreneze urina prin cele două uretere.

### Procedura chirurgicală

Ureterul drept nativ a fost izolat și deconectat de la rinichiul nativ drept, iar capătul proximal a fost suturat. Rinichiul drept nativ cu ureterul ligaturat proximal a fost lăsat pe loc. Restul de ureter nativ drept distal a fost anastomozat la pelvisul renal transplantat. Au fost plasate două stenturi duble în J care au fost eliminate după 6 săptămâni. Recuperarea postoperatorie a fost lipsită de evenimente, iar pacientul a fost externat în ziua 4 postoperator. Două săptămâni mai târziu, tubul de nefrostomie a fost eliminat; nivelul creatininei a scăzut la 0,96 mg/dl și hidronefroza a scăzut la gradul 2 după Societatea de Urologie Fetală (SFU). La urmărirea la 5 luni, creatinina a măsurat 1,0-1,1 mg/dl, iar hidronefroza a fost stabilă. O scanare DTPA renală nu arată nicio obstrucție, Figura 2, pag. 53.

### Discuție

Joncțiunea vezicoureterală este un loc obișnuit al obstrucției post-transplant renal. Prima linie de tratament a obstrucției distale a ureterului transplantat constă de obicei din nefrostomia percutană a grefei, care s-a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea grefei și a funcției și reduce riscul de complicații post-tratament [6]. Procedurile endourologice cum sunt inserțiile de stent ureteral și dilatarea cu balon anterogradă, reprezintă alte opțiuni terapeutice. Obstrucția tardivă sau recurentă poate necesita intervenții chirurgicale [6]. Tehnicile chirurgicale includ ureteroneocistostomia ureterului transplantat sau flap-ul Boari și ridicarea psoasului în cazurile de ureter transplantat scurt [7]. O altă opțiune viabilă este folosirea unui pach de intestin mic în locul unui ureter transplantat ischemic sau necrotic. Cea mai comună tehnică chirurgicală de salvare în această locație este ureteropielostomia folosind ureterul nativ ipsilateral al recipientului [7]. Studiile au descoperit că ligaturarea ureterului nativ proximal nu duce la creșterea morbidității [8].

La pacientul nostru, nici scanarea renală și nici nefrostograma nu și-au adus aportul, iar diagnosticul de ureter în „țeavă de plumb” a fost suspiciat numai prin înrăutățirea hidronefrozei și a valorilor creatininei după ce tubul de nefrostomie a fost clamat și prin lipsa de ameliorare atunci când vezicia urinară a fost evacuată.

Termenul de „țeavă de plumb” a fost utilizat în trecut pentru a descrie un colon rigid și nefuncțional. Weinstein A și colab. [9] au prezentat cazul unei femei de 59 de ani cu o colită ulcerativă și colon nefuncțional. Pacienta a prezentat un tablou radiologic și patologic al unui colon în „țeavă de plumb”, cu depuneri masive adipoase submucoase și calibru luminal diminuat. Saikawa Y și colab. [10] au prezentat un caz similar de colon în „țeavă de plumb” la o fetiță de 12 ani cu o grefă cronică cu boala gazdei după transplantul de celule stem hematopoietice. În cazul nostru, ureterul transplantat a avut caracteristicile funcționale ale unui ureter în „țeavă de plumb”, similare cu cele ale colonului, cu drenaj lent. Un diagnostic de ureter în „țeavă de plumb” a mai fost sugerat în trecut ca o posibilă cauză a refluxului vezicoureteral persistent după o intervenție chirurgicală de reimplantare ureterală, cu un ureter non-compresibil, indus de modificările inflamatorii cronice sau ischemice [11]. Ureterul transplantat în cazul nostru a fost rigid și incapabil să conducă urina în mod eficient, deși nu a fost demonstrat reflux vezicoureteral, cazul având o ușoară asemănare. Cu toate acestea nu am avut un diagnostic patologic ca urmare a lipsei de specimen patologic.

Am ales să efectuăm ureteropielostomia nativă pentru a îmbunătăți drenajul rinichiului transplantat, fără a îndepărta ureterul transplantat. Anastomoza ureterului nativ la pelvisului renal transplantat a fost efectuată fără dificultate. Rinichiul nativ cu ureterului proximal ligaturat nu produce durere sau alte simptome după operație, așa cum se descrie în rapoartele de caz anterioare [7,12]. Credem că împreună, ureterul transplantat parțial funcțional („țeavă de plumb”) și ureterul nativ pot realiza drenajul maxim al rinichiului.

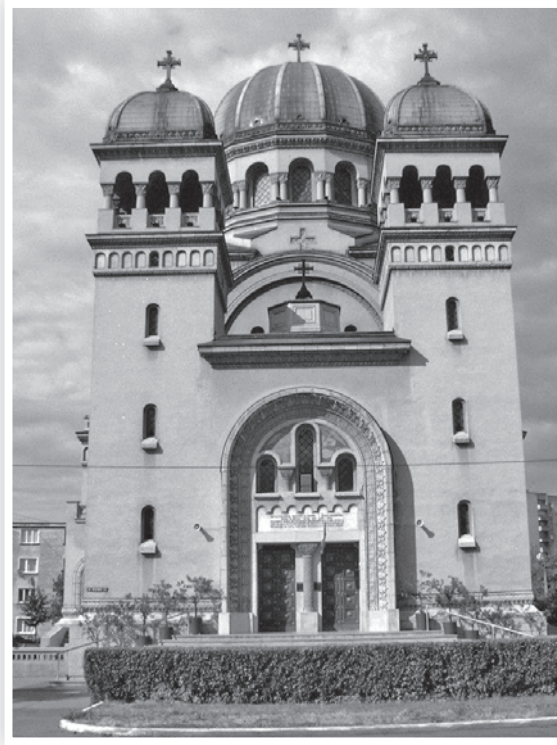
În ceea ce privește urmărirea acestui pacient, sugerăm un examen ecografic la fiecare 3 luni pentru primul an. O scanare renală în dinamică este recomandată 6-12 luni de la operație.

În concluzie, după cunoștințele noastre, acesta este primul caz raportat de ureter în „țeavă de plumb” transplantat la un copil. Medicii ar trebui să fie avertizați cu privire la această posibilitate la copiii recipienți ai transplantului renal, la care lipsa semnelor evidente de obstrucție la scanarea renală și pielogramă contrastează cu hidronefroza progresivă și creșterea nivelului creatininei.

## Referințe

- Englesba MJ, Lynch RJ, Hedit DG, Thomas SE, Brooks M, Dubay DA, et al. *Early Urologic complications after pediatric renal transplant: A single center experience.* Transplantation 2008;86:1560-4.
- Tanabe K, Takahashi K, Kawaguchi H, Ito K, Yamazaki Y, Toma H. *Surgical complications of pediatric kidney transplantation: A single center experience with the extraperitoneal technique.* J Urol 1998;160:1212-5.
- Lapointe SP, Charbit M, Jan D, Lortat-Jacob S, Michel JL, Beurton D, et al. *Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children.* J Urol 2001;166:1046-8.
- Nuininga JE, Feitz WF, van Dael KC, de Gier RP, Cornelissen EA. *Urological complications in pediatric renal transplantation.* Eur Urol 2001;39:598-602.
- Smith KM, Windsperger A, Alanee S, et al. *Risk factors and treatment success for ureteral obstruction after pediatric renal transplantation.* J Urol 2010;183:317-22.
- El Atat R, Derouiche A, Guellouz S, Gargah T, Lakhoua R, Chebil M. et al. *Surgical complications in pediatric and adolescent renal transplantation.* Saudi J Kidney Dis Transplant 2010;21:251-7.
- Schult M, Küster J, Kliem V, Brunkhorst R, Nashan B, Oldhafer KJ, et al. *Native pyeloureterostomy after kidney transplantation: experience in 48 cases.* Transplant Int 2000;13:340-3.
- Baquero A, Ginsberg PC, Kaschak D, Raja R, Schneeberg A, Solish L, et al. *Experience with pyeloureterostomy associated with simple ligation of native ureter without ipsilateral nephrectomy in renal transplantation.* J Urol 1985;133:386-7.
- Weinshtein A, Grtzman M, Niekerk IV, Bebington B. *A Super „Lead Pipe” Colon: Radio-Pathological Correlation of Long Standing Ulcerative Colitis.* SA Journal of Radiology. 2008;70-72.
- Saikawa Y, Ikawa Y, Kagaya T, Koizumi S. *Lead Pipe Colon Revisited in Chronic Graft Versus Host Disease.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2008;46 (5);483.
- Kumar, R, Puri P. *Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in failed reimplanted ureters.* Eur Urol 1998;33:98-100.
- Gallentine ML, Wright FH. *Ligation of the Native Ureter in Renal Transplantation.* J Urol. 2002;167:29-30.

Traducere: Bumbuluț Călin





## UN CAZ NEOBIȘNUIT DE MELANOM MALIGN METASTATIC

---

Rath-Wolfson Lea<sup>1</sup>, Ciuraru B. Noa<sup>2</sup>, Buzaverov Galina<sup>1</sup>, Halpern Marisa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de Patologie, Spitalul Hasharon și <sup>2</sup>Institutul de Oncologie, Centrul Davidoff, Centrul Medical Rabin, Petah Tikva, afiliat la Facultatea de Medicină Sackler, Universitatea Tel-Aviv, Israel

### Adresa pentru corespondență:

Rath-Wolfson Lea M.D.

Department of Pathology, Hasharon Hospital, POB 101, Petah-Tikva, Israel.

Tel: 972-3-9372390, Fax: 972-3-9372349

E-mail: leavo@clalit.org.il

Primit: 15.02.2012

Acceptat: 10.05.2011

Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 119-121

### Rezumat

Incidența melanomului malign (MM) survine într-un ritm mai rapid decât alte neoplasme în toată lumea, iar metastazele melanomului reprezintă încă o problemă majoră. Celulele melanomului sunt de obicei pozitive pentru anticorpi neuronali imunohistochimici, cum ar fi S-100. În unele cazuri rare, celulele melanomului se pot colora pozitiv la vimentin, cytokeratin și CD-34. În această lucrare vom prezenta un caz rar de melanom malign metastatic la un nod limfatic inghinal, cu o colorare imunohistochimică neobișnuită.

**Cuvinte cheie:** melanom malign, metastaze, imunohistochimie

### Introducere

Melanomul malign este un cancer de piele derivat din melanocite în care, în ciuda deceniilor de cercetare de bază și clinică extinsă, nu există un tratament eficient pentru formele metastatice ale bolii. Melanomul are un spectru larg de caracteristici histologice care imită tumori epiteliale hematologice, mezenchimale și neuronale. Imunohistochimia a fost principalul instrument pentru a diferenția melanoamele de aceste

alte tumori [1,2]. Pentru a îmbunătăți perspectivele pacientului este esențial să înțelegem schimbările în comportamentul celular și în biologia moleculară care au loc în timpul progresiei metastatice. Analiza histopatologică a melanomului este examenul cel mai relevant pentru prognosticul pacienților [3]. Prin ea există posibilitatea de a reevalua ceea ce știm despre biologia melanomului în contextul organismului uman. Structurile observate și moleculele identificate ca fiind prezente (sau absente), ne dau informații pentru interpretarea a ceea ce se întâmplă în tumora primară sau metastatică.

Vom prezenta un caz rar de melanom malign metastatic la nivelul nodulului limfatic inghinal, cu o reactivitate imunohistochimică neobișnuită.

### Prezentarea de caz

O femeie caucaziană în vârstă de 62 de ani se prezintă la spitalul nostru acuzând o masă în coapsa stângă, pe care a observat-o de aproximativ 2 luni. În antecedente, ea relatează îndepărtarea unei tumori cutanate de pe piciorul stâng în urmă cu 30 de ani, fără a putea preciza diagnosticul. Investigația a inclus ultrasonografia (US) masei care a fost concordantă cu

un nodul limfatic măsurând 2,7/1,5 cm în regiunea inghinală stângă. La examenul fizic se evidențiază o masă palpabilă subcutanată măsurând 1,5/2 cm, fermă și parțial lobulată. În istoric, în 2010, a fost extirpat un hemangiom benign la nivelul sânelui drept. De asemenea, a avut o leziune benignă keratotică la nivelul peretelui toracic drept inferior. Mamografia și US pe parcursul anului 2011 au fost normale. Nu a avut istoric de cancer de sân în familie. În 2010 a suferit de fisură anală și hemoroizi interni cu hemoragie ocultă în scaun. În noiembrie 2011 avea încă sânge ocult în scaun. În 2010 a avut o creștere ușoară a globulinelor alfa în imuno-electroforeză și IgG pozitive pentru virusul Epstein-Bar (EBV) și Citomegalovirus (CMV). Suferă de hiperlipidemie ușoară, hipotiroidism, hipertensiune arterială ușoară și deficit de vitamina D. În teste sanguine a fost prezentă o creștere moderată a testelor funcției hepatice și o creștere foarte ușoară a proteinei C-reactive (CRP). Testul urinei a fost normal. A fost efectuată biopsia cu ac a masei inghinale.

Cea mai mare parte a specimenului a fost infiltrat cu celule atipice mari, neconfigurate. Acestea conțineau citoplasmă abundentă eozinofilică, Figura 1, pag. 56. Plaje mari de celule poligonale, cu citoplasmă abundentă conțin incluziuni eozinoflice și nuclei veziculari mari, hiperromatici dispuși periferic.

Paleta de colorații imunohistochimice pentru S-100 (Fig. 2), HMB-45, Melan A, Pan Melan (Fig. 3), D2-40 (Fig. 4), Cytokeratin (Fig. 5), CD-34, (Fig. 6), Vimentin, Desmin a fost pozitivă în celulele melanomului. Actina și Factorul VIII au avut rezultat negativ.

Rezultatul histopatologic a fost de melanom malign metastatic, varianta atipică, cu elemente rabdoide. Pacienta a fost supusă PET CT care a demonstrat o absorbție patologică într-un nodul limfatic femural stâng. După finalizarea investigației pentru metastaze, va fi propusă îndepărtarea nodulului limfatic patologic dacă nu vor fi găsite alte locații cu metastaze.

## Discuție

Melanomul are un spectru larg de caracteristici histologice. Prezentăm un caz de melanom malign cu expresie puternică a S-100, HMB-45, Melan A, Pan Melan, D2-40, CD-34, Vimentin, Cytokeratin și Desmin. Prezența elementelor rabdoide în melanom a mai fost descrisă și nu este ieșită din comun în melanomul metastatic; cu toate acestea, este destul de rară în leziunile primare, cu doar câteva cazuri raportate. Melanoamele au diverse modele de imunoreactivitate la S-100 și vimentin, iar în unele cazuri, la keratină și

desmin. Unora dintre aceste melanoame le-a fost raportată pierderea expresiei HMB-45 [4].

În ciuda proliferării markerilor imunohistochimici, S-100 rămâne cel mai sensibil indicator pentru leziuni melanocitare, în timp ce markeri cum sunt HMB-45, MART-1/Melan-A, tirozinaza, iar MITF demonstrează o specificitate relativ bună, dar o sensibilitate nu la fel de bună ca S-100. Niciun marker nu s-a dovedit a fi util în diferențierea celulelor sușe și melanoamelor desmoplastice de alte tumori. Ki - 67 rămâne adjuvantul cel mai util în a distinge tumorile melanocitare benigne de cele maligne [1]. Căutarea unui marker specific pentru aceste leziuni continuă. În ceea ce privește alți markeri, Ki-67 este frecvent utilizat ca adjuvant în a distinge nevii benigne de melanom și ca un ajutor în prognostic.

În unele cazuri rare, melanoamele pot să nu exprime anumii markeri specifici anumitor linii melanocitare. Într-un studiu, 17 de cazuri de melanom care anterior au avut rezultate negative pentru expresia proteinei S-100 au fost reevaluate prin microscopie pentru un grup larg de reactivi imunohistochimici, inclusiv anticorpi monoclonali și policlonali pentru proteina S-100 și microscopia electronică. Deși cifrele au fost mici, a fost sugerată o posibilă relație cu o locație anatomică specifică. Aceste constatari au sugerat ca la un mic subset de melanoame, proteina S-100 fie nu este exprimată, fie este exprimată la un nivel sub care nu poate fi detectată prin imunohistochimie de rutină [5]. Spectrul de fenotipuri anormale care poate fi întâlnit în melanom include expresia de morfologii și antigeni mai frecvent întâlniți în leziuni ale derivatelor epiteliale, fibrohistiociți, rabdoizi, musculatură netedă și osteocartilaginos. Dimpotrivă, unele melanoame nu exprimă markeri frecvent asociați cu fenotipuri melanocitare (de exemplu, proteina S-100 sau HMB 45) și astfel se dovedesc a fi capcane de diagnostic dificile [6]. Antigenul CD-34 este o proteină de 110 kD codificată de o genă situată pe cromozomul 1q și exprimată pe suprafața celulelor stem din măduva osoasă [7]. Neoplasmelor melanocitare au fost mult timp considerate a fi CD-34 negative, dar există un precedent limitat în literatură în ceea ce privește expresia CD-34 în leziuni de melanom. Chen și colab. [8] au descris expresia CD-34 în celulele de melanom uveal. Autorii speculează că expresia CD-34 poate fi un marker de comportament agresiv. Unele melanoame au fost observate că exprimă CK, care a fost considerat ca un marker specific pentru diferențierea epitelială. Un studiu retrospectiv a descris expresia CK în cinci din 19 melanoame analizate [9].

Am prezentat aici un caz de melanom malign metastatic neobișnuit. Au fost raportate în literatura de specialitate

câteva astfel de cazuri, iar dacă expresia neobișnuită a markerilor imunohistochimici este asociată sau nu cu o evoluție clinică mai agresivă, rămâne să fie stabilit.

### Referințe

1. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. *Immunohistochemical characteristics of melanoma*. J Cutan Pathol. 2008;35(5):433-44.
2. Breza TS, Magro CM. *CD34 expression in primary cutaneous malignant melanoma: apropos of a case and review of the aberrant melanoma phenotype*. J Cutan Pathol. 2005;32(10):685-9.
3. Eichhoff OM, Zipser MC, Xu M, Weeraratna AT, Mihic D, Dummer R, Hoek KS. *The immunohistochemistry of invasive and proliferative phenotype switching in melanoma: a case report*. Melanoma Res. 2010;20(4):349-55.
4. Borek B, McKee P, Freeman J, et al. *Primary malignant melanoma with rhabdoid features: A histologic and immunocytochemical study of three cases*. Am J Dermatopathol 1998;20:123-127.
5. Crowson AN, Magro C, Mihm MC Jr. *Unusual histologic and clinical variants of melanoma: implications for therapy*. Curr Treat Options Oncol. 2006;7(3):169-80.
6. Magro CM, Crowson AN, Mihm MC Jr, Gupta K, Walker MJ, Solomon G. *The dermal-based borderline melanocytic tumor: a categorical approach*. J Am Acad Dermatol. 2010;62(3):469-79.
7. Molgaard H, Spurr N, Greaves M. *The hemopoietic stem cell antigen, CD34, is encoded by a gene located on chromosome 1*. Leukemia 1989;3:773-776.
8. Chen X, Maniotis A, Majumdar D, et al. *Uveal melanoma cell staining for CD34 and assessment of tumor vascularity*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:2533-39.
9. Banks E, Jansen J, Oberle E, et al. *Cytokeratin positivity in fine-needle aspirates of melanomas and sarcomas*. Diagn Cytopathol 1995;12:230-233.

Traducere: Bumbuluț Călin



## TUMORA DE GLOMUS INTRANAZALĂ

---

Paker Michael<sup>1</sup>, Goldman Tal<sup>2</sup>, Nachtigal Dan<sup>1</sup>, Elmalah Irit<sup>2</sup>

*Departamentele de <sup>1</sup>ORL și <sup>2</sup>Patologie, Centrul Medical Haemk, Afula, Israel, afiliat la Facultatea de Medicină Ruth și Bruce Rappaport, Institutul Tehnologic Technion, Haifa, Israel*

### **Adresa pentru corespondență:**

*Paker Michael, MD*

*Department of Otolaryngology*

*Haemk Hospital, Afula, Israel*

*Primit: 12.03.2012*

*Acceptat: 15.05.2012*

*Med Con June 2012, Vol 7, No 2, 123-125*

### **Rezumat**

Tumorile de glomus sunt neoplasme rare vasculare, care apar de obicei, în regiunea subunghială. Deși apariția acestor tumori în zona capului și gâtului este extrem de rară, ele pot apare în trahee și tractul sinonasal. Aceste tumori sunt de multe ori de natură benignă și pot fi vindecate prin rezecție simplă. Ele pot fi agresive la nivel local, astfel încât rezecția completă este importantă. Tumorile de glomus se presupune că provin din aparatul normal al glomusului, un termostat care se găsește în derm ubicuitar. În această lucrare prezentăm un caz rar de tumoră de glomus intranasală localizată în septul nazal, care a cauzat obstrucție nazală și epistaxis intermitent. Tumora a fost excizată chirurgical cu dispariția simptomelor.

**Cuvinte cheie:** tumori de glomus, imunohistochimie

### **Introducere**

Tumorile de glomus sunt tumori benigne mezenchimale relativ mai puțin frecvente care provin din aparatul glomusului normal. Acestea apar cel mai frecvent la extremitățile distale, în special în regiunea subunghială [1]. Tumorile se pot dezvolta de asemenea

în locuri în care corpul glomus normal poate fi insuficient sau chiar absent. Locațiile neobișnuite [2,3,4,5] pentru apariția tumorilor de glomus includ peretele toracic, os, sân, limbă, esofag, stomac, ficat, tractul genito-urinar, trahee și nas [6,7,8,9]. De obicei diagnosticate la adulți, dar care pot apare la orice vârstă, tumorile de glomus reprezintă doar aproximativ 1,6% din toate tumorile țesuturilor moi. Există de asemenea o variantă extrem de rară de tumoră malignă, care constituie mai puțin de 1% din toate tumorile de glomus. Tumora de glomus a cavității nazale este foarte rară și poate fi asimptomatică, sau să se prezinte prin obstrucție nazală, epistaxis și durere.

### **Prezentare de caz**

O femeie în vârstă de 67 de ani a fost trimisă la centrul nostru medical, cu o masă în nara stângă, care a crescut treptat timp de aproximativ doi ani, cauzând obstrucție nazală cu epistaxis ocazional, dar fără durere. Antecedentele ei medicale au inclus hipertensiune arterială, hipercolesterolemie și carcinom ductal in situ de sân, urmat de lumpectomie și tratament cu tamoxifen.



Examinarea fizică a cavității nazale a evidențiat o masă vasculară moale, roșie-albăstrie, originară din plexul Kiesselbach stâng, măsurând 0,5 cm în diametru și situată la 2 cm proximal de vestibulul nazal. Biopsia excizională a fost recoltată cu sângerare minimă, gestionată prin tamponadă locală.

Secțiunile histopatologice au arătat o porțiune de țesut mucos acoperit de epiteliu scuamos cu proliferare submucoasă de celule monomorfe, mononucleare, rotunde spre cuboidale aranjate în straturi înconjurând spații vasculare de dimensiuni capilare într-o stroma ușoară mixomatoasă. Nu au fost observate elemente de necroză sau mitoză, Figura 1 și 2, pag. 60.

Aceste celule se colorează pozitiv imunohistochimic pentru vimentină (Figura 3, pag. 60.), actina mușchiului neted (SMA) (Figura 4, pag. 60.), actina musculară specifică (MSA) (Figura 5, pag. 60) și sunt negative pentru desmină, keratină, S-100, melan A, chromogranin, synaptophysin, antigenul epitelial membranal (EMA) și proteina acidă fibrilară glială (GFAP).

Pacienta a fost sub urmărire 2 ani după chirurgie, nefiind detectată recurența tumorală.

## Discuție

Glomusul este o formă unică de anastomoză arterio-venoasă dermică care contribuie la reglarea termică și care se găsește în dermul reticular în tot corpul, mai ales în degete. Tumorile de glomus provin din partea arterială a corpului glomusului, sau din canalul Sucquet-Hoyer care este șuntul arterio-venos care contribuie la reglarea temperaturii [4]. Deși se crede că tumorile de glomus provin din celulele glomusului, aceste tumori au fost observate în locații extracutanate care nu sunt recunoscute să conțină celule glomus. O posibilă explicație pentru această anomalie este faptul că aceste tumori provin din celulele perivasculare care se pot diferenția în celule glomus și care sunt celule musculare netede modificate. Din punct de vedere clinic, tumora de glomus este un mic nodul roșu-albăstrui, de obicei mai mic de 1 cm în diametru, asociat cu o lungă istorie de durere paroxistică exacerbată de stimularea tactilă și de frig. Tumorile de glomus sunt împărțite în trei subgrupuri histologice în funcție de proporția relativă a celulelor glomusului, structurilor vasculare și a țesutului muscular neted: tumori solide de glomus (tumora de glomus proprie), glomangiomi și glomangiomiomul [5], cel mai frecvent subgrup fiind tumora solidă glomus.

Tumorile de glomus sunt extrem de rare și sunt definite ca leziuni profunde mari (sub 1 cm), fără, sau

cu foarte puține elemente mitotice și atipii nucleare. Microscopic, tumorile solide de glomus sunt leziuni bine delimitate constând din vase de dimensiuni capilare înconjurate de straturi de celule glomus așezate într-o stromă hialinizată sau mixoidă. Celulele glomus sunt mici, uniforme și rotunde, cu un nucleu globular central și citoplasmă slab eozinofilică. Fiecare celulă este înconjurată de o lamina bazală vizualizată prin colorația PAS sau cu albastru toluidină [5]. În ceea ce privește colorația imunohistochimică, vimentina și izoformele de actină musculară pot fi identificate în aproape toate tumorile de glomus. Desmina este mult mai variabilă.

Tumorile septului nazal sunt rare [10]. Au fost raportate cazuri de neuroblastom olfactiv primar [11], meningiom primar [12], sarcom sinovial [13], condrosarcom [14], adenom pleomorf, limfom, carcinom cu celule scuamoase și adenocarcinom [10]. Manifestările clinice ale acestor tumori sunt: obstrucție nazală, cu sau fără episoade de epistaxis. Prin urmare, ar trebui să se efectueze o investigație amănunțită care implică biopsia în toate cazurile în care un pacient se prezintă cu o masă septală.

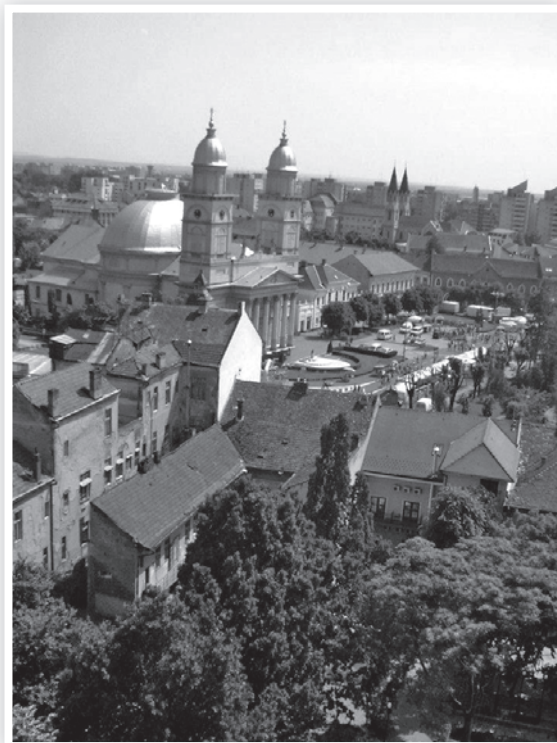
Tumorile de glomus cu localizări mai puțin frecvente sunt de multe ori tardiv diagnosticate, determinând nedagnosticarea sau diagnosticarea greșită a pacienților timp de mulți ani. Conștientizarea acestui diagnostic este importantă pentru prevenirea întârzierii inutile a tratamentului pacienților care prezintă epistaxis și durere.

## Referințe

- Gombos Z, Zhang PJ. *Glomus tumor*. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132(9):1448-52.
- Heiney JP, Leeson MC. *Unique size and location of a glomus tumor with a review of literature*. J shoulder Elbow Surg 2009;18(1):e1-3.
- Schiefer TK, Parker WL, Anakwenze OA, Amadio PC, Inwards CY, Spinner RJ. *Extradigital glomus tumor: a 20-year experience*. Mayo Clin Proc 2006;81(10):1337-44.
- McDermott EM, Weiss APC. *Glomus tumors*. J Hand Surg 2006;31A(8):1397-1400.
- Weiss SW, Goldlum JR. *Soft tissue tumors*. Enzinger and Weiss's. Fourth edition, 2001:985-1001
- Cullen RD, Hanna EY. *Intranasal glomangioma*. Am J Otolaryngol 2000;21(6):402-4.
- Nakagawa T, Takashima T, Tomiyama K, Takeda A. *Glomangioma in the nasal cavity and paranasal sinuses*. ORL J otorhinolaryngol Relat Spec 2000;62(3):164-6.

8. Gaut AW, Jay AP, Robinson RA, Goh JP, Graham SM. *Invasive glomus tumor of the nasal cavity*. Am J Otolaryngol 2005;26(3):207-9.
9. Shimono T, Hayakawa K, Yamaoka T, Nishimura K, Takasu K, Nimaki S. *Case report: glomus tumor of nasal cavity and paranasal sinuses*. Neuroradiology 1998;40(8):527-9.
10. Galm T, Turner N. *Primary carcinoid tumour of nasal septum*. J Laryngol Otol 2009;123(7):789-92.
11. Cho KS, Lee DG, Choi KU, Roh HJ. *Primary olfactory neuroblastoma originating from the posterior nasal septum*. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;142(5):776-7.
12. Alzarar AH, Hussein MR, Amri D, Mokarbesh HM. *Primary meningioma of the nasal septum*. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2010;18(3):296-8.
13. Yildirim A, Tosun F, Alaomeroglu M. *Synovial sarcoma of the nasal septum*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;114(1Pt1):84-6.
14. Kazuyuki Kainuma, Kiminori Netsu. *Chondrosarcoma of the nasal septum*. Auris Nasus Larynx 2009;36:601-605.

*Traducere: Bumbuluț Călin*



*Imaginile din paginile 84, 90, 94, 110, 118, 122, 126 sunt din municipiul Satu Mare.*

## PIERDUTĂ ȘI REGĂSITĂ: SPLINA ACCESORIE

---

Bumbuluț Călin<sup>1</sup>, Balaj N Sebastian<sup>1</sup>, Blaga Vasile<sup>2</sup>, Oprea Andrea<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SCM dr Bumbuluț-dr Balaj, Satu Mare, <sup>2</sup>CMI dr Blaga, Bogdand, <sup>3</sup>Universitatea Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca

### Adresa pentru corespondență:

Dr. Bumbuluț Călin

Satu Mare, str. Bobocului UK 30-440258

e-mail: bumbulutcalin@yahoo.com

Primit: 01.12.2011

Acceptat: 15.02.2012

Med Con March 2012, Vol 7, No 2, 127-129

### Rezumat

Splinele accesorii rezultă din eșecul de fuziune al primordiilor splenice multiple. O splină accesorie este o constatare accidentală fără semnificație clinică la majoritatea pacienților. SA pot fi găsite la 10-30% dintre pacienți la autopsie. Până la o cincime dintre pacienți pot avea SA, necesitând îndepărtarea lor în momentul splenectomiei pentru a atinge și menține răspunsul hematologic. SA sunt prezente la 16% dintre pacienții supuși CT abdominale cu amplificare de contrast. Ultrasonografia este un mijloc disponibil pe scară largă, neinvaziv și util de diagnosticare a anomaliilor splenice. Diagnosticul de țesut splenic ectopic este cel mai bine realizat prin scintigrafia cu technetiu-99m coloidal. Întrucât SA nu prezintă niciun pericol, diagnosticul precis este necesar pentru a evita un tratament inutil.

Prezentăm un caz de splină accesorie în hilul splenic, depistată ecografic la o femeie de 56 de ani, cu anemie macrocitară.

**Cuvinte cheie:** splinele accesorii, diagnostic, CT abdominal, ultrasonografie

### Introducere

Splinele accesorii (SA) se pot forma în timpul dezvoltării embrionare atunci când unele celule sunt

depozitate de-a lungul căii pornind de la linia mediană, unde splina se formează, până la locația finală în partea stângă a abdomenului, rezultând din eșecul de fuziune al primordiilor splenice multiple în mesogastriumul dorsal. Ele pot fi unice sau multiple, dar sunt rareori mai mult de șase. Splinele accesorii sunt de obicei de mărimea unei cireșe (1-1,5 cm în diametru) și sunt frecvent întâlnite în hilul splinei (75% din cazuri), dar pot apare de-a lungul vaselor splenice, în ligamentul gastrosplenic sau splenorenal, în coada pancreasului, peretele stomacului sau intestinului, omentul mare, mezenter, sau chiar în pelvis și scrot. Morfologic și funcțional sunt identice cu splina normală [1-5]. O splină accesorie este o constatare accidentală fără semnificație clinică la majoritatea pacienților.

### Prezentarea cazului

O femeie în vârstă de 56 de ani, se prezintă la cabinetul nostru pentru cefalee, amețeli, astenie, fatigabilitate, tegumente și mucoase palide. Pacienta este cunoscută cu antecedente de insuficiență venoasă cronică a membrilor inferioare, în urma unei tromboflebite în anul 1982, cu ulcer cronic de gambă de peste 20 de ani, cu repetate recidive ale ulcerului de gambă bilateral. De asemeni este în evidență cu un sindrom anemic, tratat repetat în ultimii ani ambulator și în regim de internare.

Anterior cu un an investigațiile paraclinice au evidențiat hemoglobină de 9,6g% (VN 11,7-16g%), hematocrit 27,8% (VN 35-47%), eritrocite 2.240.000/mmc (VN 3.800.000-5.300.000/mmc), volum eritocitar mediu 124,1fl (VN 81-101 fl), concentrație medie a hemoglobinei 42,9 pg (VN 27-34 pg), concentrație medie a hemoglobinei pe eritrocit 34,5 % (VN 31-36%), frotiu periferic: anizocitoză marcată cu frecvente macrocite, macroovalocite, microcite, leucocite 4100-mmc (VN 4000-10.000/mc), trombocite 230.000/mmc (VN 150.000-450.000/mmc). Alte investigații efectuate, inclusiv probele hepatice, nu au evidențiat o cauză aparentă a anemiei macrocitare. A urmat tratament anterior cu vitamina B 12 injectabil și preparate de fier. Menționăm că pacienta a mai fost investigată pentru o hepatită cronică activă cu virus B, care a fost considerată ca fiind cauza sindromului anemic.

La cabinetul nostru este efectuată o ecografie generală în urma căreia, la nivelul hilului splinei spre polul inferior se descoperă o imagine de ecogenitate similară parenchimului splenic, relativ bine delimitată, fără perete propriu, cu diametrul de 40 mm (Fig. 1, pag. 64), aparent cu ușor efect de masă asupra rinichiului stâng (Fig. 2,3, pag. 64). Splina este de dimensiuni normale (Fig. 4, pag. 64).

Ecografia de control, efectuată 10 luni mai târziu, păstrează caracteristicile anterioare. Pacienta a refuzat alte investigații sau examinări în ambulatorul de specialitate. A urmat tratament cu vitamina B 12 injectabil două săptămâni, apoi acid folic oral, investigațiile paraclinice ulterioare arătând valori normale ale indicilor eritrocitari, iar simptomatologia a remis.

Particularitatea cazului este diagnosticul stabilit târziu în evoluția clinică, în ciuda dimensiunilor relativ mari ale splinei accesorii, după ce a trecut prin serviciul de ambulator de specialitate și spital, după investigații paraclinice inclusiv ecografice, căutându-se inițial o cauză hepatică și apoi neoplazică a anemiei. Frecvența splinelor supranumerare la nivelul cabinetului nostru este de circa 1/1000 investigații, mult sub cea prezentă la autopsii sau examinări CT, o explicație fiind faptul că examinările ecografice în cazurile noastre sunt efectuate la populația generală neselectată, stabilirea incidenței exacte în populația generală nefiind abordată exhaustiv până acum. Totuși se afirmă că splina accesorie este o descoperire frecvent întâlnită în practica ecografică, aproximativ 5-10% din subiecți având spline accesorii sau splenunculus [6].

## Discuție

Ota și Ono [7] au descris un caz al unui bărbat de 26 de ani, cu o splina accesorie în pancreas, sugerând o

neoplazie. În mod similar, Guo și colab. [8] raportează un caz de splină accesorie intrapancreatică asimptomatică la un bărbat de 51 de ani, care imită o tumoră a celulelor insulare nonfuncțională sau un neoplasm solid pseudopapilar al cozii pancreasului. Conform studiilor autopsice, SA doar în 1-2% se află în coada pancreasului. Mayer și colab. [9] prezintă cazul unui bărbat de 54 de ani diagnosticat cu o tumoră în coada pancreasului. Deoarece cancerul pancreatic nu putea fi exclus a fost efectuată o pancreatectomie stângă. Examinarea histologică a exclus cancerul, revelând o splină accesorie intrapancreatică și două în coada pancreasului. Izzo și colab. [10] expun cazul unui bărbat de 60 de ani, cu o splină accesorie în ficat, cauzând hepatită cronică. Davidson și Reid [11] constată accidental un țesut splenic accesoriu de 2 cm în diametru, situat în lobul stâng al ficatului unui bărbat de 54 de ani. Situația intrahepatică a țesutului splenic accesoriu este o constatare rară, până în 1997 fiind descrise doar trei cazuri la om și unul la un porc [11]. Privind cursul normal al dezvoltării splinei, unele constatări ale plasării sale sunt destul de neobișnuite, Etcheverry și colab. [12] descriind o splină accesorie situată retroperitoneal la un caz cu purpură trombocitopenică idiopatică.

SA sunt descoperiri accidentale, dar ele pot fi găsite la 10-30% dintre pacienți la autopsie [13,14]. Conștientizarea prezenței posibile a SA este importantă deoarece atunci când se efectuează splenectomia pentru unele condiții, cum ar fi purpura imună trombocitopenică, incapacitatea de a elimina SA poate duce la eșecul rezolvării. Până la o cincime dintre pacienți pot avea SA, necesitând îndepărtarea lor în momentul splenectomiei pentru a atinge și menține răspunsul hematologic [15]. SA pot imita noduli limfatici măriți sau tumori ale glandelor suprarenale, pancreasului, stomacului și intestinelor.

SA sunt prezente la 16% dintre pacienții supuși CT abdominale cu amplificare de contrast [16]. De obicei, SA apar la CT ca mase rotunde bine delimitate mai mici de 2 cm și amplificate omogen pe imaginile cu amplificare de contrast. Atunci când SA sunt mai mici de 1 cm, atenuarea lor poate fi mai mică decât cea a splinei din cauza efectului de volum. Locul de amplasare cel mai frecvent (22%) este posteromedial de splină, anterolateral la polul superior al rinichiului stâng și lateral, posterior, și superior față de coada pancreasului [16]. Într-un studiu [17], 58 de pacienți consecutivi au fost supuși splenectomiei, CT preoperator a detectat SA la 19%, postoperator fiind identificate la 22%, în concluzie SA pot fi ușor detectate laparoscopic în imediata apropiere a splinei, CT preoperator pentru detectarea și localizarea lor nefiind neapărat necesar.



Totuși, trebuie să avem în vedere că un pacient poate avea multiple spline accesorii depistate prin ecografie. În aceste cazuri speciale va fi luat în considerare CT-ul [18,19].

Ultrasonografia este un mijloc disponibil pe scară largă, neinvaziv și util de diagnosticare a anomaliilor splenice. O combinație de caracteristici ecografice și date clinice pot oferi un diagnostic precis. În cazul în care aspectul ecografic nu este suficient, ecografia poate fi folosită pentru a ghida biopsia leziunilor suspecte. Aspectul ecografic obișnuit este un contur omogen, sub 4 cm, rotund, în apropierea hilului, cu ecogenitate identică cu cea a splinei adiacente [18].

Diagnosticul de țesut splenic ectopic este cel mai bine realizat prin scintigrafia cu tehneciu-99m coloidal [19].

### Concluzii

Ecografia în cabinetul de medicina familiei se dovedește o metodă foarte utilă, costurile, accesibilitatea, complianța pacienților și rezultatele fiind argumente pentru dotarea medicilor de familie cu această tehnică imagistică. Ultrasonografia este un mijloc disponibil pe scară largă, neinvaziv și util de diagnosticare a anomaliilor splenice.

Splina accesorie este un diagnostic care trebuie avut în vedere în situații clinice precum cea prezentată.

Procesele patologice care afectează splina afectează de asemenea și splina accesorie, ceea ce indică faptul că au aceeași origine de dezvoltare. Întrucât nu prezintă niciun pericol, diagnosticul precis este necesar pentru a evita un tratament inutil.

### Referințe

- Gayer G, Zissin R, Apter S et al. *CT findings in congenital anomalies of the spleen*. Br J Radiol, 2001;74:767–72
- Eraklis AR, Filler RM. *Splenectomy in childhood*. A review of 1413 cases. J Pediatr Surg, 1972;7(4):383–88
- Weiland G, Mangold G. *Accessory spleen in the pancreatic tail – a neglected entity? A contribution to embryology, topography and pathology of ectopic splenic tissue*. Chirurg, 2003;74(12):1170–77
- Peddu P, Shah M, Sidhu PS. *Splenic abnormalities: a comparative review of ultrasound, microbubble-enhanced ultrasound and computed tomography*. Clin Radiol, 2004;59:777–92
- Hayward I, Nindelzun RE, Jeffrey RB. *Intrapancreatic accessory spleen mimicking pancreatic mass on CT*. J Comput Assist Tomogr, 1992;16:984–85
- Badea RI, Ducea SM, Mircea PA, Stamatian F. *Tratat de ultrasonografie clinică*, vol I Editura Medicală București, 2000, p 381
- Ota T, Ono S. *Intrapancreatic accessory spleen: diagnosis using contrast enhanced ultrasound*. Br J Radiol, 2004;77:148–49
- Guo W, Han W, Liu J et al. *Intrapancreatic accessory spleen: A case report and review of the literature*. World J Gastroenterol, 2009;15(9):1141–43
- Meyer T, Maier M, Höller S, Fein M. *Intrapancreatic accessory spleen: a differential diagnosis of pancreatic tumour* Zentralbl Chir 2007 Feb; 132(1):73–6
- Izzo L, Caputo M, Galati G: *Intrahepatic accessory spleen: imaging features*. Liver Internat, 2004;24:216–17
- Davidson LA, Reid IN. *Intrahepatic splenic tissue*. J Clin Pathol, 1997;50:532–33
- Etcheverry R, Allamand JP, Guzman G, Robinson MI. *Ectopic or migrating spleen and supernumerary spleens: detection and identification with 99mTc, 51Cr and 113In radioisotopes*. Rev Med Chil, 1989;117(12):1403–8
- Dodds WJ, Taylor AJ, Erickson SJ. *Radiologic imaging of splenic anomalies*. Am J Radiol, 1990;155:805–10
- Freeman JL, Jafri SZH, Roberts JL et al. *CT of congenital and acquired abnormalities of the spleen*. RadioGraphics, 1993;13:597–610
- Unver Dogan N, Uysal II, Demirci S, Dogan KH, Kolcu G, *Accessory spleens at autopsy*. Clin Anat 2011 Mar 3
- Mortelé KJ, Mortelé B, Silverman SG. *CT features of the accessory spleen*. AJR Am J Roentgenol 2004;183(6):1653–7
- Quah C, Ayiomamitis GD, Shah A, Ammori BJ. *Computed tomography to detect accessory spleens before laparoscopic splenectomy: is it necessary?* Surg Endosc 2010 Jun 22
- Famà F, Buccheri G, Berry MG, Linard C, Gioffrè-Florio M, Ballarino F, Mento F. *Multiple intra-abdominal accessory spleens*. Dig Surg. 2009;26(3):210–1
- Phom H, Dasan J B, Kashyap R, Malhotra A, Choudhry VP, Bal CS. *Detection of multiple accessory spleens in a patient with chronic idiopathic thrombocytopenia purpura*. Clin Nucl Med. 2001;26(7):593–5
- Chen MJ, Huang MJ, Chang WH, Wang TE, Wang HY, Chu CH, Lin SC, Shih SC. *Ultrasonography of splenic abnormalities*. World J Gastroenterol 2005;11(26):4061–6
- Ota T, Kusaka S, Mizuno M. *A splenic pseudotumor: an accessory spleen*. Ann Nucl Med 2003;17:159–160

## STANDARDE DE REDACTARE

### Scop

Revista *Conexiuni Medicale* publică lucrări de cercetare care contribuie la progresul din toate domeniile medicinei. Revista publică de asemenea reviste generale, editoriale și scurte comunicări pe domenii specifice. Prezentările de caz sunt acceptate dacă prezintă interes crescut și sunt bine investigate. Scrisorile către editor, în special cele care prezintă o opinie privind un articol publicat anterior sau care prezintă noi date, sunt de asemenea binevenite. Adresa web a revistei este <http://www.conexiunimedicale.ro>. Revista este publicată trimestrial, articolele sunt acceptate în limba engleză sau română, având cel puțin traducerea în limba engleză a rezumatului și cuvintelor cheie. Lucrările pot fi trimise pe adresa: dr. Bumbuț Călin, editor șef adjunct, Conexiuni Medicale, P-ța. Eroilor Revoluției nr. 23, cod 440055, Satu Mare, Romania. Tel./Fax: +40-261-710456, e-mail: [bumbulutcalin@yahoo.com](mailto:bumbulutcalin@yahoo.com).

### Republicarea articolelor

Vă rugăm să confirmați că lucrarea dumneavoastră nu a mai fost publicată în forma prezentată sau într-o formă asemănătoare, sau că nu a fost acceptată pentru publicare într-o altă revistă.

### Conflicte de interese

Rugăm autorii să declare posibilele conflicte de interese, inclusiv cele de natură financiară. Dacă nu există conflicte de interese, vă rugăm să precizați acest lucru. Sursele de finanțare trebuie precizate în lucrarea dumneavoastră.

### Permiterea de a reproduce materiale publicate anterior

Vă rugăm să ne trimiteți o copie a acceptului de reproducere (de exemplu al ilustrațiilor) de la deținătorul dreptului de copyright.

### Formularele de accept ale pacienților

Protecția drepturilor pacienților este esențială; vă rugăm să ne trimiteți formularele de accept ale pacienților sau subiecților studiului dumneavoastră,

prin care aceștia permit publicarea fotografiilor sau altor materiale care ar putea să îi identifice. Dacă formularele de accept nu prevăd acest lucru vă rugăm să rugăm obțineți acordul, sau îndepărtați posibilitatea de identificare. O declarație în acest sens trebuie inclusă în secțiunea „Metode” a lucrării.

### Aprobarea Comitetului de Etică

Precizați la secțiunea „Metode” faptul că desfășurați studii asupra subiecților umani cu aprobarea Spitalului, Comitetului de Etică al Universității, etc. În mod similar, confirmați dacă experimentele asupra animalelor corespund standardelor etice.

### Asumarea dreptului de copyright

Lucrările acceptate pentru publicare au implicat drepturile de copyright cedate către editor. Autorii pot utiliza materiale din lucrările lor în alte articole proprii.

### Propunerea pentru publicare

Toate manuscrisele propuse pentru publicare în *Conexiuni Medicale* vor fi în format compatibil pentru efectuarea recenziei online. Revista acceptă manuscrise propuse în formă electronică, în format Word (text, figuri și tabele). Nu trimiteți lucrări în format PDF. Acceptăm lucrări care nu depășesc 3.500 de cuvinte pentru articole originale, 2.500 pentru prezentări de caz, 2.000 pentru prezentări de imagini clinice, 500 pentru scrisori către editor și 4.500 de cuvinte pentru reviste generale. Autorii NU vor trimite prin poștă sub formă de hârtie propunerea pentru publicare, decât dacă este vorba de scrisori sau dacă se solicită astfel din partea redacției. Dacă nu există altă opțiune decât trimiterea prin poștă, vă rugăm să expediați și versiunea electronică pe disketă sau CD-ROM pe adresa redacției: *Conexiuni Medicale*, P-ța. Eroilor Revoluției nr. 23, cod 440055, Satu Mare, România. Utilizați text la două rânduri și includeți următoarele secțiuni: pagina de titlu, rezumatul și cuvintele cheie, textul, mulțumiri, referințe, tabele și figuri. Paginile vor fi numerotate consecutiv, începând cu pagina de titlu, numerele arabe fiind plasate în colțul din dreapta sus al fiecărei pagini.

## Prezentarea lucrării

### Pagina de titlu

Cuprinde titlul întreg și titlul scurt format din maxim 45 de caractere, numele și prenumele fiecărui autor; dacă lucrarea aparține unui departament sau unei instituții, va fi menționat numele acestuia în întregime. De asemenea numele, e-mail-ul și adresa autorului împuternicit pentru corespondență, sursele de finanțare sau suport utilizate sub forma burselor, echipamentelor, medicamentelor, sau orice combinație a acestora.

### Rezumatul

Pagina a doua va cuprinde rezumatul cu minim 200 de cuvinte; nu utilizați abrevieri, note de subsol, sau referințe.

#### *Introducere în temă și scopuri*

Descrieți importanța studiului și obiectivul (obiectivele) precise ale cercetării sau întrebarea (întrebările) pe care le ridică studiul.

#### *Metode*

Includeți informații privind următoarele aspecte ale studiului dacă sunt utilizate: proiectul – descrieți elementele de bază ale studiului, de exemplu studiu controlat randomizat, studiu cross-secțional, de cohortă, de urmărire, serii de cazuri, etc; procedura – specificați dacă a fost desfășurat în sistem de îngrijire primar sau terțiar, în ambulator sau spital, în comunitate, etc; participanți – indicați numărul subiecților și cum au fost selectați, recrutați și desemnați pentru intervenție; intervenția – metoda de administrare și durata intervenției.

#### *Rezultate*

Prezentați principalele rezultate ale studiului, inclusiv intervalurile de confidență sau valorile p.

#### *Concluzii*

Enunțați doar concluziile susținute direct de dovezi, precum și importanța descoperirilor. Revistele generale și prezentările de caz vor include un rezumat nestructurat.

### Cuvinte cheie

Rezumatul va fi urmat de o listă de 3–10 cuvinte cheie sau fraze scurte care vor ajuta la indexare. Dacă este posibil, utilizați termeni proveniți din lista *Index Medicus* cu 262 subiecte medicale/*Medical Subject Headings 262* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

### Textul

Un studiu original va fi divizat în secțiuni denumite *Introducere*, *Metode*, *Rezultate* și *Discuții* (incluzând concluziile), după formula „IMRAD”. Articolele lungi pot necesita subsecțiuni (în special la *Rezultate* și *Discuții*) pentru clarificare. Alte tipuri de articole precum prezentări de caz, reviste generale, editoriale, pot urma alt format. Nu recomandăm utilizarea excesivă

a abrevierilor. Folosiți metode de calcul statistic standardizate. Nominalizați medicamentele și substanțele chimice utilizând numele generic (dacă sunt menționate mărcile înregistrate, se furnizează numele producătorului și orașul).

### Mulțumiri

Vor fi adresate celor care au adus contribuții importante la studiu.

### Referințe

Vor fi numerotate între paranteze drepte cu numerale arabe, succesiv în ordinea în care sunt menționate în text. Referințele vor include numele autorilor până la al șaselea autor, dacă sunt mai mulți, enumerați primii trei și apoi adăugați „et al”. Referințele vor include titlul complet și sursa informației; numele revistelor va fi abreviat conform *Index Medicus* ([http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/terms\\_cond.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/terms_cond.html)); nu se acceptă mai mult de 90-100 referințe; pentru scrisori către redacție se acceptă 5-6 referințe. Folosiți ca și referințe cât mai puține rezumate. Comunicările personale și lucrările nepublicate nu vor fi menționate la referințe și vor apare în text între paranteze. Lucrările nepublicate dar aflate în curs de publicare vor fi incluse în referințe cu mențiunea „in press” între paranteze, lângă numele revistei implicate.

### Tabele

Fiecare tabel va fi numerotat cu numerale romane, cu un titlu scurt deasupra, la subsolul lor vor fi trecute notele explicative, menționându-se abrevierile nestandardizate utilizate; nominalizați valorile statistice care variază precum deviația standard și eroarea standard a mediei. Fiecare tabel va fi citat în text.

### Figuri

Toate graficele, fotografiile, diagramele vor fi considerate ca figuri și vor fi numerotate succesiv în text cu numerale arabe. Dacă o figură a fost publicată anterior, sursa va fi citată cu mulțumiri, menționându-se permisiunea deținătorului de copyright. Figurile pot fi reduse, grupate sau șterse la dorința editorului. Legenda figurii va fi plasată la subsolul ei; va fi explicată scala utilizată, respectiv metodele de colorare microscopică.

### Unități de măsură

Măsurătorile lungimii, înălțimii, greutateii și volumului vor fi făcute în sistem metric sau multipli decimali. Temperaturile vor fi exprimate în grade Celsius. Tensiunea va fi măsurată în mmHg. Toate măsurătorile hematologice vor fi exprimate în Sistemul Internațional de Unități (SI).

### Abrevieri și simboluri

Utilizați doar abrevieri standard. Evitați abrevierile în titlu și rezumat. Cuvântul va preceda abrevierea la

prima utilizare în text, cu excepția unităților de măsură standard.

### Retipăriri

Sunt oferite gratuit zece copii ale articolului publicat și două ale revistei. Dacă sunt necesare mai multe copii, sunt disponibile contra cost.

### Politica editorială

Apreciem toate contribuțiile în domeniul medicinei. Invităm personalități recunoscute cu expertiză și articole din diverse domenii să publice reviste generale și editoriale în revista noastră. Acceptăm de asemenea lucrări originale și prezentări de caz din toate țările. *Conexiuni Medicale* vă oferă o *recenzie atentă și publicarea imediată după acceptare*. Redactorii vor citi primii lucrarea, decizând în decurs de 1-3 săptămâni în funcție de nivelul de prioritate: unele sunt trimise imediat recenzorilor, unele pot fi respinse, iar unele sunt returnate autorilor cu sugestii de îmbunătățire înainte de expedierea spre recenzori.

### Procedura peer-review

*Conexiuni Medicale* practică o evaluare a tuturor lucrărilor originale de către doi sau trei recenzori independenți, din care doi sunt personalități internaționale. Procesul peer-review este esențial pentru asigurarea calității informației științifice. Recenzorii sunt rugați să evalueze manuscrisul aplicând aceleași standarde ca și pentru reviste internaționale; comentariile sunt trimise editorului, care va informa autorii asupra acestor sugestii, rugându-i să răspundă la întrebări și să facă necesarele corecții. Aceste informații sunt făcute în cel mult trei luni de la propunerea de publicare. Manuscrisul revizuit de autori va fi reexpediat editorului în cel mult o lună. La primirea de către editor a versiunii corectate, însoțită de o scrisoare de răspuns punctuală la comentariile recenzorilor, se retrimite manuscrisul aceluiași recenzori, care vor face recomandarea finală pentru acceptarea sau respingerea acestuia.

### Abonamente

Prețul unui abonament anual pentru 2012 este: 80 RON individual, 160 RON pentru instituții, plătiți în contul Colegiului Medicilor Satu Mare RO38 BTRL 0310 1202 K392 62XX, cod fiscal 9839430, cu mențiunea „*pentru abonament Conexiuni Medicale*”. Solicitarea abonării poate fi trimisă prin poștă: P-ța. Eroilor Revoluției nr. 23, cod 440055, Satu Mare, Romania. Tel./Fax: 0261-710456, 0361-408164, sau prin e-mail: colmedsm@gmail.com.

### Publicitate

Cererile pentru spațiu publicitar vor fi adresate redacției **Conexiuni Medicale**. Prețurile (plătite în lei la cursul BNR) pentru publicitate pe 2012 sunt 200 euro pagina (A4) color, un număr și 800 euro patru numere; coperta interioară față sau spate: 350 euro un număr, 1400 euro patru numere; coperta exterioară spate: 400 euro un număr, 1600 euro patru numere. Cont bancar: Colegiul Medicilor Satu Mare, CUI 9839430, Banca Transilvania, agenția Golescu Satu Mare, IBAN: RO38 BTRL 0310 1202 K392 62XX.

© Copyright **Conexiuni Medicale/Medical Connections, Satu Mare, 2012**

Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă, stocată sau transmisă sub orice formă sau prin orice mijloace, fără permisiunea prealabilă în scris a revistei **Conexiuni Medicale**. Permisuniunea nu este necesară pentru a copia rezumate sau articole dacă este indicată sursa, cu citarea completă a referinței. **Solicitarea privind permisiunea de a retipări toată revista sau o parte a ei, va fi adresată editorului prin e-mail: colmedsm@gmail.com**

Revista **Conexiuni Medicale** apare trimestrial prin efortul logistic și financiar al **Colegiului Medicilor Satu Mare** și **Asociației Medicilor de Familie Satu Mare**, în cadrul proiectului comun al **Centrului de Documentare și Educație Medicală Continuă Satu Mare**.