

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

2(76)/2023

Materialele Conferinței naționale științifico- practice cu participare internațională
**„TUMORILE LA COPII - problemă stringentă clinică și de sănătate publică:
soluții pentru prezent și viitor”**

(16-17 iunie 2023),

organizată în cadrul proiectului: Programul de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și
tratamentul complex al tumorilor la copii” cu cifrul: 20.80009.8007.06 – conducător prof. univ. Gh. Țîbîrnă,

A. Țîbîrnă

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005
(Certificat de înregistrare nr. MD 003026) și reînregistrată la I.P. „Agenția Servicii Publice”
(Extras din Registrul de stat al persoanelor juridice din 03-06-2021, nr. EB 0223273).

Prin Decizia Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație
și Cercetare nr. 17 din 22 decembrie 2021, revista este inclusă în **categoria B** la profilul *Științe medicale*.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.
Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatarilor, care poartă răspundere
pentru conținutul lor.

Articolele pot fi accesate online pe site-ul revistei bulmed.md

Revista este publicată cu suportul financiar al USMF „N. Testemițanu”

CHIȘINĂU • 2023

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

ARTICOLE DE SINTEZĂ

- | | | | |
|--|---|--|----|
| <i>Natalia Lisița, Rodica Golban.</i> Abordare multidisciplinară în oncologia pediatrică. | <i>Natalia Lisița, Rodica Golban.</i> Multidisciplinary approach in pediatric oncology. | <i>Наталья Лисица, Родика Голбан.</i> Мультидисциплинарный подход в детской онкологии. | 6 |
| <i>Silvia Railean, Dănis Ursu, Aurelia Spinei, Cristina Poștaru.</i> Hemangioamele intraosoase la copii. Particularități de diagnostic și tratament. Prezentare de caz. Reviu de bibliografie. | <i>Silvia Railean, Dănis Ursu, Aurelia Spinei, Cristina Poștaru.</i> Intraosseous hemangiomas in children. Diagnosis and treatment particulars. Case presentation. Bibliography review. | <i>Сильвия Райлян, Дăнис Урсу, Аурелия Спинеи, Кристина Поштару.</i> Внутрикостные гемангиомы у детей. Диагностика и особенности лечения. Представление примера. Обзор библиографии. | 10 |

ARTICOLE ORIGINALE

- | | | | |
|---|---|---|----|
| <i>Angela Leanca.</i> Evaluarea prognostică a copiilor daignosticați cu tumori intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructive (rezultate proprii). | <i>Angela Leanca.</i> Prognostic evaluation of children diagnosed with intracerebral tumors associated by an obstructive hydrocephalus (own results). | <i>Анжела Лянка.</i> Прогностическая оценка детей с внутричерепными опухалями и обструктивной гидроцефалией (собственные результаты) | 17 |
| <i>Aurelia Spinei, Anca Chiriac, Iurie Spinei, Silvia Railean, Vasilica Toma, Liliana Foia.</i> Proprietățile fluidului oral la copiii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului. | <i>Aurelia Spinei, Anca Chiriac, Iurie Spinei, Silvia Railean, Vasilica Toma, Liliana Foia.</i> Oral fluid properties in children with head and neck malignant tumors. | <i>Аурелия Спинеи, Анка Кириак, Юрие Спинеи, Сильвия Райлян, Василика Тома, Лиана Фойя.</i> Свойства ротовой жидкости у детей со злокачественными новообразованиями головы и шеи. | 23 |
| <i>Ioana Apetrei, Elena Hanganu, Dana Măndrășescu, Petrică Plamadeala, Alma-Raluca Lăptoiu, Radu-Constantin Luca.</i> Neuroblastomul cu diseminare metastatică, prezentare neonatală-case report. | <i>Ioana Apetrei, Elena Hanganu, Dana Măndrășescu, Petrică Plamadeala, Alma-Raluca Lăptoiu, Radu-Constantin Luca.</i> Neuroblastoma with metastatic dissemination, neonatal presentation-case report. | <i>Иоана Анетрей, Елена Хангану, Дана Мэндрășescu, Петрикэ Пламадеала, Алма-Ралука Лантойу, Раду-Константин Лука.</i> Нейробластома с метастатической диссеминацией, неонатальный клинический случай. | 32 |
| <i>Dănis Ursu, Eva Gudumac, Jana Bernic, Andrei Țibîrnă, Silvia Railean, Roman Lupan, Natalia Lisița, Rodica Golban.</i> Particularitățile de diagnostice limfoamelor în regiunea cervicală la copii. | <i>Dănis Ursu, Eva Gudumac, Jana Bernic, Andrei Țibîrnă, Silvia Railean, Roman Lupan, Natalia Lisița, Rodica Golban.</i> Diagnostic peculiarities of lymphomas in the cervical region in children. | <i>Дăнис Урсу, Ева Гудумак, Жана Берник, Андрей Цыбырнэ, Сильвия Райлян, Роман Лупан, Наталья Лисица, Родика Голбан.</i> Особенности диагностики лимфом шейной области у детей. | 36 |
| <i>Silvia Railean, Eva Gudumac, Natalia Lisița, Rodica Golban, Andrei Țibîrnă, Jana Bernic.</i> Limfangioamele în regiunea capului și gâtului la copii. | <i>Silvia Railean, Eva Gudumac, Natalia Lisița, Rodica Golban, Andrei Țibîrnă, Jana Bernic.</i> Lymphangiomas in the head and neck region in children. | <i>Сильвия Райлян, Ева Гудумак, Наталья Лисица, Родика Голбан, Андрей Цыбырнэ, Жана Бернич.</i> Лимфангиомы области головы и шеи у детей. | 42 |

- Polina Ababii, Vasile Gavri-
luța, Lucian Danilon, Mihail
Maniuc, Silvia Railean, Svetla-
na Diacova, Daniela Botnaru,
Mihaela Prisăcaru.** Papiloma-
toza laringiană juvenilă. 48
- Polina Ababii, Vasile Gavri-
luța, Lucian Danilon, Mihail
Maniuc, Silvia Railean, Svetla-
na Diacova, Daniela Botnaru,
Mihaela Prisăcaru.** Juvenile
laryngeal papillomatosis.
- Полина Абабий, Василе Гав-
рилуца, Лучиан Данилон,
Михаил Маниук, Сильвия
Райлян, Светлана Дьякова,
Даниэла Ботнару, Михаэла
Присэкару.** Ювенильный па-
пилломатоз гортани.
- Svetlana Șciuca, Cristina To-
macinschii, Rodica Selevestru.**
Malignități hematologice la co-
pii cu imunodeficiențe primare. 53
- Svetlana Șciuca, Cristina
Tomacinschii, Rodica Seleves-
tru.** Hematological malignan-
cies in children with primary
immunodeficiency.
- Светлана Щука, Кристина
Томачинский, Родика Селе-
вестру.** Гематологические
злокачественные заболевания
у детей с первичным иммуно-
дефицитом.
- Svetlana Șciuca, Mariana
Ceahlau, Aliona Cotoman, Ro-
dica Selevestru.** Impactul ante-
cedentelor perinatale în realiza-
rea displaziei bronhopulmonare
la copiii născuți prematuri. 56
- Svetlana Șciuca, Mariana
Ceahlau, Aliona Cotoman,
Rodica Selevestru.** The impact
of perinatal antecedents in the
achievement of bronchopul-
monary dysplasia in premature
children.
- Светлана Щука, Мариана
Чяхлау, Алёна Котоман, Ро-
дика Селевестру.** Влияние
перинатальных факторов на
формирование бронхолегоч-
ной дисплазии у недоношен-
ных детей.
- Mariana Ceahlau, Olga Ta-
gadiuc, Rodica Selevestru,
Svetlana Sciuca.** Modificări hi-
poxoco-ischemice în displazia
bronhopulmonară la copiii pre-
mature. 63
- Mariana Ceahlau, Olga Taga-
diuc, Rodica Selevestru, Svetla-
na Sciuca.** Huroxoco-ischemic
changes in bronchopulmonary
dysplasia in premature children.
- Мариана Чехлау, Ольга
Тагадюк, Родика Селевестру,
Светлана Щука.** Гипоксоко-
ишемические изменения при
бронхолегочной дисплазии у
недоношенных детей.
- Oksana Godovanets, Katerina
Halchuk, Elina Sauka.** Proprietățile celulelor stem ale primi-
tivelor molarilor trei. 69
- Oksana Godovanets, Katerina
Halchuk, Elina Sauka.** Properties of the stem cells of
the primitives of third molars.
- Оксана Годованец, Катерина
Гальчук, Элина Саука.** Свой-
ства стволовых клеток прими-
тивов третьих моляров.
- Rodica Golban, Lisița Natalia,
Luminița Dediu.** Particularitățile
infecției SARS-CoV-2 asupra
bolilor onco-hematologice la
copii. 74
- Rodica Golban, Lisița Natalia,
Luminița Dediu.** The particu-
larities of SARS-CoV-2 infec-
tion on onco-hematological dis-
eases in children.
- Родика Голбан, Лисица На-
талья, Луминица Дедиу.** Осо-
бенности инфекции SARS-
CoV-2 при онкогематологиче-
ских заболеваниях у детей.

CAZURI CLINICE

- Anatolii Litovcenco, Ala Baju-
rea, Maxim Sula.** Meduloblas-
tom extradural spinal (Caz cli-
nic). 79
- Anatolii Litovcenco, Ala Ba-
jurea, Maxim Sula.** Spinal ex-
tradural meduloblastoma (clini-
cal case).
- Анатолій Литовченко, Ала
Бажуря, Максим Сула.** Экс-
традуральное спинальная ме-
дуллобластома (клинический
случай).
- Rodica Golban, Lisița Natalia,
Luminița Dediu, Marin Cran-
gaci.** Leucemia mielomonoblas-
tică acută la copii, particularită-
țile infiltrării extramedulare în
baza unui caz clinic. 83
- Rodica Golban, Lisița Natalia,
Luminița Dediu, Marin Cran-
gaci.** Acute myelomonoblastic
leukemia in children, the particu-
larities of extramedullary infiltra-
tion based on a clinical case.
- Родика Голбан, Лисица На-
талья, Луминица Дедиу, Ма-
рин Крангачи.** Острый миело-
монобластный лейкоз у детей,
особенности экстрамедуляр-
ной инфильтрации на приме-
ре клинического случая.

VARIA

- Vitalie V. Moscalu.** Abordări moderne de tratament a insuficienței mitrale de etiologie degenerativă. **87**
- Vitalie V. Moscalu.** Modern approaches to the treatment of mitral valve insufficiency of degenerative etiology.
- Виталий В. Москалу.** Современные подходы к лечению недостаточности митрального клапана дегенеративной этиологии.
- Cristina Poștaru, Victor Bobeico, Silvia Railean, Gheorghe Granciuc, Unčuța Diana.** Particularitățile morfologice ale masivului maxilo-facial la copii cu despicături labio-maxilo-palatine. **101**
- Cristina Poștaru, Victor Bobeico, Silvia Railean, Gheorghe Granciuc, Unčuța Diana.** The morphological peculiarities of the maxillo-facial region in children with cleft lips and palate.
- Кристина Поштару, Виктор Бобейко, Сильвия Райлян, Георге Гранчук, Ункуца Диана.** Морфологические особенности челюстно-лицевого отдела черепа у детей с расщелинами губы и нёба.
- Ion Mereuță, Eugeniu Valic.** Particularitățile tumorilor la copii și a serviciului oncopediatic în condițiile descentralizării. **109**
- Ion Mereuță, Eugeniu Valic.** Specificities of childhood tumours and the paediatric oncology service in the context of decentralisation.
- Ион Мереуцэ, Евгений Валик.** Особенности детских опухолей и педиатрической онкологической службы в условиях децентрализации.
- Corneliu Ureche.** Particularitățile tratamentului chirurgical al bolnavelor cu cancer al glandei mamare asociat cu sarcina și managementul clinic la diferite etape de diagnostic și tratament în condițiile descentralizării. **114**
- Corneliu Ureche.** The particularities of the surgical treatment of breast cancer patients associated with pregnancy and the clinical management at different stages of diagnosis and treatment in the conditions of decentralization.
- Корнелиу Уреке.** Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, связанного с беременностью, и клинического ведения на разных этапах диагностики и лечения в условиях децентрализации.
- Corneliu Ureche.** Provocările și particularitățile tratamentului chirurgical al cancerului mamar asociat cu sarcina. **119**
- Corneliu Ureche.** The challenges and the particulars surgical treatment of breast cancer associated with pregnancy.
- Корнелиу Уреке.** Проблемы и особенности хирургического лечения рака молочной железы, связанного с беременностью.
- Vitalie Iacubițhii.** Studiu experimental al utilizării grefelor osteo-celulare în artrodeza radio-carpiană. **123**
- Vitalie Iacubițhii.** Experimental study of the use of osteo-cellular grafts in wrist arthrodesis.
- Виталий Якубицкий.** Экспериментальное изучение применения костно-клеточных трансплантатов при лучезапястном артродезе.

ARTICOLE DE SINTEZE

CZU: 616-006-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.01>

ABORDARE MULTIDISCIPLINARĂ ÎN ONCOLOGIA PEDIATRICĂ

LISIȚA Natalia, GOLBAN Rodica,

Institutul Oncologic din Republica Moldova

Summary: Multidisciplinary approach in pediatric oncology

Children's cancer is par excellence a disease of a multidisciplinary nature. It is therefore unrealistic to expect a single person with a single qualification to have the skills and capabilities to carry out a comprehensive assessment and institute competent interventions in all these areas. Decisions and interventions will be in accordance with the decision of the multidisciplinary committee of therapeutic indications.

According to the WHO, every year approximately 400,000 children and adolescents between the ages of 0 and 19 develop cancer. The most common childhood cancers include leukemias, brain cancers, lymphomas, and solid tumors such as neuroblastoma and Wilms tumors [1, 2, 3]. In 2019 globally there were 291.3 thousand new cases and 98.8 thousand deaths from childhood cancer worldwide, with a prevalence of 1.8 million [4]. However, the 5-year survival of childhood cancer patients has increased impressively to more than 80% in recent decades, mainly attributed to improved diagnostic technologies and multiagent cytotoxic regimens [5]

Key words: child, pediatric oncology, medical services.

Introducere.

Cancerul copilului este prin excelență o boală de natură multidisciplinară. De aceea este nerealist să așteptăm ca o singură persoană cu o singură calificare să aibă abilitățile și posibilitățile de a realiza o evaluare complete și să instituie intervenții competente în toate aceste domenii. Deciziile și intervențiile vor fi în acord cu decizia comitetului multidisciplinar de indicații terapeutice.

Conform OMS în fiecare an, aproximativ 400.000 de copii și adolescenți cu vârsta între 0 și 19 ani dezvoltă cancer. Cele mai frecvente tipuri de cancer la copil include leucemiile, cancerurile cerebrale, limfoamele și tumorile solide, cum ar fi neuroblastomul și tumorile Wilms [1, 2, 3]. În 2019 la nivel global au existat 291,3 mii de cazuri noi și 98,8 mii de decese de cancer infantil la nivel mondial, cu o prevalență de 1,8 milioane [4]. Cu toate acestea, supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu cancer din copilărie a crescut impresionant la mai mult de 80% în ultimele decenii, în principal atribuită tehnologiilor de diagnosticare îmbunătățite și regimurilor citotoxice multiagent [5]

Ultimii ani, în Republica Moldova anual sunt diagnosticați în jur de 80-90 copii bolnavi de cancer.

Scopul.

Studierea accesibilității copilului oncohematologic la servicii medicale în secția cu profil oncohematologic pentru copii.

Materiale și metode.

Studierea activității secției Oncohematologiei pediatrică timp de 3 ani de la unirea serviciului oncologic și hematologic la copii.

Rezultate și discuții: Pacientul onco-hematologic pediatru până la diagnosticul final va trece pe la medical de familie care îl va redirecționa spre spitalul raional. De la spitalul raional pacientul este redirecționat către o instituție terțiară – Institutul mamei și copilului sau către o instituție municipală, și doar după aceasta el va fi trimis la IMSP Institutul Oncologic (CCD sau transfer în secția Oncohematologie Pediatrică).

Activitatea secției Oncohematologie Pediatrică oferă suport instructiv-educativ, de recuperare și de consiliere psihologică a copiilor și părinților. În cadrul acestei secții se efectuează tratamentul chirurgical, chimioterapeutic, radioterapeutic, îngrijiri paliative.

Echipa multidisciplinară implicată în îngrijirea copilului cu cancer:

- Oncopediatru
- Chirurg pregătit pentru oncologia pediatrică (general, neurochirurg, ortoped, urolog, ORL-ist)
- Radioterapeut
- Anestezist, cardiolog, endocrinolog, neurolog, psihiatru
- Asistente specializate în aplicarea chimioterapiei la copii

- Îngrijitor / infirmieră pregătiți pentru îngrijirea copilului cu cancer
- Laborator performant
- Serviciu de radiodiagnostic performant
- Laborator de anatomie patologică performant
- Medicul din ambulator-medical de familie
- Psihoterapeut, Psihopedagog
- Asistenți sociali, grupuri de suport, școala
- Kinetoterapeut
- Farmacist
- Dietetician
- Preot
- Familie

3.	Tumori ale țesuturilor moi	2	5	5
4.	Hepatoblastom	1	2	0
5.	Nefroblastom	7	0	4
6.	Neuroblastom	2	6	6
7.	Ca glandei tiroide	1	2	2
8.	Ca nazofaringelui	0	0	0
9.	Tumori ale organelor reproductive	1	2	5
10.	Retinoblastom	3	1	1
11.	Alte tumori	2	2	2
TOTAL		38	44	38

Tabelul 1.

Tumorile solide înregistrate în RM în anii 2020-2022

Nr. ord.	Tipul tumorii	2022	2021	2020
1.	Tumori cerebrale	15	16	11
2.	Tumori osoase	4	8	2

În anul 2022 43 de pacienți au fost diagnosticați cu hemoblastoze, în 2021 cifra înregistrată a fost de 44 pacienți (fig.1). Leucemiile acute au predominat cu o rată de 67,4% în anul 2022 și 77,2% în anul 2021. De asemenea se determina predominarea pacienților cu leucemie acută limfoblastică 78% (leucemie acută nelimfoblastică 22%).

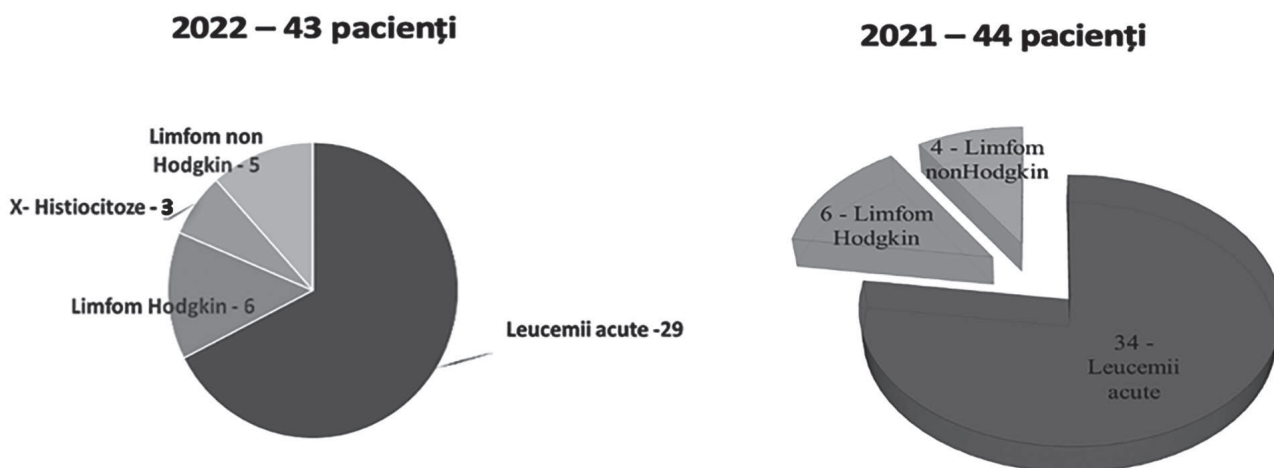


Figura 1. Analiza comparativă a hemoblastozelor înregistrate primar în anii de studiu 2021-2022.

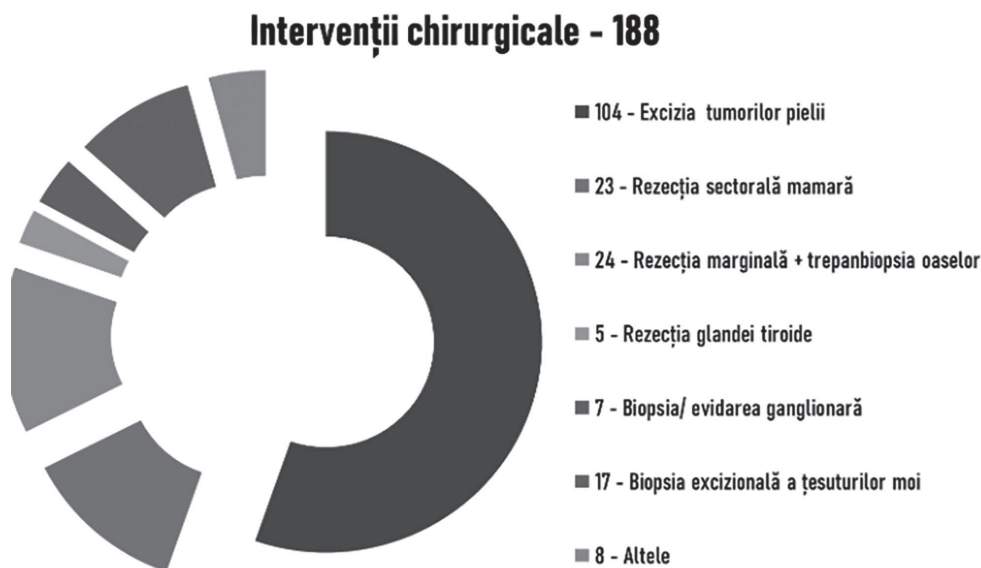


Figura 2. Reprezentarea grafică a intervențiilor chirurgicale efectuate în secția Oncohematologie pediatrică timp de un an.

În secția Oncohematologie pediatrică au loc un sir de intervenții chirurgicale de diagnostic și tratament. În fig. 2 avem reprezentate datele intervențiilor realizate pe parcursul unui an în această secție. Observăm că majoritatea din ele -104 intervenții(55,3%) sunt de tipul exciziei tumorilor pielii.

Rezecție osoasă segmentară în bloc a tumorii platoului tibial drept și reconstrucție prin artroplastie totală a genunchiului drept cu proteză oncologică modulară individualizată.

Secția Oncohematologie Pediatrică este unica secție din RM cu asemenea profil. Am identificat câteva momente care ne face să fim unici.

- Unica secție din țară care tratează maladiile oncologice la copii.

- Realizarea tratamentului combinat multimodal (chirurgical + chimioterapeutic + RT + stomatologic pediatric + unele tipuri de endoprotezări);

- Activitatea secției corespunde standartelor și ghidurilor internaționale, implicând lucrul în echipă și accesul la Consiliile Multidisciplinare.

Realizarea unor tipuri de intervenții chirurgicale unice în țară;

- Implementarea PCN în baza PCI a dus la creșterea ratei de supraviețuire la copiii bolnavi de cancer;

- Demararea realizării investigațiilor de imunofenotipare prin metoda citometriei în flux la IMSP IO;

- Membri ai Alianței Globale pentru cancerul Pediatric sub egida Spitalului St.Jude, a Comisiilor de specialitate, ceea ce permite acces nelimitat la informații medicale și expertiză pe domeniul dat;

- Existența unui Centru educațional pentru copiii bolnavi de cancer ("Școala de spital");

Suntem unici, dar nu perfecți, de aceea ne propunem îmbunătățirea noastră. În acest sens a fost organizată:

- Masa Rotundă pentru discutarea necesităților din domeniul oncologiei pediatrică, organizată la 15.06.2022 de către IMSP Institutul Oncologic în colaborare cu Asociația Obștească "Viața fără leucemie":

- Prima reuniune din ultimul deceniu a specialiștilor pentru a discuta necesitățile domeniului oncologiei pediatrică;

- Prezența autorităților de specialitate la discuții (Ministrul Sănătății, manageri ai instituțiilor medicale cu profil pediatric, specialiști în domeniu)

- Prezentarea experienței României, Ucrainei și SUA de îmbunătățire a serviciului oncopediatric;

- Formularea listei de necesități actuale.

Secția Oncohematologie pediatrică a participat în analiza Pro FILE, organizat de Global Pediatric Meidicine, St. Jude Children's Research Hospital, o evaluare în dinamică la 360° a modului de acordare

a serviciilor, cu scopul de a ajuta echipa medicală și instituția să identifice strategia de îmbunătățire a domeniului oncologiei pediatrică.

Au fost stabilite prioritățile de dezvoltare:

1. Asigurarea accesului la diagnosticul de laborator primar și continuu pentru pacienții oncologici pediatrici prin următoarele metode:

- Imunofenotipare (la moment accesul dat este la etapa de dezvoltare);

- Examenul de biologie moleculară;

- Examen citogenetic și FISH (extinderea panelului de teste genetice în tumorile solide și boli hematologice, conform recomandărilor ghidurilor internaționale).

2. Asigurarea accesului la examenele de imagistică diagnostică pentru pacienții oncologici pediatrici în scop de stabilire a diagnosticului la începutul tratamentului, în perioada efectuării tratamentului și după finalizarea tratamentului.

3. Examinarea posibilității contractării serviciilor de transplant medular pentru copii peste hotarele Republicii Moldova, prin crearea de parteneriate cu centre specializate pentru transplant medular.

4. Modernizarea serviciilor de radioterapie (radioterapie cu ortovoltaj, cobaltoterapie, radioterapie cu accelerator liniar 2D, radioterapie cu accelerator liniar 3D, radioterapie IMRT) pentru copii cu boli oncologice, inclusiv asigurarea efectuării radioterapiei cu anestezie la copii mici.

5. Dezvoltarea Registrului National al Cancerului la Copii în Republica Moldova, conform schemei specifice de clasificare a bolii pentru copiii cu cancer, recunoscută pe plan internațional (ICCC-3 – International Classification of Childhood Cancer versiunea 3).

6. Îmbunătățirea condițiilor de spitalizare pentru pacienți în secția onco-hematologie pediatrică prin renovarea spațiilor conform standardelor de calitate pentru tratament și îngrijire a pacienților oncologici pediatrici, și dotarea secțiilor cu echipamente și aparatură modern

7. Asigurarea accesului la instruire continuă pentru medici și personalul medical din secția Onco-hematologie pediatrică și consolidarea capacităților echipelor multidisciplinare.

8. Dezvoltarea serviciilor sociale și de reabilitare pentru copii supraviețuitori de cancer.

Avem o colaborare strânsă cu societatea civilă. Asociația „**Viața fără leucemie**” care asigurăsuportpe 4 domenii principale:

- Susținerea psiho-emoțională a copiilor aflați în tratament;

- Susținerea materială a familiilor care îngrijesc de copii bolnavi de cancer aflați la tratament;

- Susținerea secției Oncohematologie pediatrică din cadrul Institutului Oncologic;

- Informarea opiniei publice cu privire la domeniul oncohematologiei pediatrice din Republica Moldova.

Asociația „Dăruiește Aripi” (Romania)

Semnarea Acordului de colaborare privind realizarea studiului de fezabilitate și a proiectului tehnic pentru renovarea încăperilor Secției Oncohematologie Pediatrică și crearea unui Cancer Registor Pediatric.

Asociația „Magic” (Romania) Realizarea proiectului ”Magic Home” – cazare pentru părinții copiilor bolnavi de cancer

Centrul Educațional pentru copii bolnavi de cancer

- Consiliere psihologică a copiilor;
- Asistență psihologică a părinților acestora sau a reprezentanților legali;
- Asistență metodologică a cadrelor didactice din comunitățile școlare ale copiilor bolnavi de cancer.

Concluzii

Activitatea clinică a secției întru prestarea serviciilor medicale de înaltă calitate este efectuată de un colectiv bine organizat, tînăr, apt de muncă, atît al medicilor, cît și a personalului medical mediu și inferior. Nivelul de calificare al tuturor medicilor este performant, corespunzător cerințelor atribuite unui bun specialist. Colectivul asistentelor medicale de asemenea este bine pregătit, prietenos, cu calități profesionale și individuale de performanță, cu răspundere bine determinată față de obligațiunile de serviciu. Disciplina muncii în colectiv este respectată, nefiind înregistrate abateri și neconformități, sancțiuni disciplinare.

Climatul psihoemoțional și de lucru al secției este bun, determinat de dorința de a îndeplini un lucru eficient, cu dăruire de sine și cu mult profesionalism. Toți medicii secției la necesitate se pot înlocui între ei, au respect reciproc, nu sunt evidențiate conflicte în colectiv.

Etica și deontologia medicală în secție sunt respectate de toți membrii colectivului, faptul dat fiind confirmat prin lipsa de reclamații și petiții, lipsa sancțiunilor disciplinare pe parcursul anului.

Tindem să realizăm în comun lucruri noi și frumoase întru satisfacția pacientului și îmbunătățirea prestărilor serviciilor medicale de calitate.

Serviciul oncohematologic ofera calitatea, diagnosticare precoce a maladiilor oncohematologice și o adresabilitate de 100% (0 pacienți refuzați la tratament).

Fiecare copil tratat este un succes al întregului colectiv și a lucrului în echipă !

Articol realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografia.

1. Lam CG, Vasquez L, Loggetto P, Fuentes-Alabi S, Gonzalez Ruiz A, Benitez Majano S, Jarquin-Parado M, Maza M, Spencer J, Metzger ML, Luciani S. Partnering to implement the Global Initiative for Childhood Cancer in the Americas: prioritizing systems strengthening. *Rev Panam Salud Publica.* 2023 Mar 10;47:e41. doi: 10.26633/RPSP.2023.41. PMID: 36909810; PMCID: PMC9996541.
2. World Health Organization. (2020). Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331452>
3. World Health Organization. (2021). CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>
4. Wu Y, Deng Y, Wei B, Xiang D, Hu J, Zhao P, Lin S, Zheng Y, Yao J, Zhai Z, Wang S, Lou W, Yang S, Zhang D, Lyu J, Dai Z. Global, regional, and national childhood cancer burden, 1990-2019: An analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *J Adv Res.* 2022 Sep;40:233-247. doi: 10.1016/j.jare.2022.06.001. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35700919; PMCID: PMC9481947.
5. Zahnreich S, Schmidberger H. Childhood Cancer: Occurrence, Treatment and Risk of Second Primary Malignancies. *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2607. Published 2021 May 26. doi:10.3390/cancers13112607

CZU: 616.716.4-006.311-07-08-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.02>

HEMANGIOAMELE INTRAOSOASE LA COPII. PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT. PREZENTARE DE CAZ. REVIU DE BIBLIOGRAFIE

RAILEAN Silvia, URSU Dănis, SPINEI Aurelia, POȘTARU Cristina

Catedra de chirurgie oro maxilofacială pediatrică și pedodonție „Ion Lupan”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat.

Hemangioamele oaselor maxilare la copii sunt extreme de rare, dar pot avea efecte adverse severe.

Scopul. În scopul acestei lucrări a fost de a atenționa problemele de diagnostic a hemangioamelor la copiii cu probleme de coagulopatie, în special cele osoase.

Materiale și metode. Se prezintă un caz deosebit de hemangiom a mandibulei, la un adolescent cu patologie de coagulare.

Rezultate. Reviul de literatură și cazul prezent a constatat multe probleme identice, dar și particularități de diagnostic și tratament.

Concluzie. Hemangioamele osoase mandibulare sunt formațiuni vasculare rare. Diagnosticul hemangioamelor la copii este dificil din cauza incidenței rare, particularităților de tratament, cât și din cauza semnelor clinice ascunse. Examenul general este necesar pentru toate formele de hemangioame și mai ales pentru cele cu localizare în oasele maxilarelor. Problemele de coagulopatie complică mult alegerea metodelor de tratament. Tratamentul medicamentos este obșinua favorabilă din toate obșinua de tratament la momentul actual. Alegerea metodei de tratament corectă este un moment important în profilaxia efectelor adverse.

Cuvinte cheie: hemangiom, intraos, maxila, mandibula, copii, raport de caz

Summary. Intraosseous hemangiomas in children. Diagnosis and treatment particulars. Case presentation. Bibliography review

Hemangiomas of the jaw bones in children are extremely rare, but can have severe adverse effects.

The goal. The purpose of this paper was to draw attention to the diagnostic problems of hemangiomas in children with coagulopathy problems, especially bone ones.

Materials and methods. A special case of hemangioma of the mandible, in an adolescent with coagulation pathology, is presented.

Results. The literature review and the present case found many identical problems, but also diagnostic and treatment peculiarities.

Conclusion. Mandibular bone hemangiomas are rare vascular formations. The diagnosis of hemangiomas in children is difficult because of the rare incidence, treatment peculiarities, as well as because of hidden clinical signs. The general examination is necessary for all forms of hemangiomas and especially for those localized in the jaw bones. Coagulopathy problems greatly complicate the choice of treatment methods. Drug treatment is the favorable option of all treatment options at the present time. Choosing the right treatment method is an important moment in the prevention of side effects.

Key words: Hemangioma, Intraosseous, Maxilla, Mandible, Children, Case report

Резюме. Внутрикостные гемангиомы у детей. Диагностика и особенности лечения. Представление примера. Обзор библиографии

Гемангиомы костей челюсти у детей встречаются крайне редко, но могут иметь тяжелые побочные эффекты.

Цель. Целью данной работы было привлечь внимание к проблемам диагностики гемангиом у детей с нарушениями коагулопатии, особенно костной.

Материалы и методы. Представлен частный случай гемангиомы нижней челюсти у подростка с патологией свертывания крови.

Полученные результаты. Обзор литературы и данный случай выявили множество одинаковых проблем, но также и особенности диагностики и лечения.

Заключение. Гемангиомы костей нижней челюсти относятся к редким сосудистым образованиям. Диагностика гемангиом у детей затруднена из-за редкой встречаемости, особенностей лечения, а также скрытых клинических признаков. Общий осмотр необходим при всех формах гемангиом и особенно при локализации в костях челюсти. Проблемы коагулопатии значительно усложняют выбор методов лечения. Медикаментозное лечение в настоящее время является благоприятным вариантом из всех вариантов лечения. Выбор правильного метода лечения – важный момент профилактики побочных эффектов.

Ключевые слова: гемангиома, внутрикостная, верхняя челюсть, нижняя челюсть, дети, клинический случай.

Introducere.

Hemangioamele sunt considerate a fi cele mai frecvente tumori, apărute de la nașterea copilului. Sunt diagnosticate aproximativ la 2,5% dintre nou născuți. Anomaliile vasculare reprezintă 1% din toate tumorile osoase. Pentru prima dată hemangioamele intraosoase au fost descoperite de Stanley în 1849 (Sepulveda, și coat. 2013), care au inclus cele centrale și periferice. Ele sunt considerate de unii autori tumori, iar de alți autori sunt considerate hamartome care provin din proliferarea intraosoasă a celulelor mezodermice și diferențierea endoteliului. [3, 6, 11, 12, 13, 14].

Copiii sunt cei mai afectați [2, 11, 15, 16]. Localizarea frecventă a hemangioamelor sunt părțile moi și în special în regiunea capului și gâtului unde ele apar în 50%. Tot odată ele pot fi localizate și în părțile osoase [3, 6, 11, 13, 16]. În 75% hemangioamele intraosoase sunt localizate în regiunea capului și în oasele vertebrale. Maxilarul superior și inferior sunt cele mai afectate oase în regiunea craniului. De obicei hemangioamele osoase apar în perioada de dezvoltare a copiilor [14, 16, 17].

La femei ele apar mai frecvent în comparație cu bărbații cu o rată de 2:1. De obicei ele apar în perioadele de la 10 la 30 ani. Dar pot apărea și la vârstele de 40-50- ani [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Clinic hemangioamele osoase apar fără semne clinice și sunt vizualizate accidental în timpul examinărilor radiografice. În alte cazuri ele apar în formă de dureri, edme ale părților moi, modificări în culoarea mucoase bucale cu nuanță cianotică, mobilități și modificări de poziție a dinților, deplasarea canalului mandibulae, suflarea tablelor corticale a mandibulei, modificarea reliefului arcadelor dentare, bombare pe partea vestibulară și lingual a mandibulei, rezorbții radiculare, exfolierea dinților [11-16].

Din punct de vedere morfologic hemangioamele intraosoase apar în formă de conglomerate a celulelor endoteliale care formează spații vasculare de diferite dimensiuni, străbătute de țesut fibros și conjunctiv în care se observă trabeculele osoase în special în zonele adiacente țesutului osos [3, 6, 13].

Hemangioamele osoase sunt devizate în trei grupe în funcție de dimensiunile spațiilor vasculare: Mai frecvente sunt cele cavernoase, apoi capilare și mixte. În hemangioamele cavernoase țesutul osos este înlocuit cu vase sangvine mari sau spații tapetate cu cellule endoteliale în care se află o cantitate mică de țesut fibros. Hemangioamele capilare se caracterizează prin prezența vaselor mici și a unei cantități mari de țesut fibros. Hemangioma mixtă conține elemente cavernoase și capilare [11, 12, 13].

Diagnosticul hemangioamelor osoase la copii este o problemă dificilă. Din cauza particularităților de

comportament ele sunt depistate prin examenul radiographic accidental sau când apar semne clinice de exteriorizare, hemoragii periodice din cavitatea bucală, mobilități dentare în afara orarului de schimb fiziologic. Examenul imagistic este cel mai informativ în diagnosticul tumorilor la copii inclusiv și hemangioamele osoase. Radiografia panoramică, tomografia computerizată, imaginea rezonanței magnetice sunt des indicate în diagnosticul tumorilor la copii. Tabloul radiographic al hemangioamelor osoase este specific și în 50% cazuri se manifestă în formă de "sote de albi" și "baloane de săpun" [6, 15, 13, 14, 16].

O particularitate a hemangioamelor este prezența lor în sindroame și în special în cele de coagulopatie - Hemofilie, Trombofilie, Disfibrinogenemie etc. După datele bibliografice 1 din 300 de hemangioame este asociat cu coagulopatia.

Tratamentul este destul de variat și depinde de forma hemangiomului, timpul de creștere, vârsta, extinderea. Tratamentul chirurgical prin rezectarea osului cu înlăturarea hemangiomului se consideră cea mai eficientă metodă. În cazurile asimptomatice cu deformații vizibile minimale se așteaptă regresia lui. În cazurile în care dereglează funcțiile vitale regresia se va accelera prin administrarea preparatelor farmaceutice (sterioide, propranolol, chirurgical, combinat). În ultimul timp cu succes se folosește Propranololul cu rezultate bune și cu efecte adverse minime. Preparatul acționează asupra factorului endotelial de creștere și factorului fibroblast de creștere care provoacă apoptoza celulelor endoteliale. În așa mod propranololul reduce volumul hemangiomului și previne creșterea cu mult mai eficient în comparație cu preparatele steroidice (Bonini coat., 2011). În cazurile severe cele cu hemoragii repetate, creștere intensivă cu deformarea reliefului feței tratamentul combinat prin scleroterapie, terapie cu laser, embolizarea, chiuretaj este aplicat. Radioterapia este o metodă eficientă dar cu efecte adverse severe manifestate prin acțiunea asupra părților moi sănătoase cu stoparea de creștere și dezvoltare iar în unele cazuri favorizează malignizarea [11, 12, 13, 15, 18, 19].

Înlăturarea pe cale chirurgicală se consideră metoda cea mai eficientă în tratamentul hemangiomelor în general și osos în special. Totodată, hemangioamele cu localizare în maxilare prezintă un pericol de hemoragie înalt pentru copii.

În scopul acestei lucrări a fost de a atenționa problemele de diagnostic a hemangioamelor la copii și probleme de coagulopatie, în special cele osoase.

Caz clinic.

Bolnava P. O., 13 ani, s-a adresat în spitalul IM și C, Clinica Em. Coțaga, în departamentul de chirurgie oro maxilofacială, cu îndreptare din departamentul de hematologie. De la naștere copilul se află la evidența

hematologului cu patologie de coagulare a sîngelui. În acest context bolnava se află permanent pe preparate farmaceutice pentru coagulare. În anamneza bolnavei nu s-a constatat traumatisme.

La adresare bolnava prezenta tumefiere în regiunea submandibulară dreapta, indoloră, cu tegumente acoperitoare nemodificate, care se extindea în regiunea submandibulară ușor trecînd în zonele retromandibulare și submentoniere. Marginea bazilară atenuată. Semne de parastezie nu s-a depistat. Mișcările

mandibulare în volum deplin. În cavitatea bucală dentiție permanentă. Mucoasa cavității bucale fără modificări. Organele cavității bucale nu sunt modificate în volum, de culoare pal roză. Dinții 36, 37 deplasați din arcada dentară, cu mobilitate moderată. Periodic cu hemoragie la mobilitate.

La palpare în regiunea submandibulară tumefiere, indoloră, moale, reductibilă, cu hotare difuze, nedelimitate. Nu se manifestă semene de pulsație. La puncția aspiratorie s-a primit lichid sangvin în cantități mari.

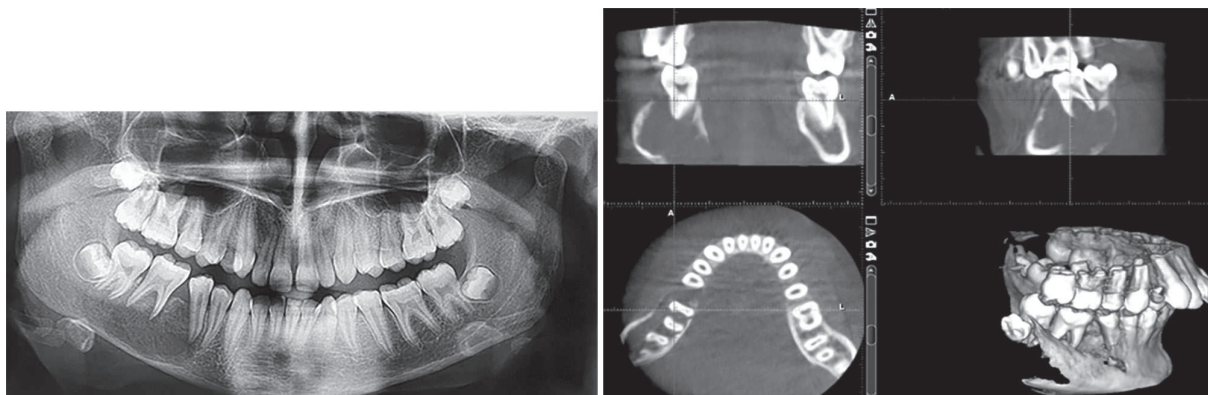


Figura 1,2. Tabloul radiologic pe data de 22/11/2018

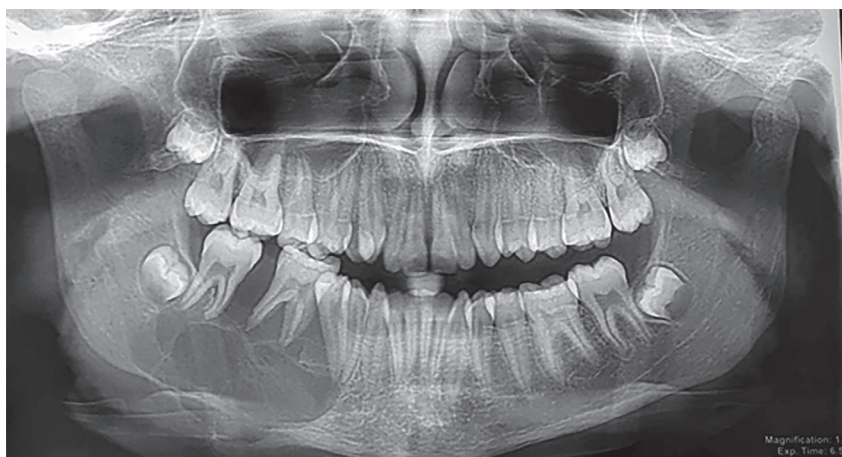


Figura 3. Tabloul radiologic pe data de 04/03/2019



Figura 4. tabloul radiologic pe data de 16/08/2019

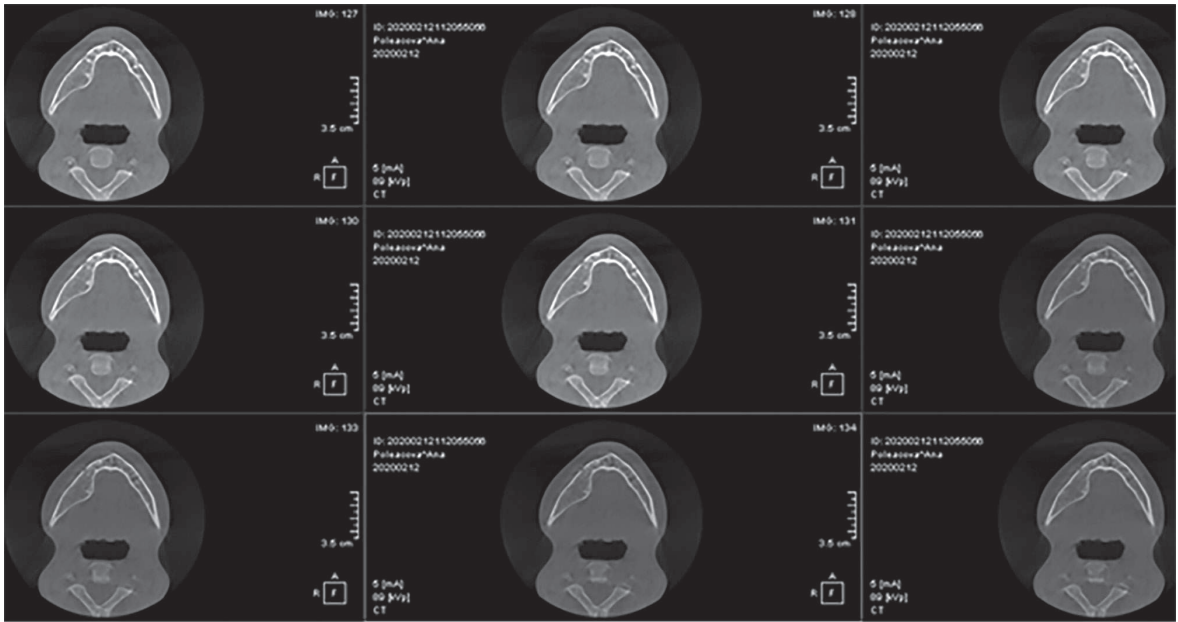


Figura 5. Tabloul radiologic pe data de 02/02/2021

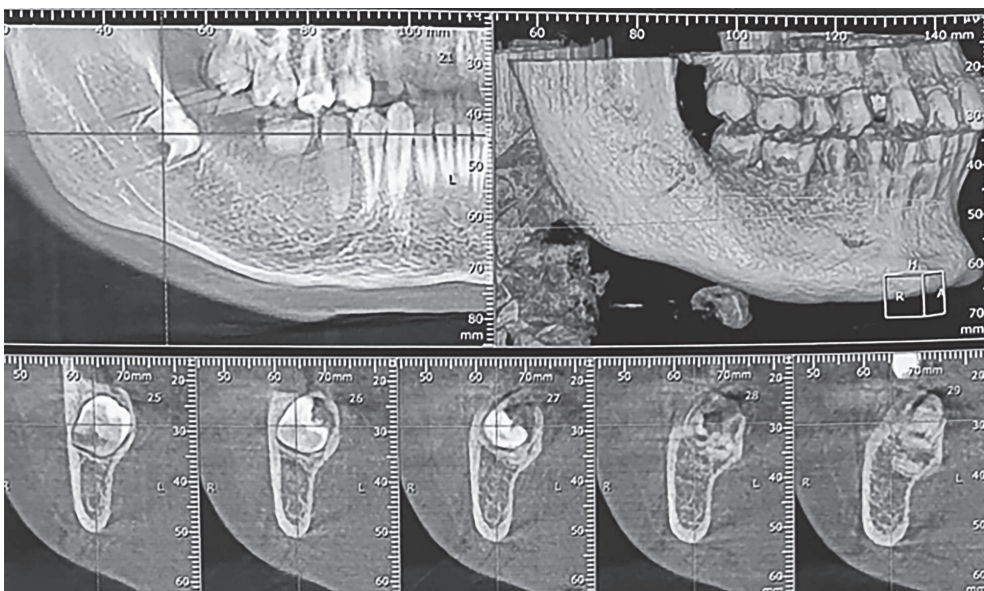


Figura 6,7. Tabloul radiologic pe data de 10/06/2021

La radiografia OPG a maxilarelor, s-a constatat defect a mandibulei la nivelul dinților 36, 37, cu devierea rădăcinilor 36, 37. Imaginea radiografică cu aspect de "baloane de săpun".

Examenul prin TC a depistat un defect în corpul mandibulei 25mm - 30mm în corpul mandibulei, cu eroziune pe corticala mandibulei, partea medială.

Din cauza pericolului de hemoragie, tratamentul a fost început fără a constata caracterul hemangiomului. Tratamentul a fost început cu preparate farmaceutice – Propranolol. Doza inițială a fost 1mg la kg greutate, timp de 30 zile, în care copilul s-a monitorizat la fiecare 7 zile. În comun cu medical pediatru, cardiolog chirug oro maxillofacial copilul se testa la tensiunea arterială, pulsul, zahărul sangvin, probele ficatului (ASAT, ALAT, bilirubina). Pe perioada de 30 zile rezultatele au fost în limitele normei. După 30 zile doza de propranolol a fost ridicată treptat pînă la 2 mg la kg greutate. Controlul biochimic și testele cardiace se efectuau regulat, la fiecare 15 zile, apoi la fiecare 30 zile. Tratamentul cu Propranolol a primit timp de doi ani. Pe parcurs de doi ani de zile s-au ameliorat semnele clinice locale și radiografice. Clinic a dispărut complet tumefierea submandibulară, s-a constatat stabilirea dinților 36, 37, cu re poziționarea lor în arca dentară, a dispărut mobilitatea dinților.

Radiografic s-a constatat micșorarea formațiunii, a apărut desenul trabecular, dinții re poziționați în arca dentară.

Discuții.

Hemangioma este o neoformațiune vasculară caracterizată prin proliferarea anormală a vaselor sangvine. Localizarea este inprvizibilă și poate fi localizată pe piele, în țesutul subcutaeu, muscular sau în țesutul osoos. 1% din toate hemangioamele sunt localizate în părțile osoase [1, 2, 5, 7, 9, 19].

Localizarea în oasele vertebrale și maxilare sunt raportate ca fiind cele mai frecvente în localizare. În ce privește regiunea oro maxilofacială mandibula este cel mai frecvent afectată în comparație cu maxilarul.. Examinările efectuate de Donohue și coat. 2016 [1] au arătat că două treimi din hemangioamele osoase sunt localizate în maxilarul inferior, iar o treime sunt localizate în maxilarul superior. Autorii în cercetările lor demonstrează tendința de localizare cu predelecție în mandibulă și mai cu seamă în regiunea premolarului și molarului inferior.

În raport cu semnele clinice și imaginea morfologică, hemangioamele osoase se clasifică în cele cavernoase, capilare și mixte. Hemangioamele osoase cavernoase se caracterizează prin prezența de spații vasculare mari cu o cantitate mică de țesut fibros, pe cînd în cele capilare spațiile vasculare sunt mici, fine

cu un conținut abundent de țesut fibros. Forma mixtă conține ambele caracteristici morfologice [2]. Din cele menționate hemangioamele capilare se depistază imediat după nașterea copilului, iar cele cavernoase apar în perioada de adolescență [3]. În cazul relatat în acest studio, formațiunea a apărut la 13 ani, ce putem constata că este o formă cavernoasă a hemangiomului.

Pentru confirmarea formei hemangiomului și a planului de tratament paralel de anamneza copilului și examenul radiographic, autorii apelează la biopsie [1-7]. În cazul present, din cauza problemelor de coagulopatie, după consultul medical hematolog s-a luat decizia de tratament fără chirurgie, chir și biopsia a fost anulată [4, 7, 8, 13].

Originea hemangioamelor nu este cunoscută. Sunt contraverse în originea hemangioamelor. Unii autori consideră că este o tumoră, alții consideră că este un hamartrom, iar alți consider hemangioamele malformații congenitale. Tot odată clinic ele sunt descrise de autori ca fiind o formațiune cu creștere lentă, la care semenele clinice sunt vizibile cînd ating dimensiuni mari și evadează țesuturile moi cu edem marcat. În cazul present formațiunea a fost depistată la 13 ani, cu apariția tumefierii indolore în regiunea submandibulară. Care imita un process infecțios. Durerile dentare, mobilități dentare, hemoragii periodice neînsemnate din parodonțiului dentar sunt relatate de mai mulți autori ceea ce corespunde și cazul prezentat în acest studiu. În unele surse se mai relatează și dereglări de vorbire, mastecație, hiposenzații, trism. Unii autori relevă apariția [5].

Diagnosticul radiographic confirmă diagnosticul dar nu definitive. Radiografic hemangiomul osos în regiunea mandibulei se prezintă în formă de o radiotransparență. Srinivasa R. Chandra și coat. 2017 din 6 copii examinați cu hemangioame osoase la 5 s-a constata o formațiune radiotransparentă și doar un copil cu apariția radiografică de radioopacă. Mai mulți autori au depistat radiographic leziune osoasă radiotransparentă uniloculară sau multiloculară în formă de "baloane de săpun". Deasemnea sunt autori care au depistat imaginea radiografică în forme de "sote de albini", mai "os mușcat de șoarece". [6, 7, 15-19]. În cazul present imaginea radiografică a fost prezentată radiotransparentă. În formă de baloane de săpun.

Biopsia este metoda finală de constatare a diagnosticului. Displazia fibroasă, chisturile odontogene, osteosarcoma, osteoblastoclasto,ul, ameloblastoma, myxoma sunt variațiile leziunilor tumorale care se aseamănă prin imaginile lor radiografice. Deaceea biopsia este un moment decisive în diagnosticul hemangiomului osos. În cazul present biopsia deschisă nu a fost efectuată din cauza riscului de hemoragie

cauzată atât de formațiunea intraosoasă cât și de starea generală a copilului. În cazul prezentat s-a observat evadarea hemangiomului în părțile moi. Aspirația s-a efectuat în regiunea submandibulată. Lichidul sanguin primit a constatat diagnosticul [6].

Tratamentul chirurgical prin rezectarea completă a tumorului urmat de plastia osoasă este tratamentul de elecție a hemangiomului osos. Alternativa tratamentului chirurgical împreună este propus radioterapia, sclerozarea, embolizarea sau ligatura vaselor la nivelul venei și arteriei carotidă [1, 2, 3]. Toate metodele propuse au avantaje și dezavantaje. Radioterapia este indicată cu rezervație din cauza reacțiilor adverse descrise în literatură. Terapia prin sclerozare nu este efektivă în cazurile de hemangiom osos. Embolizarea în hemangioamele osoase este indicată în perioada preoperatorie doar cu scop de a reduce hemoragia. Însă în bibliografia studiată autorii indică mai multe complicații din care cauză se consideră că nu este necesară.

Ligatura arterei carotid externe este o metodă de tratament dar aplicată în combinație cu înlăturarea chirurgicală.

În cazul prezentat nici o metodă nu a fost indicată din cauza pericolului de efecte adverse și în special a hemoragiilor cauzate de coagulopatia prezentă la copil. Oricare altă metodă în afară de cea medicamentoasă poate provoca o hemoragie cu rezultat letal. Din această cauză în comun cu medicul pediatru, hematolog, cardiolog, anesteziolog, chirurg oro maxillofacial s-a luat decizia de a indica preparate farmaceutice – Propranolol și monitorizarea copilului în dinamică. După datele obținute din revizuirea literaturii prognoza este bună. În cele mai multe relatări autorii apelează la tratament chirurgical cu alternative de scleroză, embolizare, ligaturarea arterei carotid externe. Prioritate se acordă tratamentului chirurgical. [1-6, 11, 18, 19] În cazul prezentat prognoza este bună. S-a constatat micșorarea completă a hemangiului din părțile moi cu restabilirea țesutului fibros în locul unde a fost constatat hemangiomul. La moment Propranololul a fost anulat. Copilul se monitorizează doi ani după tratament. Periodic se face radiografia de control. În prezent copilul se află în tratament ortodontic.

Concluzie.

Hemangioamele osoase mandibulare sunt formațiuni vasculare rare. Diagnosticul hemangioamelor la copii este dificil din cauza incidenței rare, particularităților de tratament, cât și din cauza semnelor clinice ascunse. Examenul general este necesar pentru toate formele de hemangioame și mai ales pentru cele cu localizare în oasele maxilarelor. Problemele de coagulopatie complică mult alegerea metodelor de tratament. Tratamentul medicamentos este obținerea

favorabilă din toate obținuturile de tratament la momentul actual. Alegerea metodei de tratament corectă este un moment important în profilaxia efectelor adverse.

Articol realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografia.

1. Donohue CA, de la Torre MA, de la Torre MG, Sánchez AJG, López MJA, Guzmán GDA, et al. Hemangioma intraosoasă: reto diagnóstico. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev ADM.* 2016;73: 39–43. Spanish.
2. Sepulveda I, Spencer ML, Platin E, Trujillo I, Novoa S, Ulloa D. Intraosseous hemangioma of the mandible: case report and review of the literature. *Int J Odontostomat.* 2013; 7: 395–400. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2013000300010>.
3. Elif B, Derya Y, Gulperi K, Sevgi B. Intraosseous cavernous hemangioma in the mandible: a case report. *J Clin Exp Dent.* 2017; 9: e153–6. doi: 10.4317/jced.52864. <https://doi.org/10.4317/jced.52864>.
4. Dereci O, Acikalin MF, Ay S. Unusual intraosseous capillary hemangioma of the mandible. *Eur J Dent.* 2015;9:438–41. doi: 10.4103/1305-7456.163236.
5. Chetan BI, Shruthi DK, Karthik B, Sharmila. Diagnostic and surgical aspects of central hemangioma of mandible: a surgical approach for the reconstruction of mandible. *J Int Oral Health.* 2015; 7: 56–8.
6. Maria Isabel Sánchez Jorge, Jorge Cortés-Bretón Brinkmann, Aranzazu González Corchón Rosa Acevedo Ocaña. Diagnostic challenge and management of intraosseous mandibular hemangiomas: a case report and literature review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2021 Aug 31; 47(4): 321–326.
7. Srinivasa R, Chandra, Eleanor Chen, Timothee Cousin, Dolphine Oda. A case series of intraosseous hemangioma of the jaws: Various presentations of a rare entity. *J Clin Exp Dent.* 2017 Nov; 9(11): e1366–e1370.
8. Sindromul Casabach-Merritt. https://www.sfatulmedicului.ro/Nou-nascutul/sindromul-casabach-merritt_6478
9. Kamath JS, Kini R, Sangeetha R, Murukan S, Naik V, Madiyal A. Central Hemangioma Involving the Mandible: A Rare Condition: Case Report and Review of Literature. *TJFMPC.* 2018;12(1): 72-76. DOI: 10.21763/tjfmpe.40015
10. A M DelBalso, J B Banyas and L M Wild. Hemangioma of the mandibular condyle. *andramus AJNR Am J Neuroradiol* 1994, 15 (9) 1703-1705 <http://www.ajnr.org/content/15/9/1703.citation-A>
11. Kondylidou-Sidira, A.; Dietrich, E. M.; Koloutsos, G.; Sakkas, L. & Antoniadis, K. Intraosseous vascular malformation of the mandibular condyle: Presentation of a case and differential diagnosis. *Oral Radiol.* 28(2):150-6, 2012 /

12. Fernandez, L. R.; Luberti, R. F. & Dominguez, F. V. Osseous maxillofacial radiographic aspects of hemangiomas: presentation of two cases and literature review. *Med. Oral*, 8:166-77, 2003 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730651/>
13. Wu, J. H.; Du, J. K.; Lu, P. C. & Chen, C. M. Interdisciplinary management of mandibular intraosseous haemangioma. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 49(7): e55-7, 2011
14. Bonini, F. K.; Bellodi, F. S. & Souza, E. M. Propranolol treatment for hemangioma of infancy. *An. Bras. Dermatol.*, 86(4): 763-6, 2011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987146/>
15. Aldridge, E.; Cunningham, L. L. Jr.; Gal, T. J.; Yepes, J. F. & Abadi, B. J. Intraosseous Venous Malformation of the Mandible: A Review on Interdisciplinary Differences in Diagnostic Nomenclature for Vascular Anomalies in Bone and Report of a Case. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 70(2):331-9, 2012 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798650/>
16. Sakkas, N.; Schramm, A.; Metzger, M. C.; Berlis, A.; Schmelzeise, R.; Otten, J. E. & Hohlweg-Majert, B. Arteriovenous malformation of the mandible: a life-threatening situation. *Ann. Hematol.*, 86(6):409-13, 2007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17285275/>
17. Robson, C. D. Imaging of head and neck neoplasms in children. *Pediatr. Radiol.*, 40(4):499-509, 2010 https://www.researchgate.net/publication/41911370_Robson_CD_Imaging_of_head_and_neck_neoplasms_in_children_Pediatr_Radiol_2010404499-509
18. Nabil Kochaji , Haya Ajalyakeen , Anas Fakir, Anas Al-Shourbaji Al-Mozaik. Intraosseous hemangioma of the mandible: A rare case report *International Journal of Surgery Case Reports*. Volume 109, 2023, 108496 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210261223006259>
19. G Lakshmi Prasad, Kanthilatha Pai. Pediatric cranial intraosseous hemangiomas: a review. 2018 *Jan;41(1):109-117*. doi: 10.1007/s10143-016-0779-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558363/>

ARTICOLE ORIGINALE

CZU: [616.831-006+616.831-008.811.1]-037-053.2
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.03>

EVALUAREA PROGNOSTICĂ A COPILOR DAIGNOSTICAȚI CU TUMORI INTRACEREBRALE ASOCIATE DE HIDROCEFALIE OBSTRUCTIVĂ (REZULTATE PROPRII)

LEANCA Angela

Spitalul Clinic Municipal de Copii "V. Ignatenco"

Rezumat.

Tumorile sistemului nervos central (SNC) la copii reprezintă un capitol aparte al morbidităților, determinate de afectarea organică și neuropsihologică. Tumorile intracerebrale reprezintă cele mai frecvente forme solide ale copilului (2,7 la 100.000 copii anual), ocupînd o mare parte din activitatea de asistență medicală a oncolopediatruului. Avînd forme diferite, din punctul de vedere al țesutului de origine, localizării, modului de diseminare, tabloului clinic, evoluției în timp și vârstei de debut (de la perioada neonatală la adolescent), s-au realizat progrese semnificative în diagnosticul și tratamentul tumorilor cerebrale astfel încît în prezent, abordarea terapeutică și dispensarizarea acestora implică o echipă multidisciplinară de neurooncologie pediatrică formată din neuropediatru, oncopediatru, neurochirurg, radioterapeut, neuroradiolog, psiholog. Decizia terapeutică, în tumorile cerebrale la copil, trebuie să se bazeze pe concluziile unei echipe multidisciplinare. Scopul tratamentului chirurgical al tumorilor cerebrale de către un neurochirurg este ameliorarea stării și evitarea erorilor terapeutice, prevenind sechelele neurologice pe termen lung și îmbunătățirea calității vieții copilului.

Cuvinte cheie: tumori cerebrale, hidrocefalie obstructivă, copil, evaluare, prognostic.

Summary. Prognostic evaluation of children diagnosed with intracerebral tumors associated by an obstructive hydrocephalus (own results).

Tumors of the Central Nervous System (CNS) in children are a special chapter of morbidity, caused by organic and neuropsychological damage. Intracerebral tumors are the most common solid forms at child (2.7 per 100,000 children annually), occupying a large part of the medical care of the child. Having different forms, from the point of view of tissue origin, localization, dissemination, clinical picture, evolution over time and onset (from neonatal to adolescent), significant advances have been made in the diagnosis and treatment of brain tumors. So that at present, the therapeutic approach and their dispensarisation involve a multidisciplinary pediatric neuroscience team consisting of neuropediatrics, pediatric neurosurgeon, oncologist, neuroradiologist, psychologist. The therapeutic decision in brain tumors in the child should be based on the conclusions of a multidisciplinary team. The goal of surgical treatment of brain tumors by a neurosurgeon is to improve the state and avoiding therapeutic errors, preventing long-term neurological sequelae and quality of life of the child.

Key words: brain tumors, obstructive hydrocephalus, child, evaluation, prognosis.

Резюме. Прогностическая оценка детей с внутримозговыми опухолями и обструктивной гидроцефалией (собственные результаты).

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей являются особой главой заболеваемости, вызванной органическим и нейropsychическим повреждением. Внутримозговые опухоли являются наиболее распространенными твердыми формами ребенка (2,7 на 100 000 детей в год), занимая значительную часть медицинской помощи ребенку. Имея различные формы, с точки зрения ткани происхождения, локализации, распространения, клинической картины, эволюции с течением времени и начала возникновения (от неонатального до подросткового возраста), были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении опухолей головного мозга. Так что в настоящее время терапевтический подход и их диспансеризация включают в себя многопрофильную педиатрическую группу по нейробиологии, состоящую из невропсихиатрии, педиатров, нейрохирургов, радиотерапевтов, нейрорадиологов, психологов. Терапевтическое решение в опухолях головного мозга у ребенка должно основываться на выводах многодисциплинарной команды. Цель хирургического лечения опухолей головного мозга нейрохирургом - улучшить состояние и избежать терапевтических ошибок, предотвратив длительные неврологические осложнения и улучшить качество жизни ребенка.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, обструктивная гидроцефалия, ребенок, оценка, прогноз.

Introducere.

Tumorile intracerebrale la copii pot proveni, teoretic, din orice structură: creier, meninge, glanda hipofizară, craniu, eventual ţesut embrionar rezidual. La baza oricărui proces oncologic stă afectarea genei supresiei oncogenezei P53 [1, 2, 4, 5, 23, 45, 62]. Majoritatea tumorilor intracerebrale la copii sunt situate intraventricular, la nivelul fosei posterioare şi sunt asociate de o hidrocefalie secundară, obstructivă [4,5,6,7,8,30]. La copiii de până la 3 ani, în majoritatea cazurilor, sunt localizate supratentorial. După vârsta de 3 ani, predomină tumorile de fosă posterioară. La baza acestei afirmaţii stă un principiu patofiziologic de amplasare pe linia medie, predominantă a tumorilor intracerebrale la copii, care nu este cunoscut. Conform literaturii de specialitate, incidenţa majoră la copii o reprezintă tumorile de fosă posterioară (aproape jumătate din toate tumorile), tumorile ventriculare, tumorile pineale şi chisturile agresive intracerebrale [9, 10, 11, 12]. 80% fiind localizate intracerebral (dintre acestea, 50-60% sunt gliome difuze) şi 20% la nivelul măduvei. În Moldova, în structura cauzelor mortalităţii prin tumori maligne la populaţia minorilor, locul I îl ocupă tumorile organelor hemopoetice şi sistemului limfoid (53,5%), apoi tumorile creierului şi oaselor (14,0%), neuroblastome (7,4-8,0%) [30]. Incidenţa este de 4-5 cazuri/100.000 locuitori/an), Incidenţa totală anuală a neoplasmelor cerebrale primare este de 9.5 cazuri/100.000 de locuitori [30]. Deasemenea hidrocefalia e determinată de producerea excesivă a lichidului cefalorahidian (obstrucţie relativă) în cadrul papiloamelor de plex choroidian, hipertrofia vilozităţilor.

Odată cu creşterea morbidităţii şi a numărului de persoane cu dizabilităţi neurologice, neurochirurgii din întreaga lume acordă o mare atenţie tumorilor intracerebrale şi hidrocefaliei obstructive, în special sunt axaţi pe metodele noi de diagnostic: folosirea laserului, ghidajului sonografic, monitoring-ul intraoperator. Rezultatele intervenţiilor chirurgicale pentru hidrocefalia obstructivă, secundară tumorilor intracerebrale la copii în Republica Moldova, nu sunt suficient studiate, de aceea actualitatea acestei teme este pe deplin justificată.

Tratamentul chirurgical al hidrocefaliei obstructive în cadrul tumorilor intracerebrale, presupune rezolvarea a două patologii concomitente complicate, iar alegerea tacticii corecte de tratament influenţează direct asupra rezultatului scontat [35, 40, 42, 60, 62]. Intervenţiile chirurgicale sunt considerate universale, dar gradul de eficacitate terapeutică nu este stabil. Redirecţionarea lichidului cefalorahidian din cavităţile ventriculare în spaţiul extracerebral şi ablaţia procesului tumoral sunt paşii care trebuie să-i urmeze orice

neurochirurg. La etapa de stabilire a diagnosticului şi alegerea tacticii de tratament, o atenţie deosebită se acordă neuroimagingului şi metodelor de investigaţii performante, care sunt de elecţie în monitorizarea şi evaluarea stării structurilor cerebrale în perioada pre şi postoperatorie precoce şi tardivă. Odată cu dezvoltarea tehnico-ştiinţifică, o valoare aparte reprezintă investigaţia PET, unica investigaţie capabilă de a diferenţia formaţiunile tumorale restante de zone cicatricele cerebrale şi care scoate probabilitatea unei operaţii repetate.

Analiza substratului histologic la markerii imunohistochimici, deasemenea reprezintă o actualitate tehnico-ştiinţifică, fiind oportunitatea modernă de diagnostic şi tratament corespunzător la oncopediatru. Astfel, la momentul actual este posibil de determinat substratul genetic al procesului tumoral prin metodele standardizate, iar tratamentul necesar este dependent de rezultatul primit [72, 73]. Totodată, tratamentul bazat pe rezultatele imunohistochimice, aduc schimbări semnificative în perioada de supravieţuire [45,47,50], fiind unul din temeiul iniţierii acestui studiu ştiinţific.

Tactica de tratament la copii privind alegerea dintre prelevarea ori biopsia materialului biologic pentru examenul imunohistochimic sau ablaţia totală a tumorii, este determinată de mai mulţi factori şi caracteristici ale tumorii. Alături, derivarea lichidului cefalorahidian ar fi metodă paliativă pentru ameliorarea suferinţei cerebrale şi duce la îmbunătăţirea calităţii vieţii copilului.

Simptomatologie.

Particularităţile tumorilor SNC la copii [1, 22, 25, 32]:

1. După localizare, morfostructură, capacităţi biologice ele au careva caractere tipice, deosebite de cele ale adulţilor.
2. La copii predomină tumorile intracerebrale în raport de 70-85%.
3. La copii de până la 3 ani, în majoritatea cazurilor, sunt localizate supratentorial.
4. După vârsta de 3 ani, predomină tumorile de emisferă cerebeloase.
5. O altă particularitate de dezvoltare a tumorilor la copii este faptul că, în 70-85% de cazuri sunt situate pe linia medie (craniofaringiom, meduloblastom, etc). Situaţia tumorilor pe linia medie provoacă dereglări de circulaţie a lichidului cefalorahidian.

Astfel, în numeroase cercetări s-a demonstrat, că timpul de la instalarea simptomelor şi până la stabilirea diagnosticului este în medie 65 de zile [12, 14, 23, 45, 52, 66]. Tergiversarea în actul de diagnostic şi tratament, deseori impune senzaţii de vinovăţie a părinţilor şi apropiaţilor, având impact negativ asu-

pra actului medical. În mai multe țări, aceste cazuri sunt calificate drept acțiuni de malpraxis medical [28, 29, 32].

Examinarea fizică atentă a copilului și evaluarea meticuloasă a tuturor constatărilor neurologice, care la copii reprezintă 95% din diagnostic, sunt primii pași spre un rezultat în beneficiul pacientului. Manifestările clinice ce determină tulburările neurologice la un copil cu tumoră intracerebrală sînt variate și depind de mai mulți factori, însă cei mai importanți ar fi: vîrsta, nivelul dezvoltării fizice anterioare îmbolnăvirii și localizarea tumorii. Tumorile cerebrale pot determina leziuni neurologice direct, prin infiltrarea sau compresia structurilor normale ale SNC, sau indirect, prin obstrucția fluxului LCR și creșterea presiunii intracraniene, ultima fiind responsabilă de triada clasică a hipertensiunii intracraniene (HIC): cefalee matinală, vărsături și tulburări vizuale [1]. Prezența acestor simptome sugerează o tumoră de linie mediană sau de fosă posterioară. Frecvent, semnele inițiale ale HIC sînt ne semnificative, subacute, nespecifice și nelocalizate. La copiii de vîrstă, dezvoltarea lentă a HIC se poate asocia cu scăderea performanțelor școlare, fatigabilitate, modificări ale afectivității, motivației, personalității și comportamentului însoțite de cefalee ușoară, intermitentă. Frecvent, primele semne ale HIC în primii ani de viață sînt iritabilitatea, anorexia și întîrzierea în dezvoltare, urmate de regresia parametrilor intelectuali și motori [18, 19]. Tumorile infratentoriale (de trunchi cerebral și cerebeloase) prezintă caracteristici comune: tulburări de echilibru, semne de afectare a trunchiului cerebral (instabilitate truncală, tulburări de coordonare a extremităților, tulburări de mers, pareză de nervi cranieni). Nistagmusul și paralizia mișcării de ridicare a pleoapei superioare izolate sau, mai frecvent, asociate cu afectarea nervilor cranieni V, VII și IX, sugerează invazia trunchiului cerebral. Torticolisul poate fi un semn precursor în tumorile cerebrale. Tumorile supratentoriale se pot manifesta printr-o varietate de semne și simptome în funcție de dimensiunea și localizarea tumorii. Cea mai frecventă acuză la debut este cefaleea urmată de convulsii. Semnele de neuron motor central (hemipareză, hiperreflexie și clonus) asociate cu pierdere de sensibilitate pot, de asemenea, să fie prezente. Anorexia, bulimia, pierderea sau excesul ponderal, somnolența, mișcarea ritmică de balansare, creșterea ponderală necorespunzătoare, diabetul insipid, pubertatea precoce sau întîrziată, pot fi semne nespecifice sau ar putea sugera disfuncția pituitară sau hipotalamică. Tumorile hipotalamice pot cauza, de asemenea, ambliopie prin compresia, infiltrarea chiasmei optice sau a nervului optic [20].

Tratamentul.

Tratamentul chirurgical este metoda de elecție a hidrocefaliei obstructive, desi poartă un caracter paleativ. Tratamentul tumorilor cerebrale asociată de hidrocefalie obstructivă include ablația totală sau subtotală a tumorii și metodele de derivare a lichidului cefalorahidian. Aceste etape sînt efectuate individual pentru fiecare pacient. Ulterior pacientului i se alege tratament complementar postoperator prin radioterapie, radiochirurgie sau chimioterapie [10]. Intervenția chirurgicală rămîne a fi cea mai importantă metodă de diagnostic și tratament a tumorilor cerebrale primare. Scopul chirurgiei este: ablația maximală a tumorii cu reducerea volumului tumorii și a efectului de masă, prelevarea materialului biologic pentru examenul histologic, ameliorarea stării generale [4]. Volumul rezecției tumorale este cel mai important factor de prognostic. Încadrarea tumorii într-o clasă histologică este esențială pentru planificarea tratamentului ulterior și pentru prognostic. Biopsia stereotactică ghidată IRM sau CT e utilă ca prim pas în anumite cazuri de tumori talamice și ale nucleilor bazali, leziuni multifocale și leziuni difuz infiltrative radiologic, fără efect de masă semnificativ. Majoritatea neurochirurgilor pediatri preferă biopsia prin craniotomie largă în locul biopsiei stereotactice, chiar și în cazurile în care o rezecție subtotală este anticipată preoperator. Cînd masa tumorală sau hidrocefalia rezultată determină hipertensiune intracraniană cu risc de herniere sub-tentorială sau prin foramen magnum, ablația imediată a tumorii poate salva viața și în situațiile în care tumora este rezecată subtotal. După evaluarea imagistică a tumorii cerebrale copilul se pregătește pentru intervenția chirurgicală, dar numai după administrarea tratamentului simptomatic: steroizi pentru scăderea edemului cerebral, anticonvulsivante în tumorile cerebrale supratentoriale, analgetice. Rezultatele intervenției chirurgicale au fost îmbunătățite datorită progreselor realizate în domeniul tehnicilor chirurgicale, a neuroimagisticii, a dezvoltării neuroanesteziei și terapiei intensive pediatrice, însă este determinat de localizarea anatomică a tumorii stabilită prin examen IRM, volumul intervenției chirurgicale, posibilităților de tratament postoperator în funcție de tipul histologic al tumorii, vîrsta pacientului, evaluarea intraoperatorie. Într-o măsură din ce în ce mai mare, chirurgia tumorilor cerebrale la copii este metoda unică de tratament pe un termen scurt sau să le mențină în remisie îndelungată, scăderea marcată a dozelor în tumorile cu grad scăzut de malignitate. Odată cu creșterea disponibilității tratamentului cu protoni, această tehnică de radioterapie conformațională va fi folosită din ce în ce mai mult în tumorile cerebrale pediatrice. Radioterapia izotopică (^{125}I , ^{192}Ir , ^{90}Y , P) intersti-

țială și intracavitară cerebrală cu doze mici, ghidată stereotactic, se utilizează în unele centre specializate și poate fi indicată în situații particulare (tumori bine delimitate, nefiltrative). Oricum, este nevoie de multă experiență pentru a utiliza aceste tehnici, iar rezultatele la distanță nu sînt net superioare [1].

Radiochirurgia prin GammaKnife a fost utilizată în toată lumea din 1968 pe un lot crescînd de pacienți cu patologii oncologice. GammaKnife este descrisă ca standard de aur în radiochirurgia stereotactică. În anul 2012, aproape 600.000 pacienți au fost tratați prin radiochirurgie. Radiochirurgia GammaKnife este utilizată la ACIBADEM Healthcare Group Kozyataği Hospital pentru tratamentul indicat pacienților [22].

Durata intervenției chirurgicale de la 1 oră până la 3 ore a fost semnificativ statistic mai frecventă în lotul de bază (17-38,6% cazuri și 2-4,5% cazuri, respectiv; $p < 0,001$), durata intervenției chirurgicale de la 3 ore până la 6 ore a fost semnificativ statistic mai frecventă în lotul martor (37-84,1% de cazuri și 25-56,8% de cazuri, respectiv; $p < 0,01$), iar durata intervenției chirurgicale de la 6 ore până la 9 ore avea doar o tendință de creștere în lotul martor (5-11,4% cazuri și 2-4,5% cazuri, respectiv; $p > 0,05$). Frecvența complicațiilor intraoperatorii a fost semnificativ statistic mai frecventă în lotul martor: 12 (27,3%) pacienți și 2 (4,5%) pacienți, respectiv; $p < 0,01$.

Deși a existat o tendință de creștere a frecvenței ablației totale a tumorii intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă în lotul de bază (32-72,7% de pacienți și 30-68,2% de pacienți, respectiv; $p > 0,05$) și o tendință de creștere a frecvenței ablației subtotale a tumorii intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă în lotul martor (14-31,8% pacienți și 3-6,8% pacienți, respectiv; $p > 0,05$), aceste diferențe nu au atins certitudine statistică. Biopsia tumorii intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă a fost realizată la 3 (6,8%) pacienți din lotul de bază și nici la un pacient din lotul martor ($p > 0,05$).

Analiza în funcție de tipul de intervenție aplicat pentru hidrocefalia obstructivă a constatat următoarele: puncția cornului ventricolului lateral a fost semnificativ statistic mai frecvent realizată în lotul martor (21-47,7% de cazuri și 2-4,5% cazuri, respectiv; $p < 0,001$), iar ventriculocisternostomia endoscopică – semnificativ statistic mai frecvent în lotul de bază (14-31,8% cazuri și 3-6,8% cazuri, respectiv; $p < 0,01$).

Celelalte tipuri de intervenție pentru hidrocefalia obstructivă au fost aplicate similar în ambele loturi de studiu: șuntare ventriculoperitoneală – la 14 (31,8%) pacienți din lotul de bază și la 8 (18,2%) pacienți din lotul martor ($p > 0,05$), șuntare ventriculoatrială – la

3 (6,8%) pacienți din lotul de bază și la 1 (2,3%) pacient din lotul martor ($p > 0,05$), drenajul ventricular extern – la 10 (22,7%) pacienți din lotul de bază și la 5 (11,4%) pacienți din lotul martor.

Cu toate acestea, hidrocefalia obstructivă nu a fost rezolvată semnificativ statistic mai frecvent în lotul martor: 6 (13,6%) cazuri și 1 (2,3%) caz, respectiv; $p < 0,05$).

Frecvența complicațiilor în această perioadă a fost similară în ambele loturi de studiu: 25 (56,8%) de cazuri la pacienții din lotul de bază și 27 (61,4%) de cazuri la pacienții din lotul martor ($p > 0,05$). Diferențe semnificativ statistice nu au fost constatate nici în funcție de fiecare complicație în parte: hipertermie malignă – la 1 (2,3%) pacient din lotul de bază și la 2 (4,5%) pacienți din lotul martor ($p > 0,05$), dereglări neurologice – la 14 (31,8%) pacienți din lotul de bază și la 17 (38,6%) pacienți din lotul martor ($p > 0,05$), comă – la 3 (6,8%) pacienți din lotul de bază și nici la un pacient din lotul martor ($p > 0,05$), hidrocefalie activă – la 5 (11,4%) pacienți din lotul de bază și la 8 (18,2%) pacienți din lotul martor ($p > 0,05$), infecția plagii – la 2 (4,5%) pacienți din lotul de bază și nici la un pacient din lotul martor ($p > 0,05$).

Durata spitalizării pacienților cu tumori intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă a fost similară în ambele loturi de studiu: de la 7 zile până la 14 zile – la 4 (9,1%) pacienți din lotul de bază și la 6 (13,6%) pacienți din lotul martor ($p > 0,05$), de la 14 zile până la 31 de zile – la 26 (59,1%) de pacienți din lotul de bază și la 30 (68,2%) de pacienți din lotul martor ($p > 0,05$), de la 31 de zile și mai mult – la 14 (31,8%) pacienți din lotul de bază și la 8 (18,2%) pacienți din lotul martor ($p > 0,05$) (figura 4.7).

Astfel, din cele 88 cazuri, în 56 cazuri, durata medie de spitalizare a fost de 14-31 zile, determinată de complicațiile postoperatorii, starea copilului, necesitatea unor intervenții chirurgicale repetate.

Evaluarea prognostică.

În urma efectuării analizei asupra perioadei de supraviețuire la etapa postoperatorie precoce și tardivă, utilizând metoda Kaplan-Meyer, s-a stabilit o diferență statistică nesemnificativă în ambele loturi.

Comparativ cu pacienții cu tumori intracerebrale asociate cu hidrocefalie obstructivă, tratați prin drenarea lichidului cefalorahidian în primă etapă și ulterior ablația tumorii, valoarea medie a duratei supraviețuirii avea doar o tendință de creștere în lotul pacienților cu tumori intracerebrale asociate cu hidrocefalie obstructivă, tratați într-o etapă, doar prin ablația tumorii ($813,80 \pm 1012,7$ zile și $752,30 \pm 1009,2$ zile, respectiv; $p > 0,05$).

Durata de supraviețuire în funcție de perioada de luni era similară în ambele loturi de studiu: de la 0 luni până la 6 luni au supraviețuit 6 (13,6%) pacienți din lotul de bază și 9 (20,5%) pacienți din lotul martor ($p>0,05$), de la 6 luni până la 12 luni – 8 (18,2%) pacienți din lotul de bază și 4 (9,1%) pacienți din lotul martor ($p>0,05$), de la 12 luni până la 24 de luni – 7 (15,9%) pacienți din lotul de bază și 9 (20,5%) pacienți din lotul martor ($p>0,05$), de la 24 de luni până la 60 de luni – 8 (18,2%) pacienți din lotul de bază și 14 (31,8%) pacienți din lotul martor ($p>0,05$), de la 60 de luni sau mai mult – 15 (34,1%) pacienți din lotul de bază și 8 (18,2%) pacienți din lotul martor ($p>0,05$) (Tabelul 1)

Analiza datelor de supraviețuire cu ajutorul tabelelor de supraviețuire nu a constatat diferență semnificativ statistică ($p>0,05$) la pacienții cu tumori intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă, tratați prin drenarea lichidului cefalorahidian și ablația tumorii, și la pacienții cu tumori intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă, tratați prin ablația cu biopsia tumorii fără drenarea lichidului cefalorahidian.

Supraviețuirea a constituit, respectiv, 76% și 82% la 0,5 ani, 76% și 78% la 1 an, 71% și 78% la 2 ani, 65% și 68% la 3 ani, 59% și 68% la 4 ani, 59% și 68% la 5 ani, 52% și 38% la 6 ani, 52% și 38% la 7 ani, 52% și 38% la 8 ani, 52% și 38% la 9 ani.

Tabelul 1

Durata de supraviețuire în funcție de perioada de luni.

Lot de bază (L ₁)	0-6 luni		6-12 luni		12-24 luni		24-60 luni		> 60luni	
	6	13,6%	8	18,2%	7	15,9%	8	18,2%	15	34,1%
Lotul martor (L ₀)	9	20,5%	4	9,1%	9	20,5%	14	31,8%	8	18,2%
p	p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	

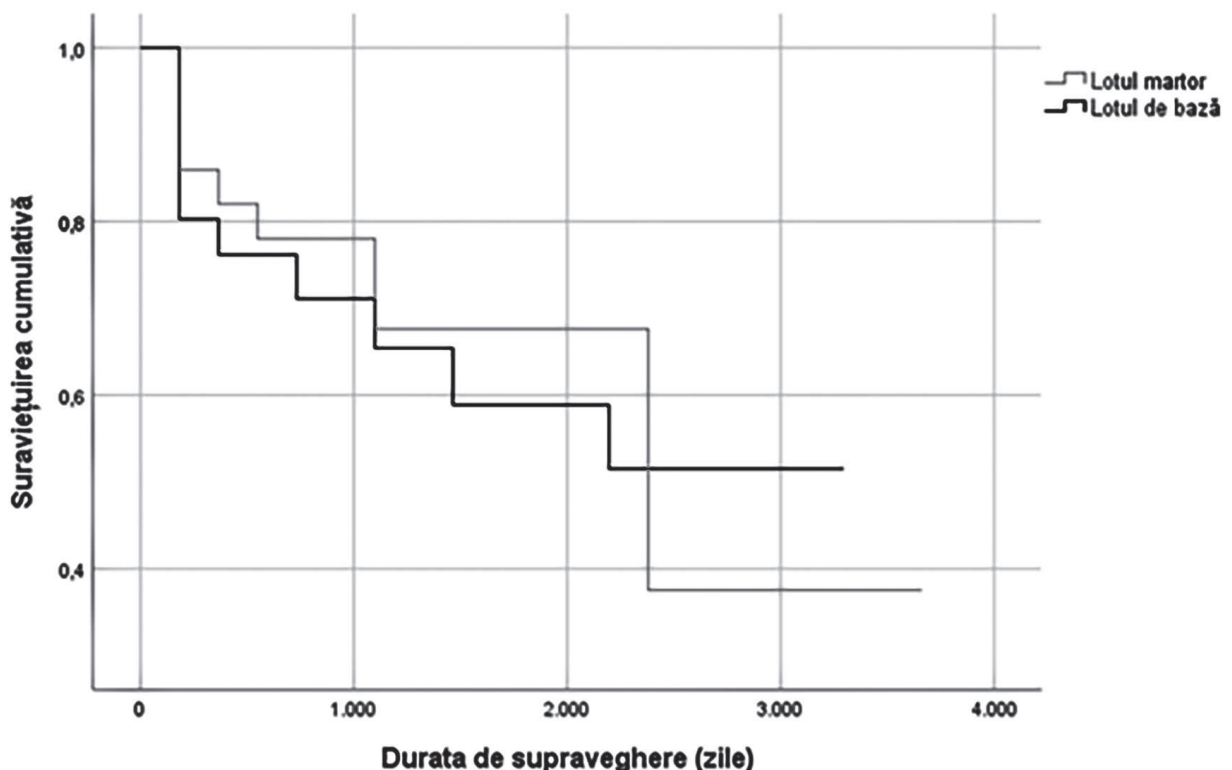


Figura 1. Supraviețuirea pacienților cu tumori intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă din ambele loturi de studiu (%).

Deși, diferențe statistice semnificative nu au fost menționate, rata de supraviețuire a fost mai mare în lotul martor în perioada 0,5-5 ani și în lotul de bază în perioada 6-9 ani (figura 1).

Concluzii.

Intervențiile chirurgicale sînt considerate universale, dar gradul de efectivitate terapeutică și complicațiile apărute sunt motivate de mai mulți factori: internarea tardivă a pacienților în staționarul cu profil specializat, alegerea timpului optim a volumului de intervenție, volumul rezecției tumorale, dar și de particularitățile histologice ale tumorii, prezența hidrocefaliei și a epilepsiei.

Neoplaziile cerebrale la copii reprezintă un factor prognostic important, și este determinat de rezultatul examenelor de laborator genetic complementate de examenul imunohistochimic.

Copiii cu tumorile intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă necesită a fi evaluați de o echipă multidisciplinară pe toată perioada de monitorizare.

Articolul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie

1. Revista română de pediatrie – vol. LVI, nr. 4, an. 2007
2. Blaney SM, Larry EK, Hunter J et al – Tumours of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and practice of Paediatric Oncology (5 th edn) Philadelphia, PA: JB Lippincott, 786- 864, 2006.
3. Cohen ME, Duffner PK (eds) – Brain Tumours in Children. Principles of Diagnosis and Treatment (2nd edn) New York: Raven Press, 1994, 127-46, 177-201, 219-39, 445-481
4. Duffner PK, Korowitz ME, Krischer JP et al – The treatment of malignant brain tumours in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. Neurooncology, 1999, 1, 152-161.
5. Freeman CR, Taylor RE, Kortmann RD, Carrie C – Radiotherapy for medulloblastoma in children: a perspective on current international clinical research efforts. Med Pediatr Oncol, 2002, 39, 99-108
6. Gotzer MA, Janss AJ, Fung KM et al – TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumours. J Clin Oncol, 2000, 18, 1027-1035.
7. Herms J, Neidt I, Luscher B et al – c-myc expression in medulloblastoma and his prognostic value. Int J Cancer, 2000, 395-402 6. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M et al – Prediction of central nervous system embrional tumour outcome based on gene expression. Nature, 2002, 415, 436-442
8. Heckl, Aschoff A, Kunze S – Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. Cancer, 2002, 94, 3285-3291.
9. Kleihues P, Cavenee WK (eds) – Pathology and genetics of tumours of the Nervous System. Lyon: IARC (2000).
10. Ko JK, Cha SH, Choi BK, Lee JI, Yun EY, Choi CH. “ Hemorrhage Rates Associated with Two Methods of Ventriculostomy: External Ventricular Drainage vs Ventriculoperitoneal shunt procedure”. Neurol Med Chir(Tokyo).2014 Feb10.
11. Lo WB, Ramirez R, Rodrigues D, Solanki GA.”Ventriculoperitoneal shunt disconnection associated with spontaneous knot formation in the peritoneal catheter”. BMJ Case Rep. 2013 May
12. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B et al – Current and futures strategies in interdisciplinary treatment of medulloblastoma, supratentorial PNET (primitive neuroectoderman tumours) and intracranial germ cell tumours in childhood. Strahlenther Onkol, 2001, 177, 447-461.
13. Mandiwanza T, Kaliaperumal C, Caird J.”Central brain herniation in shunted Dandy Walker cyst”. Childs Nerv Syst. 2013 Jun;
14. Mattei TA, Salma A, Lin JJ. “Spontaneous bowel perforation from distal catheter leading to meningitis: a rare but frequently overlooked complication of ventriculoperitoneal shunts”. Pediatr Neurol. 2013 Jun
15. Matsubara T, Ayuzawa S, Aoki T, Ikeda G, Shiigai M, Matsumura A.Neurol Med Chir (Tokyo). “Cerebral venous thrombosis after ventriculoperitoneal shunting: a case report”. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013 Nov 20.
16. Meier U, Stengel D, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, Kiefer M, Eymann R, Schuhmann MU, Speil A, Weber F, Remenez V, Rohde V, Ludwig HC, Lemcke “Predictors of subsequent overdrainage and clinical outcomes after ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus.J.Neurosurgery.2013 Dec;73(6):1054-60.
17. Michaelis J, Kaletsch U, Kaatsch P – Epidemiology of childhood brain tumour. Zentralbl Neurochir, 2000, 61, 80-87.
18. Mulhern RK, Reddick, WE, Palmer SL et al – Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. Ann Neurol, 1999, 46, 834-841.
19. Radcliffe J, Bunin GR, Sutton LN et al – Cognitive deficits in long term survivors of childhood medulloblastoma and other non-cortical tumours: age dependent effects of whole brain irradiation. Int J Dev Neurosci, 1994, 12, 327-334
20. Siffert J, Allen JK – Late effects of therapy of thalamic and hypothalamic tumours in childhood: vascular, neurobehavioural and neoplastic. Pediatr Neurosurg, 2000, 33, 105-111.
21. Гогорян С. Ф. и др. Опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией. В: Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 2008, № 4, с. 39-42.
22. Wikipedia search.

CZU: 617.51/.53-006.04-085.849-053.2-06:616.314-002-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.04>

PROPRIETĂȚILE FLUIDULUI ORAL LA COPIII CU TUMORI MALIGNNE ÎN REGIUNEA CAPULUI ȘI GÂTULUI

¹SPINEI Aurelia, conf. univ., dr. hab. șt. med.²CHIRIAC Anca, prof. univ., dr. med.¹SPINEI Iurie, conf. univ., dr. șt. med.¹RAILEAN Silvia, conf. univ., dr. șt. med.³TOMA Vasilica, prof. univ., dr. med.³FOIA Liliana, prof. univ., dr. med.¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova²Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România³Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România*aurelia.spinei@usmf.md*

Rezumat.

Scopul prezentului studiu a fost estimarea relației dintre nivelul TNF- α și gradul de microcristalizare (GMC) a fluidului oral (FO) la copiii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului (RCG). În studiul de tip caz-martor au fost incluși 72 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani repartizați în 2 loturi identice după structură. Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 36 copii cu tumori maligne în RCG. În lotul martor (L_0) au fost incluși 36 de copii convențional sănătoși. S-au studiat biomarkerii combinați – morfologici (GMC al FO) și nivelul citokinei TNF- α în FO la copii cu tumori maligne în RCG și subiecții convențional sănătoși. TNF- α în FO a fost apreciat prin metoda de analiză imunoenzimatică. Analiza rezultatelor studiului a elucidat nivelul crescut al TNF- α , în FO al copiilor cu tumori maligne, comparativ cu subiecții sănătoși. Analiza corelațională a depistat relația inversă semnificativă ($r=-0,83$, $p<0,01$) dintre nivelul TNF- α și GMC a FO la copiii cu tumori maligne în RCG în stadiile I și II. Totodată, la copiii convențional sănătoși, dar și la copiii cu tumori maligne în RCG în stadiile III și IV nu s-au observat interdependența dintre nivelul TNF- α în FO și GMC al FO.

Concluzii. Aprecierea biomarkerilor combinați în probele de FO (nivelului TNF- α și particularităților morfologice) reprezintă o analiză non-invazivă inovativă pentru depistarea precoce a tumorilor și evaluarea riscului la malignitate orală. Pentru utilizarea clinică a biomarkerilor FO este necesară să se elaboreze protocoale standardizate și să se efectueze studii ample în care să se excludă influența diferitelor variabile de confuzie.

Cuvinte cheie: biomarkeri, fluid oral, TNF- α , tumori maligne, regiunea cap și gât.

Summary. Oral fluid properties in children with head and neck malignant tumors.

The aim of the present study was to estimate the relationship between TNF- α level and degree of microcrystallization (DMC) of oral fluid (OF) in children with malignant tumors in the head and neck region (HNR). In the case-control study, 72 children aged between 1 and 18 were included, divided into 2 identical groups according to structure. The research group (L_1) consisted of 36 children with malignant tumors in the HNR. 36 conventionally healthy children were included in the control group (L_0). We studied the combined biomarkers in OF samples – morphological biomarkers (DMC of OF) and TNF- α cytokine level in OF in children with malignant tumors in HNR and conventionally healthy subjects. TNF- α in OF was evaluated by the immunoenzymatic analysis method. The analysis of the results of the study elucidated the increased level of TNF- α , in the OF of children with malignant tumors, compared to healthy subjects. Correlational analysis detected the significant inverse relationship ($r=-0.83$, $p<0.01$) between TNF- α level and DMC of OF in children with malignant tumors in RCG in I and II stages. At the same time, in conventionally healthy children, but also in children with malignant tumors in III and IV stages, the interdependence between the level of TNF- α in OF and DMC of OF was not observed.

Conclusions. The assessment of combined biomarkers in OF samples (TNF- α level and morphological particularities) represents an innovative non-invasive analysis for the early detection of tumors and the assessment of the risk of oral malignancy. For the clinical use of OF biomarkers, it is necessary to develop standardized protocols and to perform extensive studies in which the influence of various confounding variables is excluded.

Keywords: biomarkers, oral fluid, TNF- α , malignant tumors, head and neck region.

Резюме. Свойства ротовой жидкости у детей со злокачественными новообразованиями головы и шеи.

Целью данного исследования было оценить взаимосвязь между уровнем ФНО- α и степенью микрокристаллизации (СМК) ротовой жидкости (РЖ) у детей со злокачественными опухолями области головы и шеи (ОГШ). В исследование случай-контроль были включены 72 ребенка в возрасте от 1 года до 18 лет, разделенных на 2 идентичные по структуре группы. Группу исследования ($Г_1$) составили 36 детей со злокачественными новообразованиями в ОГШ. В контрольную группу ($Г_0$) были включены 36 условно здоровых детей. Были изучены

комбинированные биомаркеры РЖ (-морфологические СМК) и уровень цитокина ФНО- α в РЖ у детей со злокачественными опухолями в ОГШ и у здоровых детей. ФНО- α в РЖ определяли методом иммуноферментного анализа. Анализ результатов исследования выявил повышенный уровень ФНО- α в РЖ детей со злокачественными опухолями по сравнению со здоровыми детьми. Корреляционный анализ выявил достоверную обратную зависимость ($r=-0,83$, $p<0,01$) между уровнем ФНО- α и СМК РЖ у детей со злокачественными новообразованиями ОГШ в I и II стадий. В то же время у условно здоровых детей, а также у детей со злокачественными опухолями ОГШ III и IV стадий взаимозависимости между уровнем ФНО- α в РЖ и СМК РЖ не наблюдалось.

Выводы. Оценка комбинированных биомаркеров в образцах РЖ (уровня ФНО- α и морфологических особенностей) представляет собой инновационный неинвазивный анализ для раннего выявления опухолей и оценки риска злокачественных новообразований полости рта. Для клинического использования биомаркеров РЖ необходима разработка стандартизированных протоколов и проведение исследований, в которых исключено влияние различных конфаундеров.

Ключевые слова: биомаркеры, ротовая жидкость, ФНО- α , злокачественные опухоли, область головы и шеи.

Introducere.

Biopsia lichidă este o abordare atractivă pentru diagnosticarea patologiilor multiple, oferind noi oportunități pentru implementarea metodelor neinvazive, rapide și rentabile, în identificarea, și monitorizarea tratamentului diverselor patologii [5, 14]. Utilizarea fluidelor corporale, cum ar fi sângele, saliva, urina și alte tipuri de probe în investigațiile clinice se datorează prezenței a numeroși potențiali biomarkeri care pot fi legați de diferite stadii ale bolii. Biopsiile lichide vizează analiza materialului circulant derivat din tumori, cunoscut sub numele de „circulomul tumoral”, ale căror componente pot fi utilizate ca potențiali biomarkeri direcți sau indirecti [5].

Fluidul oral (FO) reprezintă un mediu biologic specific foarte bine organizat, cu proprietăți unice, universale, este un mediu dinamic, care reflect toate schimbările din organism, inclusive și procesele patologice. În decursul ultimilor decenii s-au făcut primii pași în studierea manifestărilor diverselor maladii în organizarea structurală a FO [6]. Cercetătorii în domeniu fac eforturi pentru adoptarea utilizării mostrelor de FO și consolidarea utilizării acestui fluid în algoritmi de diagnosticare datorită unui șir de proprietăți:

- colectare non-invazivă;
- protocoale simple de colectare;
- probe neinfectate;
- eliminare ușoară;
- transportare simplă;
- profitabil din punct de vedere economic;
- colectare sigură și eficientă;
- o mai bună acceptare și colaborare a pacienților [12].

FO poate deveni un instrument de diagnostic util în depistarea precoce a diferitelor tipuri de cancer la nivelul capului și gâtului [3]. Utilizarea biomarkerilor FO pentru depistarea precoce a cancerului oral, cu rata de supraviețuire la cinci ani este încă foarte scăzută (62%), a trezit recent un mare interes în comunitatea științifică. Mai mult 90% dintre cancerile

orale sunt carcinoame bucale cu celule scuamoase (Oral squamous cell carcinoma (OSCC), iar majoritatea OSCC sunt diagnosticate la stadii avansate, subliniind astfel necesitatea noilor abordări în diagnosticul clinic pentru detectarea precoce a acestora [10].

În prezent, în literatura de specialitate au fost raportați peste 100 de biomarkeri ai OSCC [11]. Acești biomarkeri sunt de tip transcriptom, proteom, metabolom, microbiom sau o combinație a acestora.

Proteinele tumorale salivare (*proteom*) pot fi folosite pentru a detecta anumite tipuri de cancer. Astfel, s-a raportat că creșterea antigenului tumoral CA15-3 și a anticorpilor pentru markerii proteici tumorali c-erbB2, CA-125 și P53 din salivă pot fi considerate și ca biomarkeri FO pentru cancerile orale și extra-orale. Proteinele inflamatorii precum IL-6 și IL-8 s-au dovedit a fi crescute la pacienții cu cancerul tractului digestiv și cu antecedente de cancer [16]. În mod similar, nivelurile de IL-4, IL-10, IL-13 și IL-1Ra sunt crescute în saliva pacienților cu OSCC. De notat, nivelul IL-1RA a fost cel mai ridicat în leziunile OSCC slab diferențiate, comparativ cu leziunile OSCC bine și moderat diferențiate. Un studiu similar a constatat că nivelurile de TNF- α au fost mai mari la pacienții cu tumori moderat și slab diferențiate decât cei cu tumori bine diferențiate și în stadiul IV. Mai mult, există o corelație pozitivă între gradarea histologică OSCC și TNF- α și alți biomarkeri cunoscuți, cum ar fi interferon-gamma (IFN- γ) și IL-1 β [26]. Alte studii au arătat că hialuronidază, supraexprimarea glico-proteinei zinc- α -2 în saliva pacienților cu cancer, precum și alte proteine (MRP14, M2BP, CD59, catalaza, profilină, M2BP, involucrină, histona H1, S100A12, și S100P) ar putea fi utilizate în diagnosticarea cancerelor orale [12, 26]. Acești biomarkeri, în ciuda unui potențial promițător, au o fiabilitate încă prea dependentă de metodele și tehnicile de analiză utilizate, dar și de starea inflamatorie a cavității bucale, ceea ce ar constitui o prejudecată în analiza aceste citokine determinând să ia în considerare aceste rezultate cu prudență [16].

Pacienții cu OSCC au un marker specific al stresului oxidativ, malondialdehida (MDA) (*metabolom*) prezent în saliva lor, care este mai sensibil și mai specific și pare a fi un instrument de diagnostic mai bun în comparație cu MDA seric. De asemenea, sunt prezente câteva variații ale altor molecule, cum ar fi factorul de creștere transformant-beta-1 (TGF- β 1), factorul de creștere epidermică (EGF), factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și endotelina [16]. În plus, modificările de concentrație ale valinei, acidului lactic și fenilalaninei au permis diferențierea între un subiect sănătos, un subiect bolnav și un subiect cu afecțiuni precanceroase, cu sensibilitate ridicată (90%) și o specificitate interesantă (83%). În mod similar, un studiu recent raportează diferențe semnificative în comparație cu subiecții sănătoși în concentrația de colină, betaină, acid pipercolinic (cu conținut ridicat de OSCC) și L-carnitină (scăzut în OSCC). În cele din urmă, noi tehnici analitice au identificat cinci markeri metabolici noi pentru OSCC, cum ar fi propionilcolina, N-acetil-L-fenilalanina, sfinganina, fitosfingozină și S-carboximetil-L-cisteina [11].

Odată cu dezvoltarea tehnologiei de secvențiere cu randament ridicat, cercetătorii și-au dat seama de importanța microorganismelor în dezvoltarea cancerului oral (Microbiomul). Diversitatea speciilor și abundența relativă a bacteriilor în saliva pacienților cu tumori bucale este mai mare decât la pacienții sănătoși, dar ar trebui luată în considerare o eliminare a factorilor de confuzie precum parodontoza [22, 26].

În unele studii, biomarkerii FO evaluați au fost mai predictivi în stadiile primare decât în stadiile avansate ale OSCC [8]. Combinația unora dintre acești biomarkeri (interleukină-8, colină, acid pipercolinic, L-fenilalanină și S-carboximetil-L-cisteină) poate îmbunătăți acuratețea testului de diagnostic [8]. Pe lângă asocierea a cinci proteine: M2BP, MRP14, profilină, CD59 și catalaza au fost capabile să discrimineze cancerul oral cu o precizie clinică de peste 90% (sensibilitate de 90% și specificitate de 83%). Biomarkerii ARN salivari pentru OSCC prin intermediul analizei microarray, inclusiv transcrierile IL8, IL-1 β , DUSP1, HA3, OAZ1, S100P și SAT discriminează cancerul oral cu 91% sensibilitate și 91% specificitate. Biomarkerii FO reprezintă o abordare promițătoare pentru detectarea cancerului oral. Cu toate acestea, există încă unele probleme de abordat pentru ca această abordare să fie o metodă de diagnosticare fiabilă, foarte sensibilă și specifică [4].

În de cursul ultimilor decenii au fost întreprinși primii pași în studiul manifestărilor diverselor maladii asupra organizării structurale a lichidelor biologice [6]. Astfel a fost implementată o nouă tehnologie de diagnosticare – cercetarea morfologică a lichidelor

biologice [20, 23]. Structurile lichidelor biologice investigate se obțin pe calea transferului fazic al acestora din starea lichidă în stare solidă prin deshidratare. Experimental s-a demonstrat că informația conținută în faza lichidă, la nivel molecular, în procesul de deshidratare este transferată la nivel macroscopic sub forma diferitor structuri, care devin vizibile pentru cercetător. Deși caracterizarea spectroscopică a FO în afecțiunile mucoasei orale potențial maligne și cancer oral a fost studiată pe larg, potențialul său ca biomarker imagistic este puțin explorat. Studiul efectuat de Sharma N. et al., 2021, pune în evidență acceptabilitatea imaginilor microscopice ale salivei arborizate în screening-ul rapid și rentabil al diferitelor leziuni orale, inclusiv al cancerului oral [19].

Așadar, toate aceste studii demonstrează că biomarkerii FO pot fi utilizați pentru a diagnostica mai multe tipuri de cancer oral, în special în stadiile incipiente. Cu toate acestea, nu toți biomarkerii au același grad de precizie și în prezent doar unii dintre ei au dovedit fiabilitatea. Utilizarea biomarkerilor combinați, pe de altă parte, pare să aibă ca rezultat o precizie mai bună, cu sensibilitate și specificitate mai ridicate, în comparație cu utilizarea biomarkerilor izolați. În prezenta lucrare ne-am propus să apreciem în FO al copiii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului (RCG) biomarkerii combinați –morfologiciși din grupul proteom, citokina TNF- α .

Scopul lucrării: estimarea relației dintre nivelul TNF- α și tipul de microcristalizare a fluidului oral la copiii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului.

Materiale și metode.

Studiul a fost realizat în perioada anilor 2020-2023 în cadrul realizării proiectului Programul de Stat: „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii” (cifrul: 20.80009.8007.06). Pentru realizarea obiectivului lucrării a fost efectuat un studiu clinic de tip caz-martor pe un eșantion de 72 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani repartizați în 2 loturi identice după structură. Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 36 de copii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului. În lotul martor (L_0) au fost incluși 36 de copii conventional sănătoși.

Criteriile de includere a copiilor în studiu:

copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani, cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului, acordul informat în formă scrisă a părinților sau reprezentanților legali pentru participarea copiilor în studiu.

Criteriile de excludere a copiilor din studiu:

lipsa acordului informat în formă scrisă a părinților sau reprezentanților legali pentru participarea copiilor în studiu.

Metode clinic și paraclinice de cercetare. S-au completat fișele de evidență statistică pentru 36 de copii cu tumori maligne în RCG, care au inclus datele colectate: anamneza, rezultatele examenului obiectiv, investigațiilor paraclinice, s-a înregistrat gradul de extindere a tumorii și a sadiului clinic, diagnosticul stability după rezultatul studiului morfologic, metodele de tratament ș.a [24, 25]. Pentru efectuarea investigațiilor imunochimice FO s-a colectat nesti-

mulat, dimineața à *jeun*, în eprubete de plastic sterile care au fost transportate în Laboratorul Științific de biochimie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Laboratorul Institutului de Chimie Macromoleculara „Petru Poni”, Iași, România. TNF- α în FO a fost apreciat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid. Studiul modificărilor cristalografice a FO a fost efectuat după metoda elaborată de Leous P., 2011 [27]. FO a fost

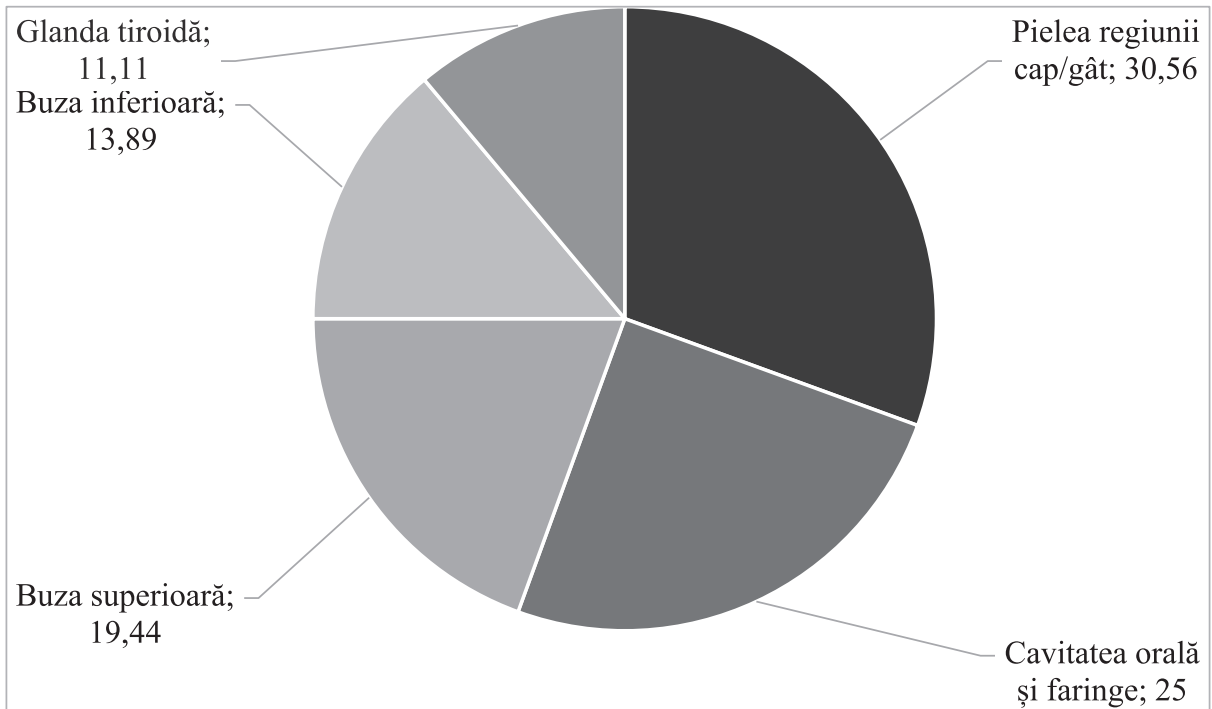


Figura 1. Distribuția tumorilor după localizare (%).

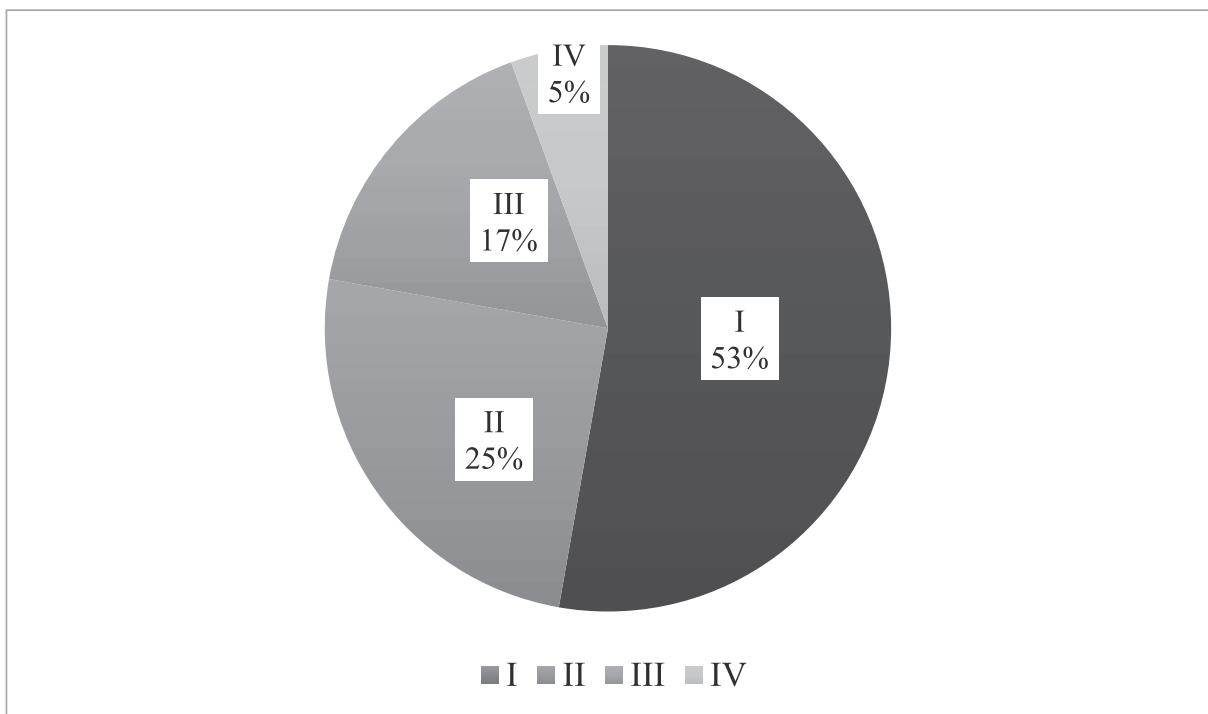


Figura 2. Distribuția tumorilor după stadii.

colectat cu o pipetă sterile în cantitate de 0,2-0,3 ml din zona planșeului cavității orale. Apoi, pe o lamă de sticlă au fost aplicate trei picături de FO. Deshidratarea picăturilor de FO s-a produs în thermostat la $t = 37^\circ \text{C}$, fiind protejate de praf. Micropreparatele au fost examinate la microscopul optic Am Scope B120C-E1. Studiul modificărilor cristalografice a inclus estimarea gradului de microcristalizare (GMC) după examinarea picăturilor uscate de FO, rezultatele fiind exprimate în puncta medii în funcție de tipurile identificate de formare a cristalelor: 0-1,0 – grad foarte scăzut, 1,1-2,0 – scăzut, 2,1-3,0 – satisfăcător, 3,1-4,0 – înalt, 4,1-5,0 – foarte înalt. Riscul devierii gradului de microcristalizare (GMC) a fost apreciat după formula: $\text{riscul devierii GMC} = (\text{RR}-1) / \text{RR} \times 100$, unde RR – riscul relativ [20].

Efectuarea studiului în cadrul Proiectului de cercetare „Chirurgia modernă personalizată în diagnostic și tratamentul complex al tumorilor la copii” a fost avizat favorabil de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Avizul din 25.02.2021). Astfel, cercetarea a fost realizată în conformitate cu cerințele etice, cu obținerea acordului scris al părinților copiilor.

Analiza datelor ținute a fost efectuată folosind teste parametrice și non-parametrice a *Software Excel* și *Epi Info*, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestora. Procesarea statistică a rezultatelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul *Student* cu stabilirea nivelului de semnificație „ $p < 0,05$ ”.

Rezultate.

Toți subiecții luați în observație sunt nativi și rezidenți în Republica Moldova. Loturile de cercetare și martor au prezentat o structură comparabilă după sexe, grupele de vârstă, mediul și condiții socio-economice de trai. În rezultatul examenului complex, copiii din lotul de cercetare au fost diagnosticați cu următoarele tumori maligne: limfoame în $33,33 \pm 9,62\%$ din cazuri, carcinoame cu celule scuamatoase – în $38,89 \pm 7,27\%$, rhabdomyosarcom al glandei parotide – $13,89 \pm 8,64\%$, limfom Hodgkin – $11,11 \pm 7,63\%$ și osteoblastoclastom în $2,78 \pm 4,96\%$ din cazuri. Distribuția tumorilor depistate după localizare și stadiile bolii sunt prezentate în figurile 1 și 2.

Analiza imunoenzimatică a depistat creșterea statistic semnificativă a nivelului TNF- α în FO al copiilor cu tumori maligne în RCG ($66,78 \pm 4,33 \text{ pg/ml}$, $p < 0,001$) în raport cu copiii convențional sănătoși ($5,47 \pm 1,21 \text{ pg/ml}$). Cele mai crescute valori ale acestor citokine au fost depistate în probele de FO colectate de copiii cu carcinoame cu celule scuamatoase ($59,34 \pm 6,62 \text{ pg/ml}$) și toate tipurile de tumori maligne în stadiile I ($73,11 \pm 3,28 \text{ pg/ml}$) și II ($62,97 \pm 3,46 \text{ pg/}$

ml), iar în stadiile III și IV nivelul TNF- α a fost redus substanțial ($34,21 \pm 7,12 \text{ pg/ml}$ și $33,63 \pm 4,66 \text{ pg/ml}$). În lotul de copii convențional sănătoși nivelul TNF- α în FO a fost în limitele normei ($5,47 \pm 1,21 \text{ pg/ml}$).

Studiul structurii cristaline, obținute în urma deshidratării picăturilor de FO, permite examinarea la microscopul optic a sedimentului rămas pe lama de sticlă, iar structura microcristalină a acestuia se modifică în dependență de starea de sănătate a cavității orale. Au fost cercetate zonele centrale, tranzitorii și periferice ale fasciilor de FO. De regulă, în zona centrală s-au observat acumularea structurilor cristalizate, în zona tranzitorie — cristalesolitare, iar în cea periferică — zona amorfă. Astfel, în zona periferică a fasciilor FO se observă prevalența figurilor de tip „cruciate” și „prismatice”. Tabloul dendritic din zona centrală este reprezentat prin formațiuni liniare, prin structuri de tip „coadacalului” sau „ferigă”.

La examinarea MCG FO copiilor convențional sănătoși s-au depistat structuri microcristaline cu o structură clară în formă de „arbore” sau „ferigă” (Figura 3, A). La subiecții cu tumori maligne în RCG predomină structura cruciată sau denaturată totalmente a microcristalelor de FO (Figura 3, D), cristalizarea patologică a compușilor minerali în mediul proteic (Figura 3, E) și o cantitate mare de incluziuni organice amorfă, zona periferică era lărgită și se observau elemente de distrugerea integrității structurale.

În baza rezultatelor obținute au fost specificate principalele tipuri de microcristalizare (MC) a FO (Figura 3). Pentru tipul de MC este caracteristică prezența structurilor cristaline prismatice de dimensiuni mari, fuzionate, având forma de „ferigă” (Figura 3, A). Pentru obiectivizarea cantitativă a datelor, tipul I de MC a fost apreciat cu 5 puncte. Structurile fractale fuzionate aleatoriu sunt caracteristice pentru tipul II de MC, apreciat cu 4 puncte (Figura 3, B). În cazul tipului III de MC, în zona centrală sunt prezente cristale separate cu formă stelată, iar la periferie se mențin cristalele fractale de dimensiuni mai mari (3 puncte, Figura 3, C). Tipul IV de MC este caracterizat prin prezența cristalelor separate în formă de ramură sau tijă, repartizate relativ uniform pe toată suprafața picăturii deshidratate (2 puncte, figura 3, D). O mare cantitate de cristale separate, de formă stelată, ovală și neregulate, situate izometric, sunt caracteristice pentru tipul V de MC (1 punct) (Figura 3, E). În cazul lipsei complete a cristalelor este constatat tipul VI de MC (0 puncte).

La copiii din lotul de cercetare s-a constatat gradul scăzut de microcristalizare a FO, constituind (GMC $L_1 = 1,31 \pm 0,52$ puncte) și fiind de 2,84 ori mai redus comparativ cu acest indicator apreciat la copiii din lotul martor (GMC $L_0 = 3,72 \pm 0,22$ puncte) ($p > 0,5$), datele, însă nefiind statistic semnificative. La copiii cu tumori

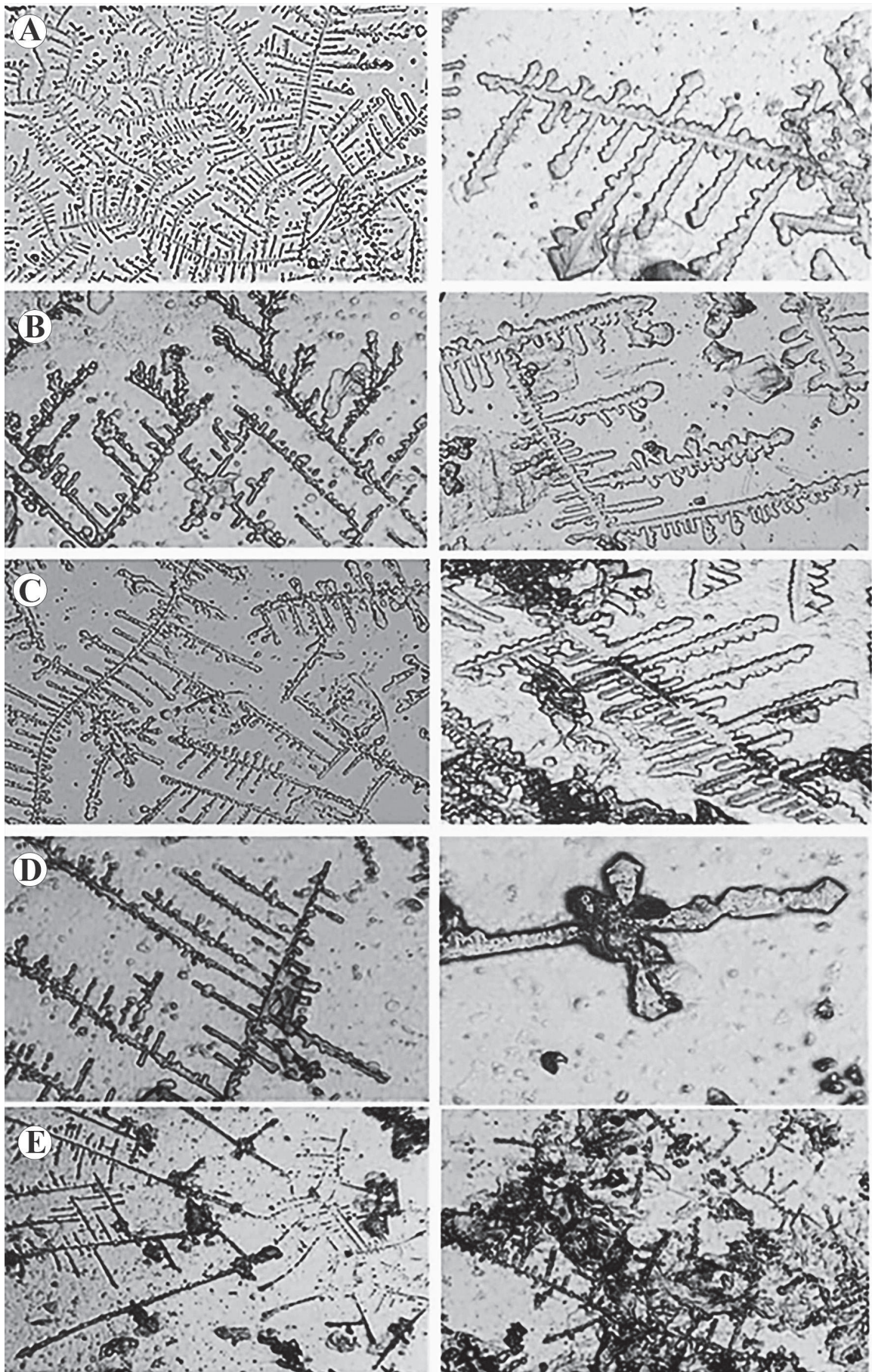


Figura 3. Tipurile de microcristalizare ale fluidului oral: A – tipul I; B – tipul II; C – tipul III;
D - tipul IV; E - tipul V.

maligne în RCG în stadiile I și II GMC FO este 3,07 ori mai redus ($p < 0,05$) în comparație cu valorile acestui indicator estimat la copiii convențional sănătoși.

Analiza structurii cristaline a FO a depistat unele modificări cristalografice specifice la copiii cu tumori maligne în RCG comparativ cu cei convențional sănătoși: predomină tipurile IV - V de microcristalizare, structura cristalelor este dereglată considerabil, pe întreaga suprafață a feței fiind prezente cristalele cruciate de dimensiuni diferite, iar zona periferică este lărgită și fisurată, depistându-se în abundență elemente de deteriorarea integrității structurii. Este cunoscut faptul că caracterul evidențiat, lărgit și fisurat al zonei periferice a picăturilor de FO reflectă conținutul majorat de proteine în lichidul oral și derularea proceselor patologice provocate de radicali liberi, iar gradul distrugerii feței variază ca urmare a perturbării integrității structurii studiate[23].

Analiza corelațională a depistat relația inversă semnificativă ($r = -0,83$, $p < 0,01$) dintre nivelul TNF- α în FO și GMC a FO la copiii cu tumori maligne în RCG în stadiile I și II. Totodată, la copiii convențional sănătoși, dar și la copiii cu tumori maligne în RCG în stadiile III și IV nu s-au observat interdependența dintre nivelul TNF- α în FO și GMC a FO.

Discuții.

Numărul tot mai mare de biomarkeri ai FO descoperiți, asociați cu analiza bazată pe tehnologii din ce în ce mai eficiente, permite să evidențiem saliva/fluidul oral în calitate de alternativă a utilizării sângelui pentru cercetarea clinică[1, 2, 7, 9,]. Posibilitatea utilizării biomarkerilor din FO în studiul stării de sănătate se datorează proprietăților acestui lichid biologic, care reflectă starea psihoemoțională, intensitatea metabolismului, gradul de severitate al proceselor inflamatorii ș.a [1, 2,]. Modificările din compoziția FO sunt asociate și cu administrarea unor medicamente. Principalele avantaje ale studiului FO – non-invasivitatea, simplitatea colectării și accesibilitatea prelevării substratului studiat – oferă noi perspective în cadrul studiilor clinice[13, 15, 20,].

Identificarea biomarkerilor FO face posibilă diagnosticarea bolilor în stadiul lor incipient, în special în diagnosticul cancerului oral. Cu toate acestea, cercetările asupra salivei și aplicațiile acesteia pentru diagnosticul bolilor sistemice sunt încă la etapa inițiale de cercetare[1, 2, 15, 21].

În prezenta lucrare am apreciat biomarkerii combinați – morfologici și din grupul proteom, citokina TNF- α în FO al copiilor cu tumori maligne în RCG. S-a depistat creșterea statistic semnificativă a nivelului TNF- α în FO al copiilor cu tumori maligne în RCG în raport cu copiii convențional sănătoși.

De menționat că cele mai crescute valori ale TNF- α au fost depistate în probele de FO colectate de copiii cu carcinoame cu celule scuamatoase și toate tipurile de tumori maligne în stadiile I și II. Studiul structurii cristaline, obținute în urma deshidratării picăturilor de FO, a depistat unele modificări cristalografice specifice la copiii cu tumori maligne în RCG comparativ cu cei convențional sănătoși. S-a depistat relația inversă semnificativă puternică (dintre nivelul TNF- α în FO și GMC a FO la copiii cu tumori maligne în RCG în stadiile I și II. Totodată, la copiii convențional sănătoși, dar și la copiii cu tumori maligne în RCG în stadiile III și IV nu s-au observat interdependența dintre nivelul TNF- α în FO și GMC a FO. Considerăm că stabilirea acestor semne distinctive a biomarkerilor combinați din FO ar putea fi folosite în diagnosticul precoce al formelor incipiente de tumori maligne în RCG. Supozițiile noastre sunt confirmate de cercetările mai multor autori care au depistat creșterea TNF- α în FO al bolnavilor cu forme incipiente de cancer oral, dat fiind faptul că TNF- α prezintă o gamă largă de funcții imunologice, atât efectoare, cât și reglatoare, iar efectele acesteia la nivelul țesuturilor și sistemelor biologice pot fi extrem de extinse și complexe. TNF- α este o citokină efector, producerea căreia în timpul răspunsului imun la orice stimul determină inițial dacă răspunsul va fi citotoxic, umoral, celular sau alergic [18, 21].

Stabilirea semnelor distinctive ale modificărilor cristalografice în FO, generate demodificările funcționale și metabolice, sporește exactitatea stabilirii diagnosticului și eficiența predicției maladiilor. Metoda de deshidratare (cristalizarea biolichidelor pe lama de sticlă) poate oferi o viziune de ansamblu a stării de sănătate a întregului organism. Modificarea formei cristalelor este consecința schimbărilor proprietăților fizico-chimice ale salivei [6, 14, 20, 23].

Identificarea particularităților morfologice ale fluidului oral poate servi drept test de predicție, care identifică dereglarea mecanismelor de protecție a cavității orale. Metoda de cercetare a cristalogenezei FO poate fi aplicată nu doar în diagnosticul și predicția afecțiunilor cavității orale, dar și în calitate de indicator sensibil al funcționalității întregului organism, contribuind astfel la elaborarea metodologiei înalt informative și neinvazive de diagnosticare a stărilor premorbide și de diagnostic oportun al modificărilor survenite în starea de sănătate a populației.

Concluzii.

1. Aprecierea biomarkerilor combinați în probele de FO (nivelului TNF- α și particularităților morfologice) reprezintă o analiză non-invasivă inovativă pentru depistarea precoce a tumorilor, evaluarea riscului

la malignitate orală, ce poate adăuga valoare rezultatului studiului histologic.

2. Identificarea moleculelor din FO sau din alte fluide legate direct sau indirect de tumorile din RCG are un potențial de predicție a evoluției tumorilor sau urmărirea răspunsului terapeutic într-un mod neinvaziv, permițând astfel dezvoltarea medicinei personalizate, iar cercetările suplimentare ar putea duce la progrese în aplicarea FO în oncologia de precizie în anii următori.

3. Pentru utilizarea clinică a biomarkerilor FO, este necesar, pe de o parte, să se elaboreze protocoale standardizate și, pe de altă parte, să se efectueze studii ample în care să se excludă influența diferitelor variabile de confuzie.

Articol realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023. Director proiect: dr. șt. med., conf. univ. Țibîrnă Andrei.

Bibliografia.

- Adeoye J., Alade A.A., Zhu W.Y., Wang W., Choi S.W., Thomson P. Efficacy of hypermethylated DNA biomarkers in saliva and oral swabs for oral cancer diagnosis: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022; 28(3):541-558. doi: 10.1111/odi.13773.
- Araújo A., Santos-Silva A., Kowalski LP. Diagnostic accuracy of liquid biopsy for oral potentially malignant disorders and head and neck cancer: an Overview of Systematic Reviews. *Curr Oncol Rep.* 2023; 25(4):279-292. doi: 10.1007/s11912-023-01365-w.
- Cânjău S., Todea C., Sinescu C., Sîrbu O., Moatăr A., Bejinar C., Pricop M., Negruțiu M. L., Duma V.F. MicroARN-urile salivare ca biomarkeri pentru malignitatea orală. *Revista Română de stomatologie.* 2016;62(3):69-74.
- Dahiya N., Acharya A.S., Bachani D., Sharma D., Gupta S., Hareesh K., Rath G. Quality of life of patients with advanced cervical cancer before and after chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(7):3095-3099. PMID: 27509935.
- De Rubis G., Krishnan S.R., Bebawy M. Liquid biopsies in cancer diagnosis, monitoring, and prognosis. *Trends Pharmacol. Sci.* 2019;40: 172-186.
- Dimitriu N., Spinei A. Relația dintre microcristalizarea fluidului oral și afectarea copiilor prin carie dentară. *Medicina stomatologică.* 2022;61(1):12-20.
- Elmahgoub F. Could salivary biomarkers be useful in the early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders, and is there a relationship between these biomarkers and risk factors? *Evid Based Dent.* 2022;23(1):30-31. doi: 10.1038/s41432-022-0249-8.
- Gualtero D.F., Suarez Castillo A. Biomarkers in saliva for the detection of oral squamous cell carcinoma and their potential use for early diagnosis: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(3):170-177. doi: 10.3109/00016357.2015.1110249.
- Hema Shree K., Ramani P., Sherlin H., Sukumaran G., Jeyaraj G., Don K.R., Santhanam A., Ramasubramanian A., Sundar R. Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma - a systematic review with meta-analysis. *Pathol Oncol Res.* 2019;25(2):447-453. doi: 10.1007/s12253-019-00588-2.
- Kaczor-Urbanowicz K.E., Martín Carreras-Presas C., Aro K., Tu M., Garcia-Godoy F., Wong D.T. Saliva diagnostics - current views and directions. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(5):459-472. doi: 10.1177/1535370216681550.
- Kaczor-Urbanowicz K.E., Martín Carreras-Presas C., Kaczor T., Tu M., Wei F., Garcia-Godoy F., Wong D.T. Emerging technologies for salivaomics in cancer detection. *J Cell Mol Med.* 2017;21(4):640-647. doi: 10.1111/jcmm.13007.
- Khurshid Z., Zohaib S., Najeeb S., Zafar M.S., Slowey P.D., Almas K. Human Saliva collection devices for proteomics: an update. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):846. doi: 10.3390/ijms17060846. PMID: 27275816; PMCID: PMC4926380.
- Nappier S.S., Speight P.M. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions; an overview of the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2008;37(1):1-10.
- Nazarenko, I. Extracellular Vesicles: Recent Developments in Technology and Perspectives for Cancer Liquid Biopsy. *Recent Results Cancer Res.* 2020;215:319-344.
- Park N.J., Zhou H., Elashoff D. et al. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clin. Cancer Res.* 2009;15:5473-5477.
- Rapado-González Ó., Martínez-Reglero C., Salgado-Barreira Á., Takkouche B., López-López R., Suárez-Cunqueiro M.M., Muínelo-Romay L. Salivary biomarkers for cancer diagnosis: a meta-analysis. *Ann Med.* 2020;52(3-4):131-144. doi: 10.1080/07853890.2020.1730431.
- Roi A., Boia S., Rusu L., Roi C.I., Boia E.R., Riviș M. Circulating miRNA as a Biomarker in Oral Cancer Liquid Biopsy. *Biomedicines.* 2023;11:965. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030965>. <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/3/965>
- Roșu M.C., Mihnea P.D., Ardelean A., Moldovan S.D., Popețiu R.O., Totolici B.D. Clinical significance of tumor necrosis factor-alpha and carcinoembryonic antigen in gastric cancer. *J Med Life.* 2022;15(1):4-6. doi: 10.25122/jml-2020-0098. PMID: 35186129.
- Sharma N., et al. Multifractal Texture Analysis of Salivary Fern Pattern for Oral Pre-Cancers and Cancer Assessment. *IEEE Sensors Journal.* 2021;21(7):9333-9340. doi: 10.1109/JSEN.2021.3053262.
- Spinei A., Picos A. M., Romanciuc I., Berar A., Mihailescu A.M. The study of oral liquid microcrystallization in children with gastro-esophageal reflux disease. *Clujul Medical.* 2014; 87(4):269-277.

21. Spinei A., Chiriac A., Spinei I., Toma V., Foia L. Impactul Factorului de Necroză Tumorală- α fa asupra afectării prin carie dentară a copiilor cu tumori maligne. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022;73(2):84-91.
22. Spinei A., Chiriac A., Spinei I., Țibîrnă Gh. Rolul microbiomului oral în diagnosticul și prognosticul tumorilor cavității orale. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021;70(2):68-74.
23. Spinei A. Oportunități în prevenirea cariei dentare la copiii cu dizabilități. Teză de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău 2018, 320 p.
24. Țibîrnă A., Țibîrnă Gh., Railean S., Spinei A., Guțul Gh. Particularitățile adenomului și cancerului folicular al glandei tiroide la copii. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 64(4):137-140. ISSN 1857-0011.
25. Țibîrnă Gh., Gudumac E., Mereuță I., Railean S., Spinei A., Bernic J., et. al. Epidemiologia tumorilor benigne și maligne la copii în Republica Moldova (1 an de activitate-2020). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021;70(2):8-23.
26. Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X. Salivary proteomics in biomedical research. Clin Chim Acta. 2013;415(16):261-265. doi: 10.1016/j.cca.2012.11.001.
27. Леус П.А. Диагностическое значение гомеостаза слюны в клинике терапевтической стоматологии. Минск: БГМУ, 2011, 67 с.

CZU: 616.831-006.487-033.2-053.35

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.05>

NEUROBLASTOMUL CU DISEMINARE METASTATICĂ, PREZENTARE NEONATALĂ-CASE REPORT

Ioana APETREI¹, Elena HANGANU^{2,3}, Dana MĂNDRĂŞESCU¹,
Petrică PLAMADEALA⁴, Alma-Raluca LĂPTOIU^{2,3}, Radu-Constantin LUCA¹

¹Sectia Clinica Chirurgie Pediatrică II, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria", Iași

²Sectia Clinica Chirurgie Pediatrica I, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria", Iași

³Universitatea de Medicina si Farmacie „Gr. T. Popa” Iasi

⁴Laborator Anatomie Patologica Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria", Iași

Abstract.

Neuroblastoamele sunt tumori cu origine in celulele suşe ale sistemului nervos simpatic, derivate din crestele neurale, reprezentând 70% dintre tumorile cu localizare la nivelul glandei suprarenale. Neuroblastomul este cea mai frecventă tumoră solidă la sugar, cu o prevalență de 1:70000 de nou-născuți, însumând aproximativ 20% din cancerurile neonatale. Rata de mortalitate se situează la 15%, având ca factor cauzal dificultățile de diagnostic precoce. 1-2% din cazuri prezintă istoric familial. Neuroblastoamele caracteristici genetice, biologice și morfologice heterogene și un comportament clinic divers.

Lucrarea prezintă cazul unui nou-născut de sex feminin, 8 ore de viață, provenit din sarcină nedispensarizată, naștere dificilă cu aplicare de forceps, transferat în secția de Chirurgie cu suspiciunea diagnostică de hemoperitoneu. Explorările imagistice efectuate în urgență confirmă diagnosticul de hemoperitoneu și relevă prezența unei tumori de glandă suprarenală dreaptă, multiple diseminări hepatice și hepatomegalie importantă. La internare pacienta prezintă stare generală gravă, abdomen mărit de volum pe seama hepatomegaliei, circulație colaterală abdominală. Se intervine chirurgical, după stabilizarea hemodinamică a pacientei, practicându-se laparotomie subcostală dreaptă. Se constată prezența unei rupturi de lob drept hepatic, fără hemoragie activă pe tranșa de ruptură și se practică biopsie metastază tumorală hepatică, tumoră suprarenalectomie dreaptă, controlul hemostazei. Evoluția postoperatorie este lent nefavorabilă pacienta prezentând anemie importantă, edeme generalizate, oligoanurie și în ciuda tratamentului suportiv maximal dezvoltă stop cardiocirculator ce nu răspunde la manevrele de resuscitare.

Neuroblastomul este una dintre cele mai enigmatice tumori în perioada neonatală, putând regresa spontan sau progresa fulminant în absența unui plan terapeutic adecvat sau în prezența unui stadiu avansat. Diagnosticul precoce reprezintă o provocare în practica medicală curentă, ca în cazul prezentat în care afecțiunea a debutat în utero, iar pacienta nu a beneficiat de ecografie antenatală. Descoperirea unui neuroblastom fetal crează oportunitatea fie a unui tratament în utero, fie a unor precauții în ceea ce privește momentul nașterii.

Cuvinte cheie: neuroblastom fetal, metastaze, tumora.

Introducere.

Neuroblastoamele sunt tumori cu origine în celulele suşe ale sistemului nervos simpatic, derivate din crestele neurale. Sunt cele mai frecvente tumori solide extracraniene la sugar, cu o prevalență de 1:70.000 de nou-născuți, însumând aproximativ 20% din cancerurile neonatale. Rata de mortalitate se situează la 15%, având ca factor determinant dificultățile diagnosticului precoce.

Neuroblastomul prezintă caracteristici genetice, biologice și morfologice heterogene și un comportament clinic divers. În mod clasic, se identifică 3 tipuri histologice, în funcție de gradul de maturare și indicele mitoză-cariorexie: neuroblastomul, ganglioneuroblastomul și ganglioneuromul (Figura 1).

Un subtip aparte îl reprezintă neuroblastomul fetal. Acesta însumează 20% din cancerurile cu diagnostic neonatal, cu o incidență de 1 : 10.000 de nou născuți vii, cea mai mare rată de diagnostic antenatal regăsind-se în săptămânile 26-29 vârsta gestațională.

Managementul neuroblastomului fetal presupune abordare multidisciplinară, bazată pe protocoale standardizate de tratament oncologic, fiind adaptat în funcție de stadiu și vârsta la diagnostic.

Material și metodă.

În continuare, raportăm cazul unui nou-născut de sex feminin, 8 ore de viață, provenit din sarcină nedispensarizată, cu mama minoră, ce este transferat de la o maternitate de nivel 2, cu suspiciunea diagnostică de hemoperitoneu. Menționăm că nașterea a fost pe cale naturală, dar dificilă, necesitând aplicare de forceps.

La internarea pe secția de terapie intensivă neonatală, pacienta prezintă stare generală mediocră, fiind stabilă hemodinamic și cardio-pulmonar. La examinarea clinică se remarcă abdomen mărit de volum, tensiv, mobil cu mișcările respiratorii, depresibil la palpate la nivelul fosei iliace stângi, în rest cu matitate la percuție, cu circulație colaterală superficială

1. NEUROBLASTOMA PATHOLOGY AND CLASSIFICATION

Neuroblastoma		Mitosis-Karyorrhexis Index*			Age at Diagnosis	
		Low	Intermediate	High		
C A T E G O R Y	Undifferentiated	UH	UH	UH	Any	
	Poorly Differentiated	FH	FH	UH	<18 months	
		UH	UH	UH	18 – 60 months	
		UH	UH	UH	≥60 months	
	Differentiating	FH	FH	UH	<18 months	
		FH	UH	UH	18 – 60 months	
		UH	UH	UH	>60 months	
	Ganglioneuroblastoma, Intermixed**		FH			Any**
	Ganglioneuroma**		FH			Any**
Ganglioneuroblastoma, Nodular***		FH or UH***			Any**	

FH Favorable Histology UH Unfavorable Histology

Figura 1. -Shimada H. et al.-Neuroblastoma pathology and Classification, 2019.

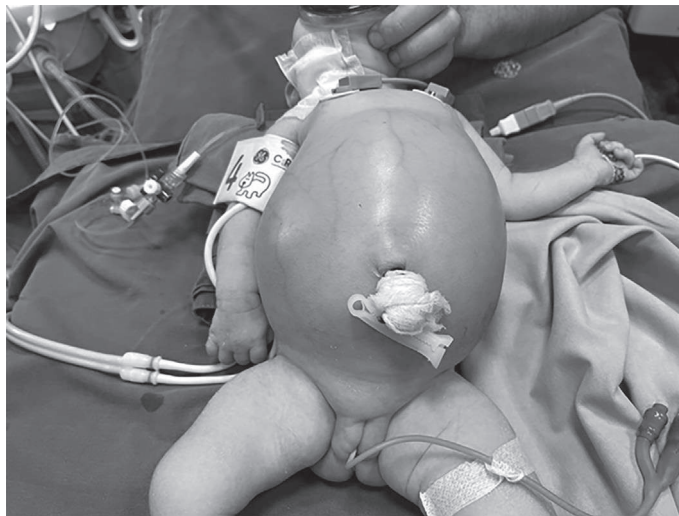


Figura 2.

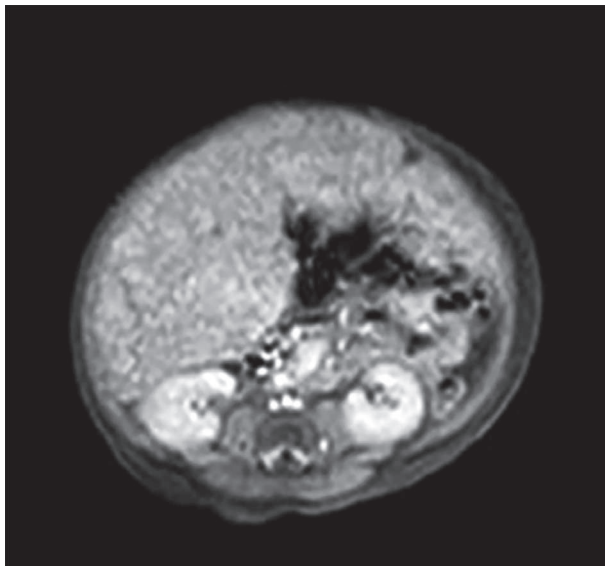


Figura 3.

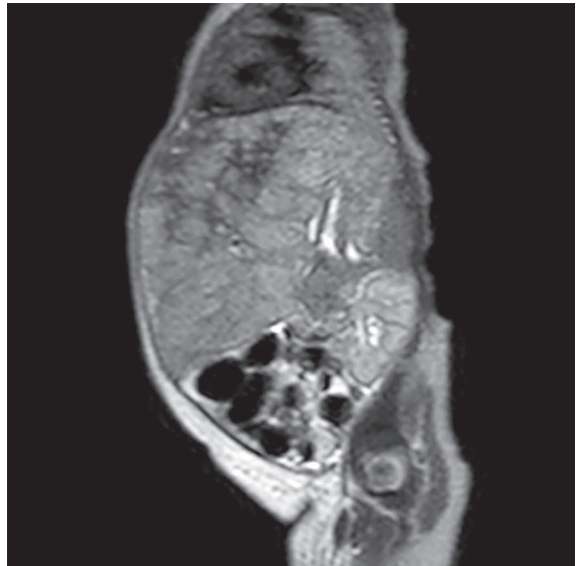


Figura 4.

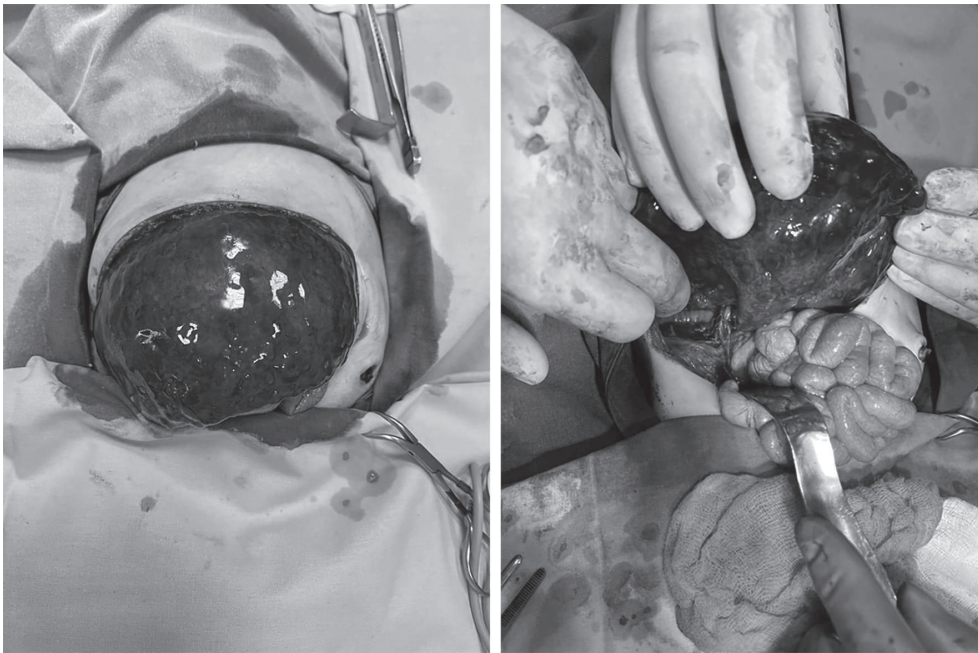
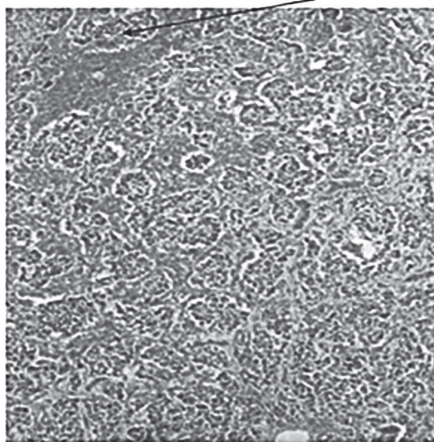


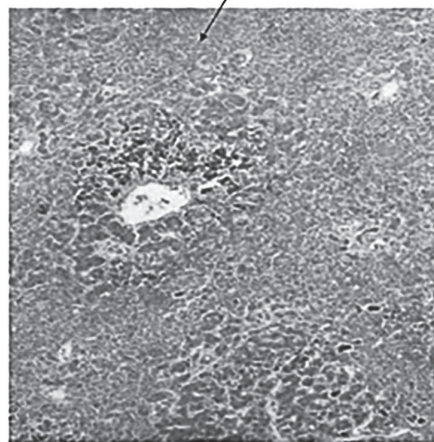
Figura 5.

MICROSCOPIC

Neuroblastom cu arii de hemoragie si necroza



HEx40



HEx40

Figura 6.

prezentă. (Figura 2.) Din punct de vedere paraclinic, pacienta prezintă anemie hipocromă microcitară, importante tulburări de coagulare, sindrom de hepatocitoliza, hiperbilirubinemie și hipoproteinemie.

În urgență s-a efectuat ecografie abdomino-pelvină, ce confirmă prezența hemoperitoneului, dar care a relevat totodată prezența unei tumori de glandă suprarenală dreaptă, bine delimitată, de aproximativ 35/40 mm, cu hepatomegalie importantă și multiple diseminări hepatice. Dat fiind statusul stabil hemodinamic și respirator al pacientei, se decide tratamentul conservator al hemoperitoneului. Întrucât, ecografia abdomino-pelvină ridică suspiciunea diagnostică de neuroblastom fetal de suprarenală dreaptă cu metastaze

hepatice, în a zecea zi de internare se efectuează IRM abdomino-pelvin. Acesta remarcă: ficat cu dimensiuni crescute, cu aspect în "caschetă", cu diametrul antero-posterior al lobului hepatic drept de aproximativ 103 mm, respectiv al lobului hepatic stâng de aproximativ 54 mm, cu multiple arii nodulare pe toată suprafața hepatică. Nu se remarcă metastaze osoase. Pe topografia glandei suprarenale drepte, se decelează o formațiune heterogenă, cu dimensiuni de 46/35 mm, cu priză de contrast neomogenă, aspect sugestiv pentru neuroblastom fetal (Fig 3, 4).

Se decide abordarea cazului în echipă multidisciplinară formată din medic anestezie și terapie intensivă neonatală, chirurg pediatru, oncolog pediatru.

Având în vedere prezenta sindromului de compartiment abdominal, acesta din urmă recomandă intervenția chirurgicală per primam, fără efectuarea chimioterapiei neoadjuvante.

Se intervine chirurgical și se efectuează laparotomie subcostală dreaptă, se constată prezența unei rupturi la nivelul lobului hepatic drept, fără hemoragie activă pe tranșa de ruptură, se practică biopsie metastază tumorală hepatică, tumorsuprarenalectomie dreaptă, controlul hemostazei. Pe parcursul intervenției chirurgicale pacienta prezintă multiple episoade de decompensare cardiacă, manifestate prin hipotensiune și bradicardie, necesitând suport vasopresor și inotrop pozitiv, dar și transfuzii de masăeritocitară, plasma proaspătă congelată și complex protrombolic. Postoperator se menține intubat și ventilată mecanic.

Examenul anatomopatologic remarcă la nivelul fragmentului de parenchim hepatic proliferate nodulare de celule mici, albastre, cu aspect de rozete, confirmând diagnosticul de metastază de neuroblastom fetal. Examinarea microscopică a piesei de rezecție confirmă de asemenea diagnosticul de neuroblastom fetal nediferențiat.

Având în vedere statusul critic al pacientei, protocolul standardizat de chimioterapie este temporizat.

Evoluția ulterioară este lent nefavorabilă pacienta menține stare generală gravă, prezintă sindrom de compartiment abdominal ce se accentuează progresiv, edeme generalizate, oligoanurie, absența tranzitului intestinal, anemie importantă. În ciuda tratamentului suportiv maximal, în a opta zi postoperator, dezvoltă stopcardiocirculator ce nu răspunde la manevrele de resuscitare.

Discuții.

Neuroblastomul este una dintre cele mai enigmatice tumori în perioada neonatală, putând regresa spontan sau progresa fulminant în absența unui plan terapeutic adecvat sau în prezența unui stadiu avansat. Diagnosticul precoce al neuroblastomelor reprezintă o provocare în practica medicală curentă, precum în cazul prezentat în care afecțiunea a debutat in utero, iar pacienta nu a beneficiat de diagnostic antenatal. Rata de supraviețuire a pacienților diagnosticați antenatal cu neuroblastom fetal se situează la 90%, comparativ cu rata de supraviețuire în cazul diagnosticării după primul an de viață ce este de 20%. Cazurile regăsite în literatură, în marea lor majoritate, nu au necesitat intervenție chirurgicală, fie datorită regresiei spontane a neuroblastomului fetal, fie eficienței tratamentului oncologic neoadjuvant.

Concluzii.

Neuroblastomul reprezintă cea mai frecventă tumoră solidă extracraniană în perioada copilăriei.

90% dintre copii sunt diagnosticați înaintea vârstei de 5 ani, cu o vârstă medie la diagnostic de 17 luni. Tratamentul presupune abordare multidisciplinară, incluzând tratament chirurgical, chimioterapie și radioterapie, cu riscuri legate de complicațiile tratamentului. Prognosticul acestor pacienți s-a îmbunătățit o dată cu perfecționarea metodelor imagistice de diagnostic ce permit un diagnostic precoce, dar și datorită chirurgiei și protocoalelor standardizate de chimioterapie și radioterapie. Neuroblastomul fetal prezintă teoretic prognostic favorabil, cu o rată de supraviețuire la 5 ani fiind de 83%, în cazul diagnosticului precoce, înaintea etapei de diseminare metastatică, și a managementului terapeutic optim.

Articolul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifrul proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie.

1. Anders, D., G. Kindermann, and U. Pfeifer. „Metastasizing fetal neuroblastoma with involvement of the placenta simulating fetal erythroblastosis: report of two cases.” *The Journal of Pediatrics* 82.1 (1973): 50-53.
2. Cass, Darrell L. „Fetal abdominal tumors and cysts.” *Translational Pediatrics* 10.5 (2021): 1530.
3. Fisher, Jonathan PH, and Deborah A. Tweddle. „Neonatal neuroblastoma.” *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Vol. 17. No. 4. WB Saunders, 2012.
4. Hiorns, M., and C. Owens. „Radiology of neuroblastoma in children.” *European radiology* 11 (2001): 2071-2081.
5. Isaacs Jr, Hart. „Fetal and neonatal neuroblastoma: retrospective review of 271 cases.” *Fetal and pediatric pathology* 26.4 (2007): 177-184.
6. Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, Hendren WH, Adzick NS. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg*. 1993 Sep;28(9):1168-74. doi: 10.1016/0022-3468(93)90157-g. PMID: 8308685.
7. Körber, Verena, et al. „Neuroblastoma arises in early fetal development and its evolutionary duration predicts outcome.” *Nature Genetics* 55.4 (2023): 619-630.
8. Nuchtern, Jed G. „Perinatal neuroblastoma.” *Seminars in pediatric surgery*. Vol. 15. No. 1. WB Saunders, 2006.
9. Schwab, Marisa E., Hillary J. Braun, and Benjamin E. Padilla. „Imaging modalities and management of prenatally diagnosed suprarenal masses: an updated literature review and the experience at a high volume Fetal Treatment Center.” *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 35.2 (2022): 308-315.
10. Werner, Heron, et al. „Fetal neuroblastoma: ultrasonography and magnetic resonance imaging findings in the prenatal and postnatal IV-S stage.” *Obstetrics & Gynecology Science* 59.5 (2016): 407-410.

CZU: 616-006.441/.442-031.31-07-053.2
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.06>

DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF LYMPHOMAS IN THE CERVICAL REGION IN CHILDREN

URSU Dănis, doctorand, asist. univ.
GUDUMAC Eva, dr. hab. șt. med., prof.univ., acad. AȘM
BERNIC JANA, dr. hab. șt. med., prof.univ.
TÎBÎRNĂ Andrei, dr. hab. șt. med., conf.univ.
RAILEAN Silvia, dr. hab. șt. med., conf.univ.
LUPAN Roman, doctorand, asist. univ.,
LISIȚA Natalia
GOLBAN Rodica

Catedra de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu” USMF „N. Testemițanu,
Institutul Oncologic 5 Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, RM,
Catedra de Chirurgie OMF pediatrică și pedodonție „Ion Lupan” USMF „N. Testemițanu”.

Abstract.

This article discusses various aspects of pediatric lymphadenopathy, focusing on Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). It outlines common etiologies, diagnostic techniques, and key characteristics of different lymphoma subtypes. HL is classified into classical HL (CHL) and nodular lymphocytic predominant HL (NLPHL), while NHL includes Burkitt lymphoma (BL), lymphoblastic lymphoma (LBL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and anaplastic large cell lymphoma (ALCL). The text emphasizes the importance of accurate diagnosis through various tests, including imaging modalities such as positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT). It also discusses the potential use of ctDNA as a prognostic marker and highlights genetic alterations contributing to lymphoma development. The relevance of these findings for pediatric patients and their impact on treatment strategies is emphasized throughout the text.

Key words: Pediatric lymphadenopathy, Hodgkin lymphoma (HL), Non-Hodgkin lymphoma (NHL), Diagnosis Imaging techniques.

Rezumat. Particularitățile de diagnostic ale limfoamelor în regiunea cervicală la copii.

Acest articol discută diferite aspecte ale limfadenopatiei pediatrice, concentrându-se pe limfomul Hodgkin (HL) și limfomul non-Hodgkin (NHL). Acesta prezintă etiologiile comune, tehnicile de diagnosticare și caracteristicile cheie ale diferitelor subtipuri de limfom. HL este clasificat în HL clasic (CHL) și HL predominant limfocitar nodular (NLPHL), în timp ce NHL include limfomul Burkitt (BL), limfomul limfoblastic (LBL), limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) și limfomul anaplastic cu celule mari (ALCL). Textul subliniază importanța diagnosticului precis prin diverse teste, inclusiv modalități imagistice, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată (CT). De asemenea, se discută despre utilizarea potențială a ctDNA ca marker de prognostic și evidențiază modificările genetice care contribuie la dezvoltarea limfomului. Relevanța acestor constatări pentru pacienții pediatrici și impactul lor asupra strategiilor de tratament este subliniată pe tot parcursul textului.

Cuvinte cheie: Limfadenopatie pediatrică, Limfom Hodgkin (HL), Limfom non-Hodgkin (NHL), Tehnici de diagnosticare imagistică.

Резюме. Особенности диагностики лимфом шейной области у детей.

В этой статье обсуждаются различные аспекты детской лимфаденопатии, уделяя особое внимание лимфоме Ходжкина (ЛХ) и неходжкинской лимфоме (НХЛ). В нем представлены общие этиологии, методы диагностики и ключевые особенности различных подтипов лимфом. ЛХ подразделяется на классическую ЛХ (ХЛ) и узловую лимфоцитарную ЛХ (НЛФЛ), в то время как НХЛ включает лимфому Беркитта (БЛ), лимфобластную лимфому (ЛБЛ), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДКБКЛ) и анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ). В тексте подчеркивается важность точной диагностики с помощью различных тестов, включая такие методы визуализации, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и компьютерная томография (КТ). В нем также обсуждается потенциальное использование ктДНК в качестве прогностического маркера и подчеркиваются генетические изменения, которые способствуют развитию лимфомы. Актуальность этих результатов для педиатрических пациентов и их влияние на стратегии лечения подчеркивается на протяжении всего текста.

Ключевые слова: детская лимфаденопатия, лимфома Ходжкина (ЛХ), неходжкинская лимфома (НХЛ), методы визуализации.

Introduction

Cervical lymphadenopathy in the pediatric population is a common presenting complaint with myriad possible etiologies. The 3 most common etiologies identified include nonspecific diagnosis, Epstein-Barr virus, and malignancy. As with any systematic review, limitations and potential sources of bias exist. By combining these data with the patient's clinical picture, the treating physician can estimate the probability of a specific diagnosis and more accurately evaluate the need for further diagnostic evaluation [7]. Lymphoma comprises 10–15% of childhood malignancy, and the frequency of lymphoma from the SEER database is 0.5–1.2 per 100,000. Although any type of lymphoma can occur in a child, most pediatric lymphomas comprise only a few of the subtypes as defined by the World Health Organization. Aggressive lymphomas such as Burkitt lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and ALK + anaplastic large cell lymphoma are much more common than indolent lymphomas [1]. The treatment of Hodgkin lymphoma (HL) is one of early success. However, disease-free survival (DFS) does not reflect latent organ injury and its impact on health status and well-being beyond 5 years. In fact, we are at a crossroads, in terms of needing individualized approaches to maintain DFS, while minimizing late effects and preserving health-related quality of life (HRQoL). Premature morbidity and mortality translate to a high societal cost associated with the potential number of productive life years ahead in this population who are young at diagnosis [4]. Prior to starting salvage treatment, a full disease re-assessment is mandatory including biopsy and complete re-staging in all patients. Biopsy is considered mandatory to ensure histologic confirmation and ensures that the type of lymphoma has not changed which is occasionally seen, which is especially important both in unusually resistant patients and in later relapse to exclude second cancers and exclude false positives. Sufficient material must be obtained using either minimally invasive image guided techniques such as “trucut” biopsy or by conventional excision biopsy. Fine needle aspiration (FNA) is strictly not recommend, as this cannot provide sufficient material [5]. There have been tremendous advances in the study of pediatric lymphoma during the past decades, although the pathogenesis of these lymphomas remains not fully understood. These advances have led to optimized treatment strategy and significantly improved therapeutic outcome of these diseases, and the creation of a few new entities in WHO classification. The pathologic features of these lymphomas are

well defined, and the diagnosis usually needs the correlation of histology, immunophenotype and the findings of other proper ancillary tests [8].

Hodgkin lymphoma (HL)

HL is a B-cell lymphoma and can be further divided into classical HL (CHL) and nodular lymphocytic predominant HL (NLPHL) based on pathology.

CHL is characterized by the presence of large mononuclear Hodgkin (H) cells and binucleated or multinucleated Reed-Steinberg (RS) cells in a background of mixed inflammatory cells, while NLPHL is characterized by the presence of popcorn-shaped lymphocyte-predominant (LP) cells against the background of a nodular pattern of B-cell growth.

There are four subtypes of CHL: Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma (NSCHL), Classical Mixed Cell Hodgkin Lymphoma (MCCHL), Classical Lymphocyte Rich Hodgkin Lymphoma (LRCHL) and Classical Lymphocyte Depleting Hodgkin Lymphoma (LDCHL).

Hodgkin's lymphoma presents most frequently in children with asymptomatic cervical and supraclavicular lymphadenopathy, with or without systemic constitutional symptoms (fever, weight loss, and night sweats), which adversely affect the prognosis. The lymphadenopathy is described as firm, rubbery and painless.

CHL involves the cervical lymph nodes and is rarely extranodal, where it can involve the thyroid gland, parotid gland, nasopharynx, and Waldeyer's ring. Painless lymphadenopathy of the neck is the most common presentation of head and neck LCH in children.

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

NHL is a collection of a heterogeneous group of lymphoid neoplasms originating from B, T, or NK cells. Common NHLs in children include Burkitt lymphoma (BL), lymphoblastic lymphoma (LBL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and anaplastic large cell lymphoma (ALCL).

Histological varieties of NHL are divided into low-grade, intermediate-grade, and high-grade, and the vast majority presenting in childhood are high-grade.

There are several newly proposed or revised lymphoma entities in the latest WHO classification, which include Burkitt's lymphoma with 11q aberration, large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement, pediatric follicular lymphoma, and systemic EBV (Epstein-Barr virus). + Childhood T-cell lymphoma. These new entities are relatively common in children.

Childhood NHL

Presents in the head and neck region in 5-10% of cases, most commonly with asymptomatic cervical lymphadenopathy. Reported in children up to 3 years old, with an average age of 15-17 years. There is a strong male predominance with a male:female ratio of 10:1. It most commonly involves the lymph nodes of the head and neck, but also the tonsils and Waldeyer's ring. It has been reported in the cervical, periparotid, postauricular, submandibular, and submental lymph nodes, where it usually presents as an isolated nodule. Other regions that may be involved include the salivary glands, larynx, sinuses, and orbit. NHL can also manifest in the extranodal lymphoid tissue of Waldeyer's ring, presenting as asymmetric tonsillar enlargement or mimicking adenoidal hypertrophy. Therefore, tonsillectomy may not be indicated by asymmetry alone without considering other factors such as constitutional symptoms (fever, weight loss, and night sweats), history of rapid unilateral enlargement, or associated cervical lymphadenopathy or hepatosplenomegaly.

Burkitt's lymphoma

BL is frequently an extranodal disease and may involve the head and neck region. In endemic BL, ~50–70% of cases involve the jaw or other facial and orbital bones, but may also involve other extranodal sites, including the thyroid gland, nasopharynx, jaw, sphenoid, and salivary glands. Lymph node involvement of BL is less common, especially in children. Symptoms for cases in the head and neck region may include swelling in the jaw region, jaw pain, nasal obstruction, facial edema, headache, and proptosis.

On CT, Burkitt lymphoma appears as a large osteolytic lesion near the angle of the mandible with an associated soft tissue mass without osteoid or cartilaginous matrix (Aiken and Glastonbury, 2008). Burkitt's lymphoma can also affect the jaw.

Lymphoblastic lymphoma (LBL)

Lymphoblastic lymphoma (LBL) is the second most common type of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in childhood and adolescence, accounting for 25-35% of all cases. The majority, 70-80%, are of T-lymphoblast origin, while 20-25% are of B-lymphoblast origin.

T-LBL affects men 2.5 times more often than women, and the average age of T-LBL diagnosis is about 9 years. T-LBL can occur in any lymph node in the body, but the mediastinum and cervical nodes are involved in the vast majority of patients. Adolescent and young adult patients most commonly present with an anterior mediastinal mass arising from the thymus,

which may cause airway compression or superior vena cava syndrome and is frequently accompanied by pleural or pericardial effusions. Symptoms include shortness of breath, cough, stridor, dyspnea and acute respiratory distress. Edema of the neck and face and jugular venous distension should raise the suspicion of superior vena cava syndrome.

Most precursor B malignancies present as B lymphoblastic leukemia (B-ALL), with only 10-20% of cases presenting as pB-LBL. B-ALL/LBL is primarily a disease of childhood, with 75% of cases occurring in children under 6 years of age. Similar to T-LBL, there is a slight male predominance. Osteolytic bone lesions (26%) and skin or subcutaneous lesions (23%) are the most common sites of disease.

Diagnosis

Laboratory tests include the following:

- Complete blood cell count for anemia, lymphopenia, neutrophilia, or eosinophilia
- Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, serum copper and ferritin levels.
- Lactate dehydrogenase
- Serum creatinine
- Alkaline phosphatase

Imaging studies include the following:

- Plain radiographs
- Computed tomography
- Positron emission tomography, which is considered essential for the initial staging of Hodgkin's lymphoma

Head and neck lymphadenopathy

Palpable cervical lymph nodes, which are commonly appreciable throughout childhood, were noted in 56 percent of adult physicals in one outpatient primary care study, although the incidence declined with age. The most common cause of cervical lymphadenopathy is infection, which in children is typically an acute and self-limited viral infection. While most cases resolve quickly, some entities such as atypical mycobacteria, cat-scratch disease, toxoplasmosis, Kikuchi's lymphadenitis, sarcoidosis, and Kawasaki's syndrome can create persistent lymphadenopathy for many months, and may be confused with neoplasms. Among this group, supraclavicular nodes are the most likely to be malignant, and should always be investigated, even in children. Overall, the prevalence of malignancy in this presentation is unknown, but rates of 54 to 85 percent have been seen in biopsy series reports [2].

As the initial diagnostic imaging of choice for cervical lymphadenopathy, the role of conventional ultrasonography is well established, and malignant cervical lymph nodes with typical imaging features

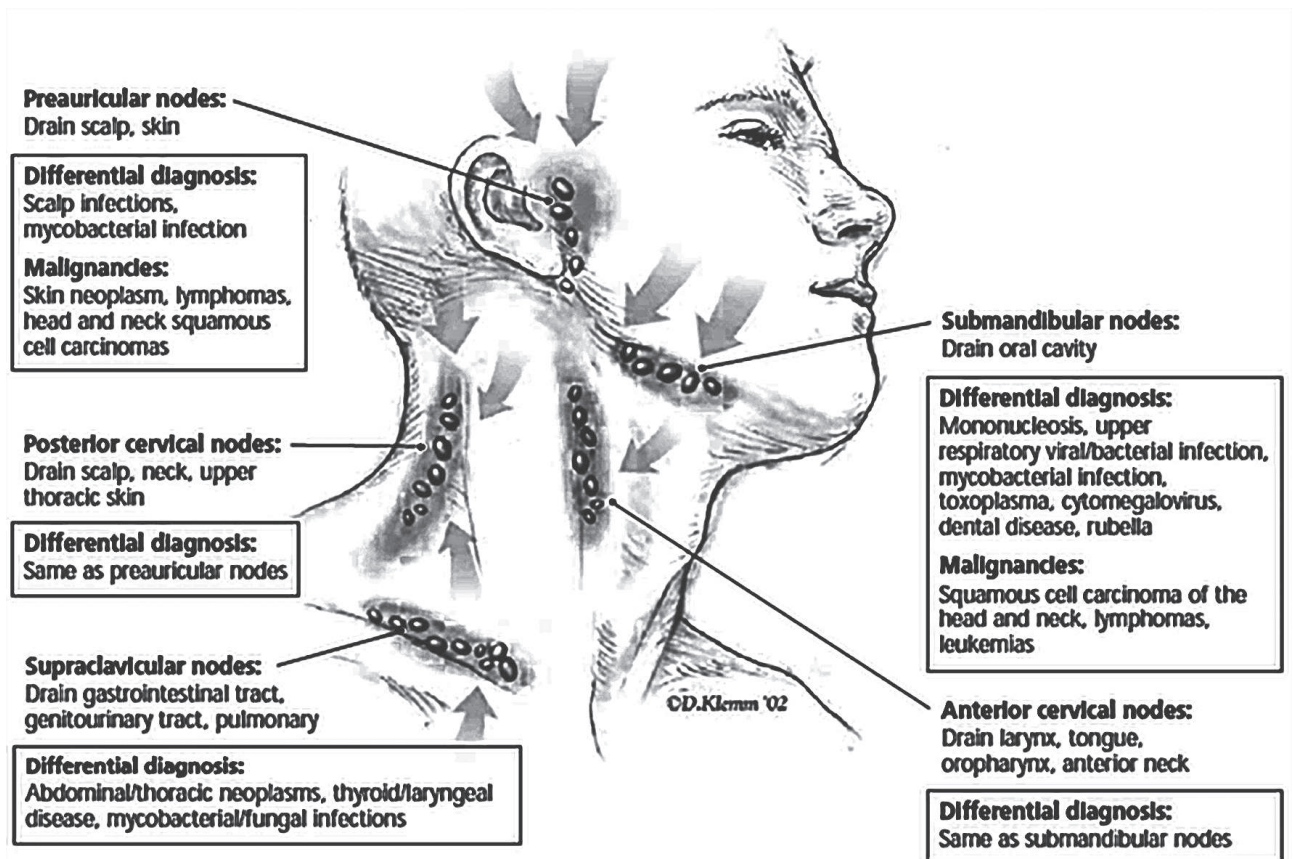


Figure 1. Lymph nodes of the head and neck, and the regions that they drain [2].

are not too difficult to differentiate from benign lymph nodes. On ultrasonography, metastatic lymph nodes are usually hypoechoic and round with hilar loss. Internal necrosis of metastatic nodes can be seen either as an echogenic focus or as a cystic or hypoechoic area, depending on the type of necrosis.

Positron emission tomography complements CT and MRI results as it provides information on metabolic activity. Positron emission tomography (PET) has been shown to be more reliable than CT and MRI in detecting residual or recurrent disease, as well as in distinguishing post-treatment fibrosis from active residual tumors.

Common lymphadenitis is characterized by the following characteristics:

- 1) the presence of a “causal” tooth (complicated caries) or any other inflammatory process in the organs and tissues of the head and neck;
- 2) lesions of the lymph nodes, which represent the first stage of lymphatic drainage for the organs of the oral cavity (submandibular and upper cervical), while with lymphomas, as a rule, the supraclavicular lymph nodes are affected;
- 3) swelling of the tissues in the area of the lymph nodes, painful to palpation;
- 4) the pasty consistency of the lymph nodes;

5) a pronounced effect of the anti-inflammatory treatment already in the first 5-7 days after the onset of the disease

In the differential diagnosis with tuberculous lymphadenitis, it should be remembered that the latter is characterized by:

- 1) the adhesion of the lymph nodes to each other and to the surrounding tissues, the skin;
- 2) the tendency to form fistulas with their subsequent scars;
- 3) when examining patients with tuberculin tests are usually strong

For infectious mononucleosis, which also affects the peripheral lymph nodes and most often the upper cervical region, it is characterized by:

- 1) a swelling, primarily in the postauricular and posterior neck lymph nodes, as well as other groups of peripheral lymph nodes;
- 3) the acute onset of the disease, which can appear with symptoms of tonsillitis, and in children who have undergone tonsillectomy, hyperemia of the throat mucosa;
- 4) pain in the abdominal cavity, enlargement of the spleen and liver, sometimes jaundice;
- 5) an increase in peripheral blood lymphocytes, the appearance of large protoplasmic lymphocytes

Histologic subclassification can be challenging, and open excisional lymph node biopsy is considered the gold standard for diagnostic evaluation. Recently, publications have supported the diagnosis and classification of lymphomas using less invasive techniques, benefiting from image-guided cutting needle biopsies and advances in the use of cytopathological and immunohistochemical techniques with small specimens. These techniques have been applied with great success to cervical lymphadenopathy in some units, but remain controversial and may not be applicable to the pediatric population. Biopsy tissue should be sent fresh to the pathologist to facilitate flow cytometry, immunohistochemical staining, electron microscopy, and molecular genetic testing.

In current practice, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT) is the reference standard for both staging and follow-up of Hodgkin lymphoma. Although FDGPET/CT is the current preferred imaging modality, ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) are increasingly used in both staging and follow-up since a substantial dose of radiation is used in FDG-PET/CT. Depending on the child's age and weight, and the local imaging protocols, estimated doses have been described to be around 9.3 ± 2.3 mSv [10].

For both staging and treatment response assessment, [18F] FDG-PET/CT is considered the technique of choice for the vast majority of lymphoma subtypes, according to the guidelines of the International Conference on Malignant Lymphoma (ICML), because they show a high glucose metabolism. For lymphoma, on the other hand, WB-MRI is presently not recommended by clinical guidelines, and is merely regarded as an alternative technique to [18F] FDG-PET/CT when radiation exposure is a concern, as for instance in pediatric patients, or when CNS involvement is suspected. Despite their high sensitivity, WB-MRI, and especially DWI, is currently not recommended in patients with non-FDG-avid lymphoma subtypes such as MALT lymphoma and SLL. [9].

Waldeyer's ring and posterior cervical nodes can be difficult to interpret in children, especially on the interim and end of treatment 2-[18F] FDG PET/CT. Children are prone to viral and bacterial infections which frequently involve the upper air ways. Recent chemotherapy reduces the patient's immunity further, which increases the risk for infections. The use of 2-[18F] FDG PET/CT in combination with MRI is useful to identify pathology in Waldeyer's ring [3].

Persistence of ctDNA detection during curative-intent therapy is proposed as a dynamic prognostic marker for clinical outcome that can anticipate and complement interim PET/CT results. ctDNA is the portion of cell free DNA (cfDNA) which derives from tumor apoptotic cells, and which can be distinguished from cfDNA released by normal cells by using the tumor mutation profile as a fingerprint. Being influenced by disease type and stage, the mean concentration of cfDNA in lymphoma patients is 30 ng/mL. Levels of ctDNA correlated with tumor burden assessed by measuring metabolic tumor volume (MTV) in baseline FDG-PET/CT, and International Prognostic Index (IPI) and could be detected up to 3–3.5 months before overt disease manifestation. However, the diagnostic and prognostic value of VDJ profile of the heavy chain (IgH) tracking has some disadvantages when applied to HL, including the need for analyzing micro dissected HRS cells. In HL, ctDNA can be explored using two main techniques: polymerase chain reactions (PCR) and next-generation sequencing assays [8].

Patients have genetic alterations in their HRS cells that may also be present in their circulating mononuclear B cells, possibly due to telomere dysfunction. The genetic basis for immune evasion and the anti-apoptotic signaling mediated by NF- κ B and PI3K/AKT/mTOR pathways play a key role in cHL survival, while JAK/STAT signaling is known to sustain tumor growth. A reduced MHC Class I and/or Class II antigen expression and a reduced antigenic peptide/MHC complex presentation, which often correlates with worse prognosis, is reportedly common in HL, affecting from 40% to 70% of cases [6].

Conclusion.

A lot of different illnesses with different causes that can produce a similar clinical picture must be taken into account when making a diagnosis of HL or NHL in a child. To correctly make the differential diagnoses for this pathology, specialists must be aware of it and have access to sufficient clinical and paraclinical evidence. Although HL and NHL diagnostic and treatment methods have advanced significantly in recent years thanks to various technologies, literature still stresses the need for further development and the creation of more straightforward and effective diagnostic techniques so that HL and NHL can be predicted and detected earlier in order to increase survival rates of the patients.

Programul de stat 2020-2023. Proiectul de cercetare „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii” cu cifrul 20.80009.8007.06

References

1. Auerbach A, Schmiegg JJ, Aguilera NS. Pediatric Lymphoid and Histiocytic Lesions in the Head and Neck. *Head Neck Pathol.* 2021 Mar;15(1)41-58. doi 10.1007/s12105-020-01257-6. Epub 2021 Mar 15. PMID 33723759; PMCID PMC7959275.
2. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician.* 2002 Dec 1;66(11)2103-10. PMID 12484692.
3. Brink A, Hlongwa KN, More S. The Impact of PETCT on Paediatric Oncology. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 5;13(2)192. doi 10.3390/diagnostics13020192. PMID 36673002; PMCID PMC9857884.
4. Chantada G, Lam CG, Howard SC. Optimizing outcomes for children with non-Hodgkin lymphoma in low- and middle-income countries by early correct diagnosis, reducing toxic death and preventing abandonment. *Br J Haematol.* 2019
5. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, Fernández-Teijeiro A, Balwierz W, Beishuizen A, Burnelli R, Cepelova M, Claviez A, Dieckmann K, Landman-Parker J, Kluge R, Körholz D, Mauz-Körholz C, Wallace WH, Leblanc T. Risk and Respon
6. De Re V, Repetto O, Mussolin L, Brisotto G, Elia C, Lopci E, d'Amore ESG, Burnelli R, Mascarin M. Promising drugs and treatment options for pediatric and adolescent patients with Hodgkin lymphoma. *Front Cell Dev Biol.* 202
7. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff S. Etiologies of Pediatric Cervical Lymphadenopathy A Systematic Review of 2687 Subjects. *Glob Pediatr Health.* 2019 Jul 27;62333794X19865440. doi 10.11772333794X19865440. PMID
8. Li W. Pathogenesis and Pathology of Pediatric Lymphoma. In Gallamini A, Juweid M, editors. *Lymphoma [Internet].* Brisbane (AU) Exon Publications; 2021 Dec 28. Chapter 1. PMID 35226433.
9. Mayerhoefer ME, Archibald SJ, Messiou C, Staudenherz A, Berzaczy D, Schöder H. MRI and PETMRI in hematologic malignancies. *J Magn Reson Imaging.* 2020 May;51(5)1325-1335. doi 10.1002/jmri.26848. Epub 2019 Jul 1. PMID 3126015
10. Spijkers S, Littooi AS, Humphries PD, Lam MGEH, Nieuwstein RAJ. Imaging features of extranodal involvement in paediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019 Feb;49(2)266-276. doi 10.1007/s00247-018-4280-z. Epub 2018 De

CZU: 617.51/.53-006.314-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.07>

LIMFANGIOAMELE ÎN REGIUNEA CAPULUI ȘI GÎTULUI LA COPII

RAILEAN Silvia¹, GUDUMAC Eva³, LISIȚA Natalia²,
GOLBAN Rodica², ȚÎBÎRNĂ Andrei⁴, BERNIC Jana³

¹ Catedra de chirurgie oro maxilofacială și pedodonție „Ion Lupan”,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² Institutul Oncologic din Republica Moldova

³ Catedra de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

⁴ Catedra de Oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat.

Introducere. Tratatamentul limfangioamelor la copii este o provocare din cauza creșterii lente dar insidioase, cât și din cauza creșterii infiltrative. În regiunea capului și gâtului la copii problema rezolvării este un moment foarte dificil. Pe de o parte afectarea organelor localizate în această regiunea pe altă parte problema cosmetică și a creșterii copilului. Tratatamentul chirurgical eate de bază în tratamentul limfangioamelor la copii, dar singura metodă nu rezolvă problema în cauză.

Scopul. Evaluarea metodelor de tratament a limfangioamelor la copii.

Materiale și Metode. Studiul a fost efectuat în baza bibliografice și în special tratamentul limfangioamelor la copii în regiunea capului și gâtului cu preparate farmaceutice. Cel ami relatate în bibliografie au fost Sirolimul și Bleomycinul. Au fost examinați mai mulți parametri în ambele grupuri – vârsta, sexul, localizarea neoformațiunii, tratamentul și complicațiile urmate de tratament

Rezultate. S-a constatat efecte adverse mai severe în grupul copiilor care au primit Serolim în comparație ci cei care au fost tratați prin terapie de sclerozare cu Blaomycin.

Concluzie Siguranța este o preocupare majoră în tratamentul anomaliilor vasculare la copii. Utilizarea Sirolimului se indică în cazurile de pericol de viață a copilului. Sunt necesare cercetări suplimentare cu studii controlate randomizate pentru a stabili beneficiile utilizării off-label a sirolimusului în aceste procese patologice complexe.

Cuvinte cheie: malformații limfatice pediatrice, scleroterapie, revizuire sistematică, siroloim, anomalii vasculare, limfangiomatoză, masă pediatrică, rapamicina, malformații limfatice.

Summary. Lymphangiomas in the head and neck region in children.

Back ground. The treatment of lymphangiomas in children is a challenge because of slow but insidious growth, as well as because of infiltrative growth. In the region of the head and neck in children the problem of solving is a very difficult moment. On the one hand, the damage to the organs located in this region, on the other hand, the cosmetic problem and the growth of the child. Surgical treatment is the mainstay in the treatment of lymphangiomas in children, but the only method does not solve the problem in question.

The goal. Evaluation of methods of treatment of lymphangiomas in children.

Materials and methods. The study was carried out on the bibliographic basis and in particular the treatment of lymphangiomas in children in the head and neck region with pharmaceutical preparations. The ones reported in the bibliography were Sirolimus and Bleomycin. Several parameters were examined in both groups – age, sex, location of neoplasm, treatment and complications following treatment

Results. More severe adverse effects were found in the group of children who received Serolim compared to those who were treated by sclerotherapy with Blaomycin.

Conclusion Safety is a major concern in the treatment of vascular anomalies in children. The use of Sirolimus is indicated in cases of danger to the child's life. Further research with randomized controlled trials is needed to establish the benefits of off-label use of sirolimus in these complex pathological processes.

Keywords: Pediatric lymphatic malformations, Sclerotherapy, Systematic review, Siroloim, Vascular anomaly, Lymphangiomatosis, Paediatric mass, Rapamycin, Lymphatic malformation

Резюме. Лимфангиомы области головы и шеи у детей.

Введение. Лечение лимфангиом у детей представляет собой сложную задачу из-за медленного, но коварного роста, а также из-за инфильтративного роста. В области головы и шеи у детей проблема решения очень сложный момент. С одной стороны, повреждение органов, расположенных в этой области, с другой стороны, косметическая проблема и рост ребенка. Хирургическое лечение является основным в лечении лимфангиом у детей, однако единственный метод не решает рассматриваемой проблемы.

Цель. Оценка методов лечения лимфангиом у детей.

Материалы и методы. Исследование проведено на библиографической основе и, в частности, лечения лимфангиом у детей в области головы и шеи аптечными препаратами. В библиографии упоминаются сирололимус и блеомицин. В обеих группах исследовали несколько параметров – возраст, пол, локализацию новообразования, лечение и осложнения после лечения.

Результаты: В группе детей, получавших Серолим, были обнаружены более тяжелые побочные эффекты по сравнению с теми, кто лечился склеротерапией блеомицином.

Заключение Безопасность является серьезной проблемой при лечении сосудистых аномалий у детей. Применение Сирололимуса показано в случаях опасности для жизни ребенка. Необходимы дальнейшие исследования с рандомизированными контролируемые испытаниями, чтобы установить преимущества использования сирололимуса при этих сложных патологических процессах.

Ключевые слова: лимфатические мальформации у детей, склеротерапия, систематический обзор, сирололим, сосудистые аномалии, лимфангиоматоз, детские массы, рапамицин, лимфатические мальформации.

Întroducere.

Limfangioamele (malformațiile limfatice) fac parte din categoria patologiei de dezvoltare a sistemului limfatic. Etiologia nu este cunoscută dar se consideră că este de origine congenitală cauzată de dizembriogeneza sistemului limfatic. Este o patologie benignă, rară cu creștere în exces a țesutului limfatic atât în perioada prenatală cât și postnatală. Incidența patologiei vaselor limfatice din datele mai multor autori este de 1 la 2000 nou născuți vii. [1,2,3]. Această formă de patologie tumorală congenitală pentru prima dată a fost descrisă de Virchow în 1854 [4].

În sursele bibliografice se menționează că localizarea în regiunea capului și gâtului este cea mai frecventă și constituie 70 - 80%. Aceste atribute sunt prezente din cauza că mai mult de jumătate din numărul de ganglioni limfatici ai organismului sunt localizați în regiunea capului și gâtului. Din cauza concentrației mari a ganglionilor limfatici și a vaselor limfatice regiunea capului și gâtului este preferabilă și se găsește două ori mai mult în comparație cu alte regiuni ale organismului. 50% din ele sunt diagnosticate imediat după nașterea copilului, iar 90% din ele apar în primii doi ani de viață. Totodată, diagnosticul limfangioamelor la adulți este un fenomen foarte rar.

Clasificarea.

În funcție de volumul formațiunii limfangioamele sunt clasificate în chisturi mari (macrochisturi > 1 cm), mici (microchisturi ≤ 1cm) și combinate.

Formele generalizate de anomalii limfatice sunt cele care afectează mai multe organe - țesutul osos, ficatul, splina. Lymphangiomul Kaposiform (KLA), boala Gorham–Stout (GSD), forma tubulară de limfangioame (CCLA) sunt formele generalizate, iar Sindromul Proteu și sindromul CLOVES fac parte din categoria de sindrome cu dereglări la nivelul țesutului limfatic. [7-9].

Clinica.

Manifestările clinice și evoluția lor sunt direct proporționale cu localizarea anatomică, cu extinderea lor în plan calitativ și cantitativ. Creșterea limfangi-

oamelor este lentă dar insistentă. Inițial se prezintă în formă de un conglomerant moale, fără dureri. Creșterea intensivă poate fi cauzată de un traumatism, hemoragie intralezională, tromboza. Deaceia ele pot evolua la complicații severe care amenință viața copilului până la regrese spontanee fără a indica careva tratamente. Astfel limfangioamele cu localizare superficială apar în formă de bombare limitată de culoare roză sau galbenă. Cele cu localizare în planurile profunde sunt relatate să fie cu creștere difuză, nelimitată și fără modificări de culoare. Morfologic chisturile limfatice se caracterizează prin prezența unui lichid cu conținut de proteină care include celule de limfocite și macrofagi. Aceste manifestări morfologice le deosebește de cele generalizate [10]. Regresia spontană a limfangioamelor practice nu se întâlnește.

Complicație.

În funcție de calitatea și cantitatea tumorului, limfangioamele cu localizare în regiunea capului și gâtului au efecte negative asupra creșterii complexului maxillofacial în special manifestate în ocluzia copilului, poziția dinților pe arcada dentară, aspectul esthetic care generează probleme psihoemoționale, Problemele funcționale sunt legate de organelle localizate în regiunea capului și gâtului. Astfel, limfangioamele cu localizare în orbită se manifestă prin vedere scăzută, afectarea mușchilor cu limitări de mișcări ale globului ocular, ptoză palpebrală, exoftalm. Limfangioamele cu localizare în cavitatea bucală în special pe limbă, prezintă macrognatie, macroglisie, dereglări de mastecație, vorbire, respirație uneori și asfixie. Limfangioamele sunt leziuni tumorale benigne care de obicei cresc proporțional cu creșterea copilului. Însă unele condiții nefavorabile, ca hemoragia intratumorală, infecțiile, modificări hormonale sau traumatismele sunt factori, care pot declanșa creșterea rapidă și provoca dureri [5,6].

Tratamentul.

Reeșind din cele menționate mai sus cât și din relațiile surselor bibliografice se poate de spus că managementul de tratament este unul personalizat și

multidisciplinary, care depinde de simptomele prezente, funcțiile compromise, volumul și localizarea limfangiomului. Din totalitatea de metode menționate ele pot fi devizate în două compartimente: medicamentos și chirurgical. Cel medicamentos include preparate farmaceutice generale și locale injectabile intralezionale (intralezionale).

Tratamentul chirurgical se consideră cel mai frecvent și principal în managementul limfangioamelor. Paralel sursele relatează acțiunea farmaceutică asupra limfangioamelor care pot fi cu acțiune locală și cu acțiune generală. În baza surselor bibliografice o gamă largă de preparate farmaceutice sunt relatate în tratamentul limfangioamelor la copii, folosite pentru tratament atât general cât și local.

OK-432, doxycycline, bleomycin, ethanol, soluția hipertonică, acidul acetic, sodium tetradecyl sulfate sunt preparatele farmaceutice aplicate în sclerozarea limfangioamelor. [13,14,16]. Fiecare agent farmaceutic este documentat în protocoale clinice cu variate rezultate de succes

Sildenafilul, Sirolimul Propranololum sunt preparatele farmaceutice indicate pe cale orală. [11,12,15], Eficacitatea lor este relatată foarte divers în sursele bibliografice. Studiul prezent a fost inițiat cu scopul de a scoate în evidență cele mai eficiente preparate farmaceutice folosite în tratamentul copiilor cu limfangioame în regiunea capului și gâtului.

În scopul cercetării am studiat eficacitatea agenților farmaceutice folosite în general în formă internă și local în formă injectabile în managementul limfangioamelor la copii cu localizare în regiunea capului și gâtului.

Materiale și metode

Cercetarea a fost analizată în baza relatărilor sistematice publicate în PubMed, Embase, și Google Scholar. Cuvintele cheie pentru căutarea informației au fost "limfangioma", "lymphatic malformation", "rapamycin", "low-flow malformation", "sirolimus", "children". Articolele alese au fost publicate în ultimii 5 ani. Au fost incluse doar articolele originale, care au inclus examinările și observațiile clinice. Criteriile de includere articole cu malformații venoase și malformații limfatice la copii în regiunea capului și gâtului. Toate studiile alese au fost concentrate pe terapia sistemică pentru LM în regiunea cap și gât la copii.

Din totalitatea de preparate farmaceutice folosite în tratamentul limfangioamelor cele mai frecvente relatări au fost cu privire la Sirolinum, iar în sclerozare Bleomycinul. Din aceste considerente am ales aceste două preparate farmaceutice folosite în tratamentul limfangioamelor la copii. În acest context publicațiile

au fost devizate în două categorii. În prima au fost incluse sursele bibliografice la care copiii cu limfangioame în regiunea capului și gâtului au fost indicate preparatele de Sirolim. În grupul doi au fost incluși copiii cu limfangioame în regiunea capului și gâtului la care au fost indicate tratamentul prin sclerozare cu Bleomycin.

Bleomycin este un preparat farmaceutic anti-tumor, care a fost descoperit de Umezawa în 1966. Acțiunea lui chimioterapeutică antitumorală, ca efect de sclerozare a endoteliului vascular a fost pentru prima dată aplicată cu succes și relatată de Jura și co. în 1977. La copiii cu limfangioame în regiunea capului și gâtului, Bleomycina a fost aplicată în formă injectabilă intratumorală (sclerozare).

Sirolimus (rapamycin) este un preparat farmaceutic imunosupresor cu inhibiție asupra substanței mTOR., care este reglată de fosfo nositide-3-kinaza și acționează ca un comutator principal în numeroase procese celulare, cum ar fi creșterea și proliferarea celulelor și angiogeneza și limfangiogeneza. De obicei este folosit în transplantarea de organe cu scop de prevenire a regectării organelor. Aplicarea lui în tratamentul limfangioamelor a început a fi folosit în ultimii ani cu efect de tratament a limfangioamelor, însă continuă să fie un obiect de studiu.

Rezultate.

În total au fost alese pentru studiu 10 surse bibliografice, în care au fost incluși 195 copii cu diagnosticul de limfangioame în regiunea capului și gâtului.

Sirolimul a fost aplicat la 87 copii. Vârsta de la nou născut pînă la 6 ani. Doza inițială a fost de 0.8/kg, iar în perioada de tratament ele au ajuns la 12-15mg/kg. Durata tratamentului a durat în mediu 1-18 luni. Copii din acest subgroup, prezentau limfangioame extinse în regiunea capului și gâtului în special în etajul inferior, cu creștere infiltrativă și extinse în câteva regiuni. Din 87 de copii cu limfangioame pericol de viață au fost prezentate într-un singur articol, la 7 copii nou-născuți. Limfangioamele la cei 7 nou-născuți au fost depistate la nașterea copiilor cu prezența simptomelor de asfixie. Cu indicații de pericol de viață prin asfixie a copiilor, s-au efectuat traheostomii la toți 7 copii. Alte surse bibliografice informează despre prezența limfangioamelor cu creștere infiltrativă, localizate în treimea inferioară a capului și gâtului extinse, fără a menționa pericol de viață. La acești copii se menționează dureri, hemoragii cornice periodice.

În rezultatul tratamentului cu Sirolimul la toți autorii au fost bune. Autorii au menționat ameliorate exprimate prin micșorarea în volum a formațiunii, stoparea hemoragiei, regresie parțială. Dispari-

ția completă nu a fost obținută în toate 87 de cazuri incluși în cercetările studiate. Paloma Triana, coat. 2019, a constatat la 7 nou-născuți ameliiorarea respirației și înlăturarea traheostomei la 6 din cei 7 copii nou-născuți.

În același timp, toți autorii au constatat un procent mare de complicații severe pe perioada de tratament cu imunodepresante în special cu Sirolim. În bibliografia studiată autorii indică complicații severe ca eroziuni gastrointestinale, leucopenia, infecții virale, eroziuni tegimentare, mărirea gamma-glutamin, transferazei (TG), trigliceridele.

AL doilea lot a inclus un număr de 98 copii cu limfangioame în regiunea capului și gâtului, care au fost supuși tratamentului prin sclerizare. Cel mai solicitat preparat farmaceutic folosit în tratament a fost Bleomicinul. În unele cazuri el a fost folosit în combinație cu alte preparate. Vârsta copiilor a fost de la 3 ani la 14 ani. Doza inițială de la 0.3 mg/kg până la 1mg/kg, protocolul de sclerizare diferă de la autor la autor.

Localizarea anatomică indicată a fost treimea inferioară a feței, cu creștere infiltrativă, hemoragii, dereglări de vorbire, mastecație. Nu a fost relatat cazuri de pericol de viață doar Vipan Kumar și coat. 2021, au relatat un caz cu localizare în regiunile profunde și cu dereglări de respirație. În tratamentul copiilor din grupul doi pentru tratament s-a folosit Bleomicina introdusă în stroma lezională injectabilă. Procedurile de tratament au durat în timp și au fost de la 4 ședințe la 16 ședințe. Rezultatele căpătate au fost deasemenea bune, exprimate prin ameliorare prin reducerea limfangiomului în volum, dispariția problemelor funcționale în special respirația.

Rezultatele au fost în 70% excelente. Complicații au fost minimale în toate studiile examinate. S-a evidențiat edem moderat reversibil în toate studiile incluse. În unele cazuri febră tranzitorie,

Discuții.

Anomaliile vasculare sunt formațiuni de origine disembriogenă. Există formațiuni tumorale vasculare (caracterizate prin hipeplazia celulară a endoteliului) și malformații congenitale (cauzate de dereglările de la orarul embriogenetic) Există variate forme de malformațiuni vaselor sangvine și limfatice în special la copii și cu localizare în regiunea capului și gâtului. Malformațiile congenitale (slow-flow) apar clinic în forme de anomalii venoase, anomalii limfatice și combinate. Aceste malformații sunt prezente la nașterea copilului și se caracterizează cu o creștere lentă progresivă, deseori sub acțiunea unor factori nocivi (traumatisme) se manifestă prin creștere intensivă și infiltrativă. Chiar dacă ele sunt relatate ca fiind

rare copiii cu limfangioame prezintă deformații ale reliefului anatomic a feței, aspect cosmetic nefavorabil, iar complexitatea regiunii capului și gâtului face ca limfangioamele să se extindă în mai multe zone anatomice. Tratamentul lor constă în necesitatea de tratamente îndelungate, în mai multe ședințe etc. Din studiile examinate în această cercetare am constatat că toate malformațiile limfatice și venoase clinic apar cu dereglări atât calitative (defecte estetice, dereglări de vorbire, respirație) cât și cantitative (extinderea lor în câteva zone anatomice) În rezultatul examinărilor toate limfangioamele au o creștere infiltrativă iar tratamentul chirurgical cu toate că este metoda de bază în nu rezolvă definitiv cazurile. Până în prezent nu există un protocol bine determinat în tratamentul limfangioamelor la copii ceea ce se observă în relatările autorilor incluși în această cercetare. Tot odată autorii au scopul de a restabili funcția și aspectul estetic. Din cauza creșterii infiltrative, pereților subțiri ale leziunii, care nu sunt limitați numai într-un singur plan tratamentul chirurgical rezultă în complicații majore (10-53%) cum sunt leziuni vasculare cu hemoragii, leziuni ale sistemului nervos, cicatrici [24,25]. Tratamentul farmaceutic cu Sirolinum și Bleomicin au fost cele mai preferate în sursele bibliografice studiate.

Dar studiile nu au conținut un protocol standard de tratament a limfangioamelor la copii: nici pentru Sirolinum și nici pentru cele sclerozante – Bleomicina.

Sursele bibliografice incluse în studiu afirmă rolul tratamentului chirurgical ca fiind cel de bază dar înlăturarea leziunii tumorale pe cale chirurgicală nu au rezolvat cazurile definitiv. chiar după mai multe încercări de tratament chirurgical. Din analiza bibliografică autorii menționează și rolul chirurgie ca un element neapărat de diagnostic în special a formelor limfangioamelor. Tratamentul chirurgical în combinație cu cel general și cel local prin sclerizare este menționat de autorii incluși în acest studiu. [16-25].

În studiul prezent am ales articole cu situații clinice aproximativ identice în cele două subgrupuri. Excepție a fost stidul efectuat de Paloma Triana și coat. 2019, care a folosit Sirolimum la 7 nou-născuți cu indicații de pericol de viață. Pentru indicații vitale acești 7 nou-născuți cu limfangioame extinse în treimea inferioară a capului și gâtului, preventiv inițierii tratamentului cu Sirolim, au fost supuși trahestomei. Tratamentul cu Sirolim a contribuit la micșorarea în volum a leziunii limfatice, ameliorarea respirației după care a fost posibilă extragerea stomei la 6 copii din 7 nou-născuți.

Folisirea Sirolimumului la alți autori nu au fost copii cu pericol de viață. Tratamentul la copiii cu Sirolim a fost îndelungat în mediu 12 luni. Luând în considera-

ție efectele adverse severe (Tabel 1), utilizarea sirolimului necesită o analiză atentă a riscurilor-beneficii, o urmărire atentă și un raport al posibilelor efecte. În cazurile tratamentului prin scleroterapie indicațiile au fost în majoritatea cazurilor cu limfangioame extinse însă fără pericol de veață

În ambele grupuri s-au manifestat creșterea insidioasă. În grupul doi însă au fost indicate preparate pentru scleroterapie Bleomycin, Unii autori au folosit Bleomycina în combinație cu alte preparate [21]. În grupul doi complicațiile au fost minimale și tranzitorii în managementul de tratament.

În studiul prezent s-a constatat că complicațiile sunt mult mai severe în copii cu tratament Sirolim în comparație cu cei care au primit Bleomycin. Efectele adverse a Sirolimului au fost în formă de problemă gastrointestinală, (ulcer stomacal), neutropenie, dislipidemie, mărirea gamma-glutamin, transferase (TG), trigliceridele, infecții virale, exeme ale pielii. Însă în prezent pentru tratamentul limfangioamelor la copii sunt necesare studii controlate randomizate suplimentare pentru a stabili eficacitatea sirolimusului și a efectelor adverse pe termen lung și pentru a clarifica ce tip de anomalii vasculare beneficiază.

Efectele adverse relatate în urma aplicării substanței Blyomycin au fost minimale în formă edeme tranzitorii minore, febră.

Concluzie.

Siguranța este o preocupare majoră în tratamentul anomaliilor vasculare. Deoarece majoritatea pacienților necesită tratament pe termen lung și sunt cel mai adesea de vârstă pediatrică alegerea protocolului de tratament trebuie să fie bine calculat. În acest scop prioritate are tratamentul prin sclerizare cu Bleomycin uneori în combinație cu tratamentul altor substanțe sau pe cale chirurgicală.

Utilizarea Sirolimului din sursele examinate se indică în cazurile de pericol de veață a copilului. Sunt necesare cercetări suplimentare cu studii controlate randomizate pentru a stabili beneficiile utilizării off-label a sirolimusului în aceste procese patologice complexe.

Articolul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada intergrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie

- Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL Jr, Hoffer FA, et al. Lymphatic malformations: review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (2010) 142:795–803.e1. 10.1016/j.otohns.2010.02.026.
- Lokmic Z, Mitchell GM, Koh Wee Chong N, Bastiaanse J, Gerrand Y-W, Zeng Y, et al. Isolation of human lymphatic malformation endothelial cells, their in vitro characterization and in vivo survival in a mouse xenograft model. *Angiogenesis.* (2014) 17:1–15. 10.1007/s10456-013-9371-8.
- Xiaowei Liu, Cheng Cheng, Kai Chen, Yeming Wu, Zhixiang Wu. Recent Progress in Lymphangioma. Published online 2021 Dec 15. doi: 10.3389/fped.2021.735832
- Kheur Supriya M, Samapika R, Yashwant I, Desai RS. Lymphangioma of Tongue: A Rare Entity. *Indian Journal of Dental Advancements.* 2011;3(3):635–37.
- Wiegand S, Ott A, Zimmermann AP, Wilhelm T, Eivazi B, Werner JA (2013) Localization of lymphatic malformations of the neck. *Lymphat Res Biol* 11:101–103.
- Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, Mandic R, Werner JA (2009) Microcystic lymphatic malformations of the tongue-diagnosis, classification, and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:976–983
- Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical features and prognosis of generalized lymphatic anomaly, kaposiform lymphangiomatosis, and gorham-stout disease. *Pediatr Blood Cancer.* (2016) 63:832–8. 10.1002/pbc.25914
- Adams DM, Fishman SJ. Late sequelae and long-term outcomes of vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg.* (2017) 26: 317-321. 10.1053/j.sempedsurg.2017.09.007
- Ozeki M, Fukao T. Generalized lymphatic anomaly and gorham-stout disease: overview and recent insights. *Adv Wound Care.* (2019) 8:230–45. 10.1089/wound.2018.0850
- Whimster IW. The pathology of lymphangioma circumscriptum. *Br J Dermatol.* (1976) 94:473–86. 10.1111/j.1365-2133.1976.tb05134.x]
- Swarbrick AW, Frederiks AJ, Foster RS (2021) Systematic review of sirolimus in dermatological conditions. *Australas J Dermatol.* <https://doi.org/10.1111/ajd.13671>
- McKeage K, Murdoch D, Goa KL (2003) The sirolimus-eluting stent: a review of its use in the treatment of coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 3(3):211–230. <https://doi.org/10.2165/00129784-200303030-00007>
- Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Werner JA. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck. *Head Neck.* (2011) 33:1649–55. 10.1002/hed.21552
- Leung M, Leung L, Fung D, Poon WL, Liu C, Chung K, et al. Management of the low-flow head and neck vascular malformations in children: the sclerotherapy protocol. *Eur J Pediatr Surg.* (2014) 24:97–101. 10.1055/s-0033-1354585
- Xiaowei Liu, Cheng Cheng, Kai Chen, Yeming Wu, Zhixiang Wu. Recent Progress in Lymphangioma. Published online 2021 Dec 15. doi: 10.3389/fped.2021.735832
- Changhua Wu Dan Song Lei Guo Liang Wang. Department of Vascular Anomalies and Intervention-

- al Radiology, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan, China Refractory Head and Neck Lymphatic Malformation in Infants Treated With Sirolimus: A Case Series *Front. Oncol.*, 2021 Sec. Head and Neck Cancer. Volume 11 - 2021 <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.616702>
17. Annabel Maruani, MD, Elsa Tavernier, PhD; Olivia Boccara, MD; et al Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):1289-1298. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3459 Original Investigation
 18. Steven Curry, Andrew Logeman, Dwight Jones Sirolimus: A Successful Medical Treatment for Head and Neck Lymphatic Malformations Case Report. *Open* <https://www.hindawi.com/journals/critot/2019/2076798/>
 19. Paloma Triana, Miriam Miguel, Mercedes Díaz, Marta Cabrera, Juan Carlos López Gutiérrez Oral Sirolimus: An Option in the Management of Neonates with Life-Threatening Upper Airway Lymphatic Malformations 2019 Oct;17(5):504-511. doi: 10.1089/lrb.2018.0068. Epub 2019 Apr 13.
 20. Annegret Holm, Maroeska te Loo, Leo Schultze Kool, Päivi Salminen, Veronica Celis, Eulalia Baselga, Sophie Duignan, Veronika Dvorakova, Alan D. Irvine, Laurence M. Boon, Miikka Vikkula, Nader Ghaffarpour, Charlotte M. Niemeyer, Jochen Rössler, and Friedrich G. Kapp Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network *Front Pediatr.* 2021; 9: 697960. Published online 2021 Sep 30. doi: 10.3389/fped.2021.697960
 21. Jungil Hwang, Yung Ki Lee, and Jin Sik Burm. Treatment of Tongue Lymphangioma with Intralesional Combination Injection of Steroid, Bleomycin and Bevacizumab *Arch Craniofac Surg.* 2017 Mar; 18(1): 54–58. Published online 2017 Mar 25. doi: 10.7181/acfs.2017.18.1.54
 22. Naqoosh Haidry, Peeyush Shivhare, Aiswarya Vaidyanathan, Aiswarya VaidyanathanEjaz, Ahmad Mokhtar. Lymphangioma of the Oral and Maxillofacial Region: A Report of Three Cases December 2022 *Cureus* 14(12) DOI:10.7759/cureus.32577 License CC BY https://www.researchgate.net/publication/366330180_Lymphangioma_of_the_Oral_and_Maxillofacial_Region_A_Report_of_Three_Cases
 23. Abbas M Mungia, Jeremiah Robert Moshy, Sira Stanslaus Owibingire, Karpal Singh Sohal, Arnold A Mtenga, Gemma Z Berege. Head and Neck Lymphatic Malformation Management Algorithm: An Experience from a Tertiary Centre in Tanzania 1 2 2 1,2 1Department of Dental services, Muhimbili National Hospital. Dar es Salaam, Tanzania. 2Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Muhimbili University of Health and Allied Sciences. Dar es Salaam, Tanzania *Medical Journal of Zambia*, Vol. 48 (2): 114 - 118 (2021)
 24. Vlahovic A., Gazikalovic A., and O. Adjic. Bleomycin sclerotherapy for lymphatic malformation after unsuccessful surgical excision: case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015 Oct; 35(5): 365–367. doi: 10.14639/0392-100X-105513. PMID: 26824921
 25. Vipin Kumar, Subhasis Roy Choudhury, Partap Singh Yadav, Vikram Khanna, Amit Gupta, Rajiv Chadha, and Rama Anand1 Results of Injection Sclerotherapy with Bleomycin in Pediatric Lymphatic Malformations *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2021 Jul-Aug; 26(4): 223–227. Published online 2021 Jul 12. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_94_20

CZU: 616.22-006.52-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.08>

PAPILOMATOZA LARINGIANĂ JUVENILĂ

¹ABABII Polina, dr. șt. med., conf. univ., polina.ababii@usmf.md,¹GAVRILUȚA Vasile, dr. șt. med., conf. univ., vasile.gavriluta@usmf.md,¹DANILON Lucian, dr. hab. șt. med., prof. univ., lucian.danilov@usmf.md,¹MANIUC Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ., mihail.maniuc@usmf.md,²RAILEAN Silvia, dr. hab. șt. med., prof. univ., silvia.railean@usmf.md,¹DIACOVA Svetlana, dr. șt. med., conf. univ., svetlana.diacova@usmf.md,¹BOTNARU Daniela, medic rezident, danyelkaaa@mail.ru¹PRISĂCARU Mihaela, studentă, prisacarumihaela@ymail.com,¹Catedra de Otorinolaringologie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

*e-mail: lucian.danilov@usmf.md;*²Catedra de Chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodontie și ortodontie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

e-mail: silvia.railean@usmf.md.

Rezumat.

Papilomatoza laringiana reprezintă o tumoră benignă, ce rezulta din proliferarea conjunctivo-epitelială a mucoasei laringiene. Este o patologie evolutivă, recurentă și extensivă de papilomavirus uman, în special tipul 6 și 11, fiind cele mai agresive. Tratamentul este unul multimodal, de baza fiind microlaringoscopia suspendată cu excizia papiloamelor. Au fost utilizate date din literatura de specialitate cu referire la papilomatoza laringiană și datele statistice acumulate pe parcursul anilor 2010-2022 în cadrul Clinicii “Emilian Coțaga”, secția ORL. S-au înregistrat 56 pacienți cu diagnosticul de papilomatoza laringiană. Prevalența genului F/M este de 8:5. Din numărul total de adresări vârsta pacienților a fost cuprinsă între 1-13 ani, dintre care la 5 pacienți, a fost vârsta 2 ani. La copii, papiloamele sunt multiple și recidivează frecvent după ablație, comparativ cu adultul, la care este de obicei singular, însă poate degenera malign. În unele cazuri, la copii papiloamele pot retroceda spontan, după pubertate.

Cuvinte-cheie: Papilomatoza juvenilă, laringe, stridor.

Summary. Juvenile laryngeal papillomatosis.

Laryngeal papillomatosis is a benign tumor, resulting from the conjunctival epithelial proliferation of the laryngeal mucosa. It is an evolutionary, recurrent and extensive pathology of human papillomavirus, especially type 6 and 11, that are the most related and aggressive. The treatment is a multimodal one, the basic being the suspended microlaryngoscopy with excision of the papillomas. Were used data from the literature with reference to laryngeal papillomatosis and statistics during 2010-2022 years in the Clinical „Emilian Coțaga”, ENT Clinic. During this time were registered 56 patients with the diagnosis of laryngeal papillomatosis. The prevalence of F / M sex is 8: 5. Out of the total number of addresses, the age of the patients was between 1-13 years, of which in 5 patients, the age was 2 years. In children, papillomas are multiple and recur frequently after ablation, compared to the adult, in which it is usually singular, but can degenerate into malignancy. In some cases, in children, papillomas may recede spontaneously after puberty.

Keywords: Juvenile papillomatosis, larynx, stridor.

Резюме. Ювенильный папилломатоз гортани.

Папилломатоз гортани – доброкачественная опухоль, возникающая в результате конъюнктивно-эпителиального разрастания слизистой оболочки гортани. Это эволюционная, рецидивирующая и распространяющаяся патология вируса папилломы человека, особенно типов 6 и 11, являющихся наиболее агрессивными. Лечение комплексное, в основе микроларингоскопия с иссечением папилломы. Использовались данные из специальной литературы в отношении папилломатоза гортани и статистические данные, накопленные в течение 2010-2022 годов в клинике «Эмилиян Коцага», ЛОР-отделение. Зарегистрировано 56 больных с диагнозом папилломатоза гортани. Преобладание пола Ж/М составляет 8:5. Из общего числа обращений возраст пациентов составлял от 1 до 13 лет, из них 5 пациентов были в возрасте 2 лет. У детей папилломы множественные и часто рецидивируют после удаления, по сравнению со взрослыми, у которых они обычно единичны, но могут малигнизироваться. В некоторых случаях у детей папилломы могут регрессировать спонтанно, после пубертатного периода.

Ключевые слова: ювенильный папилломатоз, гортань, стридор.

Studiul este realizat prin proiectul 20.80009.8007.06 "Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii" din cadrul Programului de Stat, conducător de proiect: Țibîrnă Gheorghe, prof. univ., acad. AȘM.

Introducere

Papilomatoza laringiană juvenilă (PLJ) este o patologie recidivantă, de origine virală cauzată de HPV și esteresponsabilă de leziunile papilomatoase benigne cu localizare în orice segment al sistemului respirator [1]. În literatura de specialitate se estimează o incidență ce variază de la 1,4 - 4,3 la 100.000 copii și prevalența 1,11 - 2,59 la 100.000 copii [2]. La copii și adolescenți aceasta constituie esențiala patologie tumorală (90%) și se caracterizează printr-o evoluție agresivă cu intervenții chirurgicale repetate și recidive frecvente comparativ cu adulții. Formațiunile papilomatoase, chiar dacă sunt benigne din punct de vedere histologic, au un potențial sporit de obstrucție și malignizare [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Papilomatoza recidivantă a laringelui duce deseori la stagnare în dezvoltarea fizică și psihică a copilului cu dereglări funcționale [10, 11, 12].

Scopul este de a efectua un studiu retrospectiv clinico-statistic pe un lot de pacienți cu PLJ în aprecierea aspectelor etiopatogenetice, epidemiologice, clinice, diagnostice și tratament.

Obiectivele studiului

1. Evaluarea dinamicii și structurii PLJ în Republica Moldova pe perioada anilor 2010 – 2022, secția ORL.
2. Evidențierea aspectelor clinico-epidemiologice și medico-sociale ale copiilor cu PL.
3. Compararea datelor obținute în studiu cu cele din publicațiile de specialitate.

Conform literaturii pentru prima dată în anul 1956 a fost sugerată ideea de relație între infecția genitală maternă și papilomatoza laringiană la copii. Genotipul 6 și genotipul 11 de HPV sunt cel mai frecvent întâlnite la nivel genital și sunt factori etiologi ai condiloamelor acuminate. Cincizeci la sută dintre mamele care au copii cu PLJ sunt purtătoare de leziuni papilomatoase cervicovaginale [13]. La o treime din copiii născuți de mame infectate s-a depistat ADN viral pozitiv în nazofaringe. Într-un studiu epidemiologic, unde s-a comparat populația cu PLJ și cea de control, Kashima a demonstrat că copiii afectați erau mai frecvent nou-născuți pe cale naturală și de la mame tinere [14]. Modul principal s-a presupus a fi infecția verticală transmisă prin canalul de naștere în timpul travaliului observat la aproximativ 1% dintre femeile însărcinate, iar la cele ce prezentau condiloame genitale 50% din copii au prezentat papiloame la nivelul corzilor vocale. Totuși nu toți copiii

cu mame bolnave au suportat boala. Nașterile prin cezariană reduc gradul apariției papilomatozei respiratorii, dar totuși trebuie ținut cont de existența posibilității transmisiei virale în uter [15]. Leziunile de obicei se dezvoltă pe ventricule sau pe corzile vocale. Pe parcursul evoluției, papiloamele se pot extinde pe tot laringele, pot să-l depășească și să ajungă în farin-gele inferior sau în arborele traheobronșic.

Studiile arată că HPV 11 se asociază cu o evoluție mai severă. Rezultatele se exprimă printr-un număr mai mare de traheotomii [16, 17], diseminare mai frecventă spre trahee și plămâni [18, 19, 17], sau intervenții chirurgicale repetate [20, 5, 21, 22]. HPV 11 se asociază mai frecvent cu transformare malignă [19, 23]. Un determinant al severității bolii este vârsta mică la momentul diagnosticului. [2, 15, 24, 25, 26, 27, 17].

Pacienții ce suferă de astm bronșic au o evoluție mai severă a papilomatozei laringiene, mai ales cei ce se tratează zilnic cu glucocorticosteroizi [28].

Factorii genetici ai gazdei au fost analizați ca fiind factori etiologici. Începând cu anul 2003 cercetările în domeniu arată că unele alele (HLA) Human Leucocytes Antigens al (CMH) Complexului Major de Histo-compatibilitate clasa II ar fi asociate cu un risc sporit de îmbolnăvire și o evoluție mai severă a maladiei [29].

Există trei forme clinice ale bolii: juvenilă, cu debut la copil și persistență în maturitate și debut la adult [30]. Boala cu debut juvenil tinde să fie mai agresivă și necesită mai frecvent intervenții chirurgicale [24].

Papiloamele pot avea sediu la orice nivel al tractului respirator, totuși laringele este afectat în 97,9%, iar plămânii în 2,5% din cazuri [13].

Evoluția clinică a papilomatozei laringiene recurente variază de la un pacient la altul și este puțin vizibilă. Ea depinde de vârsta diagnosticării, de localizarea papiloamelor, de tipul de HPV și de sechelele care rămân după numeroase intervenții chirurgicale. Unii pacienți au remisie spontană a bolii în timpul adolescenței, posibil legate de modificările endocrine la această vârstă sau factori imunologici. La alți copii boala persistă și la vârsta adultă, deși de multe ori se reduce treptat severitatea [1].

Tratamentul este complex și are la bază două scopuri importante: tratarea simptomelor de obstrucției și tratarea infecției cu HPV [31].

Excizia papiloamelor reprezintă tratamentul de bază. În prezent sunt folosite tehnica chirurgicală cu microdebridare și diferite tipuri de laser (CO₂, KTP, laser cu colorant) [3].

αInterferonul este utilizat în tratamentul conservator, care este o moleculă produsă de organism ce posedă trei moduri de acțiune (antiproliferativ, imunomodulator, antiviral) [32].

Boala de reflux gastroesofagian reprezintă un factor important în dezvoltarea PLJ. Expunerea cronică la conținutul gastric provoacă inflamația epiteliului care favorizează proliferarea papiloamelor [9, 21].

Imunoterapia prin vaccin se axează pe vaccinurile contra virusului HPV. Sunt două abordări în acest sens. Prima constă în elaborarea vaccinurilor cu scop profilactic capabilă să inducă răspuns prin sinteza de anticorpi la nivelul mucoasei. A doua reprezintă imunoterapia unde vaccinurile se utilizează cu scop de tratament.

Materiale și metode

Studiul curent a fost efectuat după principiul studiului retrospectiv **pe perioada anilor 2010-2022**. Material de studiu au servit fișele de observație clinică a pacienților în IP ImsiC, Clinica "Emilian Coțaga", secția ORL. S-au selectat 56 de pacienți cu diagnosticul de PLJ. Vârsta pacienților a variat între 1-17 ani.

Rezultate și discuții

În lotul de studiu predomină genul masculin - 31 de pacienți (62%), genul feminin -25 paciente (38%). [Fig. 1].

În lotul studiat de pacienți din 155 de microlaringoscopii suspendate (MLSS) efectuate, băieții mai frecvent au urmat tratament chirurgical. În concluzie 31 de băieți au fost operați în total de 79 de ori (53%) și 25 de fete au fost operate de 70 de ori (47%) [Fig. 2].

În studiul efectuat s-a obținut un procent mai mare din copii care locuiesc în mediul rural, adică 72% și mai puțini sunt cei ce locuiesc în mediul urban 28%.

Analizând repartizarea după vârstă a pacienților cu PLJ, s-a constatat că prevalează grupa de vârstă 1-3 ani (48%). Cele mai puține cazuri au aparținut grupului de vârstă cuprins între 16-18 ani (1 pacient, 0,6%). Numărul de pacienți cuprins în categorii de vârstă 4-7 ani este

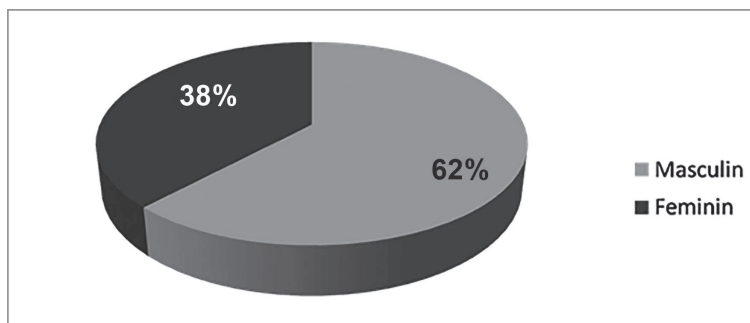


Fig. 1. Repartizarea pacienților cu PLJ după gen

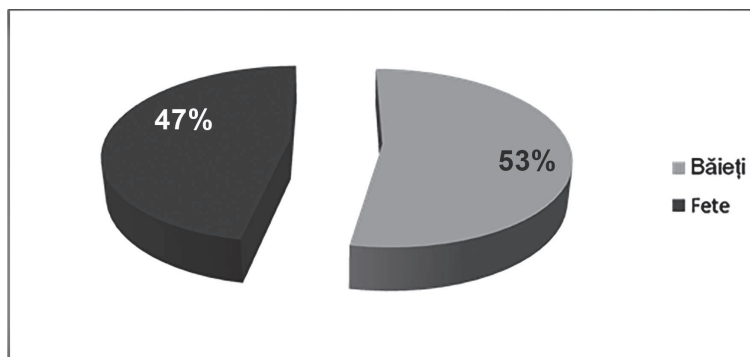


Fig. 2. Numărul de MLSS repartizate conform genului.

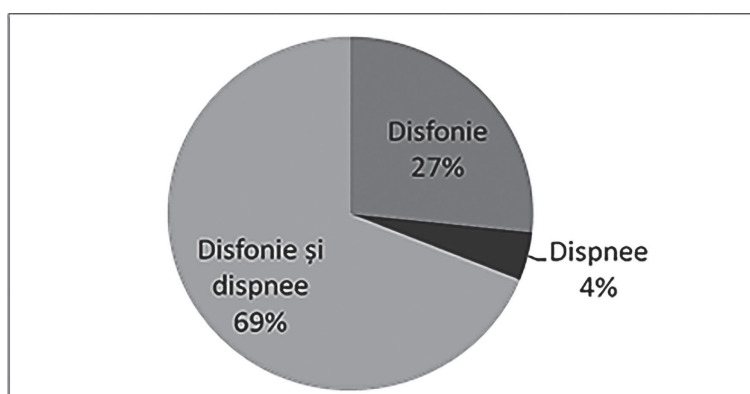


Fig. 3. Vârsta la debutul primelor simptome.

mai mare decât cel din categoria de 8-11 ani. În primul caz s-au efectuat 37 (24,8%) de intervenții chirurgicale și în al doilea - 31 (20,8%) de intervenții. Ultima categorie de vârstă - 8-11 ani a suportat în total 8 (5,3%) intervenții chirurgicale. Astfel, cu cât mai mult copilul avansează în vârstă, cu atât mai mult numărul de recidive scade.

În cohorta noastră debutul bolii a variat de la un an la 17 ani. Primele simptome înainte de trei ani au prezentat 48,3% pacienți.

Analizând primele simptome am constatat: disfonia a fost prezentă la 27% din bolnavi incluși în lotul nostru de studii ca prim simptom. Dispneea inspiratorie, la o voce normală a fost prezentă doar la 4% pacienți ca prim simptom. La 69% din pacienți era prezentă și disfonia și dispneea inspiratorie [Fig. 3].

În majoritatea cazurilor localizarea exactă și extinderea papiloamelor pe căile respiratorii se stabilește la prima adresare, folosind laringoscopia directă. Corzile vocale au fost cel mai frecvent afectate (96%). Comisura anterioară a fost afectată în 86% cazuri, benzile ventriculare în 53% cazuri, epiglota 40%, spațiul subglotic 22%, comisura posterioară în 21%, plicile ariepiglotice 8%, vălul palatin în 4%, faringele în 2% și traheea la fel în 2% cazuri. Răspândirea extra-laringiană a fost observată în 8% cazuri.

Cei mai mulți pacienți 42,2% au avut în mediu 2 - 4 intervenții în decurs de 5 ani. Optsprezece pacienți (33,3%) au avut o singură intervenție, 9 pacienți (15,5%) - între 5 și 7 intervenții și 5 pacienți (8,8%) au fost operați de 7-10 ori timp de 5 ani.

Concluzii

PLJ este o boală a tractului respirator superior cu evoluția clinică diversă și are un impact enorm asupra calității vieții.

Actualmente încă nu există indicatori clari de prognostic și aceasta este cu siguranță un domeniu ce necesită noi cercetări.

Bibliografia

1. Ababii I., Cabac V., Danilov L., Osman V. Papiomatoza laringelui la copii - experiența Clinicii ORL pentru copii. Conf. Naț. ORL cu participare internaț. Vol. de rezum. Constanța. 29 apr.-1 mai. 2007. p.41-42.
2. Armstrong, L.R., C.S. Derkay, and W.C. Reeves, Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. 125(7): p. 743-8.
3. Brophy JW, Scully PA, Stratton CJ. Argon laser use in papillomas of the larynx. Laryngoscope 1982;92(10 Pt 1):1164-7.
4. Derkay C. S. Darrow D. Recurrent Respiratory Papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol., 2006; 115:1-11.
5. Maloney, E.M., et al., Longitudinal measures of human papillomavirus 6 and 11 viral loads and antibody response in children with recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. 132(7): p. 711-5.
6. Grøn AL, Schultz JH, Abildgaard J. Malignant degeneration in laryngeal papillomatosis. Ugeskr Laeger., 2011; 173(7):506-7.
7. Kanazawa T., Fukushima N., Imayoshi Sh., et al. Rare case of malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with human papillomavirus type 6 infection and p53 overexpression. Springer Plus, 2013, 2:153-61.
8. Leung, R., M. Hawkes, and P. Campisi, Severity of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis is not associated with socioeconomic status in a setting of universal health care. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2007. 71(6): p. 965-72.
9. Bjeldanes LF, Kim JY, Grose KR, Bartholomew JC, Bradfield CA. Aromatic hydrocarbon responsiveness-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo: comparisons with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88(21):9543-7.
10. Chadha, N.K., et al., The quality of life and health utility burden of recurrent respiratory papillomatosis in children. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. 143(5): p. 685-90.
11. Hermann J.S., Pontes P., Weckx L.M., Reginaldo Fujita R., Avelino M., Pignatari S.S.N. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. Original article. Rev Assoc.Med. Bras., 2012; 58(2):204-208.
12. Ilmarinen T, Nissilä H, Rihkanen H, Roine RP, Pietarinen-Runtti P, Pitkäranta A, Aaltonen LM. Clinical features, health-related quality of life, and adult voice in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. The Laryngoscope, 2011; 121(4):846-51.
13. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102(8 Pt 1):580-3.
14. Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(8):935-9.
15. Buchinsky, F.J., et al., Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. PLoS One, 2008. 3(5): p. e2263.
16. Rimell, F.L., et al., Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. Laryngoscope, 1997. 107(7): p. 915-8.
17. Wiatrak, B.J., et al., Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. Laryngoscope, 2004. 114(11 Pt 2 Suppl 104): p. 1-23.
18. François M. Papillomatose laryngée. Encyclopédie medico-chirurgicale 20-705A-10. Editions scientifiques et médicales Elsevier 2000.
19. Gerein, V., et al. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. 132(3): p. 392-4.

20. Draganov, P., et al., Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR Green real-time PCR. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006. 70(3): p. 469-73.
21. Pou, A.M., et al., Molecular characterization of mutations in patients with benign and aggressive recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004. 113: p. 180-6.
22. Rabah, R., et al., Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatr Dev Pathol*, 2001. 4(1): p. 68-72.
23. Reidy, P.M., et al., Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. *Laryngoscope*, 2004. 114(11): p. 1906-9.
24. Campisi, P., M. Hawkes, and K. Simpson, The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope*, 2010. 120(6): p. 1233-45.
25. Reeves, W.C., et al., National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. 129(9): p. 976-82.
26. Shehata, B.M., et al., E6 and E7 oncogene expression by human papilloma virus (HPV) and the aggressive behavior of recurrent laryngeal papillomatosis (RLP). *Pediatr Dev Pathol*, 2008. 11(2): p. 118-21.
27. Snowden, R.T., et al., The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. *Laryngoscope*, 2001. 111(3): p. 404-8.
28. Bergler W, Honig M, Gotte K, Petroianu G, Hormann K. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation. *J Laryngol Otol* 1997;111(4):3814.
29. Bonagura VR, Hatam L, DeVoti J, Zeng F, Steinberg BM. Recurrent respiratory papillomatosis: altered CD8(+) T-cell subsets and T(H)1/T(H)2 cytokine imbalance. *Clin Immunol* 1999;93(3):302-11.
30. Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.*, 1999; 15: 125-131.
31. Bell R, Hong WK, Itri LM, McDonald G, Strong MS. The use of cis-retinoic acid in recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: a randomized pilot study. *Am J Otolaryngol* 1988;9(4):161-4.
32. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR, Jr., Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *Jama* 1991;266(10):1375-83.

CZU: 616-006.441:612.017.11-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.09>

MALIGNITĂȚI HEMATOLOGICE LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE

Svetlana ȘCIUCA^{1,2}, membru corespondent AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.,
ORCID:0000-0003-1091-9419

Cristina TOMACINSCHII^{1,2}, doctorand, pediatru, ORCID: 0000-0001-6351-5659

Rodica SELEVESTRU¹, conf. univ., dr. șt. med. ORCID:0000-0002-8923-3075

¹Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu“, Chișinău, Republica Moldova

²Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

*Corresponding author: Svetlana Sciuca, svetlana.sciuca@usmf.md

Rezumat.

Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de tulburări înnăscute, cel mai des asociate cu mutații genetice specifice. Acestea se caracterizează printr-un spectru variat de manifestări clinic, tumorile maligne fiind o a doua cauză de deces în rândul pacienților cu imunodeficiențe primare după infecții. În articol este prezentat cazul clinic al unui pacient, cu vârsta de 13 ani cu istoric de ataxie severă, teleangiectazii, infecții respiratoria frecvente și limfadenopatie cervicală și submandibulară diagnosticat cu IDP Ataxie Teleangiectazie în baza criteriilor ESID. Pe fundal de IDP acesta este diagnosticat și cu limfom Non Hodgkin.

Cuvinte cheie: ataxie, teleangiectazie, limfom, imunodeficiențe, malignități.

Abstract. Hematological malignancies in children with primary immunodeficiency.

Primary immunodeficiencies (PIDs) represent a heterogeneous group of congenital disorders, often associated with specific genetic mutations. They are characterized by a varied spectrum of clinical manifestations, malignant tumors being the second cause of death among patients with primary immunodeficiencies after infections. The article presents the clinical case of a 13-year-old patient with a history of severe ataxia, telangiectasias, frequent respiratory infections, and cervical and submandibular lymphadenopathy diagnosed with IDP Ataxia Telangiectasia based on ESID criteria. Against the background of IDP, he is also diagnosed with Non-Hodgkin's lymphoma.

Keywords: ataxia, telangiectasia, lymphoma, immunodeficiencies, malignancies.

Резюме. Гематологические злокачественные заболевания у детей с первичным иммунодефицитом.

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу врожденных нарушений, часто связанных со специфическими генетическими мутациями. Они характеризуются разнообразным спектром клинических проявлений, при этом злокачественные опухоли занимают второе место среди причин смерти больных с первичными иммунодефицитами после инфекций. В статье представлено клиническое наблюдение пациента 13 лет с тяжелой атаксией, телеангиэктазиями в анамнезе, частыми респираторными инфекциями, шейной и подчелюстной лимфаденопатией с диагнозом IDP Ataxia Telangiectasia на основании критериев ESID. На фоне ИДП у него также диагностирована неходжкинская лимфома.

Ключевые слова: атаксия, телеангиэктазии, лимфомы, иммунодефициты, злокачественные новообразования.

Introducere

Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de tulburări înnăscute, cel mai des asociate cu mutații genetice specifice [3,8]. Datorită progreselor în biologia moleculară și utilizării frecvente a secvențierii, au fost identificate peste 450 de defecte genetice asociate cu imunodeficiențe [3]. În imunodeficiențele primare este afectată dezvoltarea și/sau funcționarea uneia sau a mai multor componente ale sistemului imun [7] urmate de diverse manifestări clinic cum ar fi predispoziție înaltă pentru infecții recurente sau prolongate, fenotipuri de dereglare imună (atopie severă, alergii, autoimunitate,

inflamație necontrolată, limfoproliferare), precum și predispoziție pentru malignități [9].

Tumorile maligne reprezintă o a doua cauză de deces în rândul pacienților cu imunodeficiențe primare [4,11]. Conform USIDNET (Rețeaua de imunodeficiențe primare din Statele Unite) între 2003 și 2015, pacienții au prezentat un exces de risc relativ pentru malignități de 1,42 ori în comparație cu populația generală ajustată în funcție de vârstă [6]. Printre tumorile întâlnite în imunodeficiențele primare cele mai frecvente au fost cele hematologice, preponderant limfoide, cu o creștere semnificativă ale limfomului la bărbați (de 10 ori) cât și la femei (de 8,34 ori) [6,13].

Din considerentul rarității IDP, incidența exactă a tumorilor maligne în populația pediatrică este greu de stabilit. Cu toate acestea, riscul de dezvoltare a cancerului pe parcursul vieții la copiii cu IDP a fost estimat la 4 - 25% [2]. În patogenia malignităților IDP asociate, cel mai important mecanism descris a fost compromiterea mecanismului de imunosupraveghere mediată de celule și funcția imună afectată, care joacă un rol semnificativ în protecția antitumorală [1]. Alte mecanisme fiind legate de defectele în repararea și stabilitatea ADN-ului, predispoziția genetică, virusurile oncogene, inflamația persistentă a țesuturilor și factorii iatrogeni (radiațiile) [5].

Demonstrăm cazul clinic al unui băiat cu imunodeficiență primară pe fundalul căreia se asociază o malignitate hematologică.

Caz clinic

Pacientul în vârstă de 13 ani este internat cu acuze la tuse uscată, febră până la 39.9° C, apatie, slăbiciune generală, ataxie și limfadenopatie cervicală. Din spusele părinților copilul se consideră bolnav cu acuzele sus menționate de aproximativ 2 săptămâni, fiind consultat de medic oro-maxilo-facial în anterior și recomandat tratament antibacterian, dar fără ameliorare clinică.

Obiectiv copilul era suferind cu facies palid, apatic, poziție pasivă (ataxie severă), cu teleangiectazii la nivelul maxilarului și sclerelor. Dezvoltare fizică era submedie, cașectic. Tesutul adipos subcutanat, muscular slab dezvoltate. Ganglionii limfatici periferici se palpeu cervicali bilateral, diametru 1,5-2 cm, submandibulari 1.5-2 cm, duri, neaderenți, indolori. În plămâni auscultativ raluri umede pe toată aria pulmonară, raluri unice crepitante bilateral inferior. FCC 90 bătăi/min, zgomote cardiace ritmice, sonore. Abdomenul moale, indolor la palpare, ficatul: +1,5+2,0 cm elastic, splina nu se palpa. Examenul neurologic: conștiință clară, sensibilitate normală; hipotonie, hipotrofie musculară; dizartrie; ataxie, mers ebrios doar cu însoțitor.

Din antecedentele personale cunoaștem că e un copil născut la termen dintr-o familie non-consanguină. Dezvoltarea neuro-psihică este considerată întârziată, copilul începând să meargă la 1,3 ani, având un mers instabil, nesigur, ulterior pășind și mai dificil. Fiind ulterior la evidența medicului neurolog cu paralizie cerebrală infantilă. Este frecvent bolnav (IRA>10 ori/an), în anamnezic: Pielonefrită cronică. Pancreatită acută.

Din investigațiile paraclinice, în hemoleucogramă copilul prezenta o anemie de gradul I cu un VSH accelerat. Luând în considerare frecvența episoadelor infecțioase în istoricul pacientului au fost efec-

tuate investigații imunologice: în imunofenotiparea limfocitară înregistrându-se un CD3 scăzut (44%, N=65 - 79%) și un CD16 crescut (29%, N=6-18%), iar la nivelul imunoglobulinelor serice: IgA=0 mg/dl, IgG<320 mg/dl, IgM=1410 mg/dl (N=22-240).

Luând în considerare prezența ataxiei marcate, teleangiectaziilor oculocutanate și modificărilor din imunograma umorală și imunofenotipare a fost dozată și alfa-fetoproteina, valori crescute ale acesteia fiind un criteriu de diagnostic, la pacient fiind de 477,8 (N<7).

Din investigații imagistice a fost efectuată o radiografie pulmonară care a evidențiat hili reactivi, fără opacități patologice în plămâni, iar la CT pulmonar ganflionii limfatici paraaortali pe stânga pînă la 0,9 x 1,4 cm (N 1,0-1,3 cm), bronhopulmonari pe dreapta 1,2 x 1 cm, pe stânga 0,7; axilari pe stânga pînă la 1,8 x 2,7 cm; cervicali bilateral pînă la 1,3 cm; submandibulari pînă la 1,4 cm. Aspect imagistic la CT pulmonar mai mult caracteristic pentru fibroză locală subpleurală în proiecția S5 pe dreapta.

Programul explorativ al pacientului a inclus efectuarea biopsiei din ganglionul limfatic cervical și cercetări histologice, care au confirmat diagnosticul de limfom Non Hodgkin, tip DLBCL. Pacientul a fost transferat în instituție specializată de profil oncologic, unde a fost administrată chimioterapie conform protocolului prin CHOP cu doză redusă, tratamentul a fost bine tolerat, în ciuda neutropeniei cu mucozitei de gradul 3 și febrei neutropenice.

Evolutiv pacientul face varicela, infecție generalizată, decedând din cauza insuficienței multiple de organe.

Discuții și concluzii

Pentru stabilirea diagnosticului de imunodeficiență primară tip Ataxie Teleangiectazie este necesară întrunirea unor criterii: ataxie plus cel puțin două din următoarele (teleangiectazie oculocutanată; valori crescute ale alfa-fetoproteinei pînă la de zece ori mai mare față de normă; translocăție 7;14 evidențiată pe cariotip; hipoplazia cerebelului evidențiată prin RMN).

Copilul din cazul descris mai sus [12] prezenta o ataxie severă plus încă trei din criteriile enumerate, fiind stabilit diagnosticul de Ataxie Teleangiectazie (AT) sau sindrom Louis Bar după autor.

Pacienții cu AT prezintă o incidență mai mare decât populația generală pentru tumori (estimat la 12%) cu o vârstă medie de diagnostic de 9 ani [10]. La acești pacienți la etapele evolutive cel mai frecvent sunt asociate neoplaziile limfoproliferative; într-un studiu pe 108 pacienți AT cu neoplazii, 48 (44%) prezentau limfom non-Hodgkin.

Tratamentul malignităților limfoide asociate cu AT preexistentă necesită o planificare extraordinar de atență și precauție atât chimioterapeutică, cât și radioterapeutică din cauza defectului de reparare a ADN [10].

Sistemul imun este unic, protejându-ne de agenții infecțioși și, de asemenea, de celulele maligne. În cazul pacienților cu IDP trebuie să fie conștienți/vigilenți de de tendința crescută de cancer la acești pacienți. Orice limfadenopatie și/sau febră inexplicabilă impun consultul unui medic oncolog pediatru.

Articolul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie

- Abolhassani H., Wang Y., Hammarstrom L., Pan-Hammarstrom Q. Hallmarks of cancers: primary antibody deficiency versus other inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2021;12: 720025
- Bomken S., van der Werff Ten Bosch J., et al. Current understanding and future research priorities in malignancy associated with inborn errors of immunity and DNA repair disorders: the perspective of an Interdisciplinary Working Group. *Front Immunol.* 2018;9:2912
- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66–81.
- Filipovich A., Mathur A., Kamat D., et al. Lymphoproliferative disorders and other tumors complicating immunodeficiencies. *Immunodeficiency.* 1994;5(2):91–112.,
- Haas O.A. Primary immunodeficiency and cancer predisposition revisited: embedding two closely related concepts into an integrative conceptual framework. *Front Immunol.* 2018;9:3136
- Mayor P.C., Eng K.H., Singel K.L., et al. Cancer in Primary Immunodeficiency Diseases: Cancer Incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol* (2018) 141(3):1028–35.
- McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):61
- Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96–128.
- Raje N., Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:599–623.
- Sandoval C., Swift M. Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique, 2003, 40.3: 162-166*
- Tiri A., Masetti R., Conti F., et al. Inborn errors of immunity and cancer. *Biology (Basel).* 2021;10(4):313
- Tomacinschii C., et al. ABCL-311: The Burden of Non-Hodgkin Lymphoma Developed in an Ataxia Telangiectasia Child. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2020, 20: S272-S273.
- Tomacinschii C., et al. Non-Hodgkin Lymphoma Developed in yhe clinical curs of a child with Wiskott Aldrich syndrome. *Clinical lymphoma myeloma and leukemia.* 2021, Vol. 20. P. 97. S395.

CZU: 616.23/.24-007.17-053.32

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.10>

IMPACTUL ANTECEDENTELOR PERINATALE ÎN REALIZAREA DISPLAZIEI BRONHOPULMONARE LA COPIII NĂSCUȚI PREMATURE

Svetlana ȘCIUCA^{1,2}, membru corespondent AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Mariana CEANLAU¹, doctorand, pediateru,

Aliona COTOMAN^{1,2}, pediateru pneumolog,

Rodica SELEVESTRU^{1,2}, conf. univ., dr. șt. med.

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology,

Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: Svetlana Șciuca,

e-mail: svetlana.sciuca@usmf.md

Rezumat.

Displazia bronhopulmonară (DBP) – maladie bronhopulmonară cronică, determinată de cauze multifactoriale la copiii născuți prematur ce evoluează cu sindrom bronhobstructiv, simptome de insuficiență respiratorie, pneumofibroză.

Metode: S-a efectuat un studiu analitic, de cohortă al copiilor cu DBP. Comparativ cu copii născuți prematur fără DBP.

Scop. Studiul antecedentelor perinatale cu impact asupra sistemului pulmonar la copiii prematuri care au realizat DBP.

Rezultate. Studiul a demonstrat, că vârsta de gestație la naștere a copiilor cu DBP este mai mică veridic ($p < 0,00001$) cu valori de $29,14 \pm 0,5$ săptămâni comparativ cu vârsta de gestație la naștere a copiilor fără DBP - $32,6 \pm 0,5$ săptămâni. Greutatea la naștere a copiilor prematuri cu DBP este semnificativ ($p < 0,00001$) mai mică ($1358,15 \pm 85,2$ gr) comparativ cu prematurii fără DBP ($1983,3 \pm 109,9$ gr). Talia la naștere a copiilor prematuri cu DBP ($38,5 \pm 0,8$ cm) este mai mică semnificativ ($p < 0,00001$) comparativ cu cea a copiilor fără DBP ($43,7 \pm 0,8$ cm). Perimetrul cranian și al toracelui deasemenea sunt mai mici la copiii cu DBP. Scorul Apgar în primul minut după naștere și peste 5 min. a copiilor cu DBP este mai mic semnificativ ($p < 0,0001$) comparativ valorilor copiilor fără DBP.

Concluzii: Studiul a stabilit că vârsta medie de gestație sub $29,14$ săptămâni, greutatea medie la naștere sub $1358,15$ g, scorul Apgar sub $5,54/6,46$ pentru copiii născuți prematur constituie factori perinatale cu potențial de risc în realizarea DBP la copiii născuți prematur.

Cuvinte cheie: displazia bronhopulmonară, copii prematuri, factori de risc.

Резюме. Влияние перинатальных факторов на формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое бронхолегочное заболевание, обусловленное многофакторными причинами у недоношенных детей, протекающее с бронхообструктивным синдромом, явлениями дыхательной недостаточности, пневмофиброзом.

Методы. Проведено аналитическое когортное исследование детей с БЛД в сравнение с недоношенными детьми без БЛД.

Результаты. Исследование показало, что гестационный возраст при рождении детей с БЛД достоверно ниже ($p < 0,00001$) со значениями $29,14 \pm 0,5$ нед. по сравнению со сроком гестации при рождении детей без БЛД - $32,6 \pm 0,5$ нед. Масса тела недоношенных детей с БЛД при рождении достоверно ($p < 0,00001$) ниже ($1358,15 \pm 85,2$ г) по сравнению с недоношенными детьми без БЛД ($1983,3 \pm 109,9$ г). Рост недоношенных детей с БЛД ($38,5 \pm 0,8$ см) при рождении достоверно ниже ($p < 0,00001$) по сравнению с детьми без БЛД ($43,7 \pm 0,8$ см). Окружность головы и окружность грудной клетки также меньше у детей с БЛД. Оценка по шкале Апгар на первой минуте после рождения и через 5 мин. детей с БЛД достоверно ниже ($p < 0,0001$) по сравнению с показателями детей без БЛД.

Выводы. В результате исследования установлено, что средний гестационный возраст до $29,14$ нед, средняя масса тела при рождении до $1358,15$ г, оценка по шкале Апгар до $5,54/6,46$ для детей, рожденных недоношенными, являются перинатальными факторами с потенциальным риском в достижении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, факторы риска.

Summary. The impact of perinatal antecedents in the achievement of bronchopulmonary dysplasia in premature children

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) – chronic bronchopulmonary disease, determined by multifactorial causes in children born prematurely that evolves with broncho-obstructive syndrome, symptoms of respiratory insufficiency, pneumofibrosis.

Methods. An analytical, cohort study of children with BPD was performed. Compared to preterm infants without BPD.

Results. The study demonstrated that the gestational age at birth of children with BPD is lower veridically ($p < 0.00001$) with values of 29.14 ± 0.5 weeks compared to the gestational age at birth of children without BPD - $32, 6 \pm 0.5$ weeks. The birth weight of premature babies with BPD is significantly ($p < 0.00001$) lower (1358.15 ± 85.2 gr) compared to premature babies without BPD (1983.3 ± 109.9 gr). The birth height of premature babies with BPD (38.5 ± 0.8 cm) is significantly lower ($p < 0.00001$) compared to that of children without BPD (43.7 ± 0.8 cm). Head circumference and chest circumference are also smaller in children with BPD. Apgar score in the first minute after birth and over 5 min. of children with BPD is significantly lower ($p < 0.0001$) compared to the values of children without BPD.

Conclusions: The study established that the average gestational age under 29.14 weeks, the average birth weight under 1358.15 g, the Apgar score under 5.54/6.46 for children born prematurely are perinatal factors with potential risk in the achievement of bronchopulmonary dysplasia at children born prematurely.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, premature babies, risk factors.

Introducere.

Displazia bronhopulmonară (DBP) – maladie bronhopulmonară cronică, determinată de cauze multifactoriale la copiii născuți prematur cu imaturitate morfofuncțională a plămânilor, care au realizat detresă respiratorie cu necesitate de oxigenoterapie. Clinic DBP se manifestă prin afectarea bronhopulmonară cu realizare prin sindrom bronhoobstructiv recurent, emfizem, fibroză pulmonară. DBP este o maladie cronică a plămânilor, care se dezvoltă la copiii nou-născuți prematuri cu forma gravă a sindromului de detresă respiratorie, ce sunt supuși în procesul terapiei dereglărilor respiratorii cu VAP și concentrații înalte de oxigen, care se manifestă în primele patru săptămâni de viață prin insuficiența respiratorie, hipoxemie, tulburări obstructive severe rezistente la medicație și modificări imagistice tipice [11,16]. DBP este o afecțiune cronică pulmonară, polietiologică, dezvoltată la nou-născuții prematuri cu imaturitate morfofuncțională a pulmonilor, ca urmare a terapiei intensive a sindromului de detresă respiratorie (SDR) și/sau pneumoniei [11,16]. Această maladie evoluează preponderent cu afectarea bronhiolilor și parenchimului pulmonar, dezvoltarea emfizemului, fibrozei și/sau dereglării ale replicației alveolelor; clinic se manifestă prin dependență de oxigen pe un termen de 28 zile și mai mult, cu sindrom bronhoobstructiv și simptome de insuficiență respiratorie, se caracterizează prin modificări radiologice specifice în primele luni de viață și cu regresarea manifestărilor clinice pe măsura înaintării în vârstă a copilului [13, 15]. Nou-născuții cu grade de prematuritate severă dezvoltă frecvent simptomatologie respiratorie cu tuse și *wheezing*, precum și internări repetate în staționar în primii ani de viață, sugerând instalarea proceselor patomorfologice ale DBP.

Ponderea DBP printre prematurii vii este de 20-40%. Actualmente DBP este relativ rar întâlnită la sugarii născuți la termenul de gestație mai mare de 32-34 s.g. Incidența DBP la 36 săptămâni de gesta-

ție la copiii care cântăresc 1500 g la naștere este în creștere de la 19% în 1990 la 27% în 2003, iar pentru nou-născuții cu greutatea la naștere de 1000 g, incidența BPD a fost de 44% la sugarii din SUA, iar statisticele relatează că incidența DBP corelează cu greutatea la naștere: 501-750gr. – 34%, 751-1000 gr. – 20%, 1001-1250 gr – 5%, 1251-1500gr. – 3%. În cadrul unui raport din Canada, care include 77520 copii prematuri născuți la vârsta de gestație <32 de săptămâni, rata DBP a crescut de la 20% în 1997-1999 la 24% în perioada 2000-2003 și până la 25,4% în anii 2004-2006. Publicațiile menționează o creștere semnificativă a BPD severă de la 3,6% în 1997-1999 la 5,1% în anii 2000-2003 și cu până la 9,5% în perioada 2004-2006. Creșterea severității DBP a fost asociată cu scăderea vârstei gestaționale, sexul masculin. [11].

Anuarul statistic departamental al Ministerului Sănătății din Republica Moldova din anul 2012 a înregistrat 4,68% de nașteri premature de la 22 săptămâni de gestație. În conformitate cu datele studiului internațional efectuat în 184 de țări (anul 2010) se raportează că în Republica Moldova rată nașterilor premature este în mediu 11.0% [19], iar ponderea DBP nu este cunoscută și impune efectuarea unor studii aprofundate în acest domeniul al pneumologiei pediatrice.

Copiii expuși acțiunii unor factori prenatali (sarcină multiplă, anemie gravidei, sarcina multifetală, maladii somatice cronice ale gravidei, infecții în perioada sarcinii) sunt predispuși să prezinte modificări postnatale ale sistemului respirator imperfect după naștere – scor Apgar redus, adăugarea infecțiilor postnatal ș.a. [10]. Cele mai frecvente patologii la nou-născuții care s-au născut înainte de termen sunt problemele de respirație, care se pot realiza la 30-80% din copiii prematuri.

Factorii de risc și etiopatogenici care contribuie la dezvoltarea DBP pot fi identificați din perioada intrauterină. Factorii genetici, infecția fetală, inflamația, factorii prooxidanți ai stresului, patologia somatică a

gravidei etc. pot duce la nașterea prematură și sindromul de detresă respiratorie (SDR). Tratamentul SDR la copilul prematur cu ventilație mecanică și suplimentarea oxigenului produce un impact negativ asupra sistemului pulmonar imatur. Leziunile pulmonare pot fi agravate de infecția intrauterină, inflamație, stresul oxidativ, tulburările de nutriție, care interferează cu dezvoltarea pulmonară postnatală. Deși, plămânul afectat de polimorfismul de factori perinatali se poate recupera parțial datorită terapiei aplicate și regenerării eficiente, prematurii supraviețuitori sunt expuși unor riscuri majore de boli pulmonare cronice în perioada copilăriei, dar și persistență în vârsta adultului. Fenotipul clinic al DBP este rezultatul etiopatogenic al unui proces polietologic complex, în care diferiți factori prenatali și postnatali compromit dezvoltarea normală al plămânului imatur [6, 8, 9,]. Acești factori prenatali includ retardul de creștere intrauterină pentru vârsta gestațională, corioamnionită, predispoziție genetică și expunerea intrauterină la alcool, produse din tutun și droguri [12, 21]. După nașterea prematură, măsurile de resuscitare, ventilație mecanică, oxigenoterapie pentru tratamentul SDR, dar și o eventuală infecție intrauterină contribuie unor leziuni pulmonare la copiii născuți prematuri cu risc de DBP [6]. Inflamațiile pulmonare, cauzate de infecția intrauterină și strategiile de tratament postnatal pentru SDR, determină un impact important în patogenia DBP [1, 7].

DBP de cele mai dese ori rezultă la copiii prematuri cu greutate extrem de mică la naștere, deoarece acești copii au o deficiență în surfactant, secretat de pneumocitele de tip II, ce are rolul de a preveni colabarea alveolelor, astfel parenchimul pulmonar este imatur dezvoltat ceea ce duce la necomplianța cutiei toracice în actul respirator, respirație neadecvată și imaturitatea sistemului enzimatic antioxidant [5,14]. Majoritatea acestor copii necesită oxigen suplimentar și ventilație asistată după naștere pentru un schimb de gaze adecvat, fiindcă imaturitatea structural-funcțională produce un risc de leziuni pulmonare, perturbarea dezvoltării alveolare normale în perioada prenatală și postnatală [4]. Inspirarea unei concentrații crescute de oxigen reprezintă un factor major în patogenia DBP, astfel orice exces de oxigen în camera expiratorie poate crește riscul de leziuni pulmonare, atunci când este administrată o perioadă prelungită.

Primele schimbări pulmonare cauzate de oxigenul toxic sunt reprezentate de atelectazie, edem, hemoragie alveolară, inflamație, fibroză, formarea membranelor hialine, iar administrarea crescândă de oxigen cauzează un influx de polimorfonucleare și leucocite ce conțin enzime proteolitice, care cauzează reacții inflamatorii și leziuni citototoxice [17].

Mai multe surse bibliografice de specialitate sugerează căutarea în continuare a dovezilor pentru a defini interacțiunile dintre factorii genetici și epigenetici, stresul prenatal și factorii postnatali, care contribuie la perturbarea dezvoltării pulmonare sau la modificarea răspunsului la leziuni la copiii prematuri [18].

Scop.

Studiul nostru a fost organizat pentru a examina abaterile din ontogeneză prin istoricul obstetrical agravat la copii, antecedentele perinatale cu impact asupra sistemului pulmonar la copiii din nașterile premature, care au realizat DBP.

Materiale și metode.

Vom efectua un studiu analitic, de cohortă, retrospectiv și prospectiv, care va include o cohortă de copii suspecți pentru DBP divizați ulterior în 2 loturi: copiii cu DBP și copiii fără DBP. În studiu au fost incluși copiii cu DBP, care au constituit lotul experimental de 41 copii (50,6%: 95%CI 39,3-61,9) și lotul copiilor născuți prematur, care nu au realizat DBP – 40 copii (49,4%: 95%CI 38,1-60,7). Loturile au fost create identice. Vârsta medie la momentul examinării clinice și paraclinice a copiilor cu DBP este de $1,2 \pm 0,79$ ani cu valori *minimum* de 0,17 ani, *maximum* – 2,8 ani, comparativ cu vârsta medie a copiilor fără DBP care este nesemnificativ mai mare egală cu $1,28 \pm 0,93$ ani (*minimum* – 0,17 ani, *maximum* – 2,92 ani), $F_{stat}=0,048$, $T_{stat}=0,22$, $p>0,05$ (tab.1).

Rezultatele studiului au fost analizate statistic prin tehnici electronice de evaluare computerizată a parametrilor evaluați ai pacienților din eșantionul de studiu, utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info – 3,5* și *SPSS*.

Rezultate și discuții.

Evoluția sarcinii și riscurile de nașteri premature sunt determinate de o varietate de factori de risc predispozanți și favorizanți, care se pot implica în declanșarea precoce a nașterii, precum și în realizarea postnatală a substratului patogenic pentru DBP.

Tabelul 1.

Vârsta medie la momentul examenului clinic al copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minim</i>	<i>Median</i>	<i>Maxim</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	1,24	0,79	0,17	1	2,83	0,17	F stat =0,048, Tstat = 0,22, p>0,05
Copii fără DBP (n=40)	1,28	0,93	0,17	1,04	2,92	0,17	

Anemia în sarcină, fiind un factor cu riscuri pentru sănătatea nou-născutului a fost evaluată în cadrul acestui studiu al factorilor perinatali de risc. Astfel, anemia în timpul sarcinii a fost constatată în lotul copiilor cu DBP în 15 cazuri (36,6%: 95%CI 22,1-53,1) și la 18 copii fără DBP (45%: 95%CI 29,3-61,5), diferențele fiind nesemnificative ($\chi^2 = 0,6$, $p > 0,05$). Anemia în sarcină ca un factor de risc pentru hipoxia intrauterină de 0,8 ori poate fi întâlnită mai frecvent la copiii care vor dezvolta ulterior DBP (RR - 0,8: 95%CI 0,5- 1,3).

Sarcină multiplă a fost analizată prin prisma unor posibile riscuri pentru nașterile premature cu realizare în probleme respiratorii prin circumstanțe de definiție a DBP. Sarcina a câta după număr la copiii cu DBP a constituit media egală cu $2,68 \pm 1,6$, prezentând valori minimum de 1, maximum – 8, comparativ cu nașterea a câta după număr la copiii fără DBP, care este ceva mai mică și în mediu egală cu $2,15 \pm 1,5$ (valori minimum de 1, maximum – 6), $F=2,29$, $p > 0,05$.

Din toți copiii cu DBP 15 copii (36,6% cazuri) au fost din sarcină unică, iar 26 copii (63,4% cazuri) din sarcină multiplă: 9 copii (22%) – din a 2 și 3 sarcine, 7 copii (17,1%) – din a 4 sarcină și câte un copil din 5, 8 sarcine, un copil din 6 sarcine. Din toți copiii prematuri fără DBP 15 copii (37,5% cazuri) au fost din sarcină unică, iar 25 copii (62,5% cazuri) din sarcină multiplă: 16 copii (40%) – din a 2 sarcină și 5 copii (12,5%) – din 3 sarcine, 1 copii (2,5%) – din 4,8 sarcine și câte 2 copii din 6 sarcine.

Numărul de rând a nașterii copiilor din studiu a prezentat un interes în coplexul de evaluare a factorilor perinatali. Nașterea a câta după număr la copiii cu DBP media egală cu $2,26 \pm 1,3788$ cu valori minimum de 1, median – 2, maximum – 6, mode – 1, comparativ cu nașterea a câta după număr la copiii fără DBP care este mai joasă comparativ cu lotul de studiu, având media egală cu $1,9 \pm 1,17$ (valori minimum de 1, maximum – 6), $F=1,67$, $p > 0,05$.

Vârsta de gestație la naștere a copiilor prematuri cu DBP este egală cu $29,14 \pm 0,5$ săptămâni comparativ cu vârsta de gestație la naștere a copiilor fără DBP, care este semnificativ mai mare și egală cu $32,6 \pm 0,5$ săptămâni, $F \text{ stat} = 23,5$, $T \text{ stat} = 4,8$, $p < 0,00001$ (tab. 2).

Greutatea la naștere a copiilor prematuri cu DBP este egală cu $1358,15 \pm 85,2$ gr cu valori minime egale cu 580 gr, median – 1260 gr, maxim – 3140gr, Mo – 900 gr, comparativ cu greutatea la naștere a copiilor prematuri fără DBP, care este veridic mai mare ($F \text{ stat} = 19,4$, $T \text{ stat} = 4,4$, $p < 0,00001$) și egală cu $1983,3 \pm 109,9$ gr (valori minime 720gr, median – 1742 gr, maxim – 3650 gr, Mo – 2000 gr), (fig. 1).

Talia la naștere a copiilor prematuri cu DBP este de $38,5 \pm 0,8$ cm cu valori minime de 30 cm, maxime – 52 cm, comparativ cu talia copiilor fără DBP, care este semnificativ mai mare ($F=4,87$, $p < 0,00001$) și egală cu $43,7 \pm 0,8$ cm (tab. 3).

Perimetrul cranian la naștere a copiilor cu DBP este egal cu $26,8 \pm 0,6$ cm cu valori minime de 20 cm, maxime – 34 cm, comparativ cu perimetrul cranian la

Tabelul 2.

Vârsta de gestație la naștere (săptămâni) a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minim</i>	<i>Median</i>	<i>Maxim</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	29,14	3,32	24	29	36	30	F stat =24,8, Tstat = 4,98, p<0,00001
Copii fără DBP (n=40)	32,6	3,2	24	32	36	36	

Tabelul 3.

Talia la naștere a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>StdDev</i>	<i>Minim</i>	<i>Median</i>	<i>Maxim</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	38,5	5,26	30	39	52	34	F=4,87, p<0,0001
Copii fără DBP (n=40)	43,7	4,9	32	44	56	42	

Tabelul 4.

Perimetrul cranian la naștere a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>StdDev</i>	<i>Minim</i>	<i>Median</i>	<i>Maxim</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	26,8	3,6	20	27	34	29	F=3,97, p<0,0002
Copii fără DBP (n=40)	29,5	2,9	20	30	35	28	

Tabelul 5.

Perimetrul toracic la naștere a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>StdDev</i>	<i>Minim</i>	<i>Median</i>	<i>Maxim</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	25,3	4,09	19	24	37	24	F=2,72, p<0,008
Copii fără DBP (n=40)	27,3	2,9	20	27	34	26	

Tabelul 6.

Scorul Apgar în primul minut după naștere a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>StdDev</i>	<i>Minim</i>	<i>Median</i>	<i>Maxim</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	5,54	1,42	3	6	8	6	Fstat=16,8, Tstat=4,09, p<0,0001
Copii fără DBP (n=40)	6,6	0,8	4	7	9	7	

Tabelul 7.

Scorul Apgar după 5 minute de la naștere a copiilor din studiu

Lot de studiu	<i>M</i>	<i>Std Dev</i>	<i>Minim</i>	<i>Median</i>	<i>Maxim</i>	<i>Mode</i>	<i>p</i>
Copii cu DBP (n=41)	6,46	1,16	3	7	9	7	F stat=18,6 Tstat = 4,3, p<0,0001
Copii fără DB (n=40)	7,38	0,7	5	7	9	7	

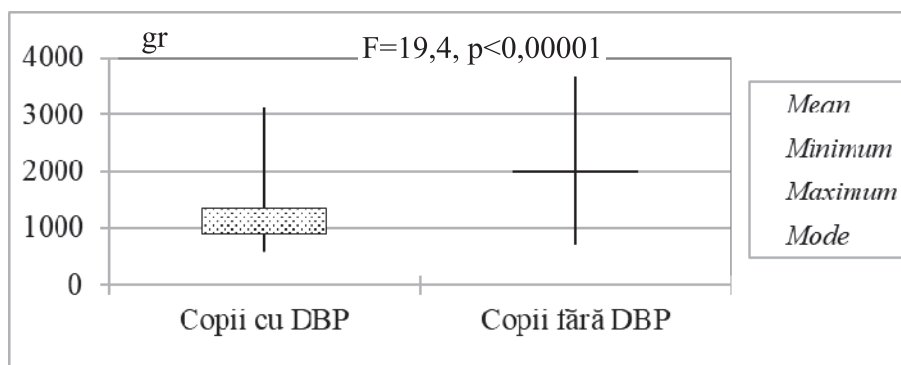


Figura 1. Greutatea la naștere a copiilor cu displazie bronhopulmonară

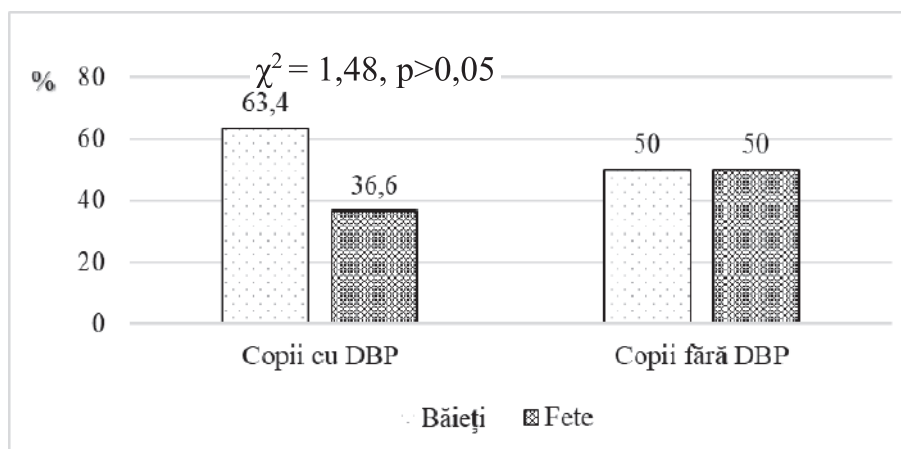


Figura 2. Repartizarea copiilor cu DBP în funcție de sex

naștere a copiilor fără DBP, care este semnificativ mai mare ($F=3,97$, $p<0,0002$) și egal cu $29,53\pm 0,5$ cm (perimetrul minim de 20 cm și maxim – 35 cm) (tab. 4).

Valoarea perimetrului toracic la naștere a copiilor prematuri cu DBP este egală cu $25,3\pm 0,6$ cm cu valori minime de 19 cm, mediana – 24 cm, maxim – 37 cm, mode – 24 cm, comparativ cu perimetrul toracic la naștere a copiilor prematuri fără DBP, care este semnificativ mai mare ($F=2,72$, $p<0,008$) și egală cu $27,3 \pm 0,5$ cm (valori minime - 20 cm, maxime – 34 cm) (tab. 5).

Copiii cu DBP au fost divizați în funcție de sex cu predominarea sexului masculin – 26 băieți (63,4%: 95%CI 46,9-77,9) și 20 fete 36,6%: 95% CI 22,1-53,1 cu un raport egal în lotul copiilor fără DBP –

băieți:fete în 50%: 95% CI 33,8-66,2, respectiv $\chi^2 = 1,48$, $p>0,05$ (fig. 2).

Particularitățile anatomo-fiziologice ale arborelui bronșic la băieți prin faptul, că bronhiile lor sunt mai lungi și înguste, ar putea explica predominarea băieților în lotul prematurilor, care au realizat în perioada sugarului DBP, în patogenia căreia fenomenul de obstrucție bronșică are o semnificație importantă prin agravarea tulburărilor ventilatorii, progresarea hipoxiei, inițierea proceselor de fibroză pulmonară [16].

Din literatura de specialitate menționăm studii care n-au furnizat dovezi semnificative în diferențele specifice sexului și funcția adrenocorticală la sugarii prematuri cu masă mică la naștere. Cu toate acestea,

rezultatele au oferit date pentru dezavantajul masculin în mortalitatea și morbiditatea neonatală din nașterea prematură în condiții de stres sau sub influența unei infecții [20]. Rezultate similare, dar fără dovezi semnificative au fost observate și în studiul nostru. Au fost evaluate diferențele între sexe, inclusiv interacțiunea cu DBP și probabilitatea dezvoltării maladii. În model de interacțiune, la sexul masculin apare riscul unei morbidități predominante bronhopulmonare caracterizate printr-un RR de 1,2: 95%CI 0,8-2,1, $\chi^2 = 1,5$, $p > 0,05$.

O semnificație patogenică pentru copilul nou-născut și statutul morfo-funcțional al organelor și sistemelor revine aprecierii la naștere a scorului Apgar, care este valoros, în special, pentru copiii din sarcinile premature. Scorul Apgar în primul minut după naștere a copiilor cu DBP este egal cu $5,54 \pm 1,42$ puncte cu valori minime de 3 puncte, maxime – 8 puncte, comparativ cu scorul Apgar la naștere în 1 min. după naștere a copiilor fără DBP, care este veridic mai mare și egal cu $6,6 \pm 0,8$ puncte cu valori minime de 4 puncte, maxime – 9 puncte (F stat = 16,8, Tstat = 4,09, $p < 0,0001$) (tab. 6).

Consecințele asfixiei la naștere ar putea avea un impact asupra proceselor de maturare a plămânilor cu riscuri de instalare a fenomenelor morfo-funcționale în cadrul DBP la copiii născuți prematur.

Scorul Apgar la naștere după 5 min de la naștere a copiilor cu DBP este egal cu $6,46 \pm 1,16$ puncte cu valori *minimum* de 3 puncte, *maximum* – 9 puncte, comparativ cu scorul Apgar după 5 min de la naștere a copiilor fără DBP, care este semnificativ mai mare și egal cu $7,38 \pm 0,7$ puncte cu valori *minimum* de 5 puncte, *maximum* – 9 puncte, F stat = 18,6, Tstat = 4,3, $p < 0,0001$ (tab. 7). Studiul realizat a constatat la etapele de reevaluare a scorului Apgar peste 5 minute o ameliorare, dar cu o persistență a asfixiei la nou-născuții care au realizat DBP.

Concluzii.

Studiul a stabilit că vârsta medie de gestație sub 29,14 săptămâni de gestație, greutatea medie la naștere sub 1358,15 g, scorul Apgar sub 5,54/6,46 pentru copiii născuți prematur constituie factori perinatali cu potențial de risc în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematur. Anemia gravidelor ca factor de risc pentru hipoxia intrauterină este mai frecventă la copiii cu DBP.

La copiii născuți prematur se recomandă evaluarea factorilor cu potențial de risc pentru realizarea displaziei bronhopulmonare – vârsta de gestație, greutatea la naștere și alți parametri antropometrici, scorului Apgar, care prezintă un risc semnificativ pentru dezvoltarea acestei maladii.

Articol realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifrul proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie.

- Balany, J., Bhandari V. *Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia*. Front Med (Lausanne), 2015. 2: p. 90
- Bancalari E., Claire N. *Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition*. Semin Neonatol. 2003 Feb; 8(1):63-71.
- Bancalari E., Claire N. *Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia*. Semin Perinatol. 2006 Aug; 30(4):164-70
- Bhandari A., Bhandari V. *Pathogenesis, pathology and pathophysiology of pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia in premature infants*. Front Biosci 2003; 8: e370-80
- Ceahlau M., Selevestru R., Cotoman A., Sciuca S. *Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii premature*. Buletinul AȘM. Științe Medicale. 2020, vol. 2(66), pp. 132-135. ISSN 1857-0011.
- Chakraborty M., McGreal E.P., Kotecha S. *Acute lung injury in preterm newborn infants: mechanisms and management*. Paediatr Respir Rev, 2010. 11(3): p. 162-70;
- Cotoman A., Ceahlau M., Selevestru R., Gudumac E., Curteanu A., Sciuca S. *Neonatal sepsis - a major risk for bronchopulmonary dysplasia in children born prematurely*. Allergy. 2022, Vol. 79, Issue S109, P. 82. ISSN:1398-9995.
- El Mazloum, D., et al., *Chronic lung disease of prematurity: long-term respiratory outcome*. Neonatology, 2014. 105(4): p. 352-6
- Fawke, J., et al., *Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. 182(2): p. 237-45
- Griffin I.J., Cooke R.J. *Nutrition of preterm infants after hospital discharge*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 45 (Suppl 3): S195-203
- Jason G. *Bronchopulmonary dysplasia (BPD)*. Pediatric Heart Lung Center, Section of Neonatology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO 2011. 23(3):305-313
- Madurga A., et al. *Recent advances in late lung development and the pathogenesis of broncho-pulmonary dysplasia*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013. 305(12): p.893-905
- Myers M.G., et al. *Respiratory illness in survivors of infant respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis 1986 133:1011-8
- Rojas M.A., Lozano J.M., et al. *Colombian Neonatal Research Network*. Pediatrics. 2009 Jan; 123 (1): 137-42
- Sahni R., Ammari A., Suri M.S., et al. *Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful?*

- Journal of perinatology: California Perinatal Association. 2005, 25 (1): 41–6.
16. Sciuca S. *Esențialul în pneumologia copilului*. Chisinau, 2007, 272 p.
 17. Speer C.P. *New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants*. Biol Neonate 2001; 79: 205–209
 18. Steven H. Abman, et al. *The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years*. Am. J. Respirat. Critical Care Med., 2017, Vol.195, N 4, p.419-424
 19. Stratulat P. ș.a. *Ventilația artificială pulmonară*. Proto-coale neonatale, 2014, p. 258-270
 20. van Keulen B.J., Romijn M., van der Voorn B., et al. *Sex-specific differences in HPA axis activity in VLBW preterm newborns*. Endocr. Connect. 2021 Feb;10(2):214-219.
 21. Whitsett, J.A., Wert S.E., Trapnell B.C. *Genetic disorders influencing lung formation and function at birth*. Hum Mol Genet, 2004. N 2: p. R207-215.

CZU: 616.23/.24-007.17-092.18-053.32

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.11>

MODIFICĂRI HIPOXOCO-ISCHEMICE ÎN DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII PREMATURE

Mariana CEHLAU (ORCID:0009-0009-3322-344X)¹

Olga TAGADIUC (ORCID:0000-0002-5503-8052)¹

Rodica SELEVESTRU (ORCID:0000-0002-8923-3075)^{1,2}

Svetlana SCIUCA (ORCID:0000-0003-1091-9419)^{1,2}

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

²IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology,
Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: Mariana CEHLAU,
e-mail: ceahlau.mariana@inbox.ru*

Rezumat.

Actualitate: Patologia pulmonară la copiii născuți prematur, în perioada de sugar, se caracterizează prin particularitățile formelor nosologice. Înțelegerea și descifrarea unor mecanisme patogenetice, care contribuie la menținerea hipoxiei este extrem de relevantă.

Material și metode. Principiul metodei dozării albuminei ischemic modificate se bazează pe proprietatea albuminelor de a lega ioni de Co^{2+} , ce determină diminuarea intensității colorației soluției, care se măsoară fotometric la 492 nm.

Rezultate. Analiza rezultatelor obținute relevă o saturație a hemoglobinei cu oxigen inferioară la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu copiii sănătoși (cu 2%, $p=0,031$), diferențele fiind statistic veridice. Amploarea diminuării nu este majoră, dar datele ce relevă tendințele oxidative celulare atestă o carență a oxigenului comparativ cu necesitățile celulei. Condițiile de hipoxie, ischemie, acidoză, precum și exacerbarea producerii radicalilor liberi determină degradarea regiunii N-terminale a albuminei serice cu formarea albuminei ischemic modificate (AIM). În studiul nostru a fost înregistrat un nivel statistic semnificativ mai mare al AIM serice la copiii cu displazie bronhopulmonară (cu 74%, $p<0,001$) comparativ cu valorile identificate la copiii fără DBP.

Concluzii: La copiii cu displazie bronhopulmonară leziunile hipoxice tisulare pot fi evaluate prin valorile AIM crescute semnificativ, iar detectarea lor în afecțiuni cronice respiratorii este considerat un test diagnostic util

Cuvinte cheie: albumina ischemic modificată, displazia bronhopulmonară, copii.

Резюме. Гипоксоко-ишемические изменения при бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Актуальность: Легочная патология у детей, рожденных недоношенными, в младенческом возрасте, характеризуется особенностями нозологических форм. Понимание и расшифровка некоторых патогенетических механизмов, способствующих поддержанию гипоксии, чрезвычайно актуальны [16].

Материал и методы. Принцип модифицированного метода дозирования ишемически модифицированного альбумина основан на свойстве альбуминов связывать ионы Co^{2+} , что вызывает снижение интенсивности окраски раствора, что измеряется фотометрически при 492 нм.

Результаты. Анализ полученных результатов выявил более низкую сатурацию гемоглобина кислородом у детей с бронхолегочной дисплазией по сравнению со здоровыми детьми (на 2%, $p=0,031$), причем различия статистически достоверны. Степень снижения невелика, но данные, свидетельствующие о клеточных окислительных тенденциях, свидетельствуют о недостатке кислорода по сравнению с потребностями клетки. Условия гипоксии, ишемии, ацидоза, а также обострение продукции свободных радикалов вызывают деградацию N-концевого участка сывороточного альбумина с образованием ишемически модифицированный альбумин (ИМА). В нашем исследовании у детей с бронхолегочной дисплазией зафиксирован статистически значимо более высокий уровень ИМА сыворотки (на 74%, $p<0,001$) по сравнению с показателями, выявленными у детей без БЛД.

Выводы. У детей с бронхолегочной дисплазией тканевые гипоксические поражения можно оценить по значительному повышению значений ИМА, а их выявление при хронических респираторных заболеваниях является полезным диагностическим тестом.

Ключевые слова: ишемически модифицированный альбумин, бронхолегочная дисплазия, дети.

Summary. Hypoxoco-ischemic changes in bronchopulmonary dysplasia in premature children.

Background: Pulmonary pathology in children born prematurely, during infancy, is characterized by the peculiarities of nosological forms. Understanding and deciphering some pathogenetic mechanisms that contribute to the maintenance of hypoxia is extremely relevant [16].

Material and methods. The principle of the modified ischemic albumin dosing method is based on the property of albumins to bind Co^{2+} ions, which determines the decrease in the color intensity of the solution, which is measured photometrically at 492 nm [23].

Results. The analysis of the obtained results reveals a lower hemoglobin oxygen saturation in children with bronchopulmonary dysplasia compared to healthy children (by 2%, $p=0.031$), the differences being statistically true. The extent of the decrease is not major, but the data revealing cellular oxidative tendencies attest to a lack of oxygen compared to the needs of the cell. Conditions of hypoxia, ischemia, acidosis, as well as the exacerbation of free radical production cause the degradation of the N-terminal region of serum albumin with the formation of ischemic modified albumin (MIA). In our study, a statistically significantly higher level of serum AIM was recorded in children with bronchopulmonary dysplasia (by 74%, $p<0.001$) compared to the values identified in children without DBP.

Conclusions: In children with bronchopulmonary dysplasia, tissue hypoxic lesions can be evaluated by significantly increased MIA values, and their detection in chronic respiratory conditions is considered a useful diagnostic test.

Key words: modified ischemic albumin, bronchopulmonary dysplasia, children.

Introducere

Patologia organelor respiratorii ocupă un loc de frunte în structura morbidității la copii și adolescenți, devenind astfel un pericol, ce necesită noi tactici și conduit în profilaxie, diagnostic și tratament. Odată cu perfecționarea tehnicilor de îngrijire, metodelor de suport respirator intensiv al nou-născuților prematuri cu masă mică la naștere, devine un imperativ al timpului de a soluționa multiplele situații ceduc la dezvoltarea patologiei cornice pulmonare la acest contingent de copii [3, 18].

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o boală care afectează pulmonii, cu debut în perioada neonatală, care continuă pe tot parcursul vieții. [19].

Frecvența DBP la copii depinde de vârsta gestațională, greutatea corporală, tehnicile utilizate și durata suportului respirator. Potrivit diferitor autorități, aceasta variază între 6% și 70% în lotul copiilor născuți prematur [8].

Datorită incertitudinii impactului factorilor cauzali asupra dezvoltării DBP și a severității evoluției acesteia, este necesar de a explora noi predictorii ai patogenezei bolii [5]. Caracteristica de bază a acestei forme de DBP este inițierea întârziată a alveogenezei, care determină o structură simplificată a acinilor pulmonari, cu o configurație capilară alterată și o dismorfie adaptativă a structurii vasculare [16].

Albumina ischemic modificată (AIM), un marker nonspecific al ischemiei tisulare și al stresului oxidativ (SO) cauzat de ischemie/reperfuzie, a fost identificat pentru prima dată la începutul anilor 1990 și este considerat un nou marker biochimic, cu niveluri crescând în multe boli asociate cu ischemie și hipoxie [17]. Modificarea aminoacizilor N-terminali ai AIM și generarea SRO este amplificată în timpul ischemiei/reperfuziei. Această modificare reduce afinitatea albuminei plasmatice de a se lega de ionii metalelor grele, cum ar fi cobalt și nichel, printre altele [4, 6, 7, 24]. Albumina suferă modificări ca urmare a interacțiunilor cu SRO în condiții care includ stări de ische-

mie/reperfuzie și acidoză. Aceste modificări structurale ale albuminei îi reduc capacitatea de a fixa metale precum cobalt, cupru etc. Structura nou formată este cunoscută sub numele de albumină modificată ischemic [17] și este un marker recunoscut al ischemiei în patologia cardiacă [21].

Surfactantul este implicat în mai multe funcții pulmonare non-respiratorii importante, inclusiv stabilizarea structurilor alveolare și funcționarea anti-atelectatică. Surfactantul ajută macrofagele alveolare să fagociteze bacteriile, absoarbă oxigenul, reglează echilibrul de apă dintre sânge și alveole, este capabil să fie antioxidant și nu în ultimul rând, joacă un rol important în protejarea alveolelor de efectele exogene adverse prin învelișul particulelor organice și anorganice [3, 16, 18].

La copiii cu DBP care suportă hipoxie cronică din contul afectării respiratorii presupunem o alterare a acestor mecanisme. Iar studiul nostru a fost inițiat ca o provocare de a avea răspuns la aceste întrebări complexe.

Scopul cercetării a fost de a evalua markerii biochimici ai hipoxiei tisulare la copiii născuți prematuri cu displazie bronhopulmonară și analiza lor prin tabelului de contingență ca o modalitate de a rezuma performanța unui test de diagnostic.

Material și metode

La descrierea rezultatelor markerilor biochimici ai hipoxiei tisulare la copiii născuți prematuri cu DBP a fost efectuată o analiză analitică bazată pe un studiu de cohortă. În cercetare au fost incluși 81 de pacienți internați în IMC cu antecedente pozitive pentru nașteri premature, oxigenoterapie postnatală în suferință respiratorie. Pacienții au fost cercetați după un protocol unic, care a inclus examinarea complexă și a cuprins informația din fișa medicală de ambulație (F112/e), fișa medicală a pacientului de staționar (F003/e). Grupurile de comparare vor fi evaluate prospectiv, prin examenul clinic, paraclinic, instrumental.

Copiii au fost divizați în lotul de bază (copiii născuți prematur cu DBP) și lotul de control (copii născuți prematur care nu au realizat DBP). Vârsta medie la momentul examinării clinice și paraclinice a copiilor cu DBP (41 copii) este egală cu $1,2 \pm 0,5$ ani, comparativ cu vârsta medie a copiilor fără DBP (40 copii) care este ne semnificativ mai mare egală cu $1,28 \pm 0,93$ ani, $F_{stat} = 0,048$, $p > 0,05$. O analiză a cercetării a fost efectuată conform metodologiei descrise în „Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare” [22].

Pulsoximetria este una dintre cele mai rapide, simple și neinvazive metode de determinare a saturației arteriale cu oxigen (SO_2). Determinarea SO_2 la pacienții pediatrici cu pneumonie comunitară ne ajută să decidem care este prognosticul și tactica de tratament. Pulsoximetrele se bazează pe legea Beer-Lambert, care demonstrează faptul că concentrația unei soluții necunoscute dizolvată într-un solvent poate fi determinată prin absorbția luminii [14, 15].

Principiul metodei dozării albuminei ischemic modificate (AIM) se bazează pe proprietatea albuminelor de a lega ioni de Co^{2+} , ce determină diminuarea intensității colorației soluției, care se măsoară fotometric la 492 nm [23].

Baza de date a materialului acumulat a fost procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare între parametrii evaluați ai pacienților din eșantionul de studiu, utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info - 3,5* și *SPSS* și Analiza tabelului de contingență ca modalitate de a rezuma performanța unui test de diagnostic [2, 10, 20].

Rezultate și discuții.

Numeroase cercetări și observații clinice relevă că patologia pulmonară la copii născuți prematur, în perioada neonatală și de sugar, se caracterizează prin particularitățile formelor nosologice. Înțelegerea și descifrarea unor mecanisme patogenetice, care contribuie la menținerea hipoxiei este extrem de relevantă [16].

În studiu au fost incluși copiii cu DBP - 41 copii (50,6%: 95%CI 39,3-61,9) și lotul copiilor născuți prematur, care nu au realizat DBP - 40 copii (49,4%: 95%CI 38,1-60,7).

Anemia în sarcină, fiind un factor cu riscuri pentru sănătatea nou-născutului a fost evaluată în cadrul acestui studiu al factorilor perinatali de risc. Astfel, anemia în timpul sarcinii a fost constatată în lotul copiilor cu DBP la 15 copii (36,6%: 95%CI 22,1-53,1) și la 18 copii fără DBP (45%: 95%CI 29,3-61,5), diferențele fiind ne semnificative ($\chi^2 = 0,6$, $p > 0,05$). Anemia în sarcină ca un factor de risc pentru hipoxia intrauterină de 0,8 ori poate fi întâlnită mai frecvent la copiii care vor dezvolta ulterior DBP (RR - 0,8: 95%CI 0,5- 1,3).

Pulsoximetria este utilizată în mod curent pentru documentarea hipoxemiei, iar odată documentată hipoxemia este necesară administrarea oxigenului pentru asigurarea unei respirații eficiente a copilului cu insuficiență respiratorie. Pulsoximetria este considerată un indicator informativ al eficienței respirației. Astfel, au urmat analize statistice ale valorilor saturației cu O_2 determinate prin pulsoximetrie la copiii prematuri cu DBP, care era redusă până la concentrații medii de $94,5 \pm 0,4\%$ cu valori *minimum* de 89%, *median* - 95%, *maximum* - 98%, *mode* - 95%, comparativ cu saturația O_2 a copiilor prematuri fără DBP, care este semnificativ mai crescută ($F_{stat} = 66,7$, $T_{stat} = 8,17$, $p < 0,0001$) și atinge valori medii de $97,85 \pm 0,14\%$, ce se încadrează în limitele normativelor saturației cu O_2 (valori *minimum* de 95%, *median* - 98%, *maximum* - 99%, *mode* - 98%).

Tirajul intercostal, subcostal/costal semnifică un efort respirator crescut și este mai frecvent depistat la copiii de vârstă mică din cauza complianței toracice crescute. Scăderea intensității tirajului la un copil la care s-au instalat semne clinice de epuizare atrage atenția asupra insuficienței respiratorii. Copilul cu manifestări de luptă respiratorie este manifestată prin tiraj al toracelui. În cadrul studiului a fost evaluat tirajul intercostal și cel substernal/costal, care caracterizează afectarea sistemului respirator inferior, cum ar fi în DBP [3, 18].

Tirajul toracic la copiii din studiu a fost cercetat în timpul somnului, fără efort și a fost vizibil doar la copiii cu forme mai manifeste ale DBP. Copiii cu displazie bronhopulmonară au prezentat tiraj în 25 cazuri (61%: 95%CI 44,5-75,8). Cercetat la forma tirajului a fost constatată cel intercostal în 29 cazuri (70,7%: 95%CI 54,5-83,9) și în 21 cazuri (51,2%: 95%CI 35,1-67,1) a fost constatată tiraj costal (fig.1).

Scopul oxigenoterapiei este asigurarea unei oxigenări adecvate utilizând cel mai mic flux posibil. Nivelul optim al oxigenării sanguine nu este precis definit cu oxigenoterapia. Este importantă obținerea unui echilibru între aportul și consumul tisular de oxigen cu evitarea hipoxiei. Aportul celular depinde de capacitatea de transport a oxigenului, de perfuzia tisulară, dar și alți factori implicați în aceste procese.

Hipoxia, inclusiv cea specifică displaziei bronhopulmonare, este unul din factorii ce poate amplifica semnificativ producerea de SRO/SRN și declanșarea SO/SN. Astfel, cercetarea markerilor SO/SN și ai SAO este o modalitate de evaluare a echilibrului redox în organismul copiilor prematuri cu și fără DBP pentru evaluarea intensității proceselor SO/SN, a eficienței mecanismelor de protecție antioxidantă și stabilirea rolului potențialelor dezechilibre în patogenia maladiei și a complicațiilor ei [1, 13].

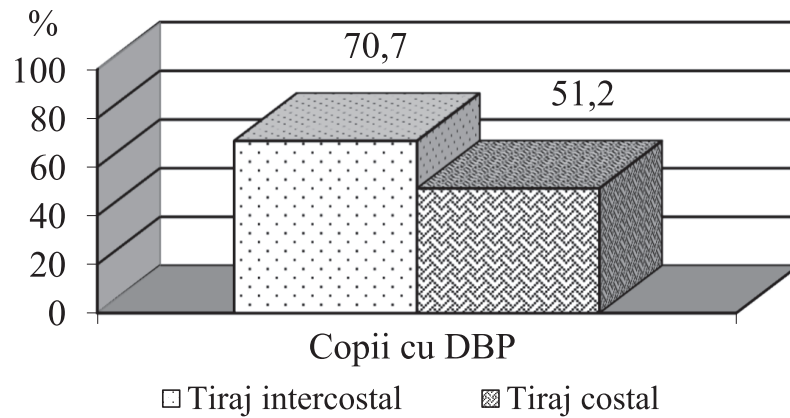


Figura 1. Tirajul intercostal și tirajul costal la copiii prematuri cu displazie bronhopulmonară

Tabelul 1.

Valorile markerilor hipoxiei la copiii cu displazie bronhopulmonară

Marker	Lot martor (n=40)		Lot cu DBP (n=41)		Veridicitatea diferențelor dintre loturi
SpO ₂ (%)	95,63±2,59	100%	94,54±2,41	98%	p=0,031
AIM (μM/L)	279,65±46,5	100%	485,18±57,9	174%	p<0,001

Notă: Variabilele sunt prezentate drept Mean ± SD; SpO₂ – saturația hemoglobinei cu oxigen (%); AIM – activitatea lactat dehidrogenazei

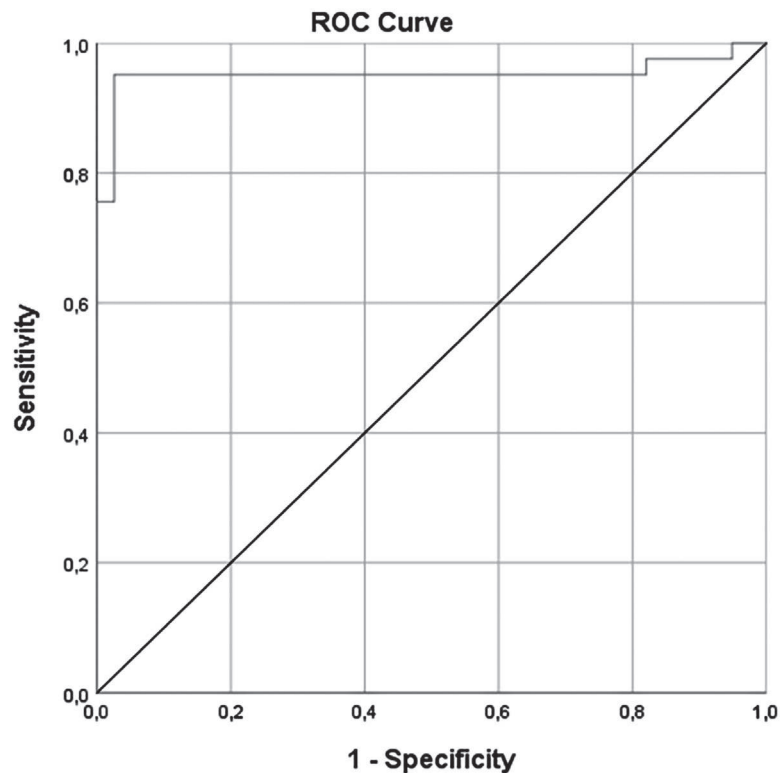


Figura 2. Curba ROC a modificărilor antioxidante în funcție de concentrația AIM

Tabelul 2.

Valorile ariei de sub curbă AUC (Area Under the Curve) pentru valorile AIM, μM/L

AUC -Area Under the Curve	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,952	0,030	0,000	0,892	1,000

Albumina umană, sintetizată în ficat, este o proteină care menține presiunea coloidalosmotică, transportă o varietate de compuși, cum ar fi bilirubina, acidul glicolic, Ca^{2+} și Mg^{2+} , precum și medicamente [1, 13]. Albumina este cea mai abundentă proteină multifuncțională a sângelui, care are 585 de aminoacizi (66,5 kDa) și are o perioadă de înjumătățire de 19 până la 20 de zile [12]. În secvența N-Asp-Ala-His-Lys de la capătul N-terminal, primii trei aminoacizi au capacitatea și specificitatea de a lega metale, precum nikel, cupru și cobalt. Ischemia, hipoxia, acidoza și atacul radicalilor liberi afectează zona N-terminală a albuminei [1, 25].

Analiza rezultatelor obținute relevă o saturație a hemoglobinei cu oxigen inferioară la copii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu copii sănătoși (cu 2%, $p=0,031$), diferențele fiind statistic veridice. Amploarea diminuării nu este majoră, dar datele ce relevă tendințele oxidative celulare atestă o carență a oxigenului comparativ cu necesitățile celulei (tabelul 1).

Condițiile de hipoxie, ischemie, acidoză, precum și exacerbarea producerii radicalilor liberi determină degradarea regiunii N-terminale a albuminei serice cu formarea albuminei ischemic modificate. În studiul nostru a fost înregistrat un nivel statistic semnificativ mai mare al AIM serice la copii cu DBP (cu 74%, $p<0,001$) comparativ cu valorile identificate la copiii care nu au realizat maladia (tabelul 1).

Astfel, modificările descrise denotă prezența hipoxiei la copii cu displazie bronhopulmonară însoțită de modificări metabolice specifice și deteriorarea hipoxică a albuminelor – proteine sangvine responsabile de transportul a numeroși compuși endogeni și exogeni, precum și de menținerea presiunii oncoteice.

În vederea aprecierii utilității aprecierea valorilor AIM ca test diagnostic la copiii cu DBP a fost preconizată analiza matricei de confuzie. Astfel, curba ROC (*Receiver Operating Characteristics*) prezintă o curbă bidimensională în metoda de evaluare a unui test diagnostic sau la compararea a două metode diferite de diagnostic, ambele aplicate fiecărui pacient [2].

AIM la copiii cu DBP (41 copii) este egală cu $465,2 \pm 9,04 \mu\text{M/L}$ cu valori *minimum* $221,9 \mu\text{M/L}$, *median* – $483,9 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $506,9 \mu\text{M/L}$, *mode* – $434,6 \mu\text{M/L}$, comparativ cu concentrația AIM la copiii fără DBP (40 copii), care are o diferență semnificativă între loturi și egală cu $279,7 \pm 7,4 \mu\text{M/L}$ (valori *minimum* de $193,1 \mu\text{M/L}$, *median* – $274,4 \mu\text{M/L}$, *maximum* – $452,6 \mu\text{M/L}$, *mode* – $222,6 \mu\text{M/L}$), $F_{\text{stat}} = 15,5$, $p<0,00001$ (tabelul 1).

Aria inclusă sub curba ROC pentru AUC este egală cu 0,95: 95%CI 0,89-1, ($p=0,000$) (figura 2, tabelul 2).

Creșterea numărului de copii născuți prematur este de o importanță semnificativă în practica medicală. Bolile pulmonare dețin o poziție predominantă în structura morbidității la nou-născuți și determină, în mare măsură, ratele mortalității infantile [8, 19].

În patogeneza SDR, un rol major revine factorilor care provoacă disfuncția secundară a sistemului surfactantului. Hipoxia postnatală au un rol deosebit în morbiditatea respiratorie cronică a copiilor, prin urmare, copilul dezvoltă hipoxie, hipercapnie și acidoză [3]. În patogeneza SDR, un rol major revine factorilor care provoacă disfuncția secundară a sistemului surfactantului. Hipoxia postnatală au un rol deosebit în morbiditatea respiratorie cronică a copiilor, prin urmare, copilul dezvoltă hipoxie, hipercapnie și acidoză [3].

Concluzii

1. Rezultatele cercetării markerilor patobiochimici denotă prezența hipoxiei, ischemiei la copii cu displazie bronhopulmonară însoțită de modificări metabolice specifice și deteriorarea hipoxică a albuminelor ischemic modificate responsabile de transportul compușilor endogeni și exogeni.

2. La copiii cu displazie bronhopulmonară leziunile hipoxice tisulare pot fi evaluate prin valorile albuminei ischemic modificate crescute semnificativ, iar detectarea lor în afecțiuni cornice respiratoria este considerat un test diagnostic util.

Articolul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie

1. Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al. In: *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882>
2. Băicuș C. Medicinabatăpedovezi. Cum înțelegem studiile. În: *Editura Medicală*, 2007, p.55
3. Bancalari, E.; Jain, D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology* 2019, 115, 384–391
4. Bonorino, N.F., Lunardelli, A., Oliveira, J.R. Use of ischemia modified albumin for the diagnosis of myocardial infarction. In: *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2015, vol. 51, nr. 6, pp. 383-388. DOI: 10.5935/1676-2444.20150060
5. Briasoulis, A., Androulakis, E., Christophides, T., Tousoulis, D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. In: *Heart Failure Reviews*. 2016, vol. 21, nr. 2, pp. 169-176.
6. Chawla, R., Goyal, N., Calton, R., Goyal, S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary

- syndrome. In: *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2006, vol. 21, nr. 1, pp. 77-82. DOI:10.1007/BF02913070
7. Chawla, R., Loomba, R., Guru, D., Loomba, V. Ischemia modified albumin (IMA)-a marker of glycaemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus. In: *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016, vol. 10, nr. 3, pp. BC13-BC16. DOI: 10.7860/JCDR/2016/15282.7432
 8. Dreghiciu D.M. GHID: Diagnosticul și managementul insuficienței respiratorii la nou-născuți sugar Insuficiența respiratorie acută la sugar. Evaluare și tratament imediat. Coordonator elaborare/actualizare ghiduri: Institutu Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu – Rusescu”. Partener Fundația CRED. ISBN: 978-606-9048-44-3
 9. El-Bahr S.M. *Biochemistry of Free Radicals and Oxidative Stress*. Science International. 2013; 1: p. 111-117
 10. Everitt BS. *Dicționarul Cambridge de Statistică*. In: *CUP*. 2002. ISBN 0-521-81099-X
 11. Gibson, P.G. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate / P.G. Gibson, R.L. Henry, P. Thomas // *Eur. Respir. J*. 2000. - № 16. - P. 1008-1015
 12. Guven S., Kart C., Guven E.S.G., Cetin E.C., Menteş A. Is the measurement of serum ischemia-modified albumin the best test to diagnose ovarian torsion? *GynecolObstet Invest*. 2015; 79(4): p. 269-275
 13. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radical in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press, Oxford University Press; 2000. p.160–5
 14. <https://ghidulcomparatorului.ro/cel-mai-bun-pulsoxiometru>
 15. Jubran, A. Pulseoximetry. In: *Crit Care*. 2015, vol. 19(1), pp. 272. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0984-8>
 16. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences / R.H. Clark [et al.] // *J. Pediatr*. – 2001. – Vol. 139. - P. 478-486
 17. Nelson DL, Lehninger: *Principles of Biochemistry*. New York: W. H. Freeman and company. 2004. (4th edn). 1119 pp (plus 17 pp glossary), ISBN 0-7167-4339-6
 18. Nuthakki, Sushma, Kaashif Ahmad, Gloria Johnson, and Milenka Cuevas Guaman. 2023. “Bronchopulmonary Dysplasia: Ongoing Challenges from Definitions to Clinical Care” *Journal of Clinical Medicine* 12, no. 11: 3864. <https://doi.org/10.3390/jcm12113864>
 19. Özcan B, Kavurt AS, Aydemir Ö, Gençtürk Z, Baş AY, Demirel N. SNAPPE-II and risk of neonatal morbidities in very low birth weight preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2017;59(2):105-112. doi: 10.24953/turk-jped.2017.02.001. PMID: 29276862
 20. Powers, David MW. Evaluation: From Precision, Recall and F-Score to ROC, Informedness, Markedness & Correlation. *Journal of Machine Learning Technologies*. 2011. 2(1): 37–63
 21. Role of endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension/L.P. Khoo [et al.]//*Circulation*. - 2008. – Vol. 111. – P. 2126–2133
 22. Spinei L., Ștefăneț S., Moraru C. Notiuni de baza de epidemiologie și metode de cercetare: Ghidul participantului. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”. Școala Management în Sănătate Publică. - Ch.: Bons Offices, 2006. – 224 p.
 23. Tagadiuc O., Gudumac V., Certificat de inovație nr. 4760 din 25.09.2009, brevet de invenție nr. 6476 din 05.12.2010
 24. Wall SB, Oh JY, Diers AR, Landar A. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. *Front Physiol*. 2012; 3: 369: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23049513>
 25. Yildirim A., Yildirim S., Topaloglu N., Tekin M., Kucuk A., Erdem H., et al. Correlation of ischemia-modified albumin levels and histopathologic findings in experimental ovarian torsion. *Turk J Emerg Med*. 2016; 16(1): p. 8-11.

CZU: 611.314.018.1+616.314.8-003.93:602.9
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.12>

PROPERTIES OF THE STEM CELLS OF THE PRIMITIVES OF THIRD MOLARS

GODOVANETS Oksana, HALCHUK Katerina, SAUKA Elina

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Summary.

Regenerative medicine becomes an interesting field of research that solves the problem of the treatment of severe illnesses by replacing the affected structures with cell-based therapy or tissue engineering using autogenous stem cells. Due to these researches over the past decade, scientists were able to find new sources of stem cells in the adult body, improve treatment methods of various diseases, regenerate and replace tissues of many organs, and even correct some congenital defects. Systematization of theoretical knowledge and clinical research in the field of regenerative medicine is the basis for further selection of the proper stem cells sources and development of the best methods of regeneration and their successful application in practical medicine.

The dental germs of the third permanent molars were used as research objects. To obtain the materials, the germs of the third molars were taken from 20 patients aged from 12 to 25 years old during the surgical stage of orthodontic treatment. Dental manipulations were performed after the signing of the voluntary information consent on conducting clinical trials by patients. It was decided to create three observation groups, taking into account the stage of formation of the third molars germs and the age of patients. The first group consisted of patients with the third molars germs at the stage of unformed root; the second – patients with the third molars germs with formed root and unformed apex; the third one – patients with formed root and formed apex of the third molars germs. Methods of the research: radiological – to assess the stage of development of the third molar germs; histological – for the morphological characteristics of the third molar germs tissues; immunohistochemical – to characterize the degree of maturity of the third molar germs tissues.

The unformed root stage contains more reserve of poorly differentiated cells of mesenchymal origin. The light color of the preparation indicates on a low concentration of protein Vimentin in the early stages of development, which indicates on low cell differentiation. At the same time, histological examination of third molars germs of the third observation group showed the presence of highly differentiated cells such as fibroblasts and fibrocytes, as well as a significant content of vimentin protein, which confirms the maturity of these cells.

The obtained results allow us to identify the most suitable collection periods of the development for the third molars germs. It gives the opportunity to expand the scientific data on the properties of mesenchymal stem cells of odontogenic origin and to investigate further use of mesenchymal stem cells of odontogenic origin in practical medicine.

Introduction

Regenerative medicine is an interesting and developing branch of science nowadays, covering many areas of stem cells usage in diseases treatment of various origin [1].

Mesenchymal stem cells derived from the bone marrow and adipose tissue, are actively used in diseases treatment of cardiovascular, gastrointestinal, musculoskeletal, nervous systems, malignant blood tumors, diabetes mellitus, liver cirrhosis [2]. There are studies that showed successful results of using stem cells to regenerate and replace tissues of the skin, heart, kidneys, liver [3].

A full-fledged competitive source of these cells are odontogenic mesenchymal stem cells, which in their anti-apoptotic, anti-inflammatory, angiogenetic and high proliferative indicators are not worse than those of red bone marrow and adipose tissue stem cells. Furthermore, their availability of collection is much higher. The literature describes the use of

mesenchymal stem cells of odontogenic origin for the diseases treatment of mentioned above systems and dental illnesses [3-7], which determines the relevance of our research.

The aim of the research: to study the properties of mesenchymal stem cells of odontogenic origin for further use in practice..

Research methods: radiological – to assess the stage of development of the third molar germs; histological – for the morphological characteristics of the third molar germs tissues; immunohistochemical – to characterize the degree of maturity of the third molar germs tissues.

Materials and methods

The sources of mesenchymal stem cells of odontogenic origin were chosen to be the dental germs, namely of the third permanent molars, which were removed during dental manipulations in orthodontic patients. To obtain the materials, the

germs of the third molars were taken from 20 patients aged from 12 to 25 years old during the surgical stage of orthodontic treatment. Patients underwent a complex orthodontic treatment, including surgery on extraction of the germs of the third molars, on the basis of the Department of Pediatric Dentistry of the University in the period from 2020 to 2021.

Any dental manipulations, as well as the collection of biomaterial for research, were carried out after signing by parents or patients (14 years and older), voluntary information consent to conduct clinical trials in compliance with the basic provisions of GSR (1996), Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997), Helsinki Declaration of the World Medical Association on ethical principles of scientific medical research with human participation (1964-2013), orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009.

In the course of the study, it was decided to share patients in 3 groups, taking into account the stage of development of the third molar germs and the age of the patients. The first group consisted of patients with the third molar germs at the stage of unformed root; group II – patients with the third molar germs with formed root and unformed apex; group III – patients with formed root and formed apex. Age and gender characteristics of patients in the observation groups are given in table 1.

The stage of development of the third molar germs was determined on the basis of X-ray examination of the maxillofacial area using a digital panoramic dental X-ray machine. The degree of development of the root and the crown of the third molar germs was studied on panoramic images using the X-ray classification of the stages of tooth development according to Demirjian [41].

In most cases, the biomaterial was removed in a block, which allowed to save the macroarchitectonics. Macroscopic analysis was a description of the consistency, color, nature of the surface. Samples of 0.7-0.5 cm were cut out for microscopic examination.

The test material was immediately fixed in 10% neutral buffered formalin solution, 1 part 40% formaldehyde (100% formalin) was diluted with 9 parts water, adding disubstituted and monosubstituted sodium phosphate in the proportion that provides (pH=7.0). The obtained samples were washed in running water to prevent artifacts associated with incomplete removal of formalin. Then the pieces were dehydrated in alcohols of increasing concentration. According to the generally accepted method, paraffin blocks were made from tissue samples at a temperature of 64°C. As it's necessary for histological techniques, we used sections with a thickness of 5-7 µm, which were made on a sled microtome.

Histological examinations were performed on 1-2µm-thick sections with pre-treatment of slides with poly-L-lysine, which was used for stronger fixation of sections.

For review microscopy, dewaxed preparations were stained with hematoxylin and eosin.

The obtained results were investigated using an image analyzer using computer morphometric programs. The evaluation was performed using an image analyzer consisting of an Olympus BX51 microscope with a C-4040zoom digital camera and an Athlon XP 2.0 personal computer. For metric characteristics, UTHSCSA Image Tool ® for Windows ® version software was used in an interactive mode using a × 20, × 40 lens and a × 10 eyepiece. E.LEITZ WETZIAR micrometer object was used for calibration in image analysis.

Results and discussions

Our research included the evaluation of orthopantomographic images of orthodontic patients of the observation groups before the operation to remove the third molar germs. After the operation, the soft tissue of the third molar germs was subjected to histological examination and immunohistochemical analysis according to three criteria - the content of vimentin protein, Ki67 and CD-34.

Detailed analysis of panoramic images made it possible to clearly determine the stage of development

Table 1.

Age and gender characteristics of patients in the observation groups

Group	Age of patients (n)	Sex of patients		Total
		male (n)	female (n)	
I	12-15	3	3	6
II	16-19	5	4	9
III	20-25	3	2	5
Total	12- 25	11	9	20

n – the number of patients.

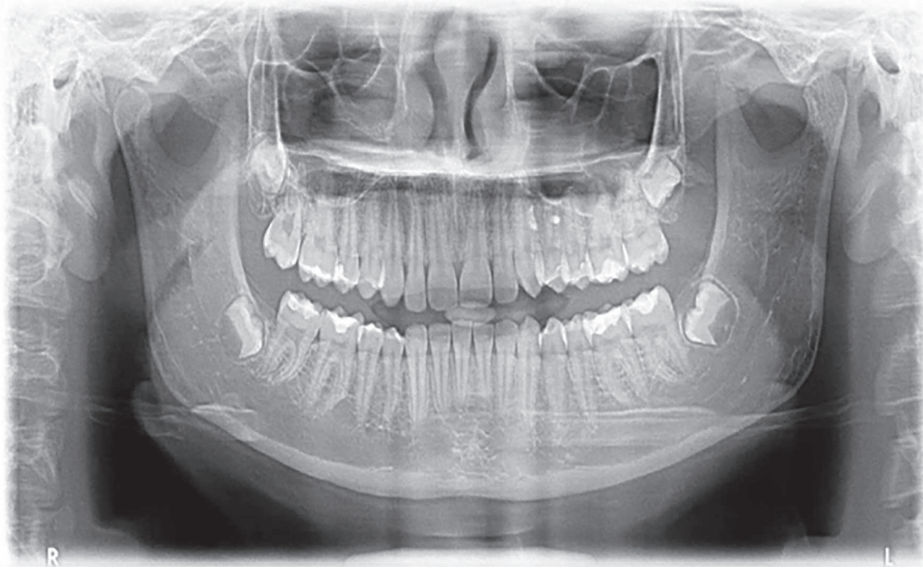


Figura 1. Orthopantomogram, orthodontic patient, X, 13 years old.

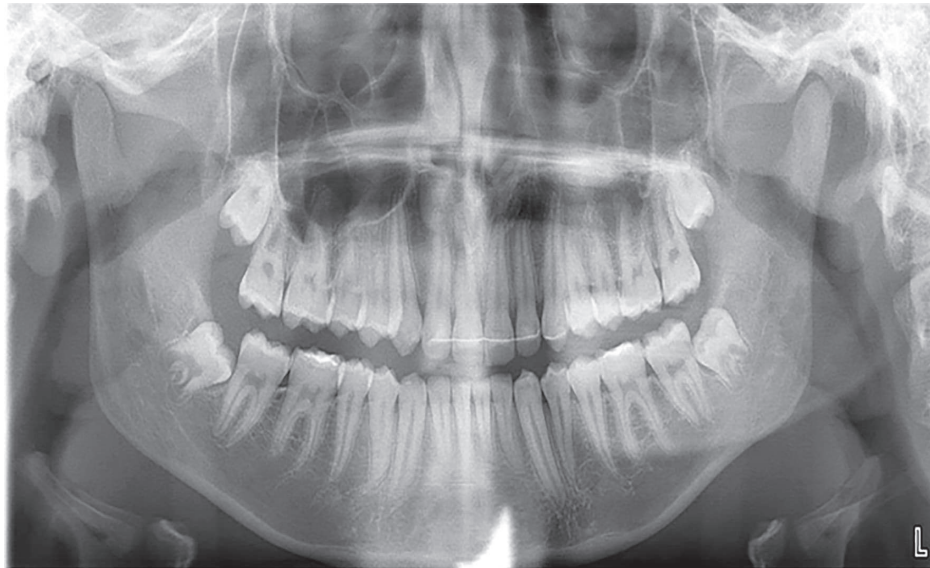


Figura 2. Orthopantomogram, orthodontic patient, Y, 18 years old.

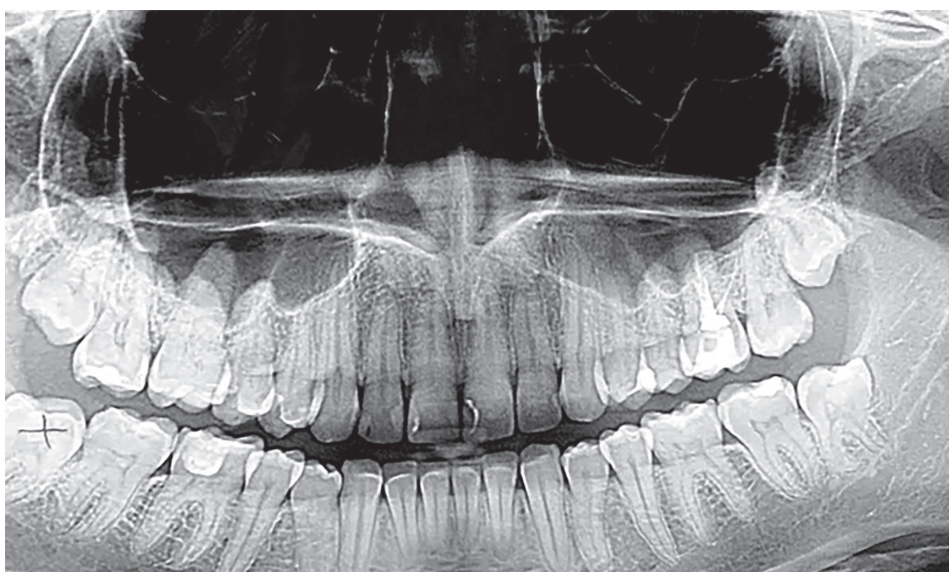


Figura 3. Orthopantomogram, orthodontic patient, Z, 23 years old.

of the rudiment of the third molar according to the Demirjian classification. The orthopantomographic images of patients of the first group revealed the third molar germs characterized by the formed crown part of the tooth up to the boundaries of the cement-enamel joint (Fig. 1).

The beiging of the growth and development of the root is seen by the formation of its pulp chamber the walls of which form a spear-shaped cavity. This radiological picture of the third molar germs corresponds to the stage of unformed root, which is indicated as stage "D" according to the Demirjian classification

While analysing the orthopantomographic images of orthodontic patients of the second group of observation, it was found that the third molar germs correspond to the stage of the formed root and unformed apex, as illustrated in Figure 2.

The root of third molar germs is already visible on the images of the second group of observation. The pulp chamber of the root of these third molar germs from the spear-shaped transformed in an isosceles triangle. However, the top of the root ends in the form of a funnel, which indicates the unformed apex of the tooth. The length of the root is equal to or slightly exceeds the height of the crown. Demirjian attributes this radiological description of the third molar germs to the stage "F" of his classification.

Panoramic images of the third group of patients in addition to the above-mentioned radiological changes, namely the formed crown of the tooth and the formed root, were characterized also by a fully formed apex of the root of the third molars. The apical end of the root is completely closed and the periodontal fissure has the same width along the entire apex of the tooth. This characteristic corresponds to the formed root and the formed apex of tooth development stages. X-ray classification according to Demirjian refers such radiological description of the third molar to the last "H" stage (Fig. 3).

There were interesting results of histological examination of the third molar germs at different stages of their development. Histological preparations of the pulp of the third molar germs of the first observation group were characterized by chaotic placed oxyphilic collagen fibers which indicates the presence of loose fibrous connective tissue in the field of view. Lymphoid cells ($6,8 \pm 0,12$)% and mesenchymal cells ($18,1 \pm 0,28$)% were visualized among stromal ones which were mainly localized along the course of the blood vessels. The fibroblasts ($1,5 \pm 0,02$)% had a rounded or spindle-shaped shape and at this stage of tooth development (unformed root stage) are less

specialized cells. Several disordered odontoblasts were located on the periphery of the pulp tissue. The phenomenon of neoangiogenesis in the form of hematogenous islets was verified in the central layer of the pulp. The specific volume of venous vessels is bigger ($4,1 \pm 0,13$)% than the specific volume of arterial vessels ($2,4 \pm 0,11$)%.

Subsequent histological examinations of the third molar germs' pulp of the second observation group (stage of formed root and unformed apex) show that in the stroma of loose fibrous connective tissue replacement of young fibroblasts by more specialized fibroblastic cells occur ($6,9 \pm 0,09$)% which form collagen bundles. The specific volume of polypotent lymphoid cells decreases to ($4,3 \pm 0,08$)% and mesenchymal cells to ($11,2 \pm 0,18$)% which indicates their differentiation in the extracellular matrix. Odontoblasts acquire a characteristic prismatic shape and form a peripheral layer of the tooth pulp. The microcirculation is enriched with new venous plexuses ($4,8 \pm 0,14$)% and arterial vessels ($2,7 \pm 0,12$)%. The total specific volume of the microcirculation increased to ($3,2 \pm 0,12$)%. At the same time, the ratio of venous to arterial vessels remained unchanged.

The pulp of third molars of the third group of observation is the most mature in terms of quantitative and qualitative composition according to the results of histological investigation. Collagen fibers were located more densely in the form of bundles of I, II, and III orders. Fibroblastic cells at this stage accounted for a specific volume of ($17,9 \pm 0,24$)% and structurally resemble mature fibroblasts, having an elongated shape and a relatively large number of thick processes, which indicates their high functional activity. There was a sharp decrease in the specific volume of lymphoid cells to ($2,2 \pm 0,03$)% and of mesenchymal cells to ($3,4 \pm 0,07$)% which indicates a qualitatively different regenerative potential. The peripheral layer of the pulp is supported by mature prismatic odontoblasts, the intermediate layer is formed by cell-free and cell-riched zones. The last one contained immature collagen fibers and spindle-shaped fibroblasts. In the central layer of the pulp there were blood vessels and islets of neoangiogenesis in addition to the above mentioned cells

Conclusions

1. A detailed histological evaluation of the three key stages of development of the third molars rudiments in accordance with their radiological picture is conducted. An increase in the total specific volume of the bloodstream from ($1,4 \pm 0,07$) to ($5,6 \pm 0,14$)%, ar-

terial vessels from $(2,4 \pm 0,11)$ to $(3,2 \pm 0,13)\%$, vessels of venous type from $(4,1 \pm 0,13)$ to $(6,4 \pm 0,15)\%$, fibroblasts from $(1,5 \pm 0,02)$ to $(17,9 \pm 0,24)\%$, decrease in the specific volume of lymphoid cells from $(6,8 \pm 0,12)$ to $(2,2 \pm 0,03)\%$ and mesenchymal cells from $(54,8 \pm 0,95)$ to $(3,4 \pm 0,07)\%$ with the transition of the third molars germs to a later stage of development.

2. The obtained results provide an opportunity to develop practical recommendations for the optimal time of surgery to remove the rudiments of third molars on orthodontic indications in order to combine the positive effect for the formation of the maxillofacial area and for the collection of biomaterial for further use in regenerative medicine.

CZU: [616.98:578.834.1]:616.15-006-053.2
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.13>

PARTICULARITĂȚILE INFECȚIEI SARS-COV-2 ASUPRA BOLILOR ONCO-HEMATOLOGICE LA COPII

GOLBAN Rodica¹, LISIȚA Natalia¹, DEDIU Luminița^{1,2}

¹Institutul Oncologic din Republica Moldova

²Universitatea de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary. The particularities of SARS-CoV-2 infection on onco-hematological diseases in children

Introduction: Cancer in children is a rare disease among the pediatric population, representing approximately 0.5% - 1% of the total number of cancers. In the Republic of Moldova, annually, approximately 90 children are diagnosed with malignant tumors. The survival rate of children with cancer has improved considerably over time, but it remains a significant cause of morbidity and mortality among children. In oncological pathology, viral and bacterial infections acquired in the community can lead to a delay in chemotherapy treatment, which increases the risk of disease recurrence and resistance, thus increasing mortality. Children with hematologic malignancies generally have a more favorable prognosis for COVID-19 infection than adults with the same pathologies, but their risks of hospitalization, and death are much higher compared to the general pediatric population.

The purpose of the study: Determination of the infection rate of children with hemoblastosis with SARS Cov 2 infection, evolution and survival rate.

Materials and methods: This is a retrospective study carried out in the Oncological Institute, hematology section for children, carried out during the SARS-CoV-2 pandemic March 2020-March 2022.

Results: Among all patients hospitalized and treated in the Oncological Institute, the children's hematology section (125 patients) - 33 (26.4%) patients suffered SARS COV 2 infection, of which 3 had endured COVID-2 times. The majority of patients - 26 patients (78.78%) had acute lymphoblastic leukemia, 1 (3.03%) Hodgkin's lymphoma and 2 (6.06%) with Burkitt's lymphomas, and non-Hodgkin's lymphoma. Among the clinical symptoms, most children presented with 11 patients (30.5%), and fever > 38-10 patients (27.7%), 12 children (33.3%) did not present any symptoms, only the positive COVID-19 test. Among children diagnosed with COVID-19 infection, 10 (27%) cases of COVID were registered in children before or simultaneously with the basic hematological diagnosis, 25% (9 patients) were in the period of intermediate maintenance and we had one case (2.7%) in reinduction therapy and refractory therapy respectively. Analyzing the paraclinical data, a slight prevalence of the absolute number of lymphocytes compared to that of neutrophils was observed in patients who presented radiological signs of viral pneumonia. According to the imaging data, we had 7 confirmed cases of bilateral viral pneumonia, Rx1, 1 case of severe bilateral viral pneumonia-Rx4, which resulted in death, and one case of bilateral viral pneumonia due to leukemoid infiltration which also led to death, the child being decompensated approximately 2 months before the diagnosis of COVID-19.

Conclusions: For most pediatric patients with hematologic malignancies, infection with COVID-19 does not result in severe progression. But this infection leads to the discontinuation of specific therapy, but the long-term consequences are not yet sufficiently studied.

Key words: SARS-COV-2 infection, onco-hematological diseases, hemoblastosis.

Резюме. Особенности инфекции SARS-CoV-2 при онко гематологических заболеваниях у детей.

Введение: Рак у детей является редким заболеванием среди педиатрической популяции и составляет примерно 0,5–1% от общего числа онкологических заболеваний. В Республике Молдова ежегодно около 90 детей диагностируют злокачественные опухоли. Выживаемость детей с раком со временем значительно улучшилась, но он остается важной причиной заболеваемости и смертности среди детей. При онкологической патологии вирусные и бактериальные инфекции, приобретенные в обществе, могут привести к задержке химиотерапевтического лечения, что повышает риск рецидива и резистентности заболевания, тем самым повышая смертность. Дети с гематологическими злокачественными новообразованиями обычно имеют более благоприятный прогноз на инфекцию COVID-19, чем взрослые с теми же патологиями, но их риски госпитализации и смерти намного выше по сравнению с общей педиатрической популяцией.

Цель исследования: Определение инфицированности детей гемобластомами SARS Cov 2, динамики и выживаемости.

Материалы и методы: Это ретроспективное исследование, проведенное в отделении детской гематологии Института онкологии в период пандемии SARS-CoV-2 с марта 2020 по март 2022 года.

Собственные результаты: Среди всех пациентов, госпитализированных и пролеченных в онкологическом институте детского гематологического отделения (125 пациентов) - 33 (26,4%) пациентов перенесли инфекцию

SARS COV 2, из них 3 перенесли COVID-19. 2 раза. У большинства больных - у 26 больных (78,78%) был острый лимфобластный лейкоз, у 1 (3,03%) – лимфома Ходжкина и у 2 (6,06%) – лимфомы Беркитта и неходжкинские лимфомы. Среди клинических симптомов у большинства детей было 11 пациентов (30,5%), а лихорадка > 38-10 пациентов (27,7%), у 12 детей (33,3%) не было никаких симптомов, только положительный тест на COVID-19. Среди детей с диагнозом инфекции COVID-19 10 (27%) случаев COVID зарегистрировано у детей до или одновременно с основным гематологическим диагнозом, 25% (9 пациентов) находились в периоде промежуточного поддерживающего лечения и у нас был один случай (2,7. %) при реиндукционной терапии и рефрактерной терапии соответственно. У больных с рентгенологическими признаками вирусной пневмонии наблюдалось незначительное преобладание абсолютного числа лимфоцитов над таковыми нейтрофилов. По данным визуализации у нас было 7 подтвержденных случаев двусторонней вирусной пневмонии Rx 1, 1 случай тяжелой двусторонней вирусной пневмонии Rx 4, приведшей к летальному исходу, и один случай двусторонней вирусной пневмонии вследствие лейкомоидной инфильтрации, которая также привела к смерти. у ребенка декомпенсация произошла примерно за 2 месяца до постановки диагноза COVID-19.

Выводы: У большинства педиатрических пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями заражение COVID-19 не приводит к тяжелому прогрессированию. Но эта инфекция приводит к отмене специфической терапии, а отдаленные последствия достаточно изучены.

Ключевые слова: инфекция SARS-COV-2, онкогематологические заболевания, гемобластозы.

Introducere.

Cancerul la copii este o maladie rară în rândul populației pediatrice, reprezentând aproximativ 0, 5%-1% din numărul total de cancere [7]. În R. Moldova aproximativ 90 copii sunt diagnosticați anual cu tumori maligne. Rata de supraviețuire a copiilor bolnavi de cancer s-a îmbunătățit considerabil în timp, însă rămâne o cauză semnificativă a morbidității și mortalității în rândul copiilor.

În patologia oncologică infecțiile constituie o problemă majoră atât în evoluția maladiei cât și în efectuarea tratamentului [1-5]. Atât infecțiile virale cât și cele bacteriene dobândite în comunitate, pot duce la întârzierea tratamentului chimioterapic, ceea ce reprezintă creșterea riscului de recidivă și rezistență a maladiei, astfel crescând mortalitatea [2, 6].

Începând cu sfârșitul lunii decembrie 2019, o data cu apariția și răspândirea fulminantă a virusului SARS-CoV-2 s-a dovedit a fi o perioadă plină de provocări pentru întreaga lume, dar în special pentru populația oncologică. Acești pacienți constituie o populație vulnerabilă ca rezultat atât a bolii primare și a imunosupresiei asociate chimioterapiei. Potrivit studiului de cohortă globală de copii și adolescenți cu cancer și boală severă COVID-19 a fost raportat în 1-6% din cazurile pediatrice [2, 4].

De asemenea, în perioada dată, s-au determinat probleme vizavi de întârzierea adresării la medic, stabilirea diagnosticului, lipsa unor medicamente necesare, infectarea acestor copii în perioada tratamentului chimioterapic. Pentru copiii sănătoși, riscul de a dezvolta simptome severe și complicații în urma infecției COVID-19 este mult mai scăzut în comparație cu pacienții imunocompromiși, în special cei ce suferă de hemoblastoze, cauza fiind tratamentul sever chimioterapic și afectarea [3, 6]

Copiii cu afecțiuni maligne hematologice au, în general, un prognostic mai favorabil pentru infecția cu COVID-19 decât adulții cu aceleași patologii, dar riscurile lor de spitalizare, spitalizare și deces sunt mult mai mari în comparație cu populația pediatrică generală. Conform Registrului Global al COVID-19 în Cancerul Copilăriei de către Spitalul de Cercetare pentru Copii St. Jude și Societatea Internațională de Oncologie Pediatrică (SIOP). COVID-19 au apărut infecții severe la aproximativ 20% dintre copiii cu cancer 65% dintre pacienții cu cancer pediatric au fost internați în spital și 17% au necesitat internare sau transfer la un nivel superior de îngrijire. De asemenea, a arătat că 4% dintre pacienți au murit din cauza COVID-19. Terapia cancerului a fost modificată la 56% dintre pacienți, iar la 45% dintre pacienți li sa întrerunit chimioterapia în timp ce infecția a fost tratată [5].

Scopul studiului: Determinarea ratei infectării copiilor cu hemoblastoze cu infecția SARS Cov 2, evoluția și rata de supraviețuire.

Materiale și metode.

Acesta este un studiu retrospectiv efectuat în Institutul Oncologic, secția hematologie pentru copii, realizat în perioada pandemiei SARS-CoV-2 martie 2020- martie 2022.

În studiu au fost incluși copii între 0 și 18 ani, care au fost tratați de o maladie hematologică malignă (leucemie acută, Limfomul Hodgkin, Limfomul non Hodgkin), cu pozitivitate confirmată pentru COVID-19 (antigen SARS-CoV2/COVID PCR), în perioada de tratament atât intensiv în staționar cât și la terapia de menținere la domiciliu.

Rezultate proprii.

În urma studiului efectuat, în perioada 03.2020-03.2022, dintre toți pacienții internați și tratați în In-

stitutul Oncologic, secția hematologie pentru copii (125 pacienți) – 33(26,4%) pacienți au suportat infecția SARS COV 2, dintre care 3 au suportat covid de 2 ori. Pacienții care au suportat covid au avut vîrstă între 1 și 16 ani, copii de la 1 la 3 ani constituind 27,27%(fig.1). Băieții predomină cu o pondere de 63,6% (21 băieți), 36,3% (11 fete).

Majoritatea pacienților - 26 pacienți (78,78%) au avut diagnosticul onco-hematologic de leucemie acută limfoblastică, 1 (3,03%) din ei erau diagnosticați cu limfom Hodgkin și câte 2(6,06%) cu limfoame Burkitt, și limfom non-Hodgkin (fig.2).

Majoritatea copiilor aveau forme ușoare sau asimptomatice de boală, doar 2 dintre ei au avut ne-

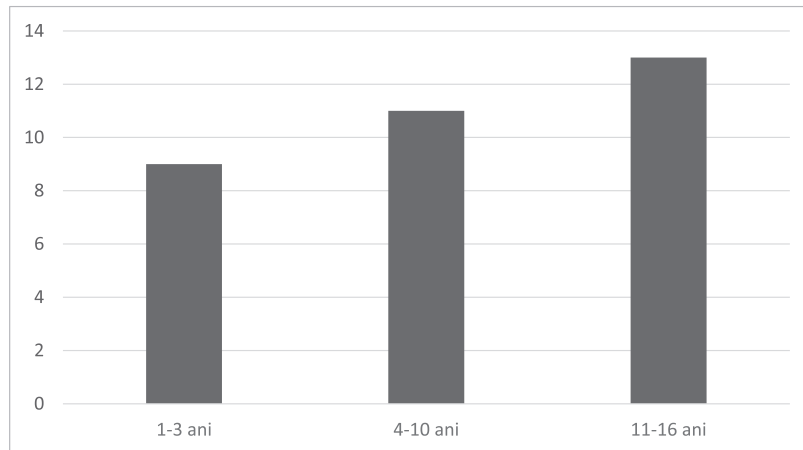


Figura 1. Vîrsta copiilor la momentul diagnosticării infecției SARS COV 2.

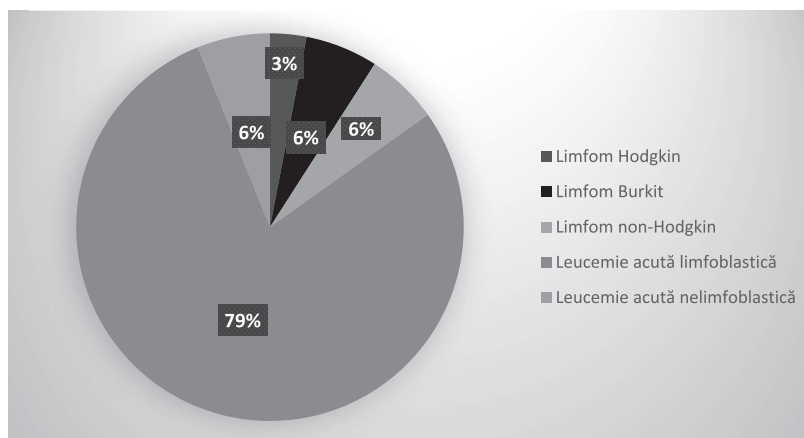


Figura 2. Diagnozele hematologice concomitente infecției SARS COV2

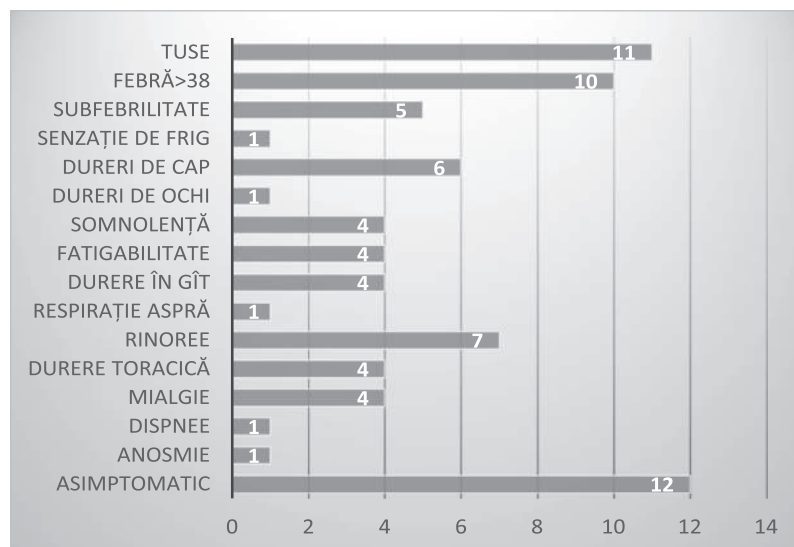


Figura 3. Simptomele pacienților diagnosticați cu infecția COVID 19

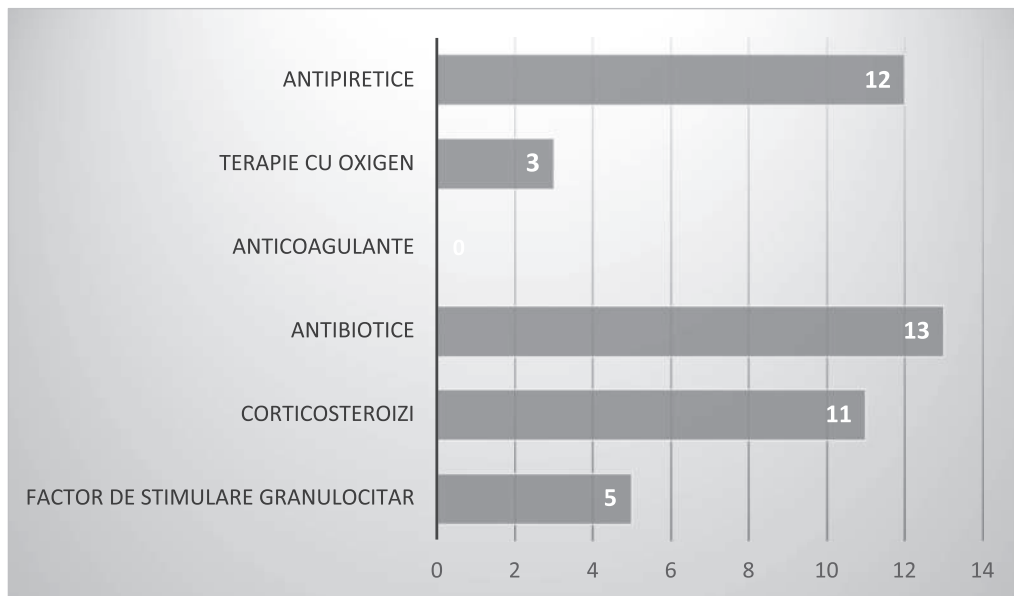


Figura 4. Tratamentul specific aplicat copiilor oncohematologici în perioada infecției cu COVID-19

voie de îngrijiri speciale în secția de terapie intensivă. Dintre simptomele clinice, cei mai mulți copii s-au prezentat cu 11 pacienți (30,5%), iar febră > 38-10 pacienți (27,7%), 12 copii (33,3%) nu au prezentat niciun simptom, doar testul COVID-19 pozitiv (fig. 3).

Dintre copii diagnosticați cu infecția COVID-19, 10 (27%) cazuri de COVID au fost înregistrate la copii înainte sau concomitent cu diagnosticul hematologic de bază, 25% (9 pacienți) au fost în perioada de întreținere intermediară și am avut un caz (2,7%) în terapie de reinducție și respectiv terapie refractară (tab. 1).

Tabelul 1.

Perioada de tratament hematologic în momentul diagnosticării COVID-19

Tratament	Abs.	%
Terapia de inducție	3	8,3%
Terapia de consolidare	4	11,1%
Întreținere intermediară	5	13,8%
Terapia de intensificare	9	25%
Terapie refractară	1	2,7%
Terapia de menținere	3	8,3%
Terapia de reinducere	1	2,7%

Analizând datele paraclinice, s-a observat o ușoară prevalență a numărului absolut de limfocite față de cel al neutrofilelor la pacienții care prezentau semne radiologice de pneumonie virală (tab. 2). Conform datelor imagistice am avut 7 cazuri confirmate de pneumonie virală bilaterală, Rx1, 1 caz de pneumonie virală bilaterală severă-Rx4, care s-a soldat cu deces, și un caz de pneumonie virală bilaterală datorată infiltrației leucemoide care a dus și la deces, copilul fiind decompensat cu aproximativ 2 luni înainte de diagnosticarea COVID-19.

Tabelul 2.

Datele de laborator și imagistic ale copiilor diagnosticați cu infecția COVID-19

Numărulabsolut de limfocite	Numărulabsolut de neutrofile	Rx
1121	1298	1
1224	2376	1
1764	1260	1
2176	1184	1
984	816	1
2778	3444	1
858	416	Pneumonie virală asociată cu infiltrare leucemoidă
452	432	1
350	100	4

Conform indexului de severitate a infecției COVID-19 avem 5 nivele de severitate [4]

- Asimptomatic - fara simptome- test covid pozitiv

- Usor - simptome de infectie respiratorie superioara, febra, oboseala, mialgi, tuse Pieptul curat la auscultare. Unele cazuri pot să nu aibă febră sau să aibă doar simptome digestive, cum ar fi greață, vărsături, dureri abdominale și diaree.

- Moderat - Semne de pneumonie, inclusive febră, tuse și crepitații. Fără muncă sporită de respirație. Unele cazuri pot să nu aibă semne și simptome clinice, dar CT thoracic arată leziuni pulmonare, care sunt subclinice.

- Sever – Detresă respiratorie – frecvența respiratorie ≥ 70 respirații pe minut pentru sugarii cu vârstă <1 an, ≥ 50 respirații pe minut pentru copiii > 1 an.

Saturație în oxygen mai mică de 92%. Deshidratare care necesită suport lichid intravenos.

- Critic - Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) sau insuficiență respiratorie care necesită suport ventilator. Semne de șoc, encefalopatie, leziuni miocardice sau insuficiență cardiacă, disfuncție de coagulare sau leziune renală acută. Nevoie de suport de UTI din alte motive.

Conform standartelor naționale și internaționale tratament specific cu antivirale este utilizat în cazurile cu index de severitate sever și critic. Nici unul din pacienții onco-hematologici nu a avut nevoie de tratament cu antivirale. Tratamentul specific aplicat copiilor oncohematologici în perioada infecției cu COVID-19 (fig. 4) a constat din antipiretice, terapie cu oxigen, antibiotice, corticosteroizi și factor de stimulare granulocitar. Având în vedere că pacienții onco-hematologici sunt susceptibili la asocierea infecțiilor, în caz de neutropenie sau neutropenie febrilă se asociază neaparat un antibiotic, 13 pacienți au fost în această perioadă și au avut nevoie de terapie antibacteriană, și 5 dintre ei pe fond de neutropenie febrilă prelungită, și infecția confirmată de COVID-19 au avut nevoie de factor de stimulare granulocitar. Nici un copil nu a avut nevoie de terapie cu anticoagulante.

Concluzii.

Pentru majoritatea pacienților pediatriei cu afecțiuni hematologice maligne, infecția cu COVID-19 nu are ca rezultat o progresie severă. Dar această infecție duce la întreruperea terapiei specifice, dar consecințele pe termen lung nu sunt încă suficient studiate.

Bibliografia.

1. Bhayana S, Kalra M, Sachdeva A. Covid-19 in pediatric hematology-oncology and stem cell transplant patients –The spectrum of illness, complications and comparison of first two waves. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2022 Sep;7(3):96–102. doi: 10.1016/j.phoj.2022.05.003. Epub 2022 May 11. PMID: PMC9090776.
2. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12): e28745. doi:10.1002/pbc.28745
3. Lu X, Zhange L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1663-1665.
4. Millen, G.C., Arnold, R., Cazier, JB. et al. Severity of COVID-19 in children with cancer: Report from the United Kingdom Paediatric Coronavirus Cancer Monitoring Project. *Br J Cancer* 124, 754–759
5. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, et al. The COVID-19 Pandemic: A Rapid Global Response for Children With Cancer From SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St Jude Global. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67: e28409.
6. Taub JW, Ge Y, Xavier AC. COVID-19 and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jul;67(7): e28400. doi: 10.1002/pbc.28400. Epub 2020 May 13. PMID: 32400927; PMCID: PMC7235492.
7. World Health Organization. (2021). CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>

CAZURI CLINICE

CZU: 616.832-006.482

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.14>**MEDULOBLASTOM EXTRADURAL SPINAL
(Caz clinic)**

¹LITOVCECO Anatolii, dr.hab.,
²BAJUREA Ala, conf. univ., dr. șt. med.,
¹SULA Maxim,

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, șef secție Neurochirurgie,
²Catedra Neurochirurgie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”,

Rezumat.

Autorii prezintă un caz clinic de meduloblastom extradural Th10-12 la un copil de 8 ani cu următoarele date clinice: s-m algicpronuntat în membrele inferioare, paraplegie inferioara. Dereglari sfincteriene tip retenție. Investigația prin CT și RMN toracalcâți și a histologiei au avut importanță esențială în stabilirea tratamentului multimodal.

Cuvinte cheie: meduloblastom, paraplegie, histologie, tractografie.

Abstract. Spinal extradural meduloblastoma (clinical case).

The authors present a clinical case of Th10-12 extradural medulloblastoma in 8-year-old child with the following clinical data: severe pain in the lower extremities, lower paraplegia. Sphincter disorders, characterized by retention.

The CT and chest MRI investigation and the histology had an essential importance in establishing multimodal treatment.

Key words: medulloblastoma, paraplegia, histology, tractography.

Резюме. Экстрадуральное спинальная медуллобластома (клинический случай).

Авторы представляют клинический случай экстрадуральной спинальной медуллобластомы 8-летнего ребенка с клиникой параплегии нижних конечностей с болевым синдромом. Исследование с помощью КТ и МРТ спинного мозга и гистологии имело большое значение при установлении мультимодального лечения.

Ключевые слова: медуллобластома, гистология, трактография, параплегия.

Introducere

Tumorile spinale în raport cu cele intracraniene constituie 1:6. În tumorile primare spinale predomină tumorile extramedulare, dintre care cele subdurale se întîlnesc de 2,5 ori mai des decît cele extradurale. Frecvență tumorilor intramedulare constituie 10-18% din toate tumorile spinale și 4% din toate tumorile ale SNC. Ponderea principală (pînă la 95%) a neoplasmelor este prezentată de tumorile gliale. Dintre tumorile intramedulare primare la copii se întîlnește ependimomul (58%), astrocitomul (42%). Tumorile intarmedulare secundare la copii se întîlnesc preferențial la copii de vîrstă fragedă și preșcolară : neuroblastoame-59%, sarcoame -36%, foarte rar nefroblastoame, TNEP (tumorile neuroectodermale primitive).

Caz clinic.

Prezentăm un caz de meduloblastom, Pacient M, 8ani – Anamneza – Prezintă slăbiciune musculară în

membrele inferioare aproximativ o lună înainte de internare. Suportă o trauma prin cădere de la propria înălțime care aprofundează slăbiciunea în picioare și după care se instalează dereglările sfincteriene. Se adresează la spitalul raional. Transferat la IM și C.

Acuze – dureri în regiunea lombară superioară cu iradiere în membrele inferioare, imposibilitatea de a mișca membrele inferioare cu amortire, și imposibilitatea de a se urina. În statutul Neurologic observăm hipotonie marcată în membrele inferioare. Anestezie conductorie de la Th11. Paraplegie inferioara. ROT D=S exagerate. Suspectînd un traumatism copilul este investigat prin Computer tomografie toracolombară nativă (fig. 1): se vizualizează un process expansiv la nivelul Th10-Th11-Th12 cu amplasare neclara intra și extradurală cu comprimare și stenoza reseveră a canalului spinal.

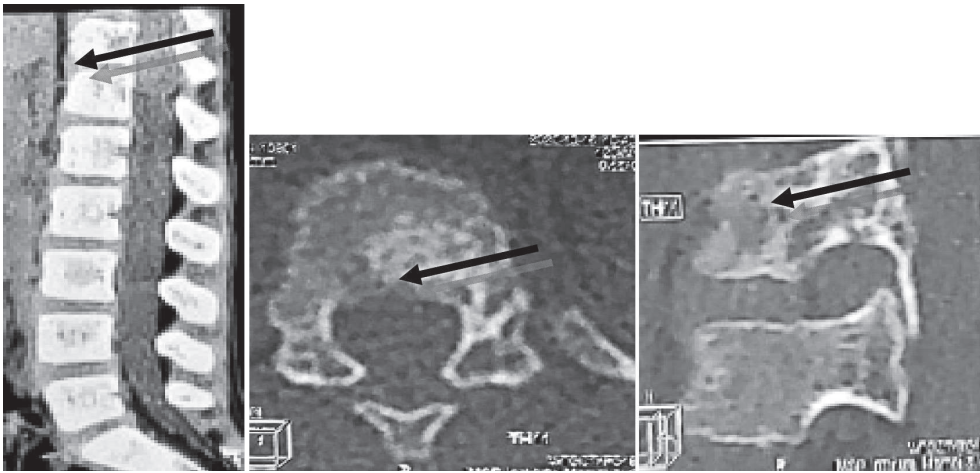


Figura 1. CT –toracolombar.

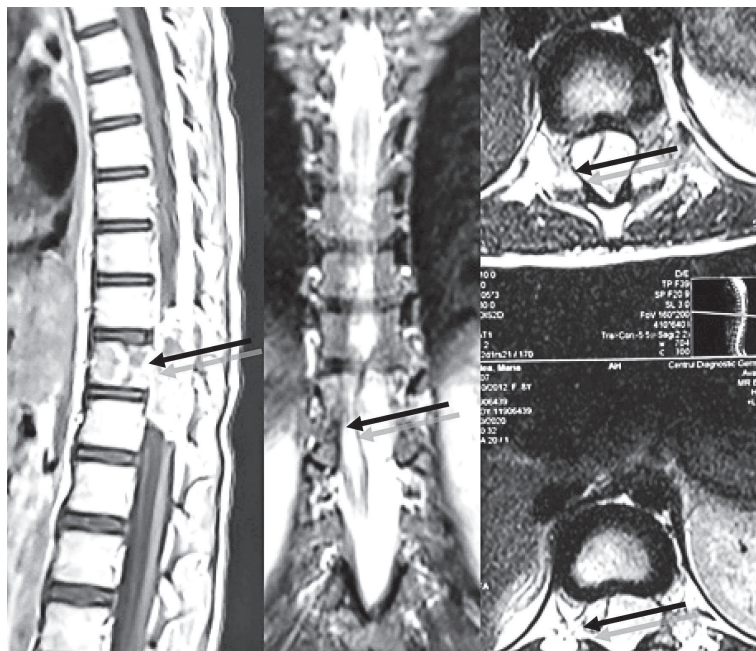


Figura 2. – RMN toracal +contrast

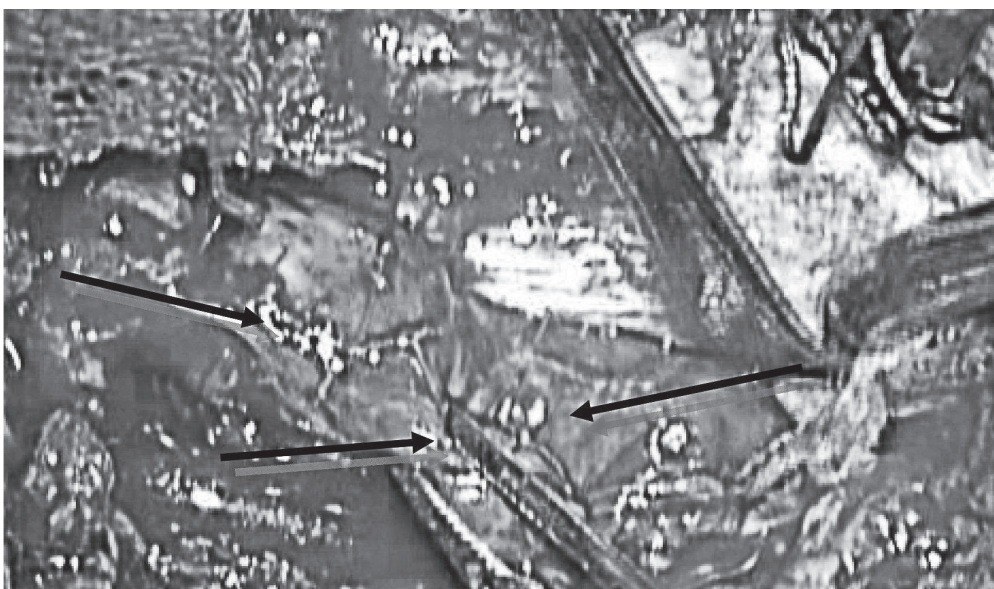


Figura 3. Delimitare tumorii de dura mater.

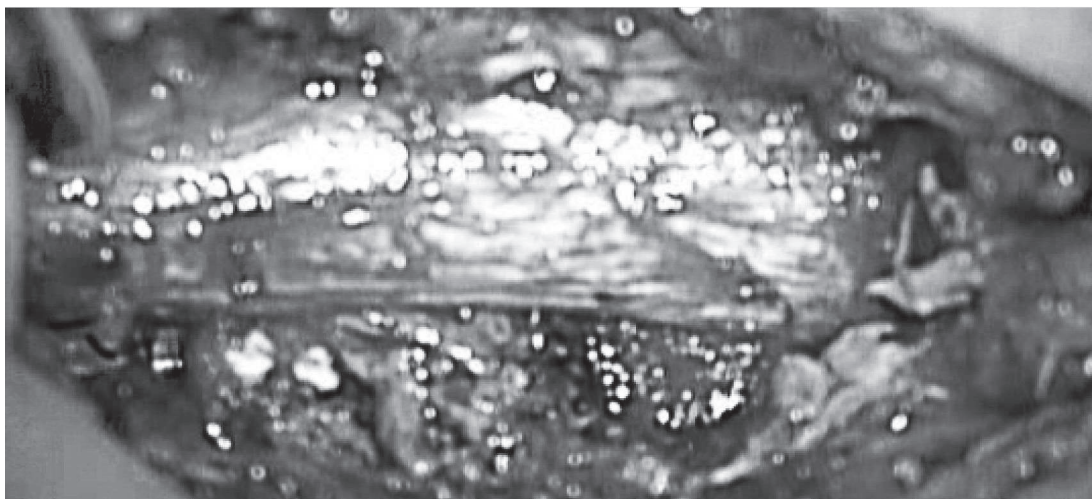


Figura 4. Măduva de comprimată și tumora ablatiată total.

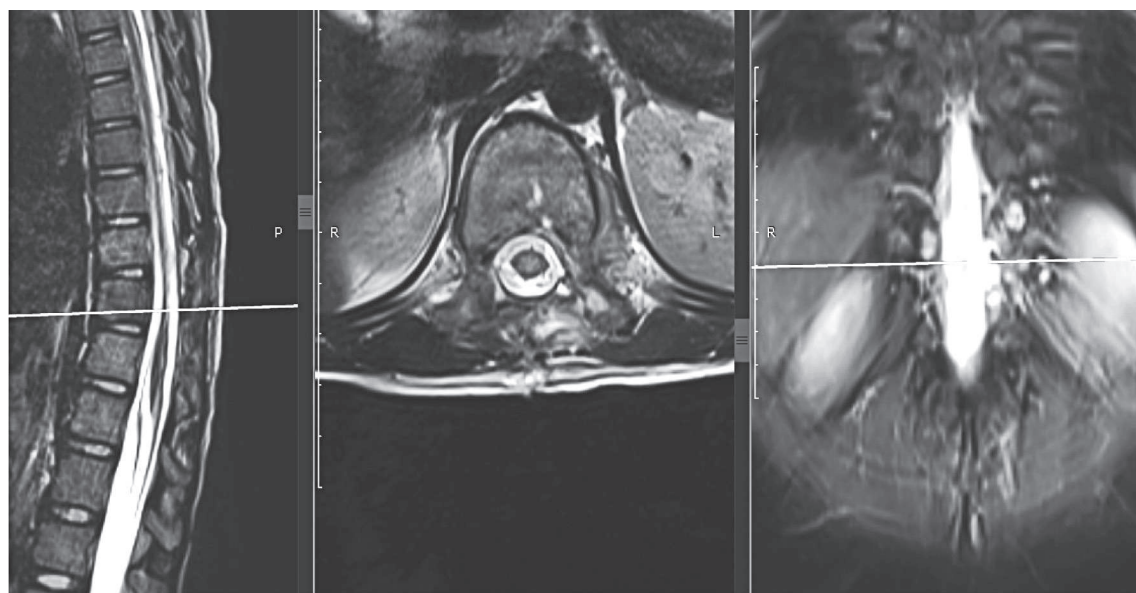


Figura 5.

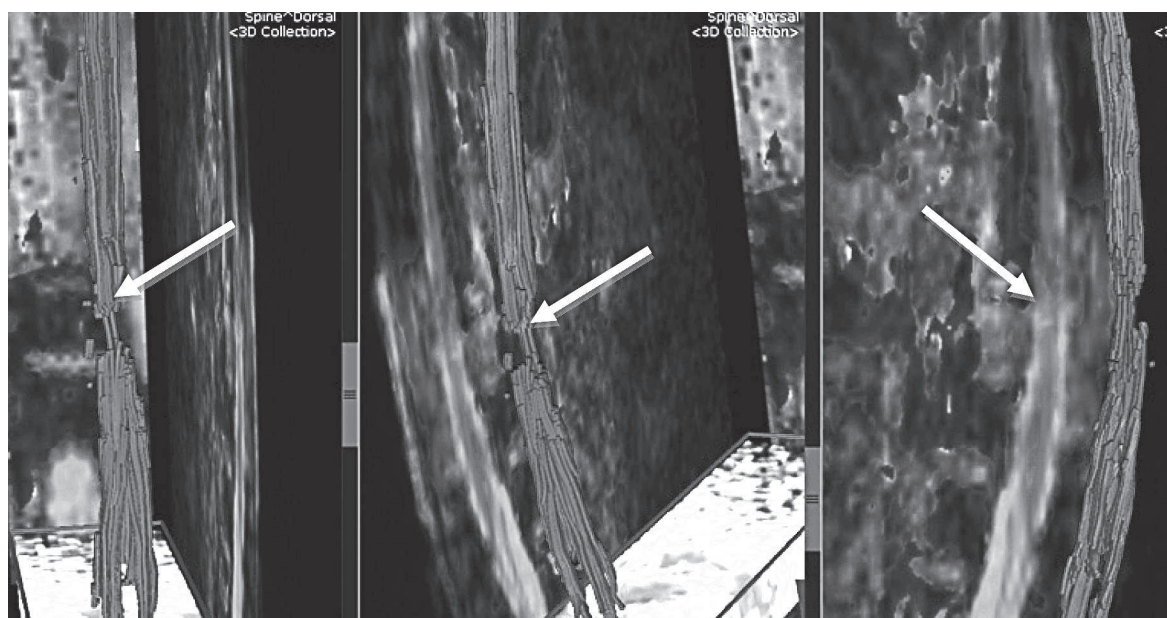


Figura 6.

Pentru aprecierea diagnosticului și tacticii de tratament se investighează și prin IRM cerebral +contrast (fig. 2). Tumora cu contrastare bună are un efect de masă sever ce comprimă medulla aproape în totalitate. Se observă efecte distructive și la nivelul corpului vertebral adiacent Th11.

Diagnostic: Proces expansiv spinal intracanalicular extradural Th10-Th12 cu compresie severă a medulei la acest nivel. Paraplegie inferioară. Dereglări sfinceriene tip retentie.

Pacientul este supus intervenției chirurgicale –Ablația tumorală prin laminectomie Th10-Th11-Th12. Intraoperator (fig. 3) se depistează tumora brun-suriaderentă la dura mater, consistența relativă moale, puternic vascularizată, aderă la radiculul drept la nivel Th-11.

Ablația totală a tumorii (fig. 4) cu delimitarea și decompresia sacului dural și a rădăcinilor nervoase adiacente.

Investigația prin RMN toracal (fig. 5) cu tractografie postoperator –aspect imagistic satisfăcător, fără fragmente restante de tumoră, canalul spinal restabilit, medulla decomprimată.

Tractografia (fig. 6) intrerupere anatomică incompletă Th11

La examinarea ahistologică s-a stabilit tumora malignă –meduloblastom, confirmat și la analiza histochimică.

Postoperator cu ușoară regresie a deficitului neurologic. Se transferă la IMSP Institutul Oncologic în secția Oncopediatrie urmînd tratament adjuvant.

Concluzie.

Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor medulare la copii permite îmbunătățirea pronosticului și calității vieții acestor pacienți.

Articol realizat în cadrul proiectului „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”

Bibliografie.

1. Alan R. Cohen, Pediatric Neurosurgery, 2015 p.537-562
2. Weber DC, Wang Y, Miller R, et al. Long-term outcome of patients with spinal myxopapillaryependymoma: treatment results from the MD Anderson Cancer Center and institutions from the Rare Cancer Network. NeuroOncol 2015; 17:588.
3. Mark S. Greenberg, Handbook of Neurosurgery, 2020
4. Șerban D., Exergian F., Ciurea A. Dificultăți de diagnostic și de tratament în tumorile intramedulare. București, Practica Medicală, Vol. III, Nr. 1, 2013.
5. Dickman C.A., Fehlings M.G., Gokaslan Z.L. Spinal cord and spinal tumors. New York, 2005.

CZU: 616.155.392.8-036.11-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.15>

LEUCEMIA MIELOMONOBLASTICĂ ACUTĂ LA COPII, PARTICULARITĂȚILE INFILTRĂRII EXTRAMEDULARE ÎN BAZA UNUI CAZ CLINIC

GOLBAN Rodica¹,
LISIȚA Natalia¹,
DEDIU Luminița^{1,2},
CRANGACI Marin^{1,2}

¹Institutul Oncologic din Republica Moldova

²Universitatea de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary. Acute myelomonoblastic leukemia in children, the particularities of extramedullary infiltration based on a clinical case

Introduction: Childhood acute myeloid leukemia (AML) represents approximately 5% of childhood malignancies and 15% to 25% of pediatric acute leukemia. The extramedullary manifestation of infiltrating clonal blast populations in a variety of organs and tissues in acute myeloid leukemia (AML) is defined as a distinct entity in the 2016 WHO classification of myeloid neoplasms, myeloid sarcoma. The rate of complete remission after induction chemotherapy was lower in patients with extramedullary infiltration, overall survival and event-free survival were not different between patients with and without extramedullary infiltration.

Purpose of the study: Presentation of a clinical case of ALM type M4 with the presence of an extramedullary infiltrate in the tissue of the central nervous system in children.

Materials and methods: The clinical, paraclinical, imaging data of the patient were studied in parallel with the specialized literature on similar cases.

Results: Boy, 5 years old, goes to the doctor with accusations of bilateral palpebral edema, bilateral temporal region edema and bilateral exophthalmos, more pronounced on the left. In the general analysis of the blood: - Hemoglobin - 89 g/l, Leukocytes - $7.2 \times 10^9/l$; unsegmented neutrophil - 1%; segmented - 18%; lymphocytes - 44%; monocytes - 20%; blast cells - 16%; Platelets - $70 \times 10^9/l$; VSH - 44 mm/h. During the physical examination: the peripheral lymph nodes are palpable. No signs of central nervous system damage. It is supposed the diagnosis: Acute myeloid leukemia, sarcoma, or neuroblastoma. A medullary puncture: moderately cellular marrow was determined, with blast cells 15.2%. Morphologically, it is more similar to acute myelo-monoblastic leukemia FAB-M4. Computerized Tomography-multiple, hyperdense pathological foci, with localization with in and bilateral extraorbital, associated with exophthalmos. The formation from the sphenoid sinus extends to the nasopharynx, through the pterygopalatine fossa, with narrowing of the lumen and mass effect on the palatine tonsils. Immunophenotyping: CD45-/+ SS low 8% population, CD36+ 6% CD64+ monoblasts 8%, Promonocytes /monocytes - (CD64+/CD14+) 25%. He underwent treatment according to the AML BFM 2004 program with numerous complications, and cranial radiotherapy. At the moment, the child is in morphological remission.

Conclusions. The differential diagnosis of hyperdense intracranial masses may include neuroblastoma, meningioma, lymphoma, metastases, or sarcomas. Correct and early diagnosis and initiation of specific treatment are essential to increase the survival rate in cases of acute leukemia in children.

Key words: extramedullary infiltration, acute myelomonoblastic leukemia.

Резюме. Острый миеломонобластный лейкоз у детей, особенности экстрамедуллярной инфильтрации на примере клинического случая.

Введение: На детский острый миелолейкоз (ОМЛ) приходится примерно 5% детских злокачественных новообразований и от 15% до 25% детского острого лейкоза. Экстрамедуллярное проявление инфильтрирующих популяций клональных бластов в различные органы и ткани при остром миелолейкозе (ОМЛ) определяется как отдельный объект в классификации ВОЗ 2016 года миелоидных новообразований, миелоидной саркомы. Частота достижения полной ремиссии после индукционной химиотерапии была ниже у пациентов с экстрамедуллярной инфильтрацией. Общая выживаемость и бессобытийная выживаемость не различались между пациентами с экстрамедуллярной инфильтрацией и без нее.

Цель исследования: Изложение клинического случая ОМЛ типа М4 с наличием экстрамедуллярного инфильтрата в ткани ЦНС у ребенка.

Материалы и методы. Клинические, параклинические, визуализирующие данные пациента изучались параллельно со специализированной литературой по аналогичным случаям.

Собственные результаты: Мальчик, 5 лет, обратился к врачу с жалобами на двусторонний отек век, двусторонний отек височной области и двусторонний экзофтальм, более выраженный слева. В общем анализе крови: - Гемоглобин - 89 г/л, Лейкоциты - $7,2 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофил несегментированный - 1%; сегментированные - 18%; лимфоциты - 44%; моноциты - 20%; бластные клетки - 16%; Тромбоциты - $70 \times 10^9/\text{л}$; ВШ - 44 мм/ч. При физикальном осмотре: пальпируются периферические лимфатические узлы. Признаков поражения ЦНС нет. Предполагается диагноз острого миелолейкоза. саркома илейробластома, саркома илейробластома. Выполнена медулярная пункция, где определялся костный мозг умеренно клеточный, бластных клеток 15,2%, Морфологически он больше похож на острый миеломонобластный лейкоз ФАБ-М4. Компьютерную томографию - наличие множественных гиперденсивных патологических очагов, внутри и двусторонний экстраорбитальный, связанный с экзофтальмом. Аналогично образование из клиновидной пазухи распространяется на носоглотку, через крыло-небную ямку, с сужением просвета и массовым воздействием на небные миндалины. Иммунофенотипирование: CD45-/+ SS низкий 8% населения, CD36+ 6% CD64+ монобласты 8%, Промоноциты / моноциты - (CD64+/CD14+) 25%. Проходил лечение по программе ОМЛ БФМ 2004, краниальное лучевое терапия. На данный момент у ребенка наблюдается морфологическая ремиссия.

Выводы. Дифференциальный диагноз гиперплотных внутричерепных образований может включать нейроblastому, менингиому, лимфому, метастазы или саркомы. Правильная и ранняя диагностика и начало специфического лечения имеют важное значение для повышения выживаемости при остром лейкозе у детей.

Ключевые слова: экстрамедулярная инфильтрация, острый миеломонобластный лейкоз.

Introducere.

Leucemia mieloidă acută la copii (AML) reprezintă aproximativ 5% din afecțiunile maligne la copii și 15% până la 25% din leucemia acută pediatrică. Ratele de vindecare raportate variază de la 60% la 70% în țările dezvoltate și boala cauzează mai mult de jumătate din decesele leucemice la copii [1]. Unul dintre potențialii factori de prognostic la acești copii este infiltrarea extramedulară, o mai puțin cunoscută sub denumirea de sarcommieloid, tumoră mieloidă extramedulară și sarcom granulocitar. Toți acești termeni definesc o acumulare de blasti de origine mieloidă, care formează o masă tumorală cu ștergerea arhitecturii țesutului nativ la nivelul orice situs anatomic extramedular [1]. Manifestarea extramedulară a populației lor blastice clonale infiltrate într-o varietate de organe și țesuturi în leucemi amieloidă acută (AML) este definită ca o entitate distinct în clasificarea OMS din 2016 a neoplasmelor mioide, sarcom mieloid [2]. Se poate dezvolta de novo izolat sau ca parte a prezentării inițiale AML la fel poate fi întâlnită la copii cu recidivă. Locurile comune ale infiltrării extra medulare sunt osul și periostul, orbita, ganglionii limfatici, pielea și țesuturile moi, testicule, tract gastrointestinal și peritoneu. Conform datelor literaturii rata de remisiune completă după chimioterapia de inducție a fost mai mică la pacienții cu infiltrație extramedulară. Cu toate acestea, supraviețuirea globală și supraviețuirea fără evenimente nu au fost diferite între pacienții cu și fără infiltrație extramedulară.

Scopul studiului.

Prezentarea unui caz clinic de LAM tip M4 cu prezența unui infiltrat extramedular în țesutul sistemului nervos central la copii.

Materiale și metode.

Au fost studiate datele clinice, paraclinice, imagistice ale pacientului în paralel cu literatură de specialitate privind cazurile similare.

Rezultate proprii.

Băiat, 5 ani se adresează la medic cu acuze de edem palpebral bilateral, edem al regiunilor temporale bilateral și exoftalm bilateral, mai pronunțat de stânga (fig.2). În analiza generală a sîngelui la adresare se depistează: - Hemoglobina - 89 g/l, Leucocite - $7.2 \times 10^9/\text{l}$; Neutrofile nesegmentate - 1%; segmentate - 18%; limfocite - 44%; monocite - 20%; celule blastice - 16%; Trombocite - $70 \times 10^9/\text{l}$; VSH - 44 mm/h. Este transferat către o instituție terțiară de oncologie pediatrică, pentru investigații și tratament.

La examenul fizic: ganglionii limfatici periferici se palpează: bilateral laterocervical - 0.5 cm-2 cm; axilari pe stînga pînă la 2 cm; submandibular median - 2,5 cm în diametru. Ficatul se palpează 2,5 cm sub rebordul costal drept, splina nu se palpează. Fără semne de afectare a sistemului nervos central. Se presupune diagnosticul de Leucemie acută mieloidă, sarcom sau neuroblastom.

În tabelul de mai jos avem datele de laborator a pacientului la momentul internării (tab.1).

Tabelul 1.

Datele de laborator la internare

	Datele pacientului	Valoarea de referință
Leucocite	$12,8 \times 10^9/\text{l}$	$4-9 \times 10^9/\text{l}$
Mielocite	3%	0%
Segmentate	16%	47-72%
Eozinofile	1%	0-1%
Limfocite	40%	19-737%

Monocite	23%	3-11%
Celule blastice	15%	0-5%
VSH	56 mm/h	2-15 mm/h
Hemoglobina	76 g/l	120-140 g/l
Eritrocite	2,1 x 10¹²/l	3,7-4,7 10 ¹² /l
Trombocite	53 x10⁹/l	150-450 x10 ⁹ /l
Acid homovanilic	6,37 mg/g	1,4-6,5 mg/g
Acidul vanilmandelic	3,7 mg/g	1-11 mg/g
NSE	8,39 ng/ml	0-17 ng/ml
Creatinina	57,7 μmol/l	52,2-119,3 μmol/l
Acid uric	295 μmol/l	89,2-475,8 μmol/l
Feritina	221 ng/ml	7-84 ng/ml
Hemoglobina A	95,3%	
Hemoglobina A2	2,6%	
Hemoglobina F	2,1%	
ALT	11,4 U/L	<45 U/L
Fosfataza alcalină	385,4 U/l	82-331 U/l
LDH	646 U/l	135-225 U/l

A fost efectuată puncție medulară unde se determină maduvă moderat celulară, cu celule blastice 15,2 %, monocite 26%, megacariocite nu se determină, numărul de trombocite este redus. După morfologie mai mult se aseamănă cu leucemie acută mielomonoblastică FAB-M4.

Având în vedere edem palpebral bilateral, edem al regiunilor temporale bilateral și exoftalm bilateral, mai pronunțat de stânga se efectuează Tomografia Computerizată (fig.1) (nu s-a putut efectua IRM) unde se determină prezența focarelor patologice multiple, hiperdense, cu localizare intra și extraorbitală bilaterală, asociate cu exoftalmie. În mod similar, formarea din sinusul sfenoidal se extinde până la nazofaringe, prin fosa pterigopalatină, cu îngustarea lumenului și efect de masă asupra amigdalelor palatine. Focare de țesut patologic hiperdens, pe partea inferioară stângă a osului parietal. Reacții periostale agresive. Otită medie și mastoidita bilaterală.

Imunofenotipare: CD45-/+ SS low 8% populație, CD36+ 6%CD64+ monoblasts 8%, Promonocite/monocyte – (CD64+/CD14+) 25%.

A efectuat tratament conform programului AML BFM 2004, I bloc de inducere a remisiunii, AdxE (Ci-

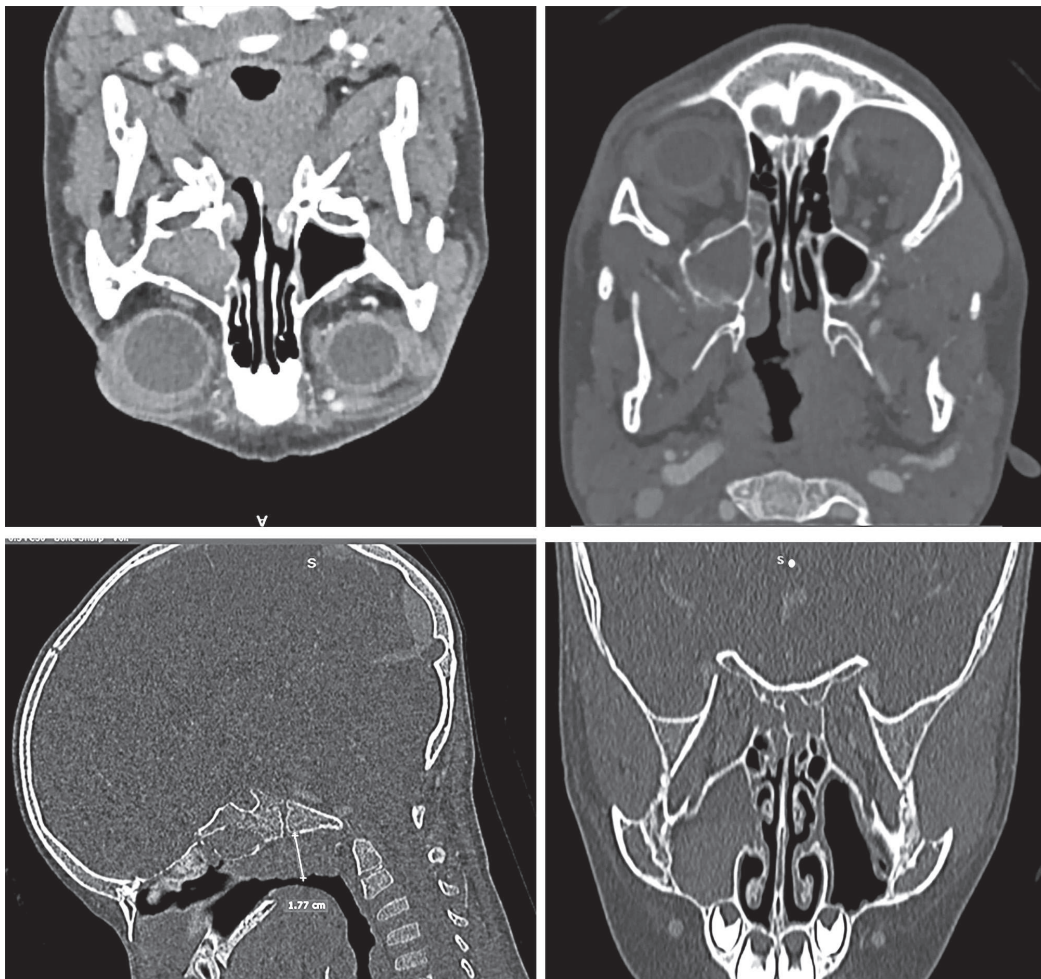


Figura 1. Imagini CT ale pacientului la momentul internării.

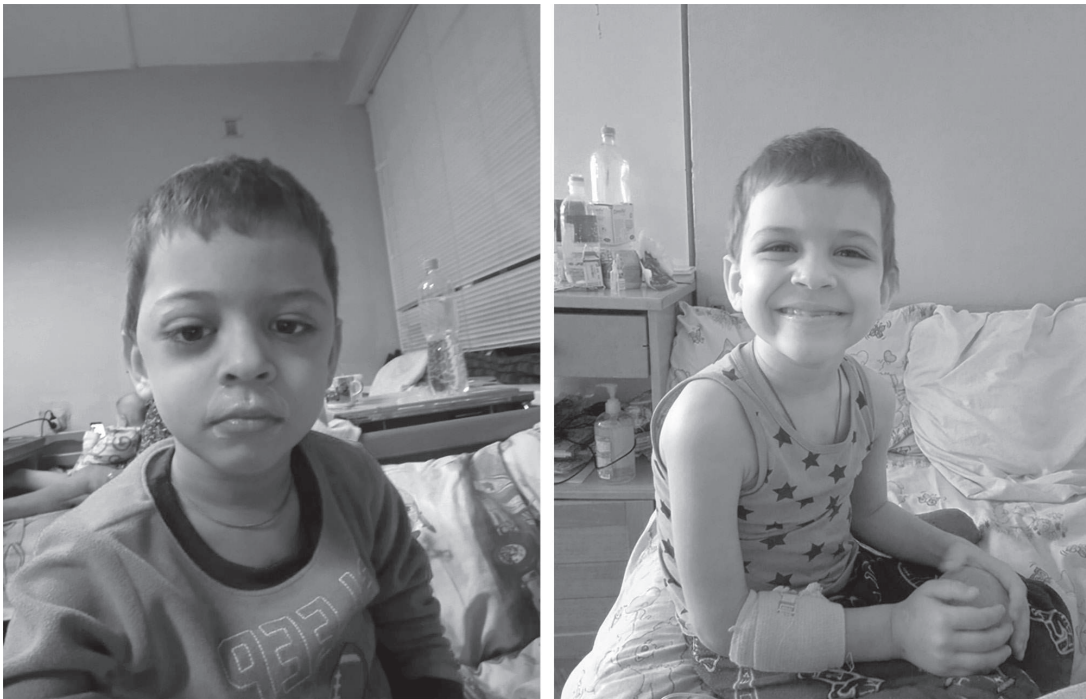


Figura 2. Pacientul la internare (prima imagine), pacientul în timpul tratamentului (imaginea a 2-a)

tarabin Caelix, Etoposid, Puncții lombare cu administrarea intratecală a tripluterapiei: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon. A suportat cu neutropenie febrila, pancitopenie, pneumonie polisegmentară bilaterală. Sepsis. Se repeat medulograma în vederea stabilirii evoluției maladiei: Celuleblastice 0%. Maduva osoasă este bogată celulară, polimorfă. Megacariocite și trombocite sunt în limitele normei.

Următoarele blocuri de inducere a remisiunii conform programului AML BFM 2004, haM (Citarabin, Mitoxantron, Intratecal: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon), AI - (Citarabin, Idarubicin), Intratecal: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon), haM (Citarabin, Mitoxantron, Intratecal: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon), HAE (Citarabina, Etopozid PL: Intratecal: Metotrexat, Cytarabin, Prednisolon). a suportat cu neutropenie febrilă, trombocitopenie, pneumonie lob inferior pe dreapta, pneumonie bilaterală.

După curele de chimioterapie s-a efectuat cure de radioterapie craniană la acceleratorul linear doza sumară 18 Gy, fracționată în 12 ședințe.

La moment la copil se constată mărirea morfologică.

Concluzii.

Diagnosticul diferențial al masei intracraniene hiperdense poate include neuroblastomul, meningiomul, limfomul, metastazele sarcomatoase. Diagnosticul corect și timpuriu și inițierea tratamentului

specific sunt esențiale pentru a crește rata de supraviețuire în cazurile de leucemie acută la copii.

Bibliografie.

1. Kim EH, Im SA, Lee JW, Kim S, Cho B. Extramedullary Infiltration in Pediatric Acute Myeloid Leukemia on Surveillance Magnetic Resonance Imaging and its Relationship With Established Risk Factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Apr 1;44(3):e713-e718. doi: 10.1097/MPH.0000000000002353. PMID: 35319510; PMCID: PMC8946590.
2. Eckardt, JN., Stölzel, F., Kunadt, D. et al. Molecular profiling and clinical implications of patients with acute myeloid leukemia and extramedullary manifestations. *J Hematol Oncol* 15, 60 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01267-7>
3. Hu, G., Lu, A., Jia, Y., Zuo, Y., Wu, J., & Zhang, L. Prognostic Impact of Extramedullary Infiltration in Pediatric Low-risk Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Single-center Study Over 10 Years. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2020, 20 (11), e813–e820. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.06.009>
4. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32(1) :57-66. doi: 10.1097/MOP.0000000000000855. PMID: 31815781.
5. Kobayashi, R., Tawa, A., Hanada, R., Horibe, K., Tsuchida, M., & Tsukimoto, I. (2007). Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 48, 393–398. <https://doi.org/10.1002/pbc.20824>

VARIA

CZU: 616.126.422-089.819

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.16>

ABORDĂRI MODERNE DE TRATAMENT A INSUFICIENȚEI MITRALE DE ETIOLOGIE DEGENERATIVĂ

Vitalie V. MOSCALU – cercetător științific, medic cardiocirurg,
IMSP Institutul de Cardiologie

Rezumat.

Aparatul valvular mitral (VM) este un mecanism complex, bine coordonat, care poate fi perturbat de numeroase afecțiuni congenitale și dobândite. Tipul lezional și varianta anatomică al valvulopatiei determină posibilitățile tehnice de corecție. „Corecția funcțională” este cheia succesului în promovarea operațiilor plastice reconstructive în leziunile atrio-ventriculare. În acest articol facem o sinteză a literaturii de specialitate cu referire la abordările moderne de tratament a insuficienței mitrale de etiologie degenerativă. În baza datelor de literatură putem recomanda operațiile plastice reconstructive la valve de etiologie degenerativă, posttraumatice, ischemice, postendocarditice ca tehnici efective și durabile în timp, fiind o alternativă superioară protezării.

Cuvinte cheie: valvulopatii, chirurgie reparatorie, protezare, operații plastice reconstructive

Summary. Modern approaches to the treatment of mitral valve insufficiency of degenerative etiology.

The mitral valve (MV) is a complex, well-coordinated mechanism that can be disrupted by numerous congenital and acquired conditions. The type of lesion and the anatomical variant of valve disease determine the technical possibilities of correction. «Functional correction» is the key to success in promoting reconstructive repair surgery in atrioventricular lesions. In this article we make a synthesis of the specialized literature with reference to the modern approaches to the treatment of mitral insufficiency of degenerative etiology. Based on literature data, we can recommend reconstructive plasty surgeries for valves of degenerative, post-traumatic, ischemic, post-endocarditis etiology as effective and sustainable techniques over time, being a superior alternative to replacement with prosthetics.

Key words: valve disease, valve repair surgery, valve replacement, reconstructive valve surgery.

Резюме. Современные подходы к лечению недостаточности митрального клапана дегенеративной этиологии

Митральный клапан (МК) представляет собой сложный, хорошо скоординированный механизм, который может быть нарушен многочисленными врожденными и приобретенными заболеваниями. Тип поражения и анатомический вариант порока клапана определяют технические возможности коррекции. «Функциональная коррекция» является ключом к успеху в продвижении восстановительной хирургии при атриовентрикулярных поражениях. В данной статье мы делаем обобщение специализированной литературы с учетом современных подходов к лечению митральной недостаточности дегенеративной этиологии. Опираясь на литературные данные, мы можем рекомендовать операции реконструктивной пластики клапанов дегенеративной, посттравматической, ишемической, постэндокардитной этиологии как эффективный и устойчивые во времени методики, являющиеся лучшей альтернативой протезированию.

Ключевые слова: пороки клапанов, пластика клапана, протезирование клапанов, реконструктивная хирургия клапанов.

Introducere în chirurgia reparatorie în RVM

În literatura de specialitate au fost publicate rezultatele studiilor de lungă durată, efectuate pe termen de până la douăzeci de ani postoperator după reconstrucțiile valvelor atrioventriculare [1]. Cu toate acestea, conform datelor oficiale, frecvența operațiilor reconstructive în majoritatea centrelor chirurgicale cardiace mondiale nu depășește 10-20% din toate

intervențiile pe cord [2]. Motivul principal al frecvenței scăzute a chirurgiei plastice este lipsa experienței în efectuarea unor astfel de intervenții [3].

Există anumite dificultăți în efectuarea intervențiilor plastice pe valva mitrală: lipsa consensului și recomandărilor generale acceptate cu privire la indicațiile, timpul de operație, metodele de implementare, exactitatea tehnică și dificultățile în evaluarea fi-

abilității intervențiilor reperative. Originea afecțiunii valvulare poate fi foarte diversă și de multe ori nu poate fi determinată cauza exactă a defectului, ceea ce reduce cu siguranță eficacitatea tratamentului, inclusiv gestionarea pacientului postoperator [4].

Carpentier A. a formulat conceptul de bază în chirurgia reconstructivă a valvelor atrioventriculare în 1983 și a numit-o „abordare funcțională” pentru efectuarea operațiilor de reconstrucție la valvele atrioventriculare [5].

La cel puțin 70% dintre pacienții valvulopați care ar fi candidați pentru chirurgia reparatorie a VM, dar care totuși sunt supuși protezării, există oportunități pentru îmbunătățirea rezultatelor tratamentului chirurgical [6].

Prolapsul valvei mitrale (PVM) este un sindrom determinat de prolapsul uneia sau ambelor valve în cavitatea atriului stâng în timpul contracției ventriculului stâng, asociat în majoritatea cazurilor cu regurgitare mitrală. În prezent, din punct de vedere morfologic, cea mai utilizată clinic clasificare a PVM este *clasificarea modificată Carpentier* (originală - 1983), care include: PVM tip I, cu o mobilitate normală a valvei – motivul regurgitării fiind dilatarea inelului sau perforația clapetei; tipul II – prolapsul sistolic al valvei cu fenomenul „valvei flotante”, asociată cu prelungirea sau ruperea corzilor sau mușchilor papilari; PVM tip III A – limitarea mișcării cuspei asociată cu îngroșarea și scurtarea cuspelor valvei datorită fuziunii acestora; PVM tip III B – limitare severă a mișcării sistolice a foii valvulare, unde mecanismul de restricție a mișcării este determinat de hipertrofia excentrică a ventriculului stâng asociată cu re poziționarea mușchilor papilari. RVM este determinată de: volumul de regurgitare, diametrul găurii de regurgitare, zona de captare a supapelor și raport volumetric atriului stâng / ventriculul stâng .

Chirurgia reparatorie a valvei mitrale (rMV) este considerată actualmente ca fiind cel mai „optim” tratament pentru insuficiența mitrală severă, în special în cazul insuficienței de origine degenerativă. Dintre majoritatea manevrelor chirurgicale mitrale descrise inițial de Carpentier, unele au rămas utilizate și astăzi, iar majoritatea acestora au fost simplificate. Conceptul de „non-rezecție” aparent pare a fi atractiv, însă nu poate fi într-un totu acceptat în cazul reparațiilor foii posterioare.

Conceptul de corecție reconstructivă a prolapsului valvelor mitrale, propus inițial de A. Carpentier, până în ziua de azi depinde direct de opiniile și credințele chirurgilor cardiaci. Complexitatea tehnică a intervențiilor reconstructive, lipsa unor indicații clare pentru intervenția chirurgicală, varietatea în alegerea metodei și tipului de reconstrucție, precum și func-

ția valvei mitrale „reconstruite” în perioade mai îndepărtate, sunt principalii factori în alegerea metodei de corecție chirurgicală a VM. Prognoza complexității reconstrucției VM depinde de mai mulți factori: examinarea preoperatorie a valvei obținându-se date despre un istoric precoce al patologiei valvulare, ecocardiografia preoperatorie, imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia computerizată.

Cu o valoare aplicativă la fel de mare ca și alegerea tacticii de tratament optim, se remarcă conceptul de „timing” care prevede stabilirea momentului oportun pentru chirurgie. Timpul optim pentru chirurgie ține inclusiv și de prognosticul pacientului. RM cronică presupune un prognostic rezervat, cu o rată medie de mortalitate estimate la aproximativ 5% pe an și poate atinge 70% pe parcursul următorilor 8 ani.

Sindromul lui Barlow reflectă o stare de proliferare mixomatoasă cu țesut excesiv, adesea cu implicarea inelului mitral (dilatare), cu un pattern ecocardiografic denumit ca „valvă flotantă”, caracterizat printr-un diametru al inelului >36 mm și posibilă fibroză perianulară valvulară, dar și calcificare mai des a foii mitrale anterioare. Boala Barlow se caracterizează prin afectarea tinerilor cu o vârstă medie de 30-40 de ani. Histologic, degenerarea mixomatoasă se caracterizează prin depunerea polizaharidelor (în primul rând în stratul spongios al cuspelor valvei), fibrozare excesivă, dar și infiltrat inflamator. Macroscopic degenerarea valvei începe cu apariția nodurilor pe marginile libere ale cuspelor valvei, care ulterior se contopesc și contribuie la îngroșarea foiițelor la el ca și elongarea corzilor tendinoase. Odată cu evoluția bolii, marginile libere ale valvulelor se înfundă în cavitatea atriului sting, și ca urmare, se dezvoltă insuficiența mitrală. În etapele ulterioare, fibroza unită poate provoca scurtarea valvelor, îngroșarea și degenerarea coardelor tendinoase cu ruptura lor eventuală .

Deficiența fibroelastică este o afecțiune asociată cu o deficiență de țesut conjunctiv fibros, precum și cu întinderea, alungirea, subțierea și ruperea corzilor tendinoase, fără afectarea anulară de obicei, cu vârsta medie a pacienților variind între 60-80 ani. Ecocardiografia afișează deteriorarea a corzilor și subțierea izolată sau combinată ale foiițelor valvulare].

Pentru a facilita selectarea tehnicii operatorii optime și la timpul oportun au fost elaborate principiile de bază ale intervențiilor de reconstrucție a valvei mitrale: RM severă reduce speranța de viață normală; protezarea mitrală se caracterizează printr-un prognostic mai negativ al mortalității și morbidității decât intervențiile reparatorii mitrale în cazurile de RM degenerativă; reconstrucția VM oferă rezultate hemodinamice excelente și pe termen lung, fără a fi nevoie de anticoagulante; există trei reguli în platiile

VM conform Carpentire: (1) restaurează sau menține mișcarea normală a cuspei, (2) îmbunătățește adaptarea valvelor, (3) reconstruiește inelul. Metodele de corecție chirurgicală a VM pot fi clasificate în funcție de ce parte a aparatului valvular a fost refăcut.

Prolapsul mitral de orice etiologie poate fi corectat prin tehnicile clasice care presupun: Rezecție patrulateră cu sau fără plastie glisantă, rezecție triunghiulară și cvadrilateră, tehnica Alfieri; în alte afecțiuni reumatismale manifestate prin fuziunea comisurilor, calcifierea cuspidelor, fuziunea cordajelor se poate efectua plastia cu petic pericardic, comisurotomie și fenestrarea cordală [12, 13].

Tehnicile reparative fundamentale – rezeccionale

Tehnicile reparatorii clasice (efectuate prin sternotomie sau minim-invaziv) includ: (1) rezeccia și suturarea, (2) reconstrucția cordajelor, (3) tehnica Alfieri sau „edge-to-edge”, (4) utilizarea peticilor pericardiale, și (5) anuloplastia.

Probabil cea mai frecventă situație observată în regurgitarea mitrală, secundară degenerescenței mixomatoase este prolapsul crestei mijlocii a foiței posterioare a VM. Aceasta poate rezulta din ruperea sau elongarea corzilor tendinoase. Rezeccia cvadrilateră al segmentului mitral P2 în combinație cu anuloplastia mitrală posterioară este cea mai bună modalitate de a face față acestei situații. Rezeccia cvadrilateră este tehnica cel mai frecvent utilizată pentru repararea prolapsului posterior mitral. Sutura anuloplastice inelare sunt apoi localizate de-a lungul inelului posterior. Apoi aripa din spate este reconstruită. În primul rând, marginile libere sunt detectate de-a lungul liniei de adaptare. Pentru a reaproxima aceste două puncte, se pune o sutură de polipropilen 5-0. Apoi sutura în două rânduri trece prin baza pliurilor. La efectuarea cusăturii în două straturi, aceeași sutură este din nou folosită pentru a atașa cuspa în inelul posterior. 5-0 polipropilena este potrivită pentru reconstrucția VM fără a o distruge. Rezeccia triunghiulară este utilizată pentru o suprafață mai mică al segmentului afectat, cu un decalaj sau extensie ale coardajelor subvalvulare ale cuspei posterioare. Rezeccia triunghiulară poate fi folosită pentru afectarea coardajelor de pe valvula anterioară, de obicei segmentului A2. Manevra în cauză este foarte bună pentru pacienții cu prolapsul mitral posterior [14].

O tehnică reparativă alternativă a fost propusă de către Alfieri în 1996, metoda fiind utilizată pentru repararea prolapsului valvular anterior folosind o sutură care atașează țesutul prolabat anterior la foița posterioară neschimbată. O astfel de manevră formează un orificiu atrioventricular cu lumen dublu și limitează

mobilitatea cuspei anterioare asigurând etanșarea valvei. Ulterior, Alfieri a început să fie folosit ca supliment pentru a crea o mai bună competență VM cu inadecvarea altor proceduri plastice pe VM [15].

Sindromul mișcării anterioare sistolice (SAM) clasică care provoacă obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng apare la 4% până la 5% dintre pacienții supuși tehnicilor reparative pe VM și la 14% dintre pacienții cu o foița anterioară mixomatoasă sau cu țesut în exces [16]. SAM după procedurile reparative poate apărea și ca urmare a unei varietăți anatomice, inclusiv o valvă posterioară cu țesut excesiv, dimensiunea mică a ventriculului stâng, un unghi mitroaortic îngust și o linie anterioară de coaptare mitrală deplasată [17]. Cu toate acestea, s-a raportat că cel mai frecvent SAM după platiile mitrale dezvoltă din cauza unui scallop anterior cu țesut excesiv [18]. Tehnica după Alfieri de secționare de la margine la margine cu aplicarea unei suturi de la linia mediană a foiței anterioare până la linia mediană a celei posterioare (A2–P2) este un tratament recomandat pentru SAM [19], dar nu pare să o prevină întotdeauna când segmentul lateral (A1) al foliolei anterioare cauzează obstrucția [20]. În acest context, autorii grupului Khalpey (2017) au prezentat o nouă tehnică care presupune o valvuloplastie parțială a foiței mitrale anterioare implicând suturarea țesutului excesiv cu cordaje laxo pentru prevenirea SAM după procedurile reparative pe valva mitrală [21]. Tehnica valvuloplastiei valvulare parțiale anterioare a fost efectuată la o pacientă care a prezentat un segment P2 cu așa numitul „flail” al valvei mitrale posterioare. Pacienta a avut un potențial înalt pentru dezvoltarea SAM, fapt observat la ecocardiografia intraoperatorie. Momentul operator a presupus o rezeccie cvadrilateră P2. Foița posterioară a fost consolidată prin 2 straturi de sutură: prolene continuă 4-0 (Ethicon, Somerville, NJ). După plasarea unui sistem de anuloplastie Carbomedics AnnuloFlex nr. 36 (Sorin Group, Arvada, CO), totuși, SAM s-a dezvoltat după ce pacienta deconectată de la bypass-ul cardiopulmonary.

O nouă etapă crucială în dezvoltarea chirurgiei reparatorii mitrale a început odată cu instituirea conceptului de reconstituire “fundamentală” a foițelor VM [22].

Defectul din foița VM poate fi corectat cu material autolog sau omolog. Un pericard autolog fixat cu glutaraldehidă poate fi reticulat sub formă de plasture. În mod alternativ, se poate folosi alotransplant de țesut mitral pentru acest tip de reparație. Această structură nu este special depozitată sau achiziționată, dar poate fi utilizată împreună cu o cu un alotransplant al valvei aortice, deoarece foița mitrală anterioară rămâne de obicei atașată la greafă. Ocazional, un jet regurgitant de insuficiență aortică, ca urmare a dezvoltării endo-

carditei infecțioase, poate crea o deformare a undei în cuspa valvei mitrale anterioare. În acest caz, înainte de a înlocui valva aortică, cuspa anterioară a VM este restabilită prin aortotomie. Mai departe, alografa anterioară VM este separată de rădăcina aortică. Această secțiune a alografei – așa numitul petic sau “patch”, este modelată astfel încât să se potrivească dimensiunii și formei valvei anterioare proprii. Sutura cu prolen este utilizată pentru a atașa țesutul alografei pe suprafața ventriculară a valvei native. Materialul de sutură este înfășurat în jurul patch-ului, încercând să evite schimbarea anatomiei corzii și a funcției sale.

Chirurgia reconstructivă non-rezecțională: neo-cordoplastia, plastia pliantă, tranpoziția cordajelor

„Păstrare, nu rezecție” – „Respect rather than resect”

Perier și colab. au introdus o nouă paradigmă pentru reconstrucția prolapsului valvular posterior, pe care l-au numit „respectare mai degrabă decât rezecare”. Toate tehnicile de reparare a VM care sunt efectuate printr-un abord prin sternotomie pot fi efectuate cu dexteritate și finețe similare printr-o abordare minim invazivă. Scopul abordării “RRR” este de a corecta RVM, fără rezecție valvulară, și de a transforma foiața posterioară într-un suport neted și vertical pentru a asigura cea mai bună suprafață de coaptare [23].

Noul concept propus în 2018 pledează pentru principiul „respectă când poți, taie când ar trebui” [24]. Studiul efectuat pe 701 pacienți operați pe RVM posterioară a concluzionat că abordarea „rezeca cu respect” este asociată cu o rată de mortalitate operativă scăzută, lipsa sindromului SAM, asigură o suprafață bună de coaptare și incidență scăzută a insuficienței mitrale reziduale/recurente și a reoperațiilor.

Toate tehnicile clasice reparative menționate anterior sunt extrem de utile pentru repararea unui defect tip lipsă sau exces tisular în foiața VM, însă dacă plastia zonei deteriorate necesită donarea corzilor tendinoase, aceste metode devin improprii afectării valvulare [25]. Utilizarea corzilor artificiale pentru reconstrucția VM are o istorie lungă. Începând cu anii 60 ai sec. XX-lea, chirurgii au folosit o varietate de materiale, inclusiv mătase și nylon. Totuși doar două materiale au jucat un rol semnificativ în răspândirea protezelor coardelor tendinoase: fire din pericard nativ și politetrafluoretilena expandabilă (ePTFE). Inițial drept alograft pentru protezarile cordajelor a fost utilizat pericardul (autopericard și xenopericard) atât în experiment, cât și în practica clinică. Cu toate acestea, datorită mai multor complicații tardive cum ar fi îngroșarea și scurtarea cordajelor [26], în prezent, acest material nu se mai folosește.

Tehnica cea mai modernă, utilizată astăzi pe scară tot mai largă, constă în utilizarea cordajelor artificiale. Transpoziția de cordaje reprezintă o tehnică de referință în tratamentul prolapsului forței anterioare. Cordajele primare ale unui segment din foiața posterioară sunt transpuse într-o zonă nesuținută sau probată a forței anterioare. Defectul foitei posterioare este reparat printr-o tehnică standard de rezecție quadrangulată.

Avantajul acestei metode constă în lipsa necesității măsurării precise a cordajelor transferate; s-a dovedit că dacă aceste cordaje transferate nu sunt afectate, au întotdeauna lungimea necesară. [26].

O altă metodă de corectare a prolapsului foitei anterioare este cea de înlocuire a cordajelor. Materialul preferat este PTFE (fir Gore-tex 4.0, 5.0). Noile cordaje sunt atașate porțiunii fibroase a mușchiului papilar, apoi suturate la marginea liberă a cuspei. În cazul acestei tehnici, este necesară aprecierea cu exactitate a lungimii cordajelor.

Prima descriere a filamentelor ePTFE într-un context experimental a fost făcută de Vetter H. O. [27]. Ulterior, David T. a aplicat metoda în practică. În prezent, există mai mult de douăzeci de ani date despre utilizarea firelor cu rezultate bune. Odată cu apariția firelor ePTFE pentru protezarea cordajelor, capacitățile tehnice de reconstrucție a VM au crescut și metodele complexe de corecție a insuficienței mitrale, treptat au început să ocupe locul plastiei VM.

Chiar și mici schimbări în lungimea coardelor conduc la o modificare a tensiunii coardelor și a funcției VM. Această problemă a contribuit la dezvoltarea diferitelor tehnici în ceea ce privește crearea coardelor artificiale și determinarea lungimii acestora. Literatura descrie un număr mare de tehnici folosind coarde artificiale din fire de ePTFE [28]. Majoritatea autorilor respectă câteva principii importante pentru utilizarea corzilor artificiale, cum ar fi: minimizarea numărului de suturi la fixarea coardelor la mușchii papilari, pentru a preveni deteriorarea țesuturilor; distribuția corzilor în funcție de structura anatomică; fixarea coardelor la capetele fibroase ale mușchilor papilari; evaluarea calității materialelor plastice în condiții cât mai apropiate de fiziologice („inimă plină”).

Reimink M. și colab. în studiul lor, folosind metoda elementului finit matematic, au arătat importanța lungimii coardelor în raport cu încordarea și tensiunea corzilor, precum și efectul asupra adaptării valvei VM și a hemodinamicii VM. Modificările lungimii coardelor cu 10% mai mult decât în mod normal nu duc la insuficiența valvei, dar dublează tensiunea corzilor. Cu o creștere de 3% a lungimii, tensiunea crește cu doar o treime din normă. Aceste date demonstrează că chiar și erori minore în alegerea lungi-

mii coardelor artificiale conduc la modificări semnificative în funcționarea aparatului cordial [29]. În cazul utilizării unor coarde mai scurte decât în mod normal, tensiunea este concentrată la nivelul marginii libere a cuspei și încalcă adaptarea acestuia.

Rezultate importante pe termen lung post implantare a corzilor ePTFE au fost prezentate în raportul Hata și colab., (2015) [30]. Acest studiu a evaluat rezultatul reparării valvei mitrale cu înlocuirea cordajelor folosind politetrafluoretilenă expandată în ultimii 25 de ani. Din iulie 1988 până în februarie 2013, 224 de pacienți consecutivi (vârsta medie 57 de ani, 34% femei) au suferit reparații valvulare mitrale cu înlocuire a cordajelor folosind suturi de ePTFE. Numărul de corde artificiale înlocuite a variat de la 2 la 12 (în medie 3,7) per pacient. Rezultatele studiului au stabilit că a existat 1 deces prematur și 15 decese tardive, dintre care 7 au fost legate de patologie cardiovasculară; ratele de supraviețuire la 10 și 20 de ani au fost de 92, respectiv 81%; treizeci și trei de pacienți (15%) au dezvoltat insuficiență mitrală recurentă moderată sau severă în timpul perioadei de urmărire și 30 de pacienți (13%) au necesitat reoperație pe valva mitra-

lă; Ratele de non- reoperație și lipsa de insuficiență mitrală recurentă moderată sau severă au fost de 84 și 82% la 10 ani și, respectiv, 74 și 59% la 20 de ani, fapt care au determinat concluziile: rezultate fiabile pe termen lung ale înlocuirii cordajelor cu suturi de politetrafluoretilenă expandată [30].

Fișura Date asemănătoare le-a aratat și studiul David T. și colab (2019) [31]. Înlocuirea cordală izolată a fost utilizată pentru a corecta prolapsul la 186 pacienți și a fost combinată cu rezecția valvulară la 560 pacienți. Bolnavii au fost urmăriti prospectiv cu evaluări clinice și ecocardiografice periodice pentru o urmărire medie de 11 ani. S-a stabilit că înlocuirea cordajelor cu suturi ePTFE asigură o funcție stabilă a VM la majoritatea pacienților în primele 2 decenii de urmărire (Figura 1).

La etapa actuală există numeroase metode de realizare tehnică a suturilor cordale din ePTFE. Se consideră că tehnica folosită de Adams D. și colab. este cea mai simplă tehnică și se realizează prin suturarea mușchiului papilar și a foitei VM cu două ace concomitent, formând astfel două coarde. Simplitatea metodei reprezintă un avantaj, dar crearea unor coar-



Figura 1. Tehnica de plastie mitrală utilizând neocordale PTFE

David TE, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Long-term outcomes of chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures to repair mitral leaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(2):385-394.e1. [31]

de cu lungime fixă și incapacitatea de a le regla sunt dezavantajele sale [32]. Pentru a rezolva problema reglării lungimii coardelor, Kasegawaatal H. și colab. am aplicat metoda „turnichetului”, în care coardele artificiale au fost trase de „turnichet” și au păstrat lungimea necesară în timpul examinării prin tensiunare hidraulică; avantajul metodei este că lungimea coardelor este reglată de lungimea corectă anatomică; dezavantajul este procesul de obținere a lungimii corecte – metoda de încercare și erori [33].

La fel de simplă tehnica cu buclă multiplă propusă de David T. oferă un sistem de interacțiune și autoreglare efectuată pe cord bătând. Un astfel de sistem este capabil să moduleze distribuția stresului tensiunat de-a lungul întregii foițe. Pentru această metodă, 5-6 bucle sunt construite dintr-un singur filament ePTFE care trece prin capul mușchiului papilar și marginea liberă a foiței. Avantajul acestei metode este plasticitatea corzilor: lungimea fiecărei bucle variază în funcție de tensiunea de testare, echilibrând astfel de-a lungul liniei de fixare. Totuși, dinamismul sistemului este de asemenea dezavantajul său, deoarece în timpul ciclului cardiac unele segmente valvulare pot avea o lungime de coardă insuficientă. Contrar sistemului de bucle dinamice, von Oppell [34] au descris tehnica buclelor fixe. Caracteristica principală este calea de fixare a coardelor pe foița VM de pe un dispozitiv improvizat denumit „calibrator”, asigurând astfel lungimea corectă a coardelor create. O altă metodă care utilizează calibratorul este metoda propusă de Matsui Y. și colab., care are avantajul de a determina lungimea coardelor [35]. În acest caz, este utilizat un calibrator cu un capăt inelar pentru mușchii papilari și un cârlig proximal pentru valvele pe care sunt fixate coardele. Mandegar M. H. și colab. au propus o metodă pentru determinarea lungimii coardelor prin crearea mai multor noduri din filamentele ePTFE, în timp ce lungimea coardelor a fost determinată prin ecocardiografie înainte de operație [36]. O altă tehnică de creare a buclelor de o anumită lungime este metoda propusă de Chang J. P. Pentru aceasta, autorii au folosit un tub tăiat în 10 părți de care s-au fixat coarzile din ePTFE cu scopul obținerii lungimii fixe a neocorzilor [37]. Avantajul acestei tehnici este lipsa necesității implicării unui asistent pentru fixarea calibratorului.

În ciuda rezultatelor bune pe termen lung ale protezării, problema alegerii lungimii optime a coardei artificiale rămâne actuală. După cum s-a menționat mai sus, chiar și modificările mici în lungimea coardelor duc la perturbarea interacțiunii elementelor VM. Neocorzile scurte facilitează tensiunea excesivă a foițelor VM și a mușchiului papilar afectând mobilitatea valvulară și crescând riscul mișcării sistolice anteri-

oare (SAM). Calafiore a propus o metodă originală pentru calcularea lungimii coardelor: distanța dintre marginea liberă a segmentului prolabat și planul inelului fibros este măsurată folosind ecocardiografia preoperatorie, ulterior se măsoară lungimea coardei alungite intraoperator, apoi distanța măsurată ecografic se scade în lungimea obținută. Rezultatul obținut este lungimea țintă a neocordului. O altă metodă utilizând date din ecocardiografia preoperatorie a fost propusă de Mandegar M. și colab. Autorii au calculat distanța între capul mușchiului papilar posterior și planul inelului fibros la nivelul punctului de coaptare: lungimea neocordului a corespuns cu lungimea obținută. În ciuda complexității efectuării reconstrucției VM folosind neocorzile tendinoase această tehnică atrage din ce în ce mai mult atenția chirurgilor. Dificultățile de implementare stimulează dezvoltarea capacităților tehnice pentru a facilita implementarea procedurii și utilizarea mai largă a acestei metode de corectarea a RVM [36].

Ca alternativă a chirurgiei aparatului subvalvular poate servi transpoziția corzilor tendinoase, avantajul căreia este lipsa necesității măsurării și selectării lungimii coardelor, fiind efectuată din punct de vedere tehnic mai simplu decât neocordoplastia. Studii experimentale recente confirmă avantajul translocării chiar în special la RM de etiologie ischemică [38]. Această metodă de tratament reparativ este utilizată mai frecvent pentru plastia prolapsului anterior. Coardele tendinoase cu o bandă mică de țesut valvular sunt transferate de la LMP la marginea liberă a segmentului prolabat. Defectul astfel creat în PML poate fi apoi reparat ca pentru o rezecție triunghiulară sau patruunghiulară. Transferul cordal poate fi, de asemenea, efectuat prin transferul coardelor secundare AML pe marginea liberă prolabată nesuținută. Deoarece coardele normale sunt utilizate în ambele tehnici, nu este nevoie de măsurarea lungimii coardelor [39].

În 2017 Mihos a studiat beneficiile potențiale ale neocordoplastiei în comparație cu transpozitia cordală. Au fost analizate opt studii mari, cu un total de 1922 pacienți. Prolapsul segmentului P2 a fost cea mai frecventă afectare valvulară. Datele din follow-up precoce (6 și 12 luni postintervenție) au arătat că pacienții supuși protezării cordale au avut o incidență mai mare a reintervenției (32,1% față de 13,9%, $P=0,0006$), totodată nu a existat nici o diferență în ceea ce privește mortalitatea operatorie (1,1% pentru ambele) sau complicațiile perioperatorii. La un follow-up cu durata medie < 5 ani, neocordoplastia pentru prolapsul valvei mitrale posterioare izolată a fost asociată cu o rată mai scăzută de reoperații și o hemodinamică favorabilă a valvei, în comparație cu

translocarea corzilor native, iar la o urmărire de 2,9 ani grupul supus necordoprotezării a prezentat o rată mai scăzută de reoperații și o hemodinamică favorabilă a valvei, în comparație cu frupul supus rezecției valvulare [40].

Scurtarea cordajelor este una din tehnicile descrise de Carpentier pentru rezolvarea prolapsului foitei anterioare. În prezent, se utilizează tot mai puțin, deoarece duce la o creștere a tensiunii la nivelul cordajului scurtat, înregistrându-se de multe ori, ruptura tardivă a acestuia.

Se despică longitudinal capul mușchiului papilar al cărui cordaj este elonga. Se practică o sutură armată cu petec de teflon, în formă de U, la nivelul capului mușchiului papilar al cărui cordaj este elongat și la nivelul cel mai jos al mușchiului despiciat. Cordajul elongat și mușchiul atașat sunt coborâți către apex și întărite cu un petec. Dacă mușchiul papilar disecat este foarte lung și subțire, trebuie închis cu una sau două suturi transversale armate cu petec [41].

Repararea valvei mitrale este superioară protezării la pacienții cu boală degenerativă a valvei mitrale [42]. Deoarece majoritatea pacienților cu boală degenerativă prezintă prolaps mitral al foitei posterioare, multitudinea datelor care susțin beneficiile reparării valvei mitrale se bazează pe rezultatele obținute la reconstrucția valvei posterioare sau repararea corzilor. Brescia și colegii de la Universitatea din Michigan prezintă date pentru a sprijini repararea valvei mitrale și la cei cu prolaps anterior (sau bivalvular). Comparând pacienții care au suferit reparații ale foliei anterioare cu cei care au suferit reparații ale foii posterioare, Brescia și colegii nu au găsit nicio diferență în ceea ce privește insuficiența mitrală reziduală, supraviețuirea sau rata de reopervenție [43]. La 15 ani de urmărire, reoperația valvei mitrale a fost aplicată la 7,5% dintre cei cu prolaps de anterior și la 4,9% dintre cei cu prolaps posterior. Pe baza acestor rezultate excelente, autorii au concluzionat că chirurgii cu experiență ar trebui să repare practic toate valvele degenerative întimpinând doar probleme minore cu foia anterioară a valvei mitrale.

Tehnica de deplasare laterală a foliei mitrale posterioare (P2) pentru repararea VM este o tehnică nerezecabilă în care un segment P2 prolabat este suturat la un segment P1 normal. Zanobini în 2017 a efectuat procedura de lateralizare P2 pe șapte pacienți. După suturile circumferențiale, segmentul P2 prolabat a fost deplasat spre segmentul P1 normal cu o rotire de 90° fără secționarea foitei. Despiciăturile reziduale dintre segmentele P2 și P3, dacă au fost prezente, s-au închis. Odată ce absența insuficienței mitrale reziduale a fost confirmată printr-un test de presiune

salină, anuloplastia inelară a finalizat procedura de lateralizare P2. Lateralizarea segmentului posterior P2 este un tratament strict destinat prolapsului P2 izolat, cu avantajul unui clamping aortic scurt și al timpului de bypass cardiopulmonar. Credem că acest lucru ar putea fi foarte benefic pentru pacienții vârstnici și debili. Urmărirea pe termen lung este necesară pentru a evalua durabilitatea acestei metode chirurgicale [44].

Insuficiența mitrală ischemică apare ca urmare a dilatației inelului, restricționării și aplatizării valvelor. Anuloplastia prin reducerea diametrului anular corectează dilatarea inelului, dar afectează atașamentul și agravează aplatizarea valvulară. Această exacerbare a geometriei anormale a prospectului poate contribui la rezultate slabe de recuperare în regurgitarea mitrală ischemică. Rezultatele pe termen mediu și lung ale reparației valvei mitrale folosind această abordare au fost dezamăgitoare, centrele cu experiență raportând o rată semnificativă de recurență a RVM moderată până la severă la o treime dintre pacienți în decurs de 6 luni după operație [45].

Mărirea și/sau fortificarea foitei nu numai că a crescut aria de coaptare în raport cu dimensiunea zonei de anuloplastie, dar a îmbunătățit și mobilitatea cuspidului și a restabilit poziția interanulară a liniei de coaptare. Punctul de coaptare a fost, de asemenea, mai scăzut (înspre ventriculul stâng) la animalele cu mărirea ariei foitei. Fortificarea cuspidului a făcut posibilă obținerea unei lungimi echivalente de coaptare, menținând în același timp o zonă semnificativ mai mare a inelului valvei mitrale, ceea ce reduce, de asemenea, riscul de stenoză mitrală. Aceste date demonstrează că augmentarea foitei nu este utilă numai în furnizarea de țesut foliar suplimentar pentru coaptare, dar este și eficientă în restabilirea mobilității foitei posterioare și a funcției bicuspide a valvei mitrale. Folosind același model experimental, Jassar și colab. au demonstrat că mărirea ariei valvulare posterioare reduce ancorarea foliei posterioare și crește curbura valvei. Toate aceste efecte ar trebui, teoretic, să acționeze sinergic pentru a crește durabilitatea reparației [46]. Mărirea ariei cuspidale posterioare asociată cu o anuloplastie utilizând inel de dimensiuni corespunzătoare crește curbura valvulară și reduce thetering-ul mitral; această metodă vizează mai pe deplin mecanismul insuficienței mitrale ischemice și poate îmbunătăți longevitatea recuperării.

La pacienții care necesită o rezecție largă a foliolelor posterioare, un defect foarte mare trebuie acoperit de un țesut valvular restant (subțire și îngust) al foliolelor posterioare asociat cu o anuloplastie „agresivă” care poate determina mișcarea sistolică anterioară (SAM). Totuși această tehnică este ireversibilă și necesită tăierea și suturarea precisă a prospectului.

Complexitatea acestei proceduri a fost percepută ca fiind dificilă de către chirurghi. Gillinov și colegii au raportat că 64 din 3051 de pacienți (2,1%) au avut o reparație nereușită care a necesitat transformarea intervenției în protezare [47]. În ciuda numeroaselor avantaje ale reparației valvei mitrale, Bolling și colegii au raportat că rata medie de reparare a valvei mitrale a fost de 41 [48].

Toate procedurile de plastie glisante/pliere se efectuează printr-o sternotomie mediană. Valva mitrală a fost abordată printr-o atriotomie stângă. S-ar putea aplica o abordare transseptală pacienților care necesită repararea simultană a valvei tricuspide. Sutura de anuloplastie au fost plasate și retrase pentru a expune valva mitrală. Segmentul prolabat al valvei mitrale se identifica cu un test de presiune salină. La pacienții cu prolaps posterior, segmentul prolabat se inversează vertical în ventriculul stâng. Sutura inițial plasată este din polipropilenă monofilament 5-0 atașată vertical la marginea liberă a cuspei prolabate și este legată temporar cu un singur nod. După confirmarea absenței RVM prin testul cu soluție salină sutura pilot este legată definitiv și se plasează suturi suplimentare întrerupte spre inel. În acest moment, cuspidă valvei mitrale de obicei pare a fi competentă cu o coaptare suficientă. La pacienții cu foia comisurală prolabată, prolapsul segmentul și fol posterioră prolabate se inversează în ventriculul stâng. La pacienții cu un segment A1 sau A3 prolabat, o sutură pilot se plasează pe marginea prolapsului. La această etapă, este asigurată o coaptare suficientă. Se poate de adăugat la același segment, pentru a facilita aproximarea valvei, o sutură de polipropilenă monofilament 3-0 într-o formă de 8. Dacă testul salin a arătat totuși semne de RVM, se poate de asociat neocorzi pentru a regla înălțimea pliantei după cum este necesar [49].

Tehnicile neresecționale de pliere sunt avantajoase datorită simplității și reversibilității lor. Plierea poate fi reversibilă pur și simplu prin tăierea suturilor pliabile în caz de necesitate a modificărilor în cursul intervenției. Cu toate acestea, tehnicile de pliere non-resecționale sunt limitate de anatomie, iar rezultatele pe termen lung sunt necunoscute [50].

● *Plierea valvulară în direcție verticală.* Conceptul de pliere verticală a foiei posterioare a fost dezvoltat de McGoon cu mai bine de jumătate de secol în urmă, însă a fost folosit mai puțin decât tehnicile de resecționale mai vechi. Cu toate acestea, recent tehnica respectivă a trezit atenție sporită, concomitent cu abordările minim invazive actuale. În această tehnică de pliere, segmentul prolabat valvular este îndoiat folosind suturi întrerupte sau continue. De specificat că această tehnică deseori poate fi folosită

ca o metodă pentru a determina cât de mult țesut valvular trebuie rezeccat înainte de secționarea efectivă. Această tehnică nu reduce înălțimea foiei și nici nu previne mișcarea anterioară sistolică - după repararea unei foie posterioare, ar fi trebuit uneori utilizarea unor proceduri suplimentare (pentru a gestiona înălțimea excesului de țesut valvular), cum ar fi înlocuirea neocordală și ancorarea foiei posterioare pliate la peretele ventricular posterior. Plierea prospectului în direcție verticală, așa-numita „tehnica de plicatură a lui McGoon”, este o metodă simplă și reversibilă de a corecta lățimea în exces a valvei, excepție fiind foiele foarte groase, deoarece plierea verticală a unei valve groase prevede prea multă tensiune asupra suturilor și a foiei prin forța elastică de restabilire. Această tehnică este o opțiune utilă pentru cuspidă posterioară largă de grosime moderată. Deoarece aceasta nu prevede reducerea înălțimii valvei, ar putea fi necesar să se adauge alte tehnici, cum ar fi înlocuirea neocordală și ancorarea valvei pliate pentru a preveni SAM [51, 52].

● *Plierea foiei valvulare prin înglobare.* Este o tehnică clasică de reparare a valvei mitrale și a fost utilizată în scopul închiderii defectului după rezeccia foiei. Aceasta poate fi utilizată pentru corectarea prolapsului mitral și a lățimii în exces a valvei. Segmentul prolabat din apropierea adânciturii (înglobării) poate fi susținută de cordele normale ale scallop-ului vecin prin suturarea țesutului înglobat. Materialul tisular în exces poate fi pliat în ventricul prin suturarea adânciturii cu pașii mai mari de sutură. Această tehnică este rar utilizată ca procedură primară și este folosită doar ca procedură adjuvantă cu alte tehnici, cum ar fi neocordoplastia. Plierea prospectului în adâncime prevede o tensiune asupra foiei, decât plierea porțiunilor mediane valvulare și mici forței mai puțin elastice de restabilire. De notat că închiderea înglobării poate provoca stenoză mitrală prin restrângerea deschiderii foiei posterioare. Această tehnică nu trebuie să utilizeze în combinație cu plicatura comisurală sau anuloplastia cu un inel mic [53].

● *Plastia pliantă utilizând neocordaje.* Această tehnică a fost introdusă anterior pentru a repara atât prolapsul, cât și înălțimea în exces a foilor, fără rezeccia foiețelor. Se aplică mai des pentru corecția scallop-urilor posterioare, iar neocordajele sunt suture în porțiunea de mijloc P2 în locul de margine valvulară. Neocordele pliază în mod natural foia spre peretele ventricular posterior, creând o nouă suprafață de coaptare și blocând vârful foiei să se deplaseze înainte. Tehnicile de pliere care folosesc neocordele asigură coaptarea profundă și păstrează mișcarea excelentă a valvei, fapt care reprezintă avantajul

tehnicilor neocordale față de cele rezecționale [54]. Sunt simple ca exercitare, deși necesită determinarea lungimii neocordelor. După cum s-a descris, metodele de măsurare sunt nepotrivite, iar metodele de ajustare intraoperatorie precum tehnica garoului (“tourniquet”) și metoda bazată pe principiul echivalenței coardelor bazal-marginale sunt utile pentru metodele de reparare prin plierea coardelor [55]. Scurtarea extensivă a neocordelor plasate pe vârful foței înalte este, de asemenea, eficientă pentru a reduce riscul de SAM. Aceste tehnici de pliere a cordelor sunt eficiente chiar și pentru o cuspidă posterioară foarte înaltă păstrând mobilitatea valvular [56]. Este important de notificat că fiecare neocordaj trebuie fixat pe diferite capete de mușchi papilar pentru a distribui stresul sistolic pe care îl primește o porțiune tisulară mai mare. Aceste tehnici de pliere nu reduc lățimea scallopului. Este dificil de determinat lungimea neocordală cu tehnici de măsurare cordală deoarece lungimea adecvată variază în funcție de locația în care se fixează suturile pe foță. Lungimea neocordelor este determinată cu tehnica garoului (“tourniquet”) în care temporar neocordajele sunt menținute la o anumită lungime folosind garouri mici, evaluând competența valvular prin injectarea de soluție salină în ventriculul stâng și reglarea lungimii prin glisarea garourilor [57]. Într-o variație a acestei tehnici de pliere folosind neocordele, cele două brațe ale fiecărui neocordaj sunt trecute prin marginea liberă a cuspidelor prolapse și acele suturi sunt țesute de la marginea liberă până la linia de coaptare. În această tehnică, lungimea neocordală este determinată pe baza principiului echivalenței cordelor bazal-marginale. Cuspida este îndoită temporar pentru a aproxima linia de coaptare de inel, lungimea neocordelor este stabilită la fel ca lungimea cordelor bazale [58, 59].

- *Plastia pliantă în direcție orizontală.* Tehnica de reparare prin plierea orizontală este, de asemenea, simplă și reversibilă. Segmentul valvular posterior prolapsat sau în exces este pliat cu suturi de în „U” inversat (mattress technique) trecute de la marginea cuspidelor la inelul sau porțiunea mediană a foței. Această tehnică corectează simultan prolapsul foței și reduce înălțimea posterioară. De menționat că înălțimea foței poate fi reglată prin schimbarea punctelor de ieșire ale suturilor, deși nu poate fi redusă la mai puțin de jumătate. În multe cazuri, totuși, foța posterioară îndoită devine imobilă, iar valva capătă un aspect „unicuspidian”, ceea ce de fapt reprezintă un dezavantaj al acestei tehnici. Deși nu e utilizată ca procedură primară din cauza acestui dezavantaj, aceasta poate fi adăugată atunci când SAM este încă o problemă după neocordoplastie regulată sau rezecția

foțelor. Poate fi, de asemenea, o procedură de “salvare” atunci când SAM postrezecțional este corectat în timpul celui de-al doilea clamping încrucișat aortic. Adăugarea suturilor de pliere orizontală este mult mai ușoară și mai rapidă decât alte proceduri utilizate pentru prevenția SAM postoperatorie, cum ar fi înlocuirea inelului de anuloplastie, înlocuirea suplimentară a neocordului și rezecția foțelor [60].

Există unele critici conform cărora tehnicile pliante nonrezecționale sunt prea simpliste, fiind utilizate numai pentru chirurgia minim invazivă. Cu toate acestea, simplitatea procedurii reduce timpul de intervenție chirurgicală, bypass-ul cardiopulmonar și clampingul aortic, dar și promovează reproductibilitatea reparației valvei mitrale, îmbunătățind rezultatele chirurgicale. Astfel, aceste avantaje ale plierii nonrezecționale ar trebui luate în considerare nu numai pentru chirurgia minim invazivă, dar și pentru chirurgia convențională prin sternotomie mediană, atât timp cât nu se sacrifică cu succesul și longevitatea reparației valvei mitrale [61].

Tehnicile de reparare nerezecționale sunt simple, reversibile și practice ca tehnici primare, adjuvante sau de salvare în repararea valvei mitrale pentru leziunile degenerative ale foței posterioare. Rezecția scallop-ului ar trebui să fie tehnica principală pentru leziunile sclerotice, iar tehnicile de reparare prin pliere pot fi încă utilizate ca o procedură suplimentară în astfel de cazuri. [62].

Se identifică porțiunea foței posterioare degenerată mixomatos, cu cordaje elongate sau rupte. După demarcarea ariei de rezecție, se rezecă segmentul foței posterioare. Spațiul rămas liber la nivelul inelului mitral este închis prin suturi armate cu petic de teflon. Această plicatură anulară este o etapă decisivă a plastiei, suturile trebuind să fie plasate în țesutul ferm al inelului, pentru a reduce tensiunea între cele două porțiuni ale cuspei. Continuitatea cuspei se reface prin sutura celor două margini libere cu fire separate, astfel încât marginile foțelor să nu trebuie să fie tensionate. Procedura se completează întotdeauna cu implantarea unui inel de anuloplastie. Uneori, se pot practica două rezecții quadrangulare ale foței posterioare. Rezecția quadrangulată poate fi practică și în cazul cordajelor rupte la o comisură. Prolapsul comisural este mult mai ușor rezolvat prin simpla închidere a comisurii [14].

Pentru rezolvarea prolapsului foței anterioare s-au utilizat mai multe tehnici, cele mai comune fiind: transpoziția de cordaje, scurtarea sau înlocuirea cordajelor. Inițial s-a practicat rezecția triunghiulară a foței anterioare, dar rezultatele nu au fost satisfăcătoare. De asemenea, aici scurtarea cordajelor nu și-a demonstrat eficiența, locul ei fiind luat de transpoziția de cordaje.

Sliding (glisarea) foitei este o variantă a rezecției quadrangulare a foitei posterioare; a fost descrisă de Carpentier pentru a preveni obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng prin mișcarea sistolică anterioară (SAM) a foitei anterioare a valvei mitrale [42].

SAM poate apare la pacienții cu rezecție quadrangulă pentru boală degenerativă, putând complica plastia în 5-10% din cazuri [43, 44]. În mod normal, valva posterioară reprezintă 1/3 din diametrul antero-posterior, iar valva anterioară restul de 2/3. În caz de SAM, valva posterioară reprezintă 1/2 din diametrul antero-posterior, ceea ce face la linia de coaptare a foitelor să se deplaseze anterior obstruând tractul de ejecție al ventriculului stâng [45, 46]. La pacienții cu risc hipovolemia, dilatarea vasculară și administrarea inotropilor potentează apariția SAM.

Pentru prevenirea acestei complicații la pacienții cu țesut valvular în exces și cu o înălțime a foitei posterioare mai mare de 1 cm, se folosește ca tehnică complementară rezecției quadrangulare, tehnica glisării foitei (sliding leaflet repair). Prin această tehnică se urmărește în primul rând reducerea înălțimii foitei posterioare, deplasându-se, astfel, posterior, punctul de coaptare a foitelor în sistolă. După rezecția quadrangulă, foia posterioară este detașată de pe inel, pe o distanță de 1,5-2cm de fiecare parte a rezecției. Apoi fițele sunt reatașate de inel. La locul rezecției, se apropie și se suturează marginile foitelor, apoi această procedură este completată cu o anuloplastie.

Tehnica edge-to-edge (Alfieri)

Această tehnică este utilă în prolapsul uneia sau a ambelor foite valvulare asociată cu dilatarea de inel, precum și în regurgitarea mitrală ischemică.

Tehnica constă în realizarea unei suturi între punctele centrale ale celor două foite mitrale. Se formează astfel o valvă cu două foite mitrale. Se formează astfel o valvă cu două orificii (tehnica dublului orificiu) [50, 51]. Sutura celor două foite se realizează și la nivelul unei comisuri (tehnica paracomisurală). Alegerea variantei optime depinde de direcția jetului regurgitant.

Tehnicile operatorii minim-invazive

Până la 50% dintre pacienții cu insuficiență mitrală de moderată până la severă nu sunt considerați candidați la intervenții chirurgicale. Managementul conservativ în insuficiența mitrală prezintă rezultate slabe, cu o rată a mortalității la 1 an de 20%, la 5 ani de 50% și o rată ridicată de spitalizare din cauza insuficienței cardiace [63]. Dezvoltarea în ultimii ani a reparării valvei mitrale utilizând tehnici minim invazive oferă o opțiune terapeutică necesară pentru pacienții cu boală mitrală simptomatică. În plus, studiile recente au dovedit că acestea păstrează structura și funcția cardiacă atunci când sunt implementate precoce [64].

Plastia VM minim invazivă este mai dificilă din punct de vedere tehnic, fapt care determină o rată de aplicare a operațiilor minim invazive ce variază de la mai puțin de 30% în SUA până la aproximativ 50% în Germania [65]. Ghidurile actuale pentru cardiopatiile valvulare recomandă intervenția chirurgicală precoce chiar și pentru pacienții cu RM asimptomatică în centrele de experiență, unde riscul de mortalitate este mai mic de 1% și probabilitatea de reparare este mai mare de 90% [66]. Aceste standarde înalte sunt, de asemenea, așteptate de la procedurile de reparație mitrală minim invazivă, ceea ce o face o alternativă chirurgicală provocatoare, care necesită o mai mare dexteritate și experiență chirurgicală [67].

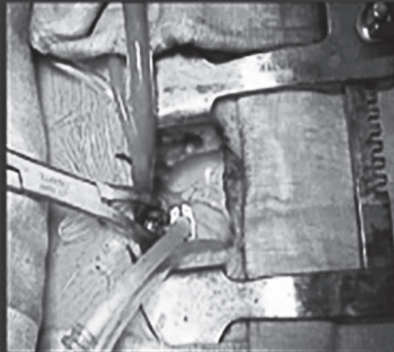
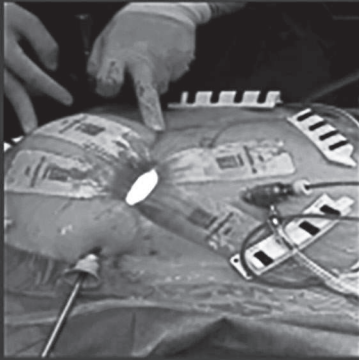
Conceptul de chirurgie cardiacă minim invazivă a fost definit în mod tradițional ca o mică incizie a peretelui toracic, care nu implică o sternotomie completă. În plus, intervenția chirurgicală minim invazivă a VM duce la evitarea oricărui tip de sternotomie, o scădere a utilizării produselor sanguine, scurtarea timpului de ventilație mecanică, reducerea spitalizării și terapiei intensive și diminuarea durerii postoperatorii [68].

Canularea femoro-femurală periferică este abordul cel mai frecvent utilizat pentru By-pass-ul cardio-pulmonar (CPB) în chirurgia VM minim invazivă. Unii chirurghi preferă canularea aortică directă prin incizia de mini-toracotomie, argumentând că fluxul antegrad către creier, precum și evitarea canulării inghinale sunt benefice. O mare varietate de mici incizii modificate sternale, parasternale și mini-toracotomie au fost descrise pentru a accesa valvele cardiace. Recent, a fost dezvoltată o modificare a mini-toracotomiei drepte cunoscută sub numele de incizie periareolară, scopul căreia este de obține rezultate cosmetice foarte bune fără a compromite expunerea chirurgicală [69].

Din cauza avantajelor sale mai mulți pacienți solicită intervenții chirurgicale minim invazive. Dureea postoperatorie redusă și revenirea mai rapidă la activitatea normală au fost demonstrate în mai multe studii [70]. Sângerarea mai mică (deși fără reducerea reexplorării pentru sângerare), timpii mai reduși de ventilație mecanică, mai puține evenimente de fibrilație atrială sau aritmii maligne postoperatorii, reducerea complicațiilor infecțioase a plăgii și spitalizarea mai scurtă, sunt de asemenea, alte beneficii observate la pacienții supuși reparației VM prin tehnicile minim invazive [70] [71]. (Figura 2)

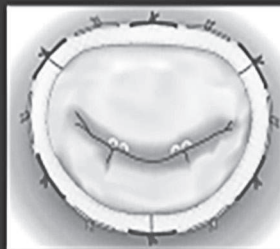
Studiul Lange (2017) a efectuat o analiză retrospectivă a 745 de pacienți, 501 în grupul cu toracotomie dreaptă (67%) și 244 în grupul cu sternotomie mediană SM (33%), care au suferit reparații izolate ale VM între 2000 și 2010. Autorul a concluzionat că chirurgia VM prin minitoracotomie dreaptă este o procedură si-

Chirurgie valvulară miniinvazivă



Minitoracotomie.

- Incizia de 5 cm este menținută deschisă utilizând un departator de țesuturi moi.
- Sunt vizibile alte două porturi pentru camera foto și ventilația venoasă pulmonară.
- Chirurgia este efectuată cu ajutorul unui toracoscop video.
- Se efectuează canalări aortice retrograte și canalare bicavală prin accesul venos jugular și femoral.



Avantajele reparației chirurgicale miniinvazive :

- Reducerea durerii postoperatorii și a mobilității precoce
- Reducerea pierderilor de sânge și reducerea timpului de ventilație pentru a scurta perioada de afișare în blocul TI și perioada de spitalizare
- Risc mai mic de infecțare perioperatorie
- Cosmetic atractiv și acceptabil de către pacient

Figura 2. Chirurgia valvulară miniinvazivă.
Santana O. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:406–410. [70]

gură asociată cu o mortalitate operatorie foarte scăzută comparabilă cu abordarea standard de sternotomie. Pe lângă rezultatele cosmetic îmbunătățite, chirurgia VM minim invazivă oferă rezultate la fel de durabile ca și abordarea standard de sternotomie [72].

Corecția chirurgicală sau repararea percutană a valvei poate fi luată în considerare pentru RM secundară [73]. Ghidurile europene recomandă ca procedura percutanată (“edge-to-edge”) să fie luată în considerare la pacienții cu RVM primară, severă, simptomatică care îndeplinesc criteriile ecocardiografice de eligibilitate și sunt considerați inoperabili sau cu risc chirurgical ridicat de către echipa cardiacă, evitând inutilitatea (IIB C) [74]. [75].

Un moment important pentru managementul bolnavilor cu RVM presupuși pentru tratament reparator este alegerea abordării chirurgicale: tehnicile minim invazive versus abordarea de transcater. În comparație cu o tehnică chirurgicală tradițională, minitoracotomia minim invazivă și chirurgia robotică prezintă beneficii datorită durerii postoperatorii mai puține, timpului de recuperare mai scurt și rezultatului estetic mai bun [76]. Cu toate acestea, chirurgia minim invazivă este complexă din punct de vedere tehnic și necesită o practică bună pentru a obține rezultate similar [77].

Aceste date indică faptul că rezultatele pe termen lung după repararea mitrală minim invazivă sunt

excelente și echivalente cu rezultatele obținute prin sternotomie. Având în vedere avantajele publicate anterior ale morbidității pe termen scurt, abordările minim invazive ale chirurgiei valvei mitrale merită o utilizare extinsă [78].

Concluzii.

1. Progresele de ultimă oră în diagnosticul, cuantificarea și tehnicile chirurgicale implicate în repararea unei valve mitrale degenerative primare permit restabilirea speranței normale de viață după intervenție chirurgicală.

2. Tipul lezional și varianta anatomică al valvulopatiei determină posibilitățile tehnice de corecție în insuficiența de valvă mitrală.

3. „Corecția funcțională” este cheia succesului în promovarea operațiilor plastice reconstructive în leziunile atrio-ventriculare.

4. „Păstrare – nu rezecție” este un principiu care mărește șansele de succes a unei operații reconstructive, păstrând mobilitatea foițelor măbind suprafața de coaptare și limitând maximal tensionarea elementelor complexului valvular.

5. Operațiile care promovează tehnicile rezecționale, cât și cele cu implantare de neo-cordaje cu fire PTFE sunt cele mai efective și durabil, care asigură un rezultat final de succes.

6. În baza datelor de literatură putem recomanda operațiile plastice reconstructive la valve de etiologie degenerativă, posttraumatice, ischemice, postendocarditice ca tehnici efective și durabile în timp, fiind o alternativă superioară protezării.

Bibliografie.

- Edwards NC, Yuan M, Good IK, Moody WE, Steeds RP. Optimum management of asymptomatic moderate-severe degenerative mitral regurgitation: a role for T1 mapping in risk stratification? *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*. 2014;16(S1):238.
- Enriquez-Sarano M, Suri RM, Clavel MA, Mantovani F, Michelena HI, Pislaru S, Mahoney DW, Schaff HV. Is there an outcome penalty linked to guideline-based indications for valvular surgery? Early and long-term analysis of patients with organic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(1):50–58.
- Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Ferguson TB, Peterson ED. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation*. 2007;115(7):881–887.
- Tietge WJ, de Heer LM, van Hessem MW et al. Early mitral valve repair versus watchful waiting in patients with severe asymptomatic organic mitral regurgitation; rationale and design of the Dutch AMR trial, a multicenter, randomised trial. *Neth Heart J*. 2012;20(3):94–101.
- Concato J, Peduzzi P, Huang GD, et al. Comparative effectiveness research: what kind of studies do we need? *J Investig Med*. 2010;58(6):764–769.
- Hlatky MA, Douglas PS, Cook NL, et al. Future directions for cardiovascular disease comparative effectiveness research: report of a workshop sponsored by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(7): 569–580.
- Haris Khan, Mahmood Ahmad, Mazhar A Warraich. Repair of the Mitral Valve Has Better Long-Term Outcomes Than Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(4):1440.
- Alain Carpentier. Cardiac valve surgery- the „French Cirrection”. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, vol.86, n.3, 323–337.
- Dreyfus G.D. Corbi P. Rubin S. Aubert S. Posterior leaflet preservation in mitral valve prolapse: a new approach to mitral repair. *J Heart Valve Dis*. 2006; 15: 528–530.
- Perier P. Hohenberger W. Lakew F. Batz G. Urbanski P. Zacher M. et al Toward a new paradigm for the reconstruction of posterior leaflet prolapse: midterm results of the „respect rather than resect” approach. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 718–725.
- Gillinov AM, Cosgrove DM. Mitral valve repair for degenerative disease. *J Heart Valve Dis*. 2002;11 Suppl 1:S15–20.
- Da Col U, Di Bella I, Bardelli G, Koukoulis G, Ramoni E, Ragni T. Triangular resection and folding of posterior leaflet for mitral valve repair. *J. Card Surg*. 2006; 21(3):274–6; discussion 277.
- Park KJ, Woo JS, Yi JH, Park JY. Outcomes of Mitral Valve Repair: Quadrangular Resection versus Chordal Replacement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;46(2):124–129.
- Juliano Lentz Carvalho, Hartzell V.Schaff, Rick A. Nishimura et al. Is anterior mitral valve leaflet length important in outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(1):79–87.e1.
- Alfieri O., Maisano F., De Bonis M., Stefano P. L., Torracca L., Oppizzi M., La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2001; 122(4): 674–681. 20.
- De Bonis M, Alfieri O. The edge-to-edge technique for mitral valve repair. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2(1):7–17.
- Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC. et al. Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the Evalve MitraClip: lessons learned from EVEREST I. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1131–1140.
- Brinster DR, Unic D, D'Ambra MN. et al. Midterm Results of the Edge-to-Edge Technique for Complex Mitral Valve Repair. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1612–1617.
- Morimoto Y, Sugimoto T. Alfieri stitch for temporary severe functional mitral regurgitation after aortic valve replacement. *Surg Case Rep*. 2018;4(1): 4. ISSN 2198-7793.
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009, 18;373(9672):1382–94.
- Khalpey Z, Shernan SK, Nascimben L, Aranki SF. Partial anterior leaflet valvuloplasty to avoid SAM after mitral valve repair. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(4):1462–3.
- Tomsic A Klautz R.J. Palmen M. Respect versus resect: two different repair techniques or two different tools in the box? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155: 600–601. *Dis*. 2002;11 Suppl 1:S15–20.
- Perier P, Hohenberger W, Lakew F, et al. Toward a new paradigm for the reconstruction of posterior leaflet prolapse: Midterm results of the respect rather than „resect” approach. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:718–25.
- Gilles D. Dreyfus, MD, et al. Respect when you can, resect when you should: A realistic approach to posterior leaflet mitral valve repair. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;156(5):1856–1866.
- Johnston DR, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Surgical repair of posterior mitral valve prolapse: implications for guidelines and percutaneous repair. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1385–1394.
- Frater R.W. 10th Goretex Chorda anniversary. *J. Heart Valve Dis*. 1996; 5: 348–351.
- Vetter H. O., Factor S. M., Frater R. W. The use of glycerol-treated homologous pericardium as a sub-

- stitute for cusps and chordae tendineae of the mitral valve in sheep. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 35: 11–15.
28. Von Oppell U. O., Mohr F. Chordal replacement for both minimally invasive and conventional mitral valve surgery using premeasured Gore-Tex loops. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 2166–2168.
 29. Reimink M. S., Kunzelman K. S., Cochran R. P. The effect of chordal replacement suture length on function and stresses in repaired mitral valves: a finite element study. *J. Heart Valve Dis.* 1996; 5: 365–375.
 30. Hata H, Fujita T, Shimahara Y, Sato S, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J. A 25-year study of chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene in mitral valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 ;20(4):463-8. ISSN 1569-9293.
 31. David TE, David CM, Laffreniere-Roula M, Manlhiot C. Long-term outcomes of chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures to repair mitral leaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(2):385-394.e1.
 32. Adams D. H., Kadner A., Chen R. H. Artificial mitral valve chordae replacement made simple. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71: 1377–1379.
 33. Kasegawaatal H., Kamata S., Hirata S., Kobayashi N., Mannouji E., Ida T., Kawase M. Simple method for determining proper length of artificial chordae in mitral valve repair. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57: 237–239.
 34. Von Oppell U. O., Mohr F. Chordal replacement for both minimally invasive and conventional mitral valve surgery using premeasured Gore-Tex loops. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 2166–2168.
 35. Matsui Y., Fukada Y., Naito Y., Yasuda K. A new device for ensuring the correct length of artificial chordae in mitral valvuloplasty. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1064–1065.
 36. Mandegar M. H., Yousefnia F., Roshanali M. A. Preoperative determination of artificial chordae length. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 680–682.
 37. Chang J. P., Kao C. L. Slit stent technique for ensuring the correct length of artificial chordae in mitral repair. *J. Card. Surg.* 2011; 26: 259–260.
 38. Fukuoka M., Nonaka M., Masuyama S., Shimamoto T., Tambara K., Yoshida H., Ikeda T., Komeda M. Chordal «translocation» for functional mitral regurgitation with severe valve tenting: an effort to preserve left ventricular structure and function. *J. Tehran Heart Cent.* 2008 Aug; 7(3): 92–99.
 39. Cuartas MM, Davierwala PM. Minimally invasive mitral valve repair. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;36(Suppl 1):44-52.
 40. Mihos CG, Yucel E, Santana O. A systematic review and meta-analysis of chordal replacement versus leaflet resection for isolated posterior mitral valve prolapse. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58(5):779-786.
 41. Bourguignon T, Mazine A, Laurin C, Bouchard D, Demers P, Pellerin M. Repair of Anterior Mitral Leaflet Prolapse: Comparison of Mid-Term Outcomes with Chordal Transposition and Chordal Replacement Techniques. *J Heart Valve Dis.* 2016;25(2):187-194.
 42. Anyanwu A.C. Bridgewater B. Adams D.H. The lottery of mitral valve repair surgery. *Heart.* 2010; 05: 1964-1967.
 43. Gillinov M, Burns DJP, Wierup P. Commentary: A problem with the anterior mitral leaflet? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(4):1097-1098.
 44. Zanolini M, Ricciardi G, Mammanna FL, Kassem S, Poggio P, Di Minno A, Cavallotti L, Saccocci M. The respect rather than resect principle in mitral valve repair: the lateral dislocation of the P2 technique. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(9):687-690.
 45. Gelsomino S, Lorusso R, De Cicco G, et al. Five-year echocardiographic results of combined undersized mitral ring annuloplasty and coronary artery bypass grafting for chronic ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 2008;29:231–40.
 46. Robb JD, Minakawa M, Koomalsingh KJ, et al. Posterior leaflet augmentation improves leaflet tethering in repair of ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:1501-7.
 47. Gillinov AM, Blackstone EH, Nowicki ER, Slisatkorn W, Al-Dossari G, Johnston DR, et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135: 885-93.
 48. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, Brennan JM, Prager RL, Gammie JS. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg.* 2010;90: 1904-11.
 49. Tsukui H, Umehara N, Saito H, Saito S, Yamazaki K. Early outcome of folding mitral valve repair technique without resection for mitral valve prolapse in 60 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):104-8.
 50. McCarthy P.M. Mitral leaflet clefts: innocent bystander or covert foe? *Heart.* 2015; 101: 1087-1088.
 51. Tabata M. Nakatsuka D. Nishida H. Takanashi S. Hiraiwa N. Kawano Y. A simple nonresectional technique for degenerative mitral regurgitation with a very large posterior leaflet: chordal Foldoplasty. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: e179-e181.
 52. Alexander A. Brescia, Tessa M.F. Watt, Liza M. Rosenbloom et al. Anterior versus posterior leaflet mitral valve repair: A propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(4):1087-1096.e3.
 53. Tabata M. Nishida H. Watanabe S. Uchimuro T. Takanashi S. Interscallop indentation closure as an adjunctive technique in mitral valve repair for degenerative mitral valve disease. *Gen Torac Cardiovasc Surg.* 2020; 68: 233-239.
 54. Abicht T.O. Andrei A.C. Kruse J. McDonald E. Li Z. McCarthy P.M. O abordare simplă a reparației valvei mitrale: ajustarea înălțimii foilei posterioare folosind un pliu parțial al marginii libere. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148: 2780-2786.
 55. Fuster G.R., et al. Artificial chordae in the setting of complex mitral valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18: 586-595.

56. Tabata M, Nakatsuka D, Nishida H, Takanashi S, et al. A Simple Nonresectional Technique for Degenerative Mitral Regurgitation With a Very Large Posterior Leaflet: Chordal Foldoplasty. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101: e179-e181.
57. Gosev I. et al. Long term outcomes of posterior leaflet folding valvuloplasty for mitral valve regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015; 4: 428-432.
58. Aniek L. van Wijngaarden, Anton Tomsic, Bart J.A.Mertens et al. Mitral valve repair for isolated posterior mitral valve leaflet prolapse: The effect of respect and resect techniques on left ventricular function. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;164(5):1488-1497.e3.
59. A.Marc Gillinov, Eugene H.Blackstone, Edward R. Nowicki et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 ;135(4):885-93, 893.e1-2.
60. Abicht T.O., et al. A simple approach to mitral valve repair: posterior leaflet height adjustment a partial fold of the free edge. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148: 2780-2786.
61. Minoru Tabata, and Hiromi Yanagisawa. Nonresectional folding repair techniques for posterior leaflet lesions in degenerative mitral regurgitation. *JTCVS Tech*. 2021; 10: 68-731.
62. Dreyfus G.D. et al. "Respect when you can, resect when you should": a realistic approach to posterior leaflet mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 156: 1856-1866.e3.
63. Yandrapalli S, Biswas M, Kaplan J. Mitral Valve Minimally Invasive Surgical Treatment. 2021 Dec 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 33620807
64. Marin Cuartas M, Javadikasgari H, Pfannmueller B, et al. Repararea valvei mitrale: Abordări robotice și alte abordări minim invazive. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60:394-404.
65. Rostagno C. Heart valve disease in elderly. *World J Cardiol*. 2019;26;11(2):71-83.
66. Goel SS, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol*. 2014;21;63(2):185-6.
67. Van Praet KM, Stamm C, Sündermann SH, Meyer A, Unbehaun A, Montagner M, Nazari Shafti TZ, Jacobs S, Falk V, Kempfert J. Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair: State of the Art Review. *Interv Cardiol*. 2018;13(1):14-19.
68. Moscarelli Marco, Fattouch Khalil, Casula Roberto, Speziale Giuseppe, Lancellotti Patrizio, Athanasiou Thanos. What Is the Role of Minimally Invasive Mitral Valve Surgery in High-Risk Patients? A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;101(3):981-989.
69. Marin Cuartas M, Saldaña LD, Quintero AA, Jaramillo JS, Rendon JC. Minimally invasive cardiac surgery through periareolar approach. s: CTSNet, Inc; July 2018. 10.25373/ctsnet.6815693
70. Santana O, Reyna J, Grana R, Buendia M, Lamas GA, Lamelas J. Rezultate ale chirurgiei valvulare minim invazive versus sternotomie standard la pacienții obezi supuși unei intervenții chirurgicale valvulare izolate. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:406-410.
71. Goldstone AB, Atluri P, Szeto WY, et al. Abordarea minim invazivă oferă rezultate cel puțin echivalente pentru corectarea chirurgicală a insuficienței mitrale: o comparație potrivită cu tendința. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:748-756.
72. Lange R, Voss B, Kehl V, Mazzitelli D, Tassani-Prell P, Günther T. Right Minithoracotomy Versus Full Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Propensity Matched Comparison. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):573-579.
73. Rostagno C. Heart valve disease in elderly. *World J Cardiol*. 2019;26;11(2):71-83.
74. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017, 21;38(36):2739-2791.
75. Welp H, Martens S. Minimally invasive mitral valve repair. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(1):65-71.
76. Van Praet KM, Stamm C, Sündermann SH, Meyer A, Unbehaun A, Montagner M, Nazari Shafti TZ, Jacobs S, Falk V, Kempfert J. Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair: State of the Art Review. *Interv Cardiol*. 2018;13(1):14-19.
77. Holzhey DM, Seeburger J, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Learning minimally invasive mitral valve surgery: a cumulative sum sequential probability analysis of 3895 operations from a single high-volume center. *Circulation*. 2013;128(5):483-91.
78. Galloway AC, Schwartz CF, Ribakove GH, Crooke GA, Gogoladze G, Ursomanno P, Mirabella M, Culliford AT, Grossi EA. A decade of minimally invasive mitral repair: long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019;88(4):1180-4.

CZU: [611.716+611.92]:616.315-007.254
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.17

PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICE ALE MASIVULUI MAXILO-FACIAL LA COPII CU DESPICĂTURI LABIO-MAXILO-PALATINE

POȘTARU Cristina, BOBEICO Victor, RAILEAN Silvia,
GRANCIUC Gheorghe, UNCUȚA Diana

¹Catedra de chirurgie oro maxilofacială și pedodontie „Ion Lupan”, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat.

Introducere. Variații considerabile de anomalii dento-maxilare au fost depistate la copiii cu despicături labio-maxilo-palatine. Anomalii dento-maxilare de clasa III s-au constatat mai frecvent datorită factorilor congenitali, cum este potențialul de creștere maxilo-mandibulară precum și de severitatea defectului. [1,2,7]

Material și metode. În acest studiu au fost analizate 15 teleradiografii conform metodelor propuse de McNamara, Tweed, Roth- Jarabak și Steiner și au fost calculați 30 de parametri cefalometrici pentru fiecare pacient cu despicatura unilaterală completă (atâtea pe stanga, și atâtea pe dreapta). Datele obținute în urma măsurărilor sunt prezentate în tabelele corespunzătoare fiecărei metode.

Rezultate. Lungimea maxilarului superior și inferior (Cond-A, Cond-Gn) semnificativ statistic micșorat comparativ cu valorile medii normale. Pragul de semnificație înregistrat pentru aceste indice demonstrează abateri semnificative a înălțimii anterioare a feței s-a constatat semnificativ statistice micșorată prin valoarea $p < 0.01$ în comparație cu valorile normale (Sna- Me). Deficitul scheletal vertical posterior este confirmat de valoarea redusă a parametrul Hp (înălțimea posterioară, $p < 0.01$), care raportat la Ha, dezvăluie un tip de rotație facială posterioară. Etajul inferior mărit este demonstrat de către valoarea sporită a indicelui înălțimea anterioară, (Sna- Me) care a înregistrat o deviere medie de 6.57 mm și un raport mărit Ha/ Hp ($p < 0.01$).

Concluzii. În rezultatul analizei cefalometrice a teleradiografiilor de profil după metodele McNamara, Roth- Jarabak, Tweed-Merrifield și Steiner, s-a constatat că morfologia cranio-facială la copiii cu despicături labio-maxilo-palatine unilaterale a fost diferită față de valorile normale prin deficitul de creștere a masivului facial pe sagitală și vertical.

Summary. The morphological peculiarities of the maxillo-facial region in children with cleft lips and palate.

Introduction. Considerable variation in malocclusion was found in children with cleft lip and palate. Class III malocclusion were found more frequently due to congenital factors, such as maxillo-mandibular growth potential as well as the severity of the defect.

Material and methods. In this study, 15 cephalometric x-rays were analyzed according to the methods proposed by McNamara, Tweed, Roth-Jarabak and Steiner, and 30 cephalometric parameters were calculated for each patient with complete unilateral cleft (so many on the left and so many on the right). The data obtained from the measurements are presented in the tables corresponding to each method.

Results. Maxillary and mandibular length (Cond-A, Cond-Gn) statistically significantly reduced compared to normal mean values. The threshold of significance registered for these indices demonstrates significant deviations of the previous height of the face was statistically significantly reduced by the value $p < 0.01$ compared to the normal values (Sna-Me). The posterior vertical skeletal deficit is confirmed by the reduced value of the Hp parameter (posterior height, $p < 0.01$), which compared to Ha, reveals a type of posterior facial rotation. The enlarged lower anterior face is demonstrated by the increased value of the anterior height index, (Sna-Me) which registered an average deviation of 6.57 mm and an increased Ha/ Hp ratio ($p < 0.01$).

Conclusions. In the result of the analysis of the cephalometric analysis of the x-rays according to the McNamara, Roth-Jarabak, Tweed-Merrifield and Steiner methods, it was found that the cranio-facial morphology in children with unilateral cleft lips and palate was different from normal values due to the lack of growth of the facial part of the cranium both in sagittal and vertical planes.

Резюме. Морфологические особенности челюстно-лицевого отдела черепа у детей с расщелинами губы и неба.

Введение. Значительная вариабельность зубочелюстных аномалий была обнаружена у детей с расщелиной губы и неба. Зубочелюстные аномалии III класса чаще встречались в связи с врожденными факторами, такими как потенциал роста челюстно-нижнечелюстной кости, а также тяжестью дефекта. [1,2,7]

Материал и методы. В данном исследовании было проанализировано 15 телерентгенограмм по методам, предложенным Макнамары, Рота-Джарабака, Твида-Меррифилда и Штейнера, и рассчитано 30 цефалометрических параметров для каждого пациента с полной односторонней расщелиной (столько-то слева и столько-то справа). Данные, полученные в результате измерений, представлены в таблицах, соответствующих каждому методу.

Результаты. Длины верхней и нижней челюсти (Cond-A, Cond-Gn) статистически значимо уменьшены по сравнению со средними нормальными значениями. Порог значимости, зарегистрированный для этих показателей, свидетельствует о том, что значительные отклонения передней высоты лица были статистически значимо снижены на величину $p < 0,01$ по сравнению с нормальными значениями (Sna-Me). Задняя вертикальная скелетная недостаточность подтверждается сниженным значением параметра Нр (задняя высота, $p < 0,01$), который по сравнению с На выявляет тип задней ротации лица. О удлинении нижней трети лица свидетельствует повышенное значение переднего индекса роста (Sna-Me), в котором зафиксировано среднее отклонение 6,57 мм и повышенное соотношение На/Нр ($p < 0,01$).

Выводы. В результате анализа цефалометрического анализа профильных телерентгенограмм по методам Макнамары, Рота-Джарабака, Твида-Меррифилда и Штейнера установлено, что краниофациальная морфология у детей с односторонними расщелинами губ и неба нарушена и отличается от нормальных значений из-за отсутствия роста лицевого отдела черепа в сагитальном и вертикальном направлениях.

Introducere.

Despicătura labio-maxilo-palatina este una dintre cele mai frecvente patru defecte congenitale la copii și este cea mai frecventă anomalie congenitală a capului și gâtului. Afectează între 1 din 500 și 1 din 2500 de copii născuți în întreaga lume [1]. În general, populațiile asiatică și amerindiene au cele mai mari ratele de prevalență a nașterii raportate, adesea chiar de 1/500. Populațiile de origine europeană au prevalență intermediară la aproximativ 1/1000, iar populațiile derivate din Africa au cele mai scăzute rate de prevalență la aproximativ 1/2500. [2] Bărbații sunt afectați de două ori mai des decât femeile și pentru fiecare despicătură bilaterală, sunt de trei ori mai mulți pacienți afectați cu o despicătură în dreapta și de șase ori mai multe cu o despicătură pe stanga. [3] Au fost identificați mai mulți factori de risc, inclusiv istoric familial, expuneri la mediu și nutriție maternă – o interacțiune între gene și factorii de mediu care afectează fuziunea țesutului facial median la 6-8 săptămâni de gestație. Variații considerabile de anomalii dento-maxilare au fost depistate la copii cu despicături labio-maxilo-palatine. Anomalii dento-maxilare de clasa III s-au constatat mai frecvent datorită factorilor congenitali, cum este potențialul de creștere maxilo-mandibulară precum și de severitatea defectului. Structurile morfologice cranio-maxilo-faciale la copii cu despicături labio-maxilo-palatine sunt diferite comparativ cu copii fără despicături labio-maxilo-palatine. [4] Pacienții adulți cu despicătura labio-maxilo-palatina neoperați prezintă un potențial de creștere cranio-facială normală în ciuda că defectul osos la nivelul palatului sau alveolei persistă. [5] Este cunoscut faptul că intervenția chirurgicală efectuată în special la nivelul palatului dur și moale are efecte adverse asupra creșterii masivului cranio-facial [6]. Pentru a limita inhibarea creșterii prin intervenții chirurgicale, s-au elaborat mai multe

protocoale ce prevăd etapizarea chirurgicală a despicăturilor labio-maxilo-palatine cu un impact mai mic asupra dezvoltării și creșterii cranio-faciale [7]. Protocoalele chirurgicale elaborate într-o etapă au unele dezavantaje care se concentrează asupra reducerii suferinței atât pacientului cât și părinților, timpul de anestezie de scurtă durată și scăderea costurilor generale de asistență medicală [8]. Diferențele tehnice între protocoalele cu o singură etapă ar putea avea o influență asupra creșterii cranio-faciale și, prin urmare, ar trebui investigate.

Material și metode.

Au fost evaluate datele parametrilor cefalometrici obținuți în baza teleradiografiilor de profil a lotului de pacienți cu despicături labio-maxilo-palatine unilaterale (DLMPU) cu vârsta medie de 10.84 ani și comparate cu datele considerate normale. În acest studiu au fost analizate 15 teleradiografii a 8 fete și 7 băieți conform metodelor propuse de Mc Namara, Tweed, Roth- Jarabak și Steiner și au fost calculați 30 de parametri cefalometrici pentru fiecare pacient. Datele obținute în urma măsurărilor sunt prezentate în tabelele corespunzătoare fiecărei metode.

Teleradiografia de profil reprezintă o investigație paraclinică indispensabilă pentru o diagnosticare corespunzătoare a pacienților cu DLMPU. Cu ajutorul analizelor cefalometrice se pot obține date importante asupra structurilor cranio-faciale, bazelor maxilare și dinților, precum și raportul dintre acestea. În această cercetare lucrare, am efectuat analiza cefalometrică a teleradiografiilor de profil după metodele McNamara, Roth- Jarabak, Tweed-Merrifield și Steiner.

Analiza cefalometrică după McNamara cuprinde 4 direcții de studiu cu parametrii corespunzători.

- Relația maxilă-baza craniului, este descrisă de variabilele: *de la punctul A pînă la perpendiculara din Nasion pe planul Frankfurt (fig.1);*

- Raportul mandibulă – baza craniului se determină prin distanța între *Pogonion și perpendiculara din Nasion*.

- Relația maxilo – mandibulară este descrisă de variabilele: *lungimea maxilară (Co - A)*; *lungimea mandibulară (Co - Gn)* *diferența maxilo-mandibulară, înălțimea etajului inferior al feței (SNA-Me)* (fig. 1.);

- Aprecierea rapoartelor dentare se face: pentru incisivii superiori – distanța de la suprafața vestibulară pînă la linia verticală ce trece prin punctul A, ce este paralelă liniei verticale nazală; pentru incisivii inferiori – distanța între marginea incizală și linia trasată din punctul A la Pg.

Analiza cefalometrică după **Steiner** cuprinde studiul rapoartelor dentare, scheletale și a țesuturilor moi.

- Analiza țesuturilor moi se exprimă prin parametrii: *buză superioară – linia S*; și *buză inferioară – linia s* (fig. 2).

- Evaluarea rapoartelor scheletale se face prin valorile unghiurilor: *SNA, SNB, ANB, SND* (fig 5, roșu), $m < (SN/GoGn)$ (fig. 2); precum și prin distanțele *S-E, S-L*.

- Analiza dentară se efectuează în baza unghiurilor formate între: *planul ocluzal / NS*; *axa incisivului inferior / NB*; *axa incisivului superior / NA*; *unghiul interincisival* (fig. 2), *distanța de la suprafața vestibulară a incisivului superior și linia N-A*, *distanța de la suprafața vestibulară a incisivului inferiori și linia N-B*.

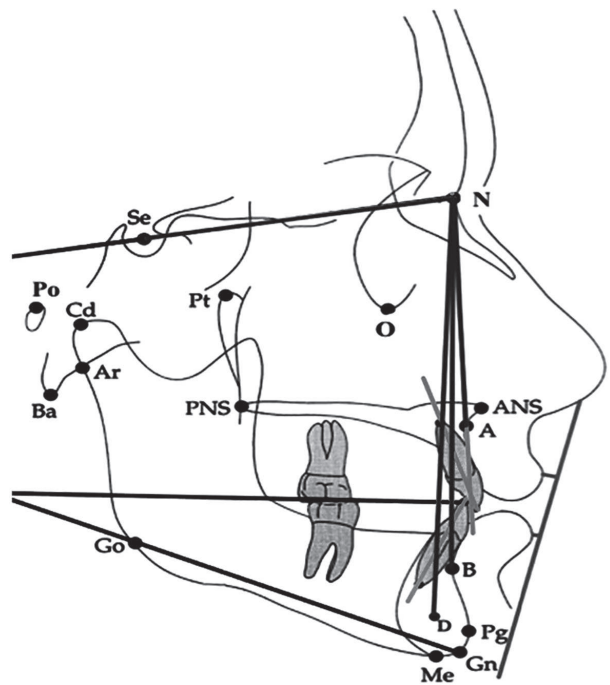


Figura 2. Punctele de referință și parametrii unghiulari și liniari după metoda Steiner

Conform metodei **Tweed-Merrifield** au fost determinați parametrii: valorile unghiurilor *FMIA, FMA, IMPA, SNA, SNB, ANB, Z, facial, conicității, axei faciale, planului ocluzal*; și indicii metrici *AoBo, Ha, Hp, Ha/Hp, TC, UL*. (fig. 3)

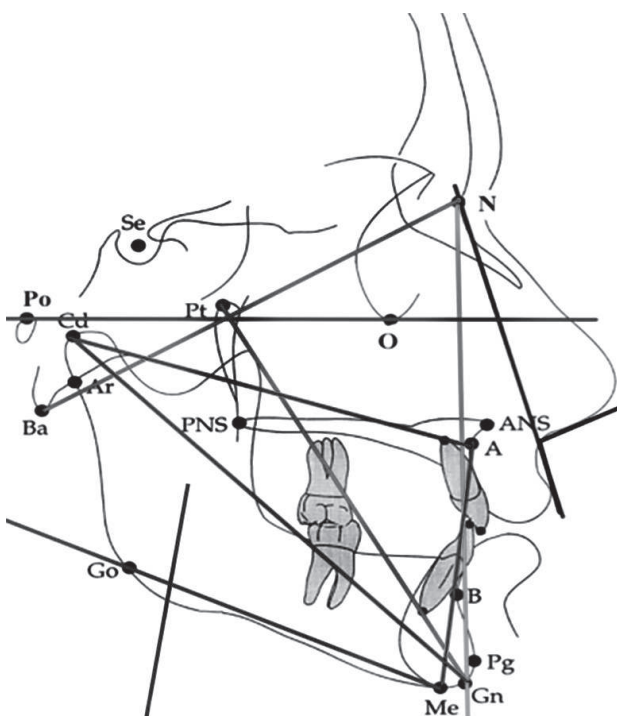


Figura 1. Punctele de referință și parametrii liniare și unghiulare după metoda McNamara

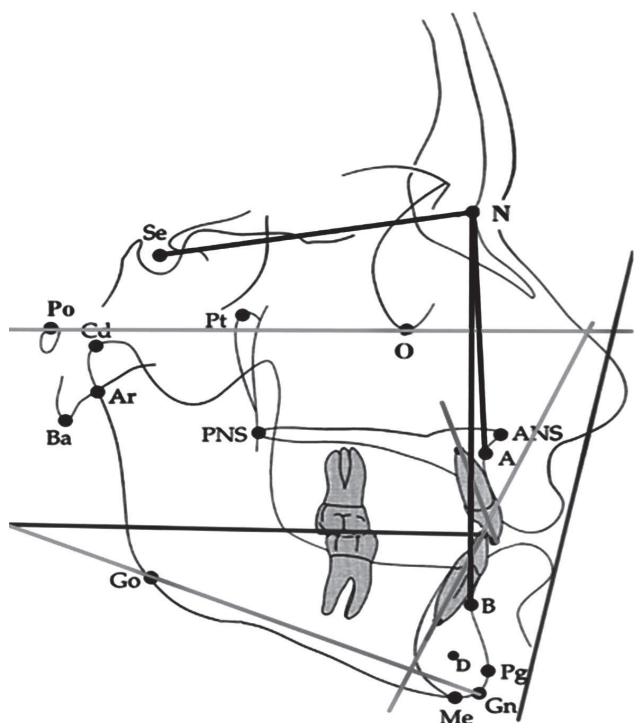


Figura 3. Punctele de referință și parametrii liniari și unghiulari după metoda Tweed-Merrifield

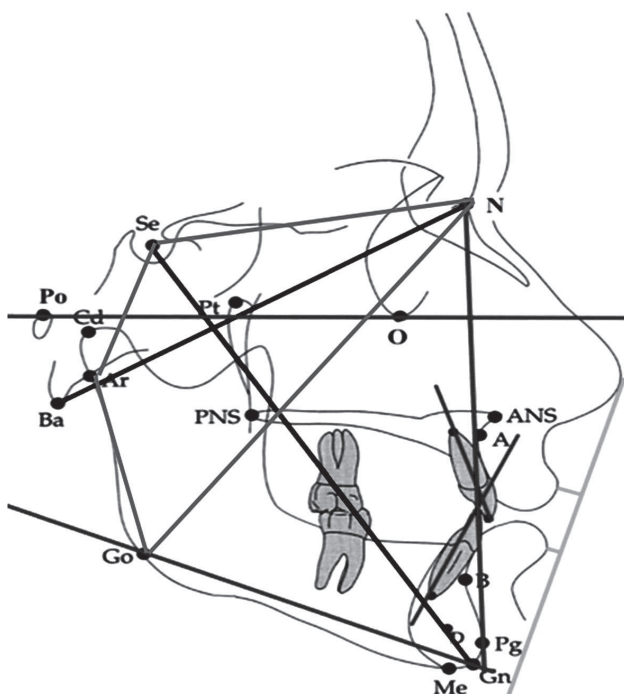


Figura 4. Punctele de referință și parametrii liniari și unghiulari după metoda Roth -Jarabak

Conform analizei după metoda **Roth-Jarabak** s-au studiat parametrii unghiulari și raportul dintre parametrii liniari. Printre parametrii unghiulari au fost măsurate unghiul șei turcești (NSAr), unghiul articular (SArGo), unghiul gonal (ArGoMe), iar parametrii liniari sunt baza anterioară a craniului (N-S), lungimea mandibulei (Go-Me), lungimea ramurii mandibulei (ArGo) (fig. 4).

Analiza statistică

Toate datele au fost transferate în baza de date prin utilizarea soft-ului SPSS. Metoda statistică utilizată a fost testul. Valoarea medie și devierea standard au fost măsurate pentru dimensiunea arcadei dentare la maxila și mandibulă, iar metoda statistică *t-Student* a fost utilizată pentru a face comparație cu

valorile calculate standart conform sumei celor patru incisivi superiori. Pentru analiză, valoarea $p < 0.05$ a fost considerată semnificativ statistic.

În urmă efectuării analizei cefalometrice prin metodele propuse, a fost efectuat un calcul matematic care exprimă deviațiile față de valorile medii a fiecărui indice în parte, pentru fiecare dintre pacienții analizați. Întrucât valorile parametrilor cefalometrici au un diapazon larg de variație unul în raport cu altul, nu putem face o comparație directă între aceștia. Pentru aceasta A fost calculată valoarea indicelui 'p' (pragul de semnificație statistică) a fiecărui parametru. Pentru a determina pragul de semnificație, a fost aplicat procedeul statistic *t-test*, care permite depistarea devierilor statistic semnificative a valorilor medii a parametrilor calculați.

Rezultate.

În urma interpretării rezultatelor obținute prin analiza cefalometrică prin metoda McNamara, prezentate în tabelul 1, figura 5, am depistat următoarele modificări importante caracteristice pacienților cu DLMPU:

- Lungimea maxilarului superior și inferior semnificativ statistic micșorat comparativ cu valorile medii normale. Pragul de semnificație înregistrat pentru aceste indice demonstrează abateri semnificative, ($p < 0.001$).

- Diferențamaxilo-mandibulară nu este pronunțată semnificativ statistic, demonstrată prin valorile medii în limitele normei, $p > 0.05$ a indicelui de diferență maxilo-mandibulară.

- Înălțimeii anterioare a feței s-a constatat semnificativ statistic micșorată prin valoarea $p < 0.01$ în comparație cu valorile normale.

- Poziția incisivii superiori este retrudată semnificativ statistic comparativ cu valorile normale. Epicentrul acestor devieri, presupunem că este dictat de poziționarea posterioară a parametrilor maxilari.

Tabelul 1.

Analiza cefalometriei de profil după metoda McNamara

Denumirea parametrilor	Valoarea normala M1±m1	Valoarea medie M2±m2	t	Valoarea p
A-perpendiculara din N pl F	0.4±2.3	-3.21429±0.872	1.4693	>0.05
Lungimea maxilară (Cond-A)	99.8±6	76.142±1.489	3.826	<0,001
Lungimea mandibulei (Cond-Gn)	134.3±6.8	98.071± 2.004	5.110	<0,001
Diferența maxilo-mandibulară	14.5±4	22±5.174	1.772	>0,05
Înălțimea anterioară (Sna-Me)	74.6±5	54.714±2.816	3.465	<0,01
Na-Ba/ Pt-Gn	90±3.5	91±1.654	-0.258	>0.05
Pog -perpendiculara din N pl F	0.3±3.8	-6.07143±6.032	1.543551	>0.05
Poziția incisivului superior	-2.6428±0.862	5.4±1.7	4.219	<0,001
Poziția incisivului inferior	1.5 ±0.754	2.7±1.7	0.645	>0.05

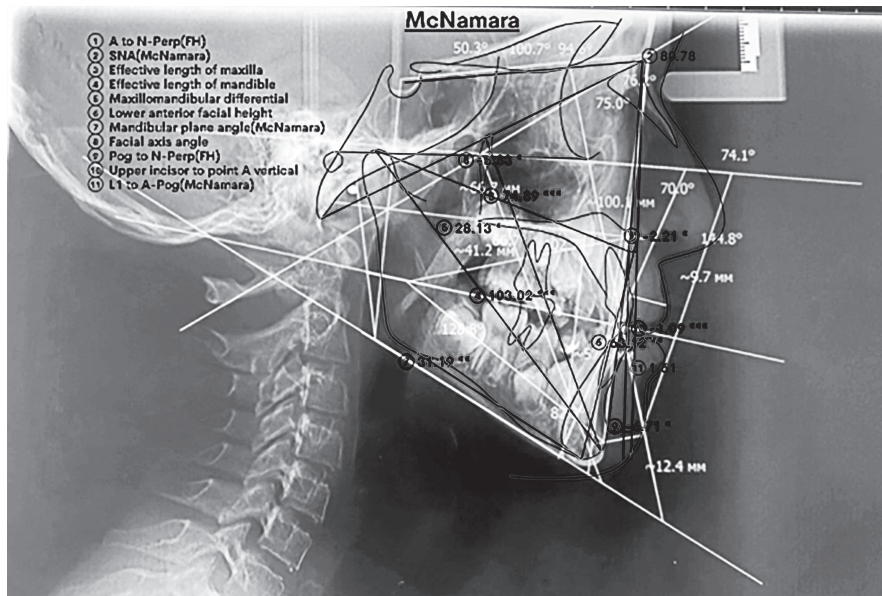


Figura 5. Analiza cefalometrică a parametrilor scheletali și dentari conform metodei McNamara.

Tabelul 2.

Analiza cefalometriei de profil conform metodei Steiner

Denumirea parametrilor	Valoarea normal M1±m1	Valoarea medie M2±m2	t	Valoarea p
Analiza dentara				
Max-NA	22±5	8.964±3.228	2.190	<0,05
Max1-SN	101±4.4	86.05±2.888	3.019	<0,01
Mand1-NB	25±5	17.807±2.298	1.307	>0,05
Iu-NA	4±3	1.285±0.714	0.880	>0,05
II-NB	4±2	2.535±0.434	0.715	>0,05
II	138±5.8	152.335±4.418	1.966	<0,05
Analiza scheletala				
SNA	79.11±2.4	76.664±1.287	0.898	>0,05
SNB	75.57±2.2	75.985±1.382	0.160	>0,05
ANB	3.51±1.5	0.685 ±1.018	1.557	>0,05

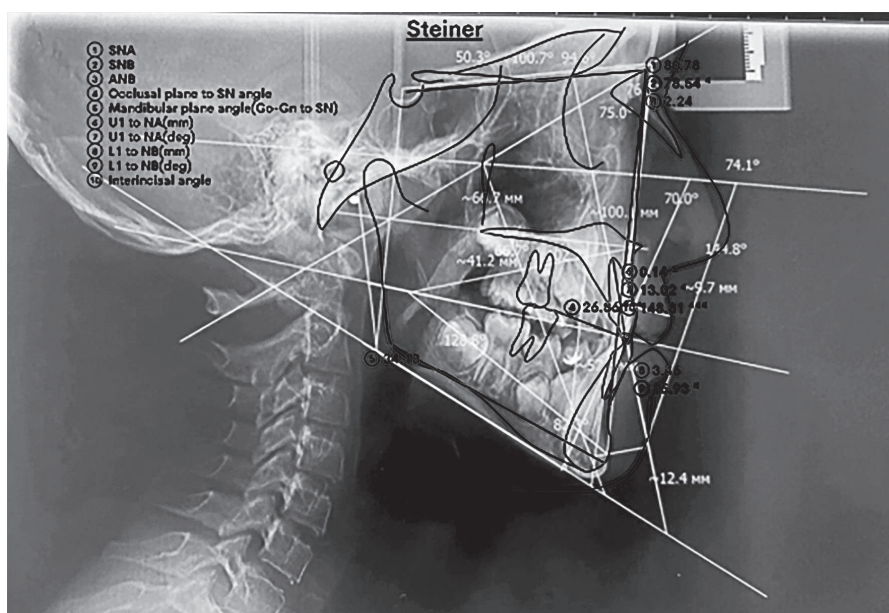


Figura 6. Analiza cefalometrică a parametrilor scheletali și dentari conform metodei Steiner.

Procesarea datelor de analiză cefalometrică a lotului de pacienți cu despicături labio-maxilo-palatine unilaterale în perioada dentației mixte conform metodei Steiner nu am determinat abateri semnificativ statistice la nivelul scheletului maxilarului superior și inferior, însă pe fonul tiparului de clasa I scheletală, o abatere în poziția incisivilor superiori care se află în palatoversiune, probabil ca urmare a acțiunii tensionate a țesutului cicatricial a buzei superioare. Severitatea acestui fenomen este confirmată de valoare micșorată semnificativ statistic a unghiului Max1-SN ($p < 0.01$) și mărită a unghiului interincisival ($p < 0.05$) în comparație cu valorile medii normale. (tabelul 2, figura 6)

Evaluarea valorilor devierilor medii a parametrilor cefalometrici, determinați conform metodei Tweed-Merrifield, a identificat următoarele particularități morfologice dento-cranio-faciale la pacienții cu DLMPU:

- Rotație mandibulară de tip posterior raportată de abaterile valorii unghiului FMA cu $+4.12^\circ$
- Micșorarea medie nesemnificativă ($p > 0.05$) a unghiului IMPA cu 1.42° , dezvăluie o linguoversiune a incisivilor inferiori, care tind să minimalizeze spațiul de inocluzie sagitală inversă.

- Deficitul scheletal vertical posterior este confirmat de valoarea redusă a parametrul Hp (înălțimea posterioară, $p < 0.01$), care raportat la Ha, dezvăluie un tip de rotație facială posterioară.

- Etajul inferior mărit este demonstrat de către valoarea sporită a indicelui înălțimea anterioară, care a înregistrat o deviere medie de 6.57 mm și un raport mărit Ha/Hp ($p < 0.01$).

Conform analizei cefalometrice după metoda Roth-Jarabak (tabelul 4, figura 8) s-au studiat parametrii unghiulari și raportul dintre parametrii liniari. Printre parametrii unghiulari au fost măsurate unghiul și i turcești (NSAr), unghiul articular (SArGo), unghiul gonial (ArGoMe) iar parametrii liniari sunt baza anterioară a craniului (N-S), lungimea mandibulei (Go-Me), lungimea ramurii mandibulei (ArGo). Nu s-a determinat nici o abatere semnificativ statistică de la valorile medii normale după metoda Roth-Jarabak.

În baza valorilor medii a parametrilor cefalometrici determinați în acest studiu, a fost efectuată reprezentarea grafică a morfologiei dentomaxilofaciale a profilului pacienților cu DLMPU, în raport cu cea a pacienților sănătoși (figura 9)

Tabelul 3.

Analiza cefalometrică de profil conform metodei Tweed-Merrifield

Denumirea parametrilor	Valoarea medie M1±m1	Valoarea normala M2±m2	t	Valoarea p
FMIA	65.35714±2.61	65±5.0	0.417	>0.05
FMA	24.48571±2.085	25±4.0	0.1583	>0.05
Ha/Hp	71.28±2.900	61.26±2.1	2.798	<0,01
IMPA	88.571±2.114	90± 5.3	0.3493	>0,05

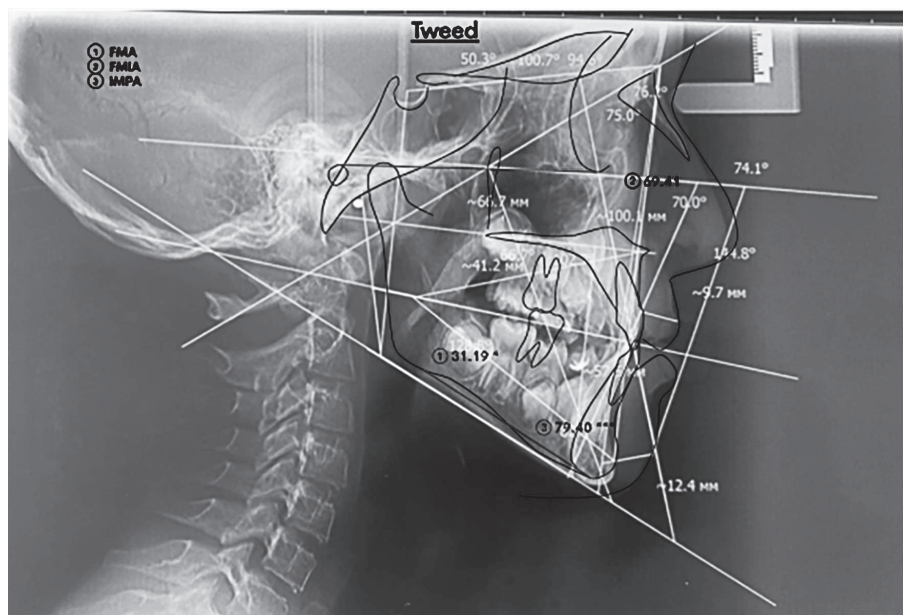


Figura 7. Analiza cefalometrică a parametrilor scheletali și dentari conform metodei Tweed-Merrifield

Tabelul 4.

Analiza comparativa a parametrilor cefalometrici conform metodei Roth-Jarabak cu valorile medii normale

Denumirea parametrilor	Valoarea normala M1±m1	Valoarea medie M2±m2	t	Valoarea p
NSAr	123±5	127.9286±1.882	-0.92253	>0.05
SArGo	143±6	138.3571±1.859	0.73915	>0.05
Unghiul gonial (ArGoMe)	130±7	128.1429±1.946	0.25560	>0.05
Lungimea anterioară a bazei craniului (N-S)	71±3	65.14286±1.554	1.7336	>0.05
Lungimea mandibulei Go-Me	71±5	64±2.156	1.28557	>0.05
Lungimea posterioară a bazei craniului (S-Ar)	32±3	32.85714±1.537	-0.25428	>0.05
Lungimea ramului mandibulei (Ar-Go)	44±5	41.35714±1.718	0.4998	>0.05
Proportionalitatea înălțimeii anterioare și posterioare a fetei S-Go:N-Me	64±2	66.5±2.471	-0.78641	>0.05

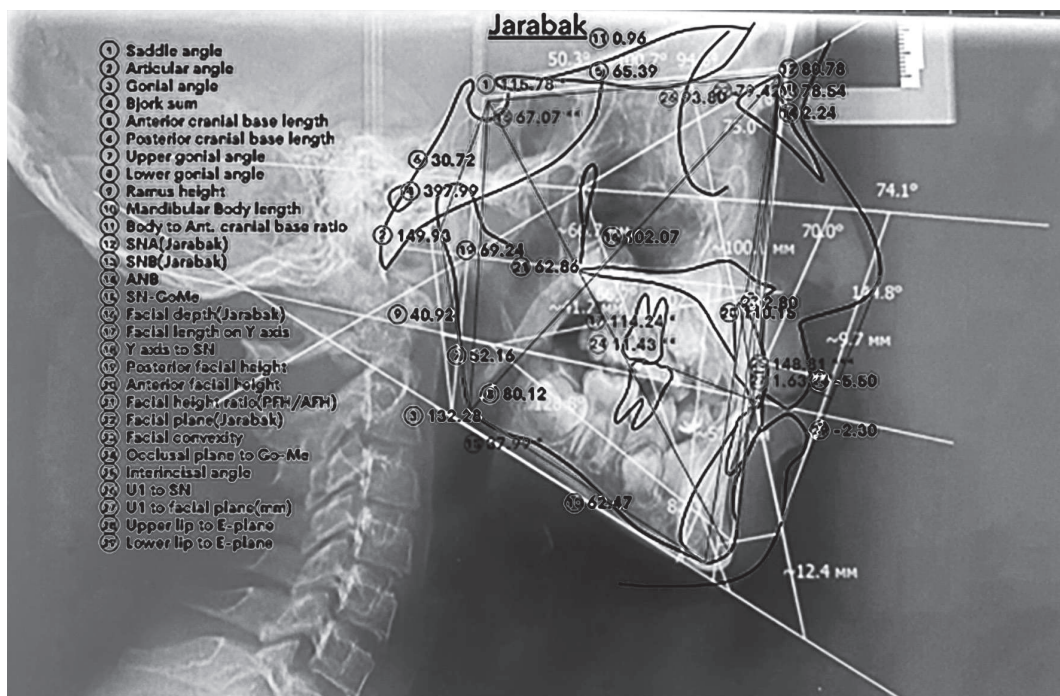


Figura 8. Analiza cefalometrică a parametrilor scheletali și dentari conform metodei Roth-Jarabak

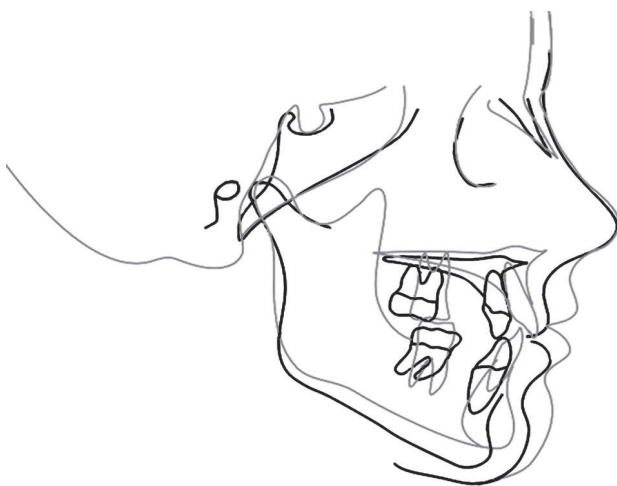


Figura 9. Reprezentarea grafică a morfologiei dentomaxilofaciale a profilului pacienților cu DLMPU(roșu), în raport cu cea a pacienților sănătoși.

Concluzii.

În rezultatul analizei cefalometrice a teloradiografiilor de profil după metodele McNamara, Roth- Jarabak, Tweed-Merrieffield și Steiner,s-a constatat ca morfologia cranio-faciale la copii cu despicături labio-maxilo-palatine unilaterale a fost diferită față de valorile normale prin deficitul de creștere a masivului facial pe sagitală și vertical. Indiferent de protocolul chirurgical într-o etapă sau mai multe etape, creșterea maxilarului superior este diminuată. Aceste rezultate ar trebui luate în considerare în perfecționarea ulterioară a etapelor chirurgicale și ortodontice de tratament pentru a evita efectele negative asupra creșterii și dezvoltării zonei cranio-faciale. Totodată rezultatele creșterii masivului cranio-facial ar trebui să fie completate cu alte aspecte al protocolului chirurgical plus cel ortodontic.

Bibliografie

1. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12(3):167–78
2. Il B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol.* 2012; 16:1–18.
3. Matthews JL, Oddone-Paolucci E, Harrop RA. The epidemiology of cleft lip and palate in Canada, 1998 to 2007. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(4):417–2
4. Chizu Tateishi, Keiji Moriyama, Teruko Takano-Yamamoto. Dentocraniofacial Morphology of 12 Japanese Subjects With Unilateral Cleft Lip and Palate With a Severe Class III Malocclusion: A Cephalometric Study at the Pretreatment Stage of Surgical Orthodontic Treatment. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, November 2001, Vol. 38 No. 6.
5. References Shetye, P.R. Facial growth of adults with unoperated clefts. *Clin. Plast. Surg.* 2004, 31, 361–371. [CrossRef]
6. Davila, A.A.; Holzmer, S.W.; Kubiak, J.; Martin, M.C. Anesthetic Exposure in Staged Versus Single-Stage Cleft Lip and Palate Repair. *J. Craniofac. Surg.* 2021, 32, 521–524. [CrossRef]
7. Benitez, B.K.; Brudnicki, A.; Surowiec, Z.; Singh, R.K.; Nalabothu, P.; Schumann, D.; Mueller, A.A. Continuous Circular Closure in Unilateral Cleft Lip and Plate Repair in One Surgery. *J. Cranio Maxillofac. Surg.* 2022, 50, 76–85. [CrossRef]
8. Benito K. Benitez, Seraina K. Weibel, Florian S. Halbeisen, Yoriko Lill, Prasad Nalabothu, Ana Tache and Andreas A. Mueller. Craniofacial Growth at Age 6–11 Years after One-Stage Cleft Lip and Palate Repair: A Retrospective Comparative Study with Historical Controls. *Children* 2022, 9, 1228. <https://doi.org/10.3390/children9081228>.

CZU: 616-006-053.2:614.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.18>

PARTICULARITĂȚILE TUMORILOR LA COPII ȘI A SERVICIULUI ONCOPEDIATRIC ÎN CONDIȚIILE DESCENTRALIZĂRII

^{1,2}Ion MEREUȚĂ – profesor universitar,¹Eugeniu Valic – student anul IV,¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,²Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țîbîrnă” din Republica Moldova

email: ion.mereuta@usmf.md,

academiastiintemedicale@gmail.com

eugenvalic99@gmail.com

Rezumat.

Tumorile la copii au particularități de dezvoltare naturală, de diagnostic și clinică, de structură morfologică, de vîrstă, de sex, de predelecție etc. În structura morbidității oncopediatrie prevalează hemoblastozele 58-60%, tumorile creierului 17-18%, rinichiului 7-7,5%, a oaselor 5,0-5,5%, sarcoamele țesuturilor moi 4,0-4,5%, tumorile glandei tiroide 0,8-1,0%, a organelor reproductive 1,0-1,2%, a ficatului – 1,0%, altele – 2,5-3,0% [15, 16, 23].

Tumorile la copii ocupă locul 2 în structura mortalității copiilor până la 18 ani. Un loc aparte îi revine sarcomului Ewing, tumorii lui Wilms, rhabdomiosarcomului embrionar și altele [21].

Și serviciul oncologic are particularitățile sale manageriale, să dispună de anumite criterii, facilități, centrele să fie specializate în oncopediatrie, să dispună de specialiști, dispozitive tehnice, tehnologii de diagnostic și tratament, echipamente medicale și medicamente generice și eficiente. Serviciul trebuie să dispună de specialiști oncopediatri în fiecare zonă a Republicii Moldova – nord, centru, sud și sud-est. Este necesară o colaborare interdisciplinară cu medicina de familie, specialiștii din teritoriu și cu veriga specializată terțiară, dar și cu familiile acestor copii, cu organele administrative teritoriale și cu sectorul asociativ. E necesară infrastructura serviciului oncopediatic consultativ și interdependența cu Institutul Oncologic, cu Centrele de reabilitare, de educație continuă în condiții de spital și de tratament paliativ, cu serviciile asistenței sociale.

Cuvinte cheie: tumori, particularități, serviciu oncopediatic, descentralizare, management, copii.

Summary. Specificities of childhood tumours and the paediatric oncology service in the context of decentralisation.

Tumors in children have peculiarities of natural development, diagnosis and clinical features, morphological structure, age, sex, pre-selection, etc. In the structure of oncopediatric morbidity prevail hemoblasts 58-60%, brain tumors 17-18%, kidney 7-7.5%, bone 5.0-5.5%, soft tissue sarcomas 4.0-4.5%, thyroid gland tumors 0.8-1.0%, reproductive organs 1.0-1.2%, liver - 1.0%, others - 2.5-3.0% [15, 16, 23].

Tumors in children occupy the second place in the structure of mortality of children up to 18 years of age. A special place goes to Ewing's sarcoma, Wilms' tumor, embryonal rhabdomyosarcoma and others [21].

The oncology service also has its own particular managerial features, such as having certain criteria and facilities, centres specialising in paediatric oncology, specialists, technical devices, diagnostic and treatment technologies, medical equipment and generic and effective drugs. The service must have onco-pediatric specialists in every region of the Republic of Moldova - north, centre, south and south-east. Interdisciplinary cooperation is needed with family medicine, local specialists and tertiary specialists, as well as with the families of these children, local administrative bodies and the voluntary sector. There is a need for an infrastructure for the paediatric oncology advisory service and interdependence with the Oncology Institute, rehabilitation centres, continuing education centres in hospital and palliative care, and social services.

Key words: tumours, particularities, paediatric oncology service, decentralisation, management, children.

Резюме. Особенности детских опухолей и педиатрической онкологической службы в условиях децентрализации.

Опухоли у детей имеют особенности естественного развития, диагностики и клинических признаков, морфологического строения, возраста, пола, предварительного отбора и др. В структуре онкопедиатрии преобладают гемобласты 58-60%, опухоли головного мозга 17-18%, почки 7-7,5%, костей 5,0-5,5%, саркомы мягких тканей 4,0-4,5%, опухоли щитовидной железы 0,8-1,0%, репродуктивных органов 1,0-1,2%, печени - 1,0%, другие - 2,5-3,0% [15, 16, 23].

Опухоли у детей занимают второе место в структуре смертности детей до 18 лет. Особое место занимают саркома Эвинга, опухоль Вильмса, эмбриональная рабдомиосаркома и другие [21].

Онкологическая служба также имеет свои особенности управления, такие как наличие определенных критериев и материальной базы, центров, специализирующихся на детской онкологии, специалистов, технических средств, технологий диагностики и лечения, медицинского оборудования, генерических и эффективных препаратов. Служба должна иметь онкопедиатров во всех регионах Республики Молдова - на севере, в центре, на юге и юго-востоке. Необходимо междисциплинарное сотрудничество с семейной медициной, местными специалистами и специалистами высшей категории, а также с семьями этих детей, местными административными органами и волонтерским сектором. Необходима инфраструктура консультативной службы детской онкологии и взаимозависимость с Институтом онкологии, реабилитационными центрами, центрами непрерывного образования в области госпитальной и паллиативной помощи и социальными службами.

Ключевые слова: опухоли, особенности, педиатрическая онкологическая служба, децентрализация, управление, дети.

Introducere.

Tumorile la copii, dar și la adolescenți rămân o problemă actuală clinică, managerială, dar și medico-socială. Aceasta se exprimă prin creșterea morbidității prin tumori la copii, a incidenței, prevalenței, dar și a dizabilităților primare din copilărie. Unele date statistice relevă, că aproximativ 1 din 285 de copii dezvoltă un tip de cancer sau sarcom până la vârsta de 20 de ani. În plus, tumorile continuă să fie una dintre principalele cauze de deces la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 19 ani. E de menționat faptul, că progresele semnificative din ultimii ani în cercetarea tumorilor la copii, dar și în tratarea lor, asigură o anumită ameliorare. Cu toate acestea problema rămâne actuală, esențială și se plasează ca o problemă de sănătate publică, ce cere noi abordări în diagnostic, tratament, reabilitare, dar și în prevenție. Actuale rămân și particularitățile acestor tumori atât clinice, cât și biologice, molecular-genetice etc. Necesită și abordare sistemică și strategică și managementul serviciului oncopediatic la nivel de țară.

Material și metode.

Acest studiu reprezintă o sinteză de literatură bazată pe analiza a 29 articole, materiale ale congreselor, simpozioanelor publicate în intervalul 2020-2023, selectate din bazele de date prin acces deschis, din unele referințe ale articolelor, dar și din experiența clinică și managerială proprie a autorului.

Rezultatele studiului.

a. Particularitățile clinice ale tumorilor la copii

Tumorile la copii și dezvoltarea lor naturală depind în mare măsură de vârsta copiilor. La vârsta de 1-5 ani, predomină tumorile embrionale, de la 10-15 ani – sarcoamele și cancerul. Tumorile maligne la băieți se întâlnesc mai des decât la fetițe, cu o corelație de 1,3:1. Cea mai mare incidență a tumorilor la copii se întâlnește la vârsta de 3 ani și apoi are o descreștere până la 11-12 ani [2, 10, 15, 16, 26].

A doua creștere apare la 25 ani de viață. Cea mai periculoasă vârstă este de la 1 an până la 4 ani. Necesită o deosebită atenție din partea medicilor pediatri,

chirurgi infantili, medici de familie. Atenție deosebită la tumorile – Wilms, retinoblastomul și sarcoamele țesuturilor moi [2, 16, 27].

Morbiditatea oncologică la copii – hemoblastozele – 58-60%, tumorile cancerului 17-18%, neuroblastoamele și nefroblastoamele. Un loc important revine sarcoamelor creierului, țesuturilor moi și oaselor. Dintre hemoblastoze – mieloleucemii, hemocitoblastoze. La noi-născuți se depistează – tumori ale rinichilor, oaselor, mușchilor, creierului, orbitelor, glandelor suprarenale, mediastin, piele, intestin și alte organe. Sunt semnificative aspectele ereditare la copiii născuți de la părinți care au suportat tumori. Ele coincid cu cele ale părinților. Aceasta confirmă factorul genetic în dezvoltarea tumorilor la copilași. Tumorile la copii, mai ales cele maligne, au o creștere rapidă, cu metastaze agresive, cu o rată înaltă de recidivare și cu o letalitate înaltă. Se dezvoltă rapid, fulminant în 2-3 luni, metastazele limfogen și hematogen. În plămâni metastază sarcomul osteogen, sarcomul Ewing, tumoarea Wilms, teratoamele maligne, rabdomiosarcomul embrionar. Frecvent se întâlnesc metastaze în ganglionii limfatici mediastinali, hilul pulmonar, spațiul retroperitoneal. Sistemul osos este țintă pentru metastazele neuroblastomului și a tumorii Wilms. Începutul metastazării decurge lent, asimptomatic, fără să fie afectată starea generală a copilului. Tumorile metastatice cresc rapid în dimensiuni, ce este o particularitate clinică. Generalizarea procesului tumoral corelează direct proporțional cu vârsta copilului. Dezvoltarea acută, agresivă a tumorilor maligne la copii, tendința de metastazare și de generalizare a procesului duce la decesul copilului în 1-2 an al dezvoltării procesului tumoral.

Tumorile la copii afectează mai multe organe și țesuturi, și tabloul clinic are diferite simptome tipice și atipice bolii, iar neeficacitatea tratamentului, este un semn de vigilență pentru medicii clinicieni. Copilul trebuie să fie monitorizat sistematic. Pentru medicii pediatri, chirurgi infantili, chirurgi generaliști, traumatologi-ortopezi trebuie să fie regula examinarea regiunii capului, existența cefaleei, palparea

abdomenului, a țesuturilor moi, a locomotorului și a motricității [2, 10, 15, 16].

Cancerile la copii:

Cancerile la copii se dezvoltă din epitelii și au un aspect congenital și ereditar (anomalii cromosomiale) [21].

Cancerul cutanat și anexelor – melanomul juvenil, carcinomul bazo-celular sunt rare la copii, iar apoi în perioada de adolescență. Aparente sunt cancerile nazofaringian, pulmonar, gastric, urogenital, renal, tiroidian [5, 7].

Sarcoamele țesuturilor moi la copii:

Sarcoamele țesuturilor moi la copii au o dezvoltare heterogenă – din țesut adipos, vascular, mușchi, nervi, ligamente sau din mezenchim. Pot apărea la copii la orice vârstă, mai frecvent la vârstele cuprinse între 10 și 15 ani [9, 15, 16].

Retinoblastomul, o tumoră intraoculară mai frecvent bilaterală, afectează copiii în primii ani de viață, la 1-2 ani, până la 15 ani [6, 17].

Tumorile osoase:

Osteomul osteoid, cu o frecvență relativ mică, cca 3%, care se distează mai frecvent la vârsta de 10-25 ani, fără predelecție pentru oasele lungi sau scurte [4].

Osteoblastomul benign cu o frecvență de 1% din tumorile primitive, apar la vârsta de 6-30 ani, mai frecvent la sexul feminin [15, 16].

Sarcomul osteogenetic (osteosarcomul), afectează sexul masculin la vârsta de 10-25 ani, cu predelecție oasele tubulare lungi – femur, tibie, humerus, mai rar oasele capului și trunchiului [15, 16].

Fibromul condromixoid, tumoare mai rar întâlnită în practică, 1% la vârsta de 10-40 de ani [15, 16].

Sarcomul Ewing, tumoare din măduva osoasă cu o frecvență de 0,8%, frecvent întâlnită la vârsta de până la 40 de ani [15, 16, 29].

Chistul anevrismal, se întâlnește cu o frecvență de 1% din tumorile osoase, de obicei la sexul feminin, predilecție la vârsta tânără, la adolescenți [15, 16].

Fibromul neosificant și lacuna fibroasă metalizată, o tumoră rară, predilecție este sexul masculin în copilărie și adolescență [15, 16].

Boala Gaucher, caracteristic familial, apare în copilărie, însoțită de anomalii de pigmentare a tegumentelor pe palpebrale, leziuni osoase, cu depistarea celulelor Gaucher în măduvă [15, 16].

Boala Niemann-Pick se întâlnește la copii ca o variantă ce se aseamănă cu osteoporoza generalizată, asociată și cu dereglări psihice [3].

Hemoblastozele la copii:

Hemoblastozele la copii, leucemiile (leucemia limfocitară cronică), limfoamele, limfosarcoamele,

reticulosarcoamele, boala lui Hodgkin, limfoamele de origine extraganglionară, limfomul Burkitt, și altele prezintă atât o problemă cu particularități clinice, cât și manageriale [15, 16, 22].

Tumoarea Wilms, nefroblastomul, embrionară apare la copii la 5 ani, unilaterală și bilaterală [2, 10, 20].

b. Particularitățile serviciului oncopediatric în condițiile descentralizării.

În condițiile centralizării serviciului oncologic, asistența oncologică specializată era acordată copiilor cu tumori în instituțiile specializate – copiilor până la 4 ani în IMC, iar după 4-6 ani în Institutul Oncologic cu suportul specialiștilor oncopediatrici. Din anul 2017, când serviciul oncologic a fost descentralizat, asistența oncologică a copiilor poate și este parțial acordată de unele entități medicale private. Dar trebuie de specificat, că oncologia pediatrică este specifică atât din punct de vedere a particularităților tumorilor, în condiții de ontogeneză a copilășului, cât și a fiziologiei. Cancerul pediatric are o pondere semnificativă în structura mortalității copiilor, a celei oncologice și a dizabilităților. În aceste condiții serviciul oncopediatric devine unul din cele mai importante servicii medicale ale societății noastre, cu particularități specifice [13, 14].

Serviciul oncopediatric trebuie să îndeplinească anumite criterii și să dispună de anumite facilități pentru a putea oferi copiilor cu cancer și sarcoame, cele mai bune tratamente. În primul rând, centrele ce oferă servicii specializate oncopediatrice trebuie să fie specializate în oncologia pediatrică, licențiate de către Ministerul Sănătății din Republica Moldova, să dispună de personal medical specializat, pregătit în domeniu. De asemenea, serviciul trebuie să dispună de echipamente medicale și dispozitive de diagnostic moderne și sofisticate, de o gamă largă de medicamente pentru tratamente anticanceroase pediatriche [28].

În condițiile descentralizării este important ca serviciile oncopediatrice să fie distribuite în mod egal în toate zonele economico-geografice ale Republicii Moldova (4 zone), regiuni, încât pacienții să aibă acces la diagnostic și tratament. Republica Moldova nu are așa condiții? În plus, serviciul trebuie să desfășoare și activități de educație și prevenție de prevenire a cancerului și sarcoamelor la copii și adolescenți.

O altă particularitate a serviciului oncopediatric în condițiile descentralizării este colaborarea strânsă cu serviciile de sănătate existente în fiecare zonă a Republicii Moldova și cu autoritățile locale. În așa fel se poate asigura suport, inclusiv financiar, dar și logistic necesar pentru ca serviciul să poată fi gestionat în condiții optime [28].

Un aspect important este reprezentat de includerea pacienților și a familiilor acestora în procesul de tratament și de decizie, ca copilașii să beneficieze de cele mai bune tratamente și de vindecare [18].

Concluzii.

1. Medicii de familie, specialiștii și oncologii trebuie să atragă atenția la:

- Locul și regiunea afectată – 6 localizări principale a tumorilor la copii – organele hematopoetice, creierul, orbita și ochii, rinichii, sistemul osos, țesuturile moi;
- Formele tumorului malign caracteristic pentru diferite perioade de vârstă a copiilor;
- Simptoamele clinice specifice, caracteristice pentru tumorile maligne, în afară de tumorile intracraniene. La copii majoritatea cazurilor tumorale la copii sunt vizibile și palpabile.

2. Serviciul oncopediatic este oportun necesar pentru sănătatea copiilor și adolescenților. În condițiile descentralizării serviciului național oncologic, serviciul oncopediatic trebuie să îndeplinească anumite criterii și să dispună de anumite facilități pentru a oferi cele mai bune diagnostice și tratamente pacienților. Prin distribuirea serviciilor în toată Republica Moldova, educație, prevenție, colaborare științifică a medicinei de familie cu autoritățile locale și incluziunea pacienților și familiilor acestora în procesul de tratament, serviciul oncopediatic poate fi gestionat cu succes în condițiile descentralizării și poate fi un factor decisiv în lupta împotriva tumorilor la copii și adolescenți.

Recomandări.

1. Adoptarea de către MS RM a Programului Național „Oncopediatria” și asigurarea finanțării și realizării lui.

2. Adoptarea de către Ministerul Sănătății din Republica Moldova a Protocolului Național „Oncopediatria”, reieșind din situația descentralizării.

3. Emiterea de către MS RM a Ordinului „Cu privire la ameliorarea asistenței specializate oncopediatrie”.

4. Organizarea în cadrul Registrului Oncologic Național, registru „Tumorile la copii”

5. Asigurarea Serviciului național de Sănătate cu specialiști oncopediatri în fiecare zonă – Nord, Centru, Sud, Sud-Est (în secțiile consultative ale Spitalelor regionale).

6. Organizarea și asigurarea cu cadre (oncologi pediatri), a CCD al IOM, a Spitalelor regionale.

7. Reactualizarea Programului EMC la catedra oncologie „Tumorile la copii” pentru medicii de familie, medicilor specialiști, pediatriilor.

Bibliografie.

1. BAUDOU, E, CHAIX, Y. The value of screening tests in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). In: *Childs Nerv Syst.* 2020 Oct, 36(10), pp. 2311-2319. doi: 10.1007/s00381-020-04711-6.
2. BERNIC, I. PETROVICI, V., ROLLER, V., CURAJOS, A., GUDUMAC, E. Isolated renal hydatid cyst in the primary generation of the larval cyst. În: *Moldovan Medical Journal.* June 2020, 63(2), p. 5-11.
3. BOENZI, S, CATESINI, G, SACCHETTI, E, TAGLIAFERRI, F, DIONISI-VICI, C, DEODATO, F. Comprehensive-targeted lipidomic analysis in Niemann-Pick C disease. In: *Mol Genet Metab.* 2021 Dec, 134(4), pp. 337-343. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.11.00.
4. BOSCAINOS, PJ, COUSINS, GR, KULSHRESHTHA, R, OLIVER, TB, PAPAGELOPOULOS, PJ. Osteoid osteoma. In: *Orthopedics.* 2013 Oct 1;36(10):792-800. doi: 10.3928/01477447-20130920-10.
5. BUTLER, E, LUDWIG, K, PACENTA, HL, KLESSE, LJ, WATT, TC, LAETSCH, TW. Recent progress in the treatment of cancer in children. In: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul, 71(4), pp. 315-332. doi: 10.3322/caac.21665.
6. DIMARAS, H., DIMBA, E., GALLIE, B. L. Challenging the global retinoblastoma survival disparity through a collaborative research effort. In: *Br J Ophthalmol.* 2010, 94(11), pp. 1415-1416. doi: 10.1136/bjo.2009.174136.
7. FOCHTMAN, D. The concept of suffering in children and adolescents with cancer. In: *J Pediatr Oncol Nurs.* 2006 Mar-Apr, 23(2), pp. 92-102. doi: 10.1177/104345420528587.
8. GERALI, M, SERVITZOGLOU, M, PAIKOPOULOU, D. et al. Psychological problems in children with cancer in the initial period of treatment. In: *Cancer Nurs.* 2011 Jul-Aug, 34(4), pp. 269-276. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181fa5698.
9. GRÜNEWALD, TG, ALONSO, M, AVNET, S. et al. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. In: *EMBO Mol Med.* 2020 Nov 6, 12(11), p. e11131. doi: 10.15252/emmm.20191113.
10. GUDUMAC, E. *Chirurgie pediatrică.* Chișinău, 2012. 248 p.
11. JUNG, KW, WON, YJ, HONG, S, KONG, HJ, LEE, ES. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2020. In: *Cancer Res Treat.* 2020 Apr, 52(2), pp. 351-358. doi: 10.4143/crt.2020.203.
12. KEBUDI R, OZDEMIR GN. Secondary Neoplasms in Children Treated for Cancer. In: *Curr Pediatr Rev.* 2017, 13(1), pp. 34-41. doi: 10.2174/157339631366616111423313.
13. MEREUȚĂ, I., TCACENCO, E., POPUȘOI, E. Aspecte medico-sociale, managerial și clinice ale tumorilor la copii în R. Moldova. In: *Congresul I Național de oncologie.* Chisinau, 2000, p. 9-12.
14. MEREUȚĂ, I., TCACENCO, E., VOZIAN, I., RUSU, L.. Managementul în serviciul oncologic pediatru al

- R. Moldova. In: *Congresul I Național de oncologie*. Chișinău, 2000, p. 21-22.
15. MEREUȚĂ, I. *Aspecte clinice și metodologice ale dificultăților în activitatea medicilor traumatologi-ortopezi, din perspectivele vigilenței oncologice*. Chișinău, 2012, 58 p.
16. MEREUȚĂ, I. *Tumorile la copii. Managementul clinic al cancerelor ereditate*. Chișinău, 2012. 72 p.
17. MEREUȚĂ I., MARTALOG, V. *Retinoblastomul. Ghid*. Chișinău, 2018. 35 p.
18. MEREUȚĂ, I., ȚÎBÎRNĂ, GH., FEDAȘ, V., TOMȘA, A. Incidența și mortalitatea prin maladia COVID-19 în Republica Moldova în anul 2020. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale (Materialele Conferinței Științifice Naționale cu participare internațională „Chirurgia personalizată la adulți și copii - chirurgia viitorului”)*. 2022, 2(73), p. 138-147. ISSN 1857-0011.
19. MOBERG, L, FRITCH, J, WESTMARK, D, MINA, DS, KRAUSE, C, BILEK, L, ACQUAZZINO, M. Effect of physical activity on fatigue in childhood cancer survivors: a systematic review. In: *Support Care Cancer*. 2022 Aug, 30(8), pp. 6441-6449. doi: 10.1007/s00520-022-06960-4
20. MOMANI, TG, HATHAWAY, DK, MANDRELL, BN. Factors Affecting Health-Related Quality of Life in Children Undergoing Curative Treatment for Cancer: A Review of the Literature. In: *J Pediatr Oncol Nurs*. 2016 May-Jun, 33(3), pp. 228-240. doi: 10.1177/1043454215609585.
21. MU, PF, LEE, MY, SHENG, CC, TUNG, PC, HUANG, LY, CHEN, YW. The experiences of family members in the year following the diagnosis of a child or adolescent with cancer: a qualitative systematic review. In: *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015 Jun 12, 13(5), pp. 293-329. doi: 10.11124/jbisrir-2015-169.
22. PARKER, L. Children's cancer in the developing world: where are the girls? In: *Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Mar-Apr,15(2), pp. 99-103. doi: 10.3109/08880019809167223.
23. RASK, O, NILSSON, F, LÄHTEENMÄKI, P. et al. Prospective registration of symptoms and times to diagnosis in children and adolescents with central nervous system tumors: A study of the Swedish Childhood Cancer Registry. In: *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Nov, 69(11), p. e29850. doi: 10.1002/pbc.29850.
24. RENZI S, LANGENBERG-VERVERGAERT KPS, WAESPE N, ALI S, BARTRAM J, MICHAELI O, UPTON J, CADA M. Primary immunodeficiencies and their associated risk of malignancies in children: an overview. In: *Eur J Pediatr*. 2020 May;179(5):689-697. doi: 10.1007/s00431-020-03619-2
25. ROGERS, PC, BARR, RD. The relevance of nutrition to pediatric oncology: A cancer control perspective. In: *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun, 67 Suppl 3, p. e28213. doi: 10.1002/pbc.28213.
26. RULAND, CM, HAMILTON, GA, SCHJØDT-OSMO, B. The complexity of symptoms and problems experienced in children with cancer: a review of the literature. In: *J Pain Symptom Manage*. 2009 Mar, 37(3), pp. 403-18. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.009.
27. STELIAROVA-FOUCHER, E, COLOMBET, M, RIES, LAG. et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. In: *Lancet Oncol*. 2017 Jun, 18(6), pp. 719-731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
28. VOZIAN, I. Managementul serviciului oncopediatic în Republica Moldova (actualități și perspective). In: *Revista științifico-practică „Info-Med”*. 2012, nr. 1(19), pp. 50-53. ISSN 1810-3936.
29. WANG, J, ZHANGHUANG ,C, TAN, X, MI, T, LIU, J, JIN, L, LI, M, ZHANG, Z, HE, D. A Nomogram for Predicting Cancer-Specific Survival of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children: A SEER Database Analysis. In: *Front Public Health*. 2022 Feb 1, 10, p. 837506. doi: 10.3389/fpubh.2022.837506.

CZU: 618.19-006.6-089:618.3

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.19>

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL BOLNAVELOR CU CANCER AL GLANDEI MAMARE ASOCIAT CU SARCINA ȘI MANAGEMENTUL CLINIC LA DIFERITE ETAPE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN CONDIȚIILE DESCENTRALIZĂRII

Corneliu URECHE – doctor în științe medicale,
Spitalul „Repromed+”

Rezumat.

Tratamentul chirurgical al cancerului glandei mamare asociat cu sarcina (CGMaS) invocă o multitudine de particularități, dat fiind asocierea cancerului și a gravidității [5]. În dependență de procesul tumoral, stadiul TNM, agresivitatea tumorii, trimestrul sarcinii, fonul somato-funcțional, riscuri, se pot efectua diferite operații – organomenajante, rezecții cu limfadenectomii, mastectomii diverse, operații concomitente de chirurgie oncologică și cezariană, operații de reconstrucție mamară postmastectomice și de endoprotezare [1, 2, 3, 4]. Sunt descrise și complicațiile postoperatorii și particularitățile tacticii de tratament.

Cuvinte cheie: cancer mamar, cancer mamar asociat cu sarcina, tratament chirurgical, operații, particularități, management etapizat.

Summary. The particularities of the surgical treatment of breast cancer patients associated with pregnancy and the clinical management at different stages of diagnosis and treatment in the conditions of decentralization.

Surgical treatment of CGMaS invokes a multitude of particularities, given the association of cancer and pregnancy [5]. Depending on the tumor process, TNM stage, tumor aggressiveness, semester of pregnancy, somato-functional background, risks, different operations can be performed - organ management, resections with lymphadenectomies, various mastectomies, concurrent oncological and caesarean surgeries, postmastectomy breast reconstruction operations and endoprosthesis [1, 2, 3, 4]. The postoperative complications and the peculiarities of the treatment tactics are also described.

Key words: surgical treatment, breast cancer, operations, particularities, staged management, breast cancer associated with pregnancy.

Резюме. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, связанного с беременностью, и клинического ведения на разных этапах диагностики и лечения в условиях децентрализации.

Хирургическое лечение больных раком молочной железы связанных с беременностью имеет множество особенностей, учитывая связь рака и беременности [5]. В зависимости от опухолевого процесса, стадии TNM, агрессивности опухоли, периода беременности, сомато-функционального фона, рисков, могут быть выполнены различные операции – органосохраняющие, резекции с лимфаденэктомиями, различные виды мастэктомий, одномоментные онкологические и кесаревосечения, постмастэктомические операции с реконструкции молочной железы и эндопротезирования [1, 2, 3, 4]. Также описаны послеоперационные осложнения и особенности лечебной тактики.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак молочной железы ассоциированный с беременностью, хирургическое лечение, этапность лечения, особенности.

În cercetare au fost incluse 44 bolnave cu CGMaS, cărora li s-au efectuat diferite metode chirurgicale de tratament – mastectomii Madden, Pirogov, rezecții sectoriale cu limfadenectomii, dar și operații organomenajante și operații speciale unimomentane (tabelul 1). În grupul de control au fost incluse 50 bolnave cu CGMaS din registrul Cancerului aleatoriu diferențiat anual, pentru ca grupul de control să fie corelativ grupului de cercetare cu omogenitate de vârstă, a formei de creștere a tumorii etc.

Au fost efectuate 27(61,4%) mastectomii Madden, 6 (13,6%) ME Pirogov, operații organomenajante 2 (4,5%) și 9 (20,5%) operații combinate. Metastazele în ganglionii limfatici axilari au fost efectuate limfodectomii. În 3 cazuri (11,1%) din cauza fixării ganglionare în unghiul venos, am purces la tactica ferestruicii lui Veronezi, prin deschiderea mușchilor.

Tabelul 1.

Tratamentul chirurgical al bolnavelor cu cancer mamar asociat cu sarcina

Tipul operației	Lotul de studiu		Lotul martor	
	c.a.	%	c.a.	%
Mastectomie Madden	27	61,4	39	78
Mastectomie Pirogov	6	13,6	8	16
Rezecție GM + limfodenectomie Operații organomenajante	2	4,5	3	6
I 1. Cezariană 2. MEPirogov 3. Trepanația și extirparea metastazelor cerebrale	1	2,3	-	-
II 1. Cezariană 2. ME Madden	2	4,5	-	-
III 1. Cezariană 2. ME Madden 3. Rezecția coastei IV pe dreapta	1	2,3	-	-
IV Cezariană + reconstrucția mamară	2	4,5	-	-
V Cezariană + endoprotezare	3	6,9	-	-
Total	44	100	50	100

În 6 cazuri (13,6%), bolnavele nu au acceptat ME, și am fost nevoiți să respectăm dreptul pacienților, cu efectuarea rezecției GM cu limfadenectomie. Semnificativ e faptul, că în 5 ani la aceste bolnave nu s-au evidențiat recidive, nici în grupul de cercetare, nici în grupul de control, la care s-au efectuat operații similare – 8 (16%).

Mastectomia Pirogov sau sanitară a fost efectuată la 2 paciente cu CGMaS din grupul de cercetare și în 3 (6%) cazuri în grupul de control. Operația a fost efectuată din cauza procesului infiltrativ, inclusiv în sectorul central al GM, fără limfadenectomie. Particularitățile acestei operații – minimalizarea riscurilor, inclusiv chirurgicale și ATI, efectuarea operației în 18-20 minute, cu suportul ATI corespunzător stării somato-funcționale a bolnavelor cu CGMaS.

Tratamentul chirurgical a inclus și operații speciale, unimomentane, cazuistice ce au fost efectuate în instituțiile specializate cu participarea mai multor grupuri chirurgicale.

Cazul clinic 1. Bolnava cu CGMaS, vârsta 36 de ani, prima graviditate, stadiul IV T2N1M1(creeier), semestrul III. Sarcina prelungită până la 34 săptămâni. Spitalizarea în clinică neurochirurgicală. Rezolvarea sarcinii – cezariană (grupul de obstetricieni-ginecologi-neonatologi), Mastectomie Pirogov (grupul chirurgi-oncologi-mamologi), trepanarea craniului, biopsie excizională, decompresie (grupul neurochirurgi). Tratament oncologic specializat (chimio-radioterapie).

Cazul clinic 2. Bolnava cu CGMaS, vârsta 38 de ani, prima graviditate, stadiul T3N0M0, semestrul III de sarcină. Consimțământ informat negativ pentru întreruperea sarcinii. Sarcina prelungită până la 34 săptămâni. Rezolvarea sarcinii – cezariană (echipa obstetricieni-ginecologi-neonatologi), ME Madden (grupul chirurgie oncologică). Continuarea tratamentului oncologic specializat.

Cazul clinic 3. Bolnava cu CGMaS, stadiul T1N0M0, semestrul III de sarcină. Consimțământ informat negativ pentru întreruperea sarcinii. Sarcina prelungită până la 34 săptămâni. Rezolvarea sarcinii – cezariană (echipa obstetricieni-ginecologi-neonatologi), ME Madden (grupul chirurgilor-oncologi-mamologi). Continuarea tratamentului oncologic specializat.

Cazul clinic 4. Bolnava cu CGMaS, stadiul T2N1M1(coaste), semestrul III de sarcină. Consimțământ informat negativ pentru întreruperea sarcinii. Sarcina prelungită până la 34 săptămâni. Rezolvarea sarcinii – cezariană (echipa obstetricieni-ginecologi-neonatologi), ME Madden (echipa de chirurghi oncologi mamologi + oncologi generaliști ALM). Rezecția coastei VI pe dreapta. Tratament oncologic specializat.

Cazuri clinice speciale

Cazul clinic 1. Cancer CGMaS, T1N0M0, 38 de ani, semestrul III de sarcină. Consimțământ informat negativ pentru întreruperea sarcinii. Cerința de reconstrucție mamară imediată. Rezolvarea sarcinii – cezariană (echipa obstetrical-ginecologică/neonatologi-

că), ME Madden cu reconstrucție imediată cu lambou TRAM unipedicular (echipa chirurgical-oncologică). Mobilizarea lamboului musculo-cutanat, formarea tunelului și transferul lamboului în locul defectului GM extirpată. Plastia peretelui cu plasa sintetică. Plastia mamelonară a fost efectuată după metoda brevetată de autor (Brevet nr. 891).

Cazul clinic 2. Cancer MaS, 36 de ani, semestrul III de sarcină. Conșimțământ informat negativ de întrerupere a sarcinii. T1N0M0. Cerere de plastie imediată a GM. Rezolvarea sarcinii – cezariană (echipa obstetrical-ginecologică/neonatică), ME Madden (echipa chirurgical-oncologică). Plastie postmastectomică cu M. latissimus dorsi imediat. Volumul GM a fost până la 300 cm³.

La 3 bolnave a fost efectuată cezariana – mastectomia Madden – operația de endoprotezare, la cererea bolnavelor cu CGMaS.

Particularitățile procesului de cicatrizare a plăgilor după tratamentul chirurgical al cancerului mamar asociat cu sarcina și complicațiile postoperatorii.

Au fost supuse analizei rezultatele obținute la bolnavele cu cancer mamar asociat cu sarcina după diferite operații – ME Madden, cu limfadenomectomie axilară (1) și grupul de control (2) – bolnavele cu CM în afara gravidității cu studierea proceselor de regenerare a plăgilor – primară (durată) și secundară (durată).

S-a stabilit, că cicatrizarea plăgilor la 7-8-10 zile după tratament este mai mare la lotul control, comparativ cu lotul bolnavelor cu cancer mamar asociat cu sarcina, fără diferențe semnificative (RR=1,0 95% Ii: 0,6-1,4).

La termenele de 9-10 zile în lotul 1 cicatrizarea apare mai frecvent decât în lotul 2 (RR=1,3 95% Ii: 1,0-1,5).

În lotul I la bolnavele cu CMaS și tratate cu diferite metode de mastectomii MEM, nu s-a stabilit vreo diferență semnificativă (RR=1,1 95% Ii: 0,7-1,5). Supravegherea bolnavelor în perioada postoperatorie timp de 11-12-13 zile a scos în evidență faptul că procesul de cicatrizare este mai îndelungat la bolnavele cu CM în afara gravidității – 23,5±5,2% (p<0,001). Comparăția dintre loturi a demonstrat, că bolnavele din lotul II indicele este de 1,8 ori mai mare decât în lotul I (RR=1,8 95% Ii: 1,3-2,3). În loturile I, diferențele nu au fost concludente. La termenul de 13-14 zile postoperatorii s-au evidențiat rezultate – cea mai mare e pentru lotul II (21,5±5,6%, p<0,001). Riscul relativ între lotul I și II este RR=0,5 (95% Ii: 0,01-0,99), ce înseamnă că bolnavele din lotul I au un factor protector comparativ cu lotul II.

Semnificative și concludente sunt datele statistice a tipului de regenerare, a cicatrizării primare și secundare în loturile I și II (p<0,001). Atât în cicatrizarea primară, cât și în cea secundară, între lotul I și II nu s-a constatat vreo diferență statistică (p>0,05) (tabelul 2.).

Pe parcursul supravegherii, în perioada postoperatorie s-au constatat unele complicații numai după mastectomii: hemoragie 1 (0,4%), necroza marginală 1 (0,4%), dihiscenta marginilor plăgii 1 (0,4%), supurare 1 (0,4%) (tabelul 3).

Supurarea plăgii are un risc redus de apariție în ambele loturi, dar cu o mică diferență a lotului I neconcludentă.

Tabelul 2.

Cicatrizarea plăgilor după tratamentul chirurgical a CGMaS și CGM (grupul control)

Tipul regenerării	Lotul I		Lotul II	
	c.a.	P1±ES%	c.a.	P2±ES%
Primară	42	95,5±2,3	47	94,5±0,1
Secundară	2	4,5±1,2	3	6,0±0,1

Tabelul 3.

Complicațiile postoperatorii la bolnavele cu CGMaS

Complicații	Mastectomie		Operații organomenajante		Endoprotezare	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Hemoragie	1	0,4	-	-	-	-
Necroză marginală a plăgii	1	0,4	-	-	-	-
Dehiscenta marginilor plăgii	1	0,4	-	-	-	-
Supurație	1	0,4	-	-	-	-
Reget al endoprotezei	0	-	-	-	-	-

La operațiile organomenajante, cele combinate speciale, de endoprotezare, complicații postoperatorii nu au fost evidențiate.

Managementul clinic al CGMaS la diferite etape de diagnostic și tratament

I. La etapa de prespital

Acuze: hiperemia locală sau difuză a pielii sânuului (da/nu), îngroșarea pielii, semne de edem, simptomul „coajă de lamaie”, absența/prezența durerii în timpul palpării, hipertermia (da/nu).

II. Anamneza. Trebuie de atras atenția la: paciențele cu vârsta peste 30 ani, utilizarea preparatelor hormonale, tratamentul infertilității și participarea la programele de fertilizare în vitro, prezența cazurilor cu istoric de mastită lactogenă în timpul sarcinilor anterioare, cazuri de cancer de sân în familie (mama, sora, matusa).

III. Tactica. Efectuarea ultrasonografiei glandelor mamare. În caz de absență a formațiunilor tumorale. Efectuarea terapiei anti-inflamatorii cel puțin 7-10 zile, fără utilizarea procedurilor termice și a compreselor. Dacă nu există nici un efect vizibil, se poate de presupus existența unei forme infiltrativ-edematoase de cancer de sân. În absența efectului primar al acțiunii tactice terapeutice, pacienta trebuie să fie îndreptată la medicul oncolog.

IV. Diagnosticul în instituțiile oncologice specializate și spitalele private: Inspecția și palpate; Efectuarea ultrasonografiei glandelor mamare; În caz de lipsă a formațiunii clar-palpabile și de suspiciune a prezenței patologiei oncologice, este recomandată biopsia zonei de sân (în zona cu cea mai mare congestie și infiltrare, nu mai mult de 0,5 cm) pentru examinarea histologică; În prezența aparatului pentru Core-biopsie, la această etapă preferință, se dă studiului histologic de biopsie (cu imprimare preliminară ale țesutului rezultat pe sticlă). Este nevoie pentru a obține cel puțin 3 probe de țesut mamar, schimbând adâncimea dispozitivului și direcția acului de biopsie. În cazul lipsei formațiunii clar-palpabile, dar și în cazul unei zone mai dense se recomandă ca Core-biopsia să fie efectuată sub ghidajul ultrasonografiei. În formularul de îndreptare pentru examinarea citologică și/sau examinarea histologică a țesuturilor se indică starea pacientei în momentul puncției și/sau biopsie (prezența și termenul sarcinii); În cazul identificării unei patologii benigne (fibroadenoame) se indică ecografie de control o dată în 2-3 luni; În cazul în care caracterul preparatului în 3-5 zile de cercetare histologică este neclar sau există o suspiciune de cancer, în cazul unei sarcini existente, se recomandă Core-biopsia repetată, cu o hotărârea ulterioară a

tacticii de tratament; În cazul pacientelor gravide, la obținerea concluziei citologice, cum ar fi: “schimbări foarte suspecte pentru cancer”, trebuie să se efectueze biopsia, și numai atunci când primim o verificare clară a diagnosticului, “cancer” se discută aspecte legate de tactica de tratament; În cazul mai multor încercări nereușite de verificare a diagnosticului (citologic, histologic) pacientelor pe fondal de sarcină, se realizează, începând cu trimestrul al II-lea, rezecția parțială cu studiu histologic urgent; În cazul acuzelor pacientelor în trimestru III-lea de sarcină și încercării nereușite de a verifica diagnosticul, având o suspiciune de tumoare malignă, ar trebui să fie recomandată nașterea prematură indusă (de la 32 săptămâni); Întreruperea sarcinei pentru efectuarea măsurilor de diagnosticare pentru a stabili diagnosticul corect este nejustificată, chiar și în cazurile extreme de suspjecție de cancer; Metoda mamografiei este mai puțin informativă în timpul sarcinii decât ecografia (ultrasonografie). RMN-ul nu este periculos pentru făt (cu toate acestea, este de dorit să se evite utilizarea sa în trimestru I). Examinarea cu radioizotopi în timpul sarcinii nu se efectuează; Diagnosticul se formează pe baza acuzelor primite, datele de inspecție, palpate, metodele obiective și instrumentale. Diagnosticul indică localizarea tumorii (glanda mamară dreapta/stînga) și corespunde stadiului după clasificarea TNM. Trebuie de specificat sarcina și vârsta gestațională în săptămâni. De exemplu: cancerul de sân $T_2N_0M_0$ dreapta (stadiul IIA). Sarcină 23-24 săptămâni; În tratamentul cancerului de sân diagnosticat pe fondal de sarcină se folosește principiul de abordare multidisciplinară. Pentru aprecierea tacticii de tratament sunt implicați: chirurgi-oncologi, medici-chemoterapeuți, medic-radiolog și obstetrician-ginecolog; Întreruperea sarcinii nu afectează rezultatul și nu determină prognosticul bolii, este dovedit lipsa efectului terapeutic al avortului; Când se adresează paciente cu cancer de sân avansat în trimestrul I de sarcină, la prima etapă se recomandă întreruperea sarcinii; Cazurile adresării în fazele inițiale de cancer mamar precum și în cazurile adresării pacientelor pentru ajutor medical în trimestrul III de sarcină, se sugerează posibilitatea de păstrare a sarcinii; Sarcina poate fi întreruptă în orice stadiu după indicații medicale. Când pacientele sunt diagnosticate în trimestrul III și ia decizia de a prelungi sarcina în cazurile în care pacienta (familia pacientei), acordă prioritate stării de sănătate a fătului, este posibilă nașterea precoce după 32 de săptămâni de sarcină; Mastectomia radicală este o operație de elecție pentru tratamentul pacientelor gravide cu cancer de sân; Chimioterapia neoadjuvantă poate fi utilizată la pacientele cu cancer de sân gravide, începând

cu trimestrul II de sarcină; Contraindicație pentru alăptare este tratamentul chimioterapeutic; Prevenirea cancerului de sân în timpul sarcinii constă în dezvoltarea programelor pentru crearea unui stil de viață sănătos, combaterea factorilor de risc pentru cancer. Măsurile preventive de bază ar trebui să vizeze identificarea bolilor cât mai curînd-possibil. Pe lîngă faptul informatizării femeilor de vîrstă reproductivă cu privire la posibilitatea proceselor maligne ale glandelor mamare în timpul sarcinii, este necesar să se introducă metode de auto-examinare în rîndurile femeilor care planifică o sarcină.

Concluzii.

1. Tratamentul chirurgical al CGMaS necesită o abordare multidisciplinară, complexă și personalizată pentru fiecare caz individual.

2. Echipa de specialiști trebuie să ia în considerare situația, necesitățile și consimțămîntul pacientei și ale bebelușului în curs de dezvoltare.

3. Consiliul metodologic specializat chirurgical-obstetrical-oncologic, va determina tratamentul chirurgical al CGMaS cu metoda de operație, volumul și tratamentul complex și combinat.

4. Tratamentul chirurgical include o gamă de operații, inclusiv rezecții sectorale cu limfadenectomii, mastectomii, operații concomitente la sân și cezaria-

nă, la sân, cezariană și cu extirpare a metastazelor în diferite organe, operații de endoprotezare care depind de mulți factori ce se determină cu Consiliul multidisciplinar – chirurgie-obstetrică-oncologie.

5. La bolnavele cu CGMaS în perioada postoperatorie sunt evidențiate și complicații – hemoragie, necroză marginală a plăgii, supurație, rejet al endoprotezei etc.

Bibliografie.

1. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 74-83.
2. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer – a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008; 47: 545-549.
3. Oktay K, Buyuk E, Libertella N et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4347-4353.
4. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril* 2010; 94: 638-644.
5. Peccatori FA, Pup LD, Salvagno F et al. Fertility Preservation Methods in Breast Cancer. *Breast care* 2012; 7: 197-202.

CZU: 618.19-006-089:618.3

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.20>

PROVOCĂRILE ȘI PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL CANCERULUI MAMAR ASOCIAT CU SARCINA

Corneliu URECHE – doctor în științe medicale,
Spitalul „Repromed+”

Rezumat.

În condițiile descentralizării Serviciului oncologic, problema cancerului mamar asociat cu sarcina rămâne o problemă atât clinică, medico-socială, chirurgicală, dar și complexă, la tangența dintre disciplinele științifice și practice-oncologice, obstetrică și ginecologie și chirurgie specializată, ce impune și multe provocări, în lume cazurile cancerului mamar asociat cu sarcina crește anual. Circa 4% din cancerele mamare sunt asociate cu sarcina, și necesită rezolvarea atât a sarcinii, cât și a tratamentului complex și combinat și primordial al celui chirurgical. Anume la acest compartiment sunt impuse multiple probleme și provocări, cât și particularități specifice atât a chirurgiei generale, oncologice, cât și obstetricale. În premieră a fost efectuată o cercetare în acest sens a chirurgilor generalști, oncologilor-mamologi și specialiști din obstetrica și ginecologie pentru a iniția cercetări specializate în acest domeniu.

Provocările și particularitățile tratamentului chirurgical la bolnavele cu cancer mamar au fost stabilite prin chestionare, interviu în profunzime și focus-grup și evidențiate științific ierarhic.

Cuvinte cheie: sarcină, cancer mamar, tratament chirurgical, provocări, particularități.

Summary. The challenges and the particulars surgical treatment of breast cancer associated with pregnancy.

In the conditions of the decentralization of the Oncology Service, the problem of breast cancer associated with pregnancy remains a clinical, medico-social, surgical, but also complex problem, at the intersection between the scientific and practical-oncological disciplines, obstetrics and gynecology and specialized surgery, which also imposes many challenges, in the world the cases of breast cancer associated with pregnancy increase annually. About 4% of breast cancers are associated with pregnancy, and require solving both the pregnancy and the complex and combined and primarily surgical treatment. Namely, multiple problems and challenges are imposed on this department, as well as specific peculiarities of both general, oncological and obstetric surgery. For the first time, a survey of general surgeons, mammological oncologists and specialists in obstetrics and gynecology was carried out to initiate specialized research in this field.

The challenges and particularities of surgical treatment in patients with breast cancer were established through questionnaires, in-depth interviews and focus groups and scientifically highlighted hierarchically.

Key words: pregnancy, breast cancer, surgical treatment, challenges, particularities.

Резюме. Проблемы и особенности хирургическое лечения рака молочной железы, связанного с беременностью.

В условиях децентрализации онкологической службы проблема рака молочной железы, связанного с беременностью, остается не только клинической, медико-социальной, хирургической, но и комплексной проблемой, находящейся на стыке научных и практически-онкологических дисциплин, акушерства и гинекологии и специализированная хирургия, которая также налагает множество проблем, в мире ежегодно увеличиваются случаи рака молочной железы, связанные с беременностью. Около 4% случаев рака молочной железы связаны с беременностью и требуют решения как самой беременности, так и комплексного и комбинированного и в первую очередь хирургического лечения. А именно, на это отделение возлагаются многочисленные проблемы и задачи, а также специфические особенности как общей, онкологической, так и акушерской хирургии. Впервые проведен опрос общих хирургов, онкологов-маммологов и специалистов по акушерству и гинекологии для инициирования специализированных исследований в этой области.

Проблемы и особенности хирургического лечения больных раком молочной железы были установлены с помощью анкетирования, глубинных интервью и фокус-групп и научно иерархически выделены.

Ключевые слова: беременность, рак молочной железы, хирургическое лечение, проблемы, особенности.

Introducere.

Tratamentul chirurgical al bolnavelor cu cancer al glandei mamare asociat cu sarcina (CGMaS) este principala metodă terapeutică pentru a începe tratamentul imediat fără a întrerupe sarcina. În diferite țări, de la 0,75% la 2,0% din toate femeile gravide sunt expuse la una sau o altă intervenție chirurgicală, variind de la simpla biopsie până la diverse operații [12]. Cauzele cele mai frecvente pentru procedeele chirurgicale sunt traumatismele, chistul ovarian, apendicita, patologia de col uterin și cancerul de sân [9]. Există cazuri când la pacientele gravide au fost efectuate cu succes trepanația craniului, o operație pe inimă cu bypass, cardiopulmonare etc. și chiar transplant de ficat [6, 17]. „Riscul chirurgical” în timpul sarcinii este avortul spontan și nașterea prematură [11].

Intervenția chirurgicală pentru cancer de sân este considerată în mod rezonabil neprimejdioasă [4]. Încă în 1962 Byrd, printre 134 de paciente gravide la care s-a efectuat biopsia sânelui sub anestezie generală, a observat un singur caz de avort spontan [19]. Berry (1999) a efectuat mastectomie radicală la 14 paciente gravide, inclusiv 4 în timpul trimestrului I de sarcină. Nasteri înainte de termen nu au fost observate [14]. Collins a raportat 12 biopsii prin excizie efectuate în trimestrul II și III de sarcină observând complicații doar la o singură pacientă. În cele mai multe cazuri, s-a folosit anestezie locală. La trei paciente s-a efectuat anestezie generală, iar într-un singur caz a efectuat mastectomie radicală la 28 de săptămâni de gestație. Medicii oncologi, în majoritatea cazurilor sunt de părerea că tratamentul chirurgical al cancerului mamar la pacientele gravide este metoda de bază și se efectuează operații chirurgicale după indicații la orice termen de gestație [16].

Termenul sarcinii și mărimea tumorii determină volumul intervenției chirurgicale. Mastectomia radicală este considerată cea mai rațională metodă pentru stadiile I și II de cancer de sân și în unele variante pentru stadiul III, în cazul în care pacienta dorește să păstreze sarcina [18]. Potrivit lui Rosenkranz (2005) mastectomia radicală nu are nevoie de radioterapie suplimentară, și poate fi efectuată la orice termen de sarcină [1]. Dacă diagnosticul se stabilește la sfârșitul trimestrului II sau mai târziu, operația de mastectomie parțială urmată de radioterapie după sarcină este opțiunea selectată [10, 23].

Mai mulți autori la refuzul pacientei de a prelungi sarcina și prin decizia de a începe un tratament pentru a salva pacienta, propun întreruperea sarcinei în orice stadiu. Când cancerul de sân este diagnosticat în trimestrul III și se ia decizia de a continua sarcina, poate fi provocată nașterea prematură începând cu a 34-a săptămână, urmată de începerea tratamentului [7].

În 1962 Holleb și Farrow, în spitalul Memorial au supravegheat 24 de paciente după mastectomie radicală asociată cu avort și au comparat supraviețuirea cu un alt grup de paciente la care nu a fost efectuat avortul. Avortul nu a crescut indicii de supraviețuire ale pacientelor [15]. Studiile cele mai semnificative ale anilor-80 de asemenea nu a arătat nici un beneficiu în supraviețuire după întreruperea sarcinii. S-a ajuns până la faptul că Chua și Clark în 1998 au considerat efectuarea avortului „pagubă” pentru paciente [11, 22, 24]. În toate aceste studii, numărul de cazuri observate este mic, iar pacientele nu au fost împărțite pe stadii ale bolii. Orice efect pozitiv al avortului va fi „mascat”, așa cum este evident, că pacientele în stadii avansate cel mai des sunt îndreptate spre a face avort. În studiul a 63 de cazuri de paciente gravide din Mayo Clinic, 43% supraviețuire la 5 ani cu avort s-au comparat cu 59% supraviețuire la 5 ani la pacientele fără întreruperea sarcinii. Cu toate acestea, din 20 de paciente cu stadiul I de boală, 17 au născut și numai 3 paciente au întrerupt sarcina. În grupul de paciente care au născut s-a observat un nivel ridicat al supraviețuirii la 5 ani, egal cu 86%. Și doar una din cele 3 paciente după avort a supraviețuit 5 ani, și supraviețuirea astfel se ridică la 33% [23]. Rezultate similare au fost obținute de Dymarskii în Leningrad pe exemplu a 100 de paciente supravegheate în perioada 1926-1972 [3].

Până în prezent, o părere definitivă, cu privire la necesitatea imediată și la orice etapă a întreruperii sarcinii, nu-și exprimă nici un om de știință. Cu toate acestea, avortul este recomandat în cazuri de stadii avansate de cancer de sân la etapa inițială a sarcinii [8]. Astfel, decizia cu privire la întreruperea sarcinii nu trebuie să se bazeze pe „efectul terapeutic” al avortului, dar să fie dictată de gradul de răspândire a procesului patologic, de prognostic, de necesitatea de a începe imediat un tratament complex, precum și de imposibilitatea mamelor și a familiilor să aibă grijă de copil [20].

În literatura de specialitate sunt descrise cazuri de metastazare în țesutul fetal în caz de melanom, limfom, și carcinom hepatocelular [12, 21]. Datele cu privire la metastazarea cancerului de sân în țesutul fătului în literatura de specialitate, lipsesc. Începând cu 1866 și până în 2004 în literatura de specialitate sunt documentate doar 98 de cazuri de cancer cu metastaze în placentă, din care 14 – cancer de sân [16]. În toate cazurile diagnosticarea metastazelor în placentă, înainte de naștere nu a fost posibilă. Petrek indică necesitatea unui examen microscopic a placentei la pacientele cu cancer de sân diagnosticate pe fundal de sarcină [5].

Reieșind din multe provocări și particularități am considerat necesară inițierea prezentului studiu.

Materiale și metode.

Studiul reprezintă o sinteză a literaturii bazată pe 24 articole, materiale ale congreselor simpoziunilor, publicații naționale în perioada 2016-2022 selectate din baza de date prin acces deschis, dar și din cercetările efectuate de autor prin metoda chestionării, interviului în profunzime și focus-grup. Au fost chestionați chirurghi generaliști (20), oncologi (20) și obstetricieni (20).

Rezultatele studiului.

Cancerul mamar este o provocare pentru chirurgia oncologică a glandei mamare. În cazul în care o femeie este însărcinată, diagnosticarea cancerului mamar devine mai complicată, necesită o atenție specială a tuturor specialiștilor implicați în procesul sarcinii, deoarece trebuie rezolvate problemele bolnavei, posibilele efecte ale tumorii asupra fătului, cât și ale tratamentului ulterior asupra sarcinii.

Tratamentul chirurgical al CM asociat cu sarcina este o provocare deosebită deoarece trebuie luată în considerare nu numai starea de sănătate a mamei, ci și protecția sănătății fătului.

Specialiștii chestionați au prezentat următoarele provocări a tratamentului chirurgical:

Provocările sunt situații dificile ce pun la încercare priceperea chirurgului.

1. Momentul intervenției chirurgicale trebuie ales în funcție de stadiul procesului tumorii TNM și de faza sarcinii, de trimestrul ei. În cazurile în care este necesară intervenția chirurgicală. În timpul sarcinii operația poate avea loc începând cu trimestrul doi

sau trei, dar nu mai devreme de trimestrul doi. Așa putem asigura protecția adecvată a fătului.

2. Tehnica chirurgicală trebuie adaptată individual pentru a reduce cât mai mult posibil riscul de avort spontan sau de naștere prematură. În cazul intervențiilor realizate în al doilea trimestru de sarcină se pot folosi și metode ATI, posibil și cu anestezie locală.

2.1. Marginile exciziei în operații pe GM și procesele de cicatrizare a plăgilor

Specialiștii au specificat cicatrizarea primară și secundară, complicații- necroze marginale, detașarea lembourilor, supurarea plăgii.

2.2. Volumul operației.

Specialiștii chestionați au evidențiat – mastectomie Madde, rezecție sectorală lărgită cu limfodectomie, operații organomenajante, mai rar operație Patey și cazuistic amastectomie Holsted.

3. Îngrijirea postoperatorie. După intervenția chirurgicală trebuie să se asigure că mama și fătul sunt monitorizate îndeaproape pentru a identifica complicațiile posibile ce pot apărea. E necesară vigilența în administrarea medicamentelor pentru mamă, ce pot afecta starea fătului.

4. Conservarea funcției glandei mamare și alăptarea.

Specialiștii au specificat, că în funcție de momentul intervenției chirurgicale poate fi necesar să se ia măsuri speciale pentru a proteja sănătatea fătului, inclusiv stoparea alăptării în perioada imediat-următoare operației, profilaxia proceselor inflamatorii.

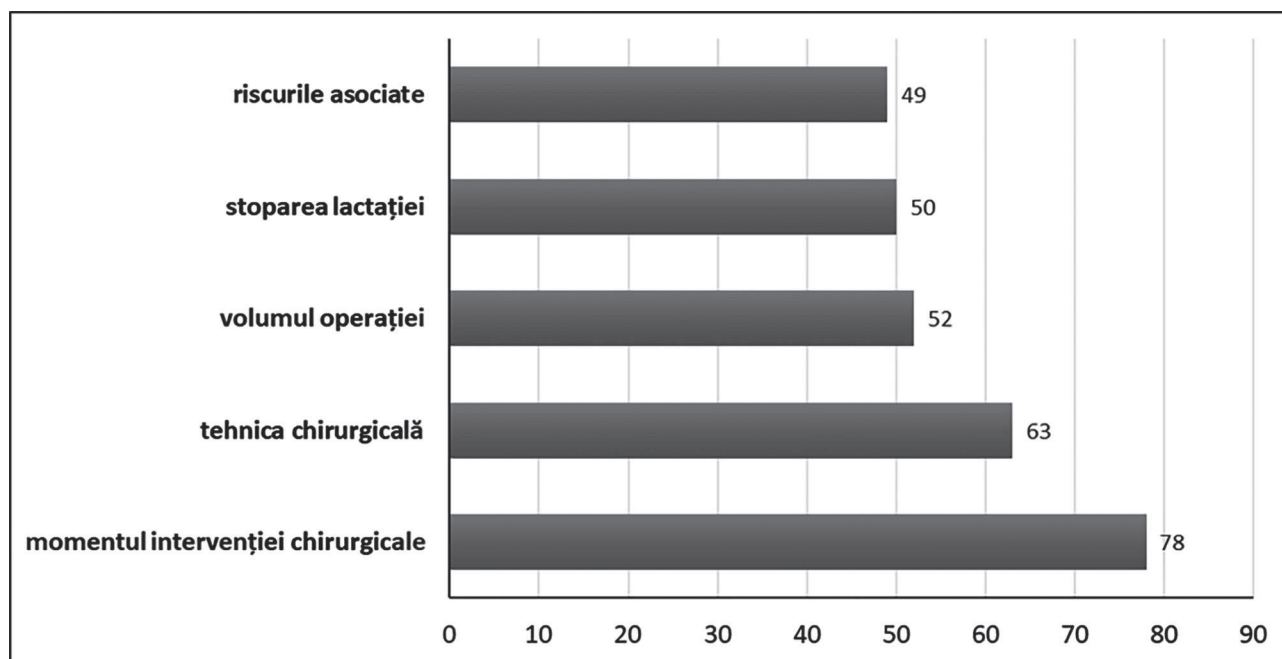


Figura 1. Ierarhizarea provocărilor tratamentului chirurgical al bolnavelor cu CGMaS

5. Riscurile asociate.

Medicii specialiști au evidențiat, maladiile concomitente – sindromul metabolic, HTA, diabet, obezitate, hepatite, pancreatite cronice, nefropatii, alte boli sistemice. Un răspuns aparte a fost metastazele ce deteriorează fonul somato-funcțional al bolnavelor cu CGMaS în plămâni, ficat, creier, țesuturi moi, oase și alte organe.

Concluzii.

Respondenții au argumentat, că tratamentul chirurgical al CGMaS necesită o abordare multidisciplinară, complexă și personalizată pentru fiecare caz individual. Echipa de specialiști trebuie să ia în considerare situația și necesitățile pacientei și ale bebelușului în curs de dezvoltare. În Consiliul metodologic specializat obstetrical-oncologic, se determina tratamentul chirurgical al CGMaS cu metoda de operație, volumul și tratamentul complex și combinat.

Cercetarea a evidențiat următoarele provocări a tratamentului chirurgical al CGMaS; expuse terapiei, pacienta – momentul intervenției chirurgicale (78%), tehnica chirurgicală (63%), volumul operației (52%), stoparea lactației (50%), riscurile asociate (49%) și altele.

Bibliografie.

1. AYOUBI, J.M., CHARASSON, T., PARENT, O., GHAOUI, A. MONROZIES, EL., Problèmes posés par l'association cancer du sein et grossesse - A propos d'une série de 12 cas. In: *Rev. Fr. Gynecol-Obstet.* 1998, 93, 5, pp. 393-401.
2. BODNER-ADER, B., BODNER, K., ZEISLER, H. Breast cancer diagnosed during pregnancy. In: *Anti-cancer Res.* 2007, Vol. 27(3B), pp. 1705-1707.
3. BYRD, B.J., BAYER, D., ROBERTSON, J. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. In: *Ann. Surg.* 1962, Vol. 155, pp. 940-947.
4. COLLEONI, M, ROTMENSZ, N, ROBERTSON, C. et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. In: *Ann Oncol.* 2002- Vol.13, pp. 273-279.
5. COUCH, F. J. et al. BRCA 1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 1997, Vol.336, pp. 1409-1415.
6. DARGENT, M. Cancer du sein et grossesse elements du pronostic. In: *Bull.Cancer.* 1959, Vol. 46, pp. 666-682.
7. EPSTEIN, R. Adjuvant breast cancer chemotherapy during late-trimester pregnancy: not quite a standard of care. In: *BMC Cancer,* 2007, Vol. 7, pp. 92.
8. FIORICA, J. Special problems: breast cancer and pregnancy. In: *Obstet Gynecol. Clin. North Am.* 1994, Vol. 21, pp. 721-732.
9. HAAGERSEN, C.D. Cancer of the breast in pregnancy and during lactation. In: *Amer. J. Obstet Gynecol.* 1967, Vol. 96, pp. 141-149.
10. KEY, T. Hormones and cancer in humans. In: *Mutat. Res.* 1995, Vol. 333, pp. 59-67.
11. KUMLE M. Pregnancy and breast cancer. *3rd European Breast Cancer Conference, Barcelona, March 22. 2002.*
12. MEREUȚĂ, I., GAȚCAN, Ș., URECHE, C. Tumorile maligne și sarcina. Chișinău, 2016. 212 p.
13. MERIEL, P., SALAT-BAROUX, J., USAN, S. Cancer du sein au cours de la grossesse. In: *Bull cancer* 1966, 83, c. 266-275.
14. NEWCOMB, P.A., EGAN, K.M., TITUS-ERNSTOFF, L. et al. PA Lactation and breast cancer risk. In: *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 1997, Vol. 2, 3, pp. 311-318.
15. SHANNON, J., DOUGLAS-JONES, A.G., DALLIMORE, N.S. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? In: *J. Clin. Pathol.* 2001, Vol. 54, pp. 762-765.
16. TOBON, H., HOZOWITZ, L.F. Breast cancer during pregnancy. In: *Breast Dis.* 1993, Vol. 6, pp. 127-34.
17. WEIBE, V.J., SIPILA, P.E.N. Pharmacology of anti-neoplastic agents in pregnancy. In: *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1994, Vol. 16, pp. 75-112.
18. ЕРМИЛОВА, В.Д. Патоморфологическая характеристика опухолей и опухолеподобных заболеваний молочной железы. Клиническая маммология. Под ред. Камповой-Полевой Е.Б., Чистякова С.С. Гиотар-Медиа, 2006, с. 17-48.
19. КАМПОВА-ПОЛЕВАЯ, Е.Б. Рак молочной железы у молодых женщин: Дис... канд. наук. - Москва, 1975.
20. ЛАВНИКОВА, Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. В: *Вестник АМН СССР.* 1976, №16, с. 13-19.
21. ЛУШНИКОВ, Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Краевского Н.А., Смоляникова А.В., Саркисова Д.С. 4-е изд. М.: Медицина, 1993. 560 с.
22. ЛЮБЧЕНКО, Л.Н., ПОРТНОЙ, С.М., ПОСПЕХОВА, Н.И и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы. В: *Молекулярн. медицина.* 2007, - № 1, с. 8-14.
23. ПОЛЕВАЯ, Е.Б., ПОРТНОЙ, С.М. Рак молочной железы и беременность. *Материалы V Ежегодной российской онкологической конференции.* Москва, 27-29 ноября 2001 г. с. 36-38.
24. СВЯТУХИНА, О.В. Комплексная терапия далеко зашедшего рака молочной железы: Дис... д-ра мед. наук. - Москва, 1965.

CZU: 616.727.43-089.843-089.881

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.21>

EXPERIMENTAL STUDY OF THE USE OF OSTEO-CELLULAR GRAFTS IN WRIST ARTHRODESIS

Vitalie IACUBITCHII

Department of Orthopedics and Traumatology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

vitalie.iacubitchii@usmf.md

Abstract.

Introduction. Wrist arthrodesis is a surgery performed in advanced osteoarthritis of the wrist joint of various etiology, posttraumatic consequences or diseases of carpal bones. It is a rescue surgery and is performed with the cost of losing of range of movement, but remove the pain syndrome and increase the strength of the hand.

Aim of study. Evaluation of osteo-cellular grafts (OCG) using in wrist arthrodesis in experimental study on laboratory animals.

Material and Methods. The study was based on experimental research on 21 New Zealand rabbits, splited in 3 study groups. As methods of implementation of the study included: preparation of allogeneic demineralized bone grafts, bone marrow sampling and isolation of autologous stem cells, obtaining OCG, and performing 3 different techniques of wrist arthrodesis.

Results. Imagistic results showed us, that the group were performed arthrodesis using combined graft with stem cells, the ankylosis were achieved faster. Histological examinations indicated more active involvement in the process of osteogenesis in the use of combined stem cell transplantation.

Conclusion. Our study showed that compared to the control group, the arthrodesis of the wrist using the allograft have good impact in the process of osteogenesis, but the best results were performed by using allograft combined with stem cells.

Keywords: wrist arthrodesis, autologous stem cells, osteo-cellular graft.

Rezumat: Studiu experimental al utilizării grefelor osteo-celulare în artrodeza radio-carpiană.

Introducere. Artrodeza articulației radio-carpiană este o intervenție chirurgicală efectuată în osteoartroza avansată de etiologie diversă, consecințe posttraumatice sau anumite patologii ale oaselor carpiene. Este o intervenție chirurgicală de salvare și se efectuează cu costul pierderii amplitudinii de mișcare, dar în schimb elimină sindromul algic și crește puterea mâinii.

Scopul studiului. Evaluarea grefelor osteo-celulare (GOC) utilizată în artrodeza pumnului în studiul experimental pe animale de laborator.

Material și metode. Studiul s-a bazat pe cercetări experimentale pe 21 de iepuri Nou Zeelandez, împărțiți în 3 grupuri de studiu. Ca metode de implementare a studiului au inclus: pregătirea grefelor osoase alogene demineralizate, prelevarea de probe din măduvă osoasă și izolarea celulelor stem autologe, obținerea GOC și efectuarea a 3 tehnici diferite de artrodeza radio-carpiană.

Rezultate. Rezultatele imagistice ne-au arătat, că în grupul unde s-a efectuat artrodeza folosind grefa combinată cu celule stem, anchiloza osoasă s-a realizat mai rapid. Examenele histologice au indicat o implicare mai activă în procesul de osteogeneză în cazurile cu utilizarea GOC.

Concluzie. Studiul ne-a arătat că, în comparație cu grupul de control, utilizarea alogrefa în artrodeza radio-carpiană are un impact bun în procesul de osteogeneză, dar cele mai bune rezultate au fost realizate prin utilizarea alogrefei combinate cu celule stem.

Cuvinte cheie: artrodeza radio-carpiană, celule stem autologe, grefă osteo-celulară.

Introduction

The wrist is an extremely complex and versatile structure that bridges the hand to the forearm [1]. Carpal stability can be described as the ability to maintain a normal balance between the joint partners at the physiological demands and physiological movements [2]. Stability of the wrist can be affected at any level, including the radiocarpal joint, midcarpal

joint, distal carpal row, and proximal carpal row. Any injury or disease modifying bone geometry, articular inclination, ligament integrity, or muscle function may alterate the carpal motion, leading to carpal instability [3].

The term “carpal instability” was introduced in 1972 by Linscheid et al. The most accepted definition of “carpal instability” means any disturbance of the

static and dynamic balance of forces at the wrist under the conditions of daily living [2]. The degree of carpal instability is determined by the extent of the ligaments and/or osseous lesions [4].

Wrist joint instabilities are injuries associated with sprains, subluxations, dislocations, fractures, nonunion or osteoarticular diseases of carpal bones. If the buttresses are insufficient to maintain the normal joint arrangement, this balance may be disturbed [5]. Most instability patterns are caused by acute or repetitive injuries of the wrist. Hyperextension injuries commonly lead to ligamentary lesions on the radial side [6]. Fractures of radius or scaphoid can be associated [7]. The infrequent hyperpronation injuries can cause instability patterns on the ulnar side. Aside from traumatic causes, carpal instability can arise from other conditions and comorbidities, like avascular osteonecrosis (i.e., Kienbock disease), systemic inflammatory disease (i.e., rheumatoid arthritis), neurological disorders (i.e., syringohydromyelia), and specific congenital malformations (i.e., Madelung's deformity) [4, 8-12].

The instability of the wrist joint leads to the appearance and development of deforming osteoarthritis of the joint which in turn leads to painful and limited range of movements, decreased strength and impaired hand function [13-15]. Respectively, the instability of the fist joint is caused by the development of arthrosis, which in turn is in 95% of post-traumatic origin [16].

Nowadays, wrist instability and its consequences impose big issues in socioeconomic areas, as it affects young people, the important functional disorders of the wrist joint, the decrease in work capacity, the insufficient resolution of the problems of diagnosis and surgical treatment generate needs to be studied as to improve the quality of life of these patients [3, 8, 17].

The treatment of carpal instability is a voluminous challenge due to the variety of this pathology [8, 18, 19]. There are different types of surgery to resolve wrist instability problems. One of the surgical techniques is intercarpal fusion - arthrodesis, it leads to the neighboring bones consolidation in the wrist joint, performing ankylosis. It is a rescue surgery and is performed with the cost of losing of range of movement, but remove the pain syndrome and increase the strength of the hand [15, 19-21].

There is no ideal treatment for end-stage degenerative wrist disorders and subsequent carpal collapse [22]. In this experimental study, we made an evaluation of using osteo-cellular grafts (OCG) in wrist arthrodesis at New Zealand White rabbits.

Materials and methods.

To achieve the study aim it was necessary to included tissue engineering work. For the initial stage, it was prepared demineralized allografts (Fig. 1). It was necessary to sacrificed one laboratory animal. Then was collected bone marrow from iliac crest of researched rabbit from group C (Fig. 2).

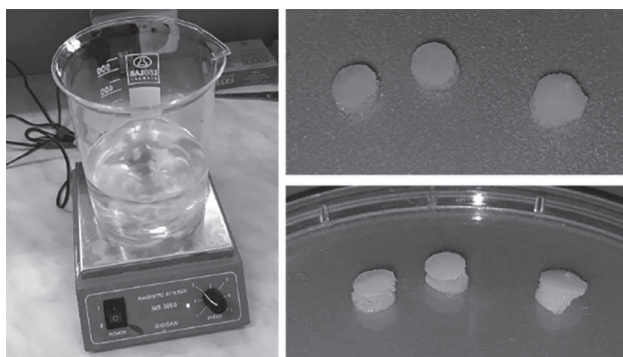


Figure 1. Preparation of allogenic demineralized bone grafts.

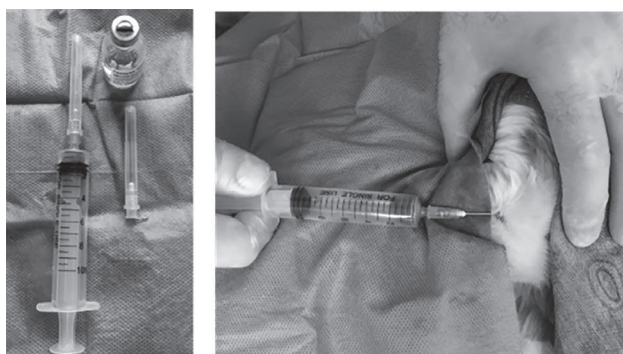


Figure 2. Bone marrow collection from the iliac crest.

After was performed isolation of autologous stem cells, enrichment through tissue engineering, counting and trypsinization of the cells (Fig. 3). Viability is 100% $69:8=8.625 \text{ cells} \times 20000 \times 11 = 1897500 \text{ cells}$.

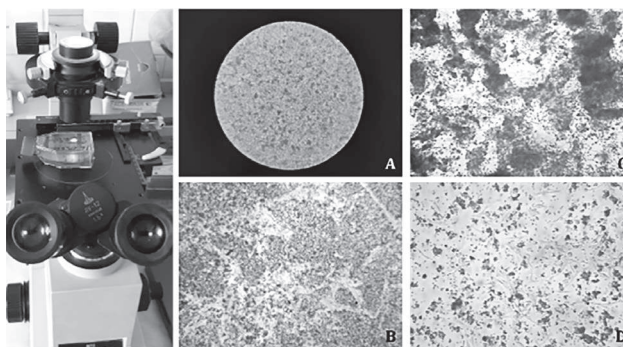


Figure 3. A - Isolation of autologous stem cells; B - enrichment; C - Counting and trypsinization; D - Viability of the cells.

Autologous stem cells are soaked in demineralized allograft and was obtained OCG (Fig. 4).

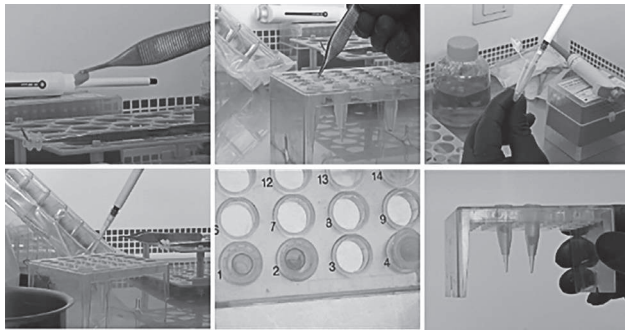


Figure 4. Obtaining of osteo-cellular grafts (OCG)

All laboratory work done in collaboration with Tissue Engineering and Cell Cultures Laboratory of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy.

Experimental study was performed on laboratory animals. Twenty-one adults New Zealand White rabbits (5-6 months old, 3.0-3.5 kg) were used. It was determined that none of the rabbits had trauma in wrist region.

All animals were handled in accordance with the approved protocols by the Research Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, decision No. 02 of 23.10.2017.

All laboratory animals were divided into 3 groups: in control Group A – were performed 7 standard arthrodesis of wrist joint; study Group B – 7 arthrodesis with using allogenic demineralized bone grafts and last study Group C – were performed 7 arthrodesis using the allograft combined with stem cells.

The surgeries were done in aseptic conditions, under general anesthesia (intramuscular injection of ketamine 35mg/kg and xylazine 5 mg/kg). Right wrist of the laboratory animals was preferred for surgeries.

The stages of a surgery were consisted from:

1. Preoperative preparation: antibiotic prophylaxis, anesthesia and trimming.
2. Asepticization and isolation of the operating region.
3. By dorsal approach – wound length 1,5-2 cm, opening wrist joint, modeling the chondral defect between carpal bone.
4. Group A – standard arthrodesis with k-wires.
Group B – arthrodesis with allograft.
Group C - arthrodesis with osteo-cellular grafts (Fig. 5).
5. Wound suturing.

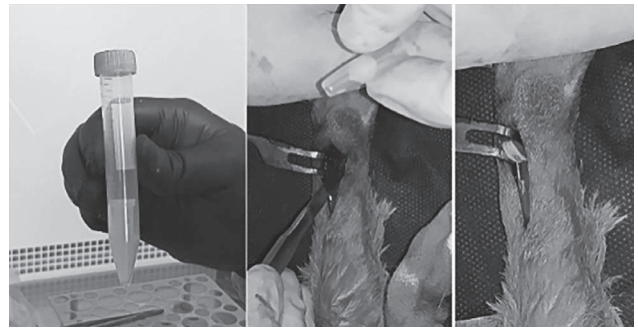


Figure 5. Uses allograft combined with stem cells in wrist arthrodesis.

In all 21 cases, an immediate postoperative radiograph was performed (Fig. 6 A) and immobilization was applied for 4 weeks.

X-ray control were performed 4 weeks after the surgery in all cases, and in 5 cases from Group C, we found starting callus formation in contrast to Group A and B (Fig. 6 B).



Figure 6. X-ray after wrist arthrodesis with OCG at New Zealand rabbit: A – immediate postoperative x-ray; B – x-ray 4 weeks after the surgery.

The k-wires were removed from the wrist 6 weeks after the surgery. The radiological control was performed 8 weeks (Fig. 7 A) then 12 weeks after the arthrodesis (Fig. 7 B).

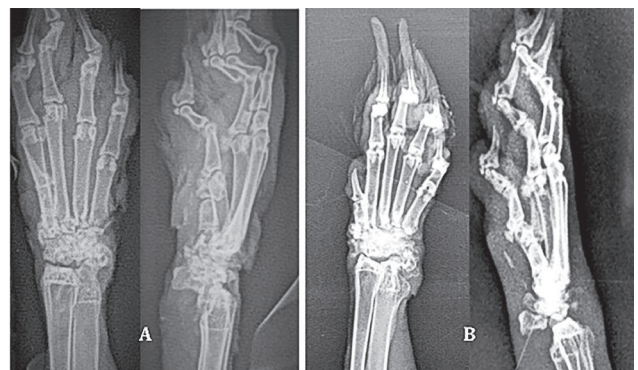


Figure 7. X-ray after wrist arthrodesis with OCG at New Zealand rabbit: A – 8 weeks after the surgery; B – 12 weeks after the surgery.

Computer tomography was done 12 weeks postoperatively in all cases (Fig. 8).

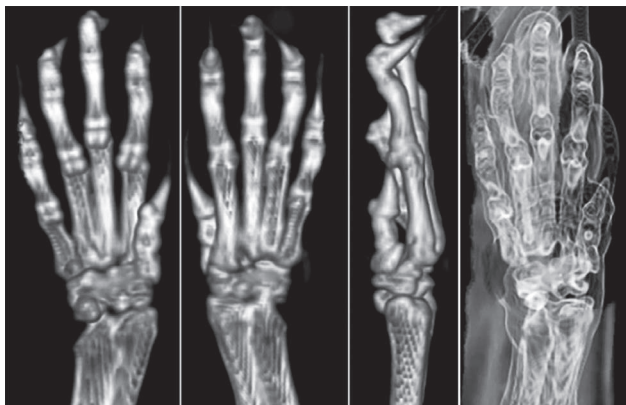


Figure 8. Computed tomography after wrist arthrodesis with OCG at New Zealand rabbit

Results and Discussion

Imagistic result showed achieved ankylosis in 3 cases of control Group A, 4 cases of study group B and all 7 cases of study Group C after 3 months from wrist arthrodesis.

The follow-up of all 21 rabbits was performed, each rabbit seemed to be in good health, and they all ate normally. Clinical evaluation was made every day in the first 2 weeks, then at every 3 days. Seven days after the surgery it was noticed local septic complication at one laboratory animal from Group B, respectively it was removed from the experimental study.

By histopathological examination, in all three groups, was observed osteogenic response. In the control Group A, where was performed the standard wrist arthrodesis, on histological samples was noticed the activation of the osteogenesis process (Fig. 9).

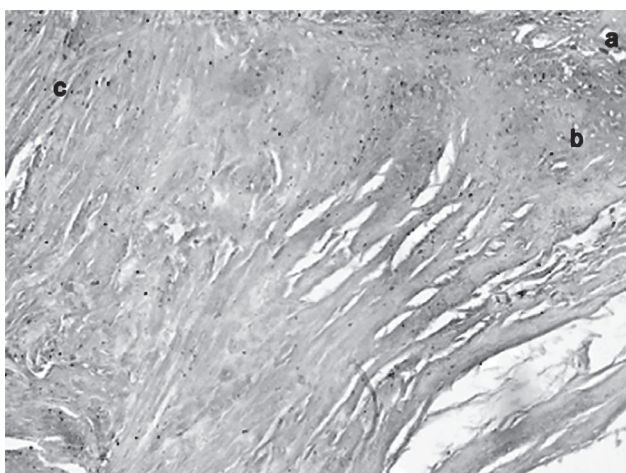


Figure 9. Histopathological sample from wrist joint with standard arthrodesis: Bone trabeculae (a), chondrocyte hyperplasia (b), solitary collagen fibers (c). Van Gieson's picrofuchsin x 90.

On histological examination of the study Group B, where was performed the arthrodesis with use of allogenic demineralized grafts, on joint surface we

can see a slight osteogenesis process with osteoblast cells and collagen fibers (Fig. 10).

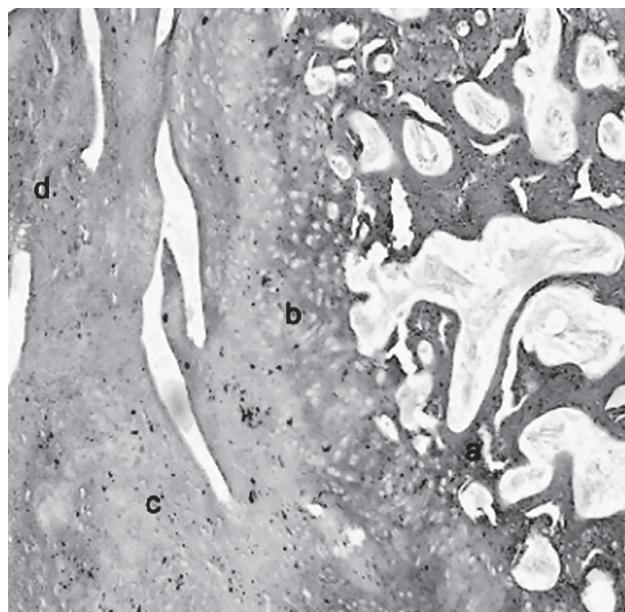


Figure 10. Histopathological sample from wrist joint with arthrodesis using allografts: Bone trabeculae with hypertrophy of osteoblast cells (a), hypertrophy of chondroblasts with hyperplasia (b), connective tissue (c), collagen fibers (d). Van Gieson's picrofuchsin x 90.

In the study Group C, where was performed arthrodesis using the allograft combined with stem cells is determined the best process of osteogenesis, with presence of the intense proliferation of fibroblasts (Fig. 11).

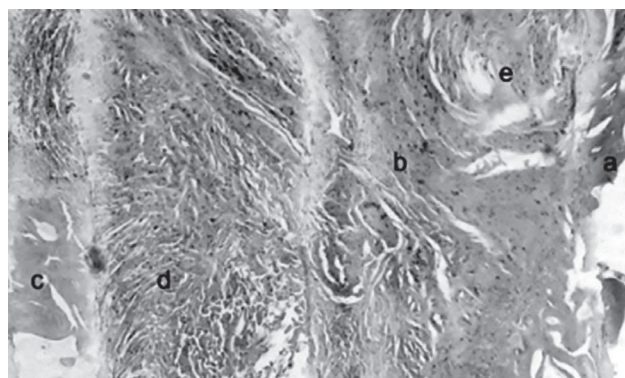


Figure 11. Histopathological sample from wrist joint with arthrodesis using osteo-cellular graft: Bone trabeculae with hypertrophy of osteoblast cells (a), diffuse connective tissue (b), acellular spongy bone trabeculae (c), diffuse collagen fibers (d), intense proliferation of fibroblasts (e).

Histopathological examinations indicated, that in the study group where was implemented the combined allograft with stem cells, obtained by tissue engineering, more active involvement in the process of osteogenesis is determined.

Conclusions.

Our experimental research developed an innovative method of surgical treatment - arthrodesis using the combined graft with stem cells. It turned out to be a harmless, safe method and effective.

Imagistic results demonstrated, that the group were performed arthrodesis using combined graft with stem cells, the ankylosis were achieved faster.

Histopathological evaluation indicated more active involvement in the process of osteogenesis in the study group uses allograft combined with stem cell.

Our study showed that compared to the control group, the arthrodesis of the wrist using the allograft have a positive impact in the process of osteogenesis, but better results were performed by using OCG.

References.

1. Britannica, The Editors of Encyclopaedia. „wrist”. Encyclopedia Britannica, 30 Aug. 2018, <https://www.britannica.com/science/wrist-anatomy>.
2. Linscheid RL, dobyns JH, beabout JW, bryan RS. Traumatic instability of the wrist. Diagnosis, classification, and pathogenesis. *J Bone Joint Surg AM*. 1972;54:1612–1632.
3. Carlsen, B. T., Shin A. Y. Wrist instability. *Scandinavian Journal of Surgery* 97: 324–332, 2008
4. Lichtman DM, Martin RA: Introduction to the carpal instabilities. the wrist and its disorders, Ed. D.M. Lichtman. 1988, WB Saunders: Philadelphia, pp. 245–250.
5. Taqi M, Lim Y. Wrist Instability. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572073/>
6. Taleisnik J (Ed):the wrist. Churchill Livingstone, New York,1985
7. Gajdoš R , Pilný J, Pokorná A. Injury to the Scapholunate Ligament in Distal Radius Fractures: PeriOperative Diagnosis and Treatment Results. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2016;83(5):336343
8. Luchetti, I. Papini Zorli, A. Atzei, T. Fairplay. Dorsal intercarpal ligament capsulodesis for predynamic and dynamic scapholunate instability. *The Journal of Hand Surgery (2009) 0: 0: 1–6*.
9. Kulhawik D, Szałaj T, Grabowska M. Avascular necrosis of the lunate bone (Kienböck’s disease) secondary to scapholunate ligament tear as a consequence of trauma - a case study. *Pol J Radiol*. 2014;79: 24-6.
10. Lesley N, Lichtman D. Klassifikation und Behandlung des Morbus Kienböck: Eine Übersicht über die vergangenen 100 Jahre und ein Blick in die Zukunft [Classification and treatment of Kienbock disease: a review of the past 100 years, and a look at the future]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2010 Jun;42(3):171-6. German. doi: 10.1055/s-0030-1249611. Epub 2010 May 5. PMID: 20446244.
11. Nasr LA, Koay J. Kienbock Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536991/>
12. Babiuc, C. Reumatologie clinică. Edit. Tipografia Centrală, Chișinău, 2010, 392 p.
13. Caggiano N, Matullo KS. Carpal instability of the wrist. *Orthop Clin North Am*. 2014 Jan;45(1):129-40. doi: 10.1016/j.ocl.2013.08.009. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24267214.
14. Azócar C, Lecaros JJ, Bernal N, Sanhueza M, Liendo R, Cifras JL. Four-Corner Arthrodesis: Comparative Analysis of Open Technique Versus Percutaneous Technique with Arthroscopic Assistance. *J Wrist Surg*. 2021 Oct 1;11(2):127-133. doi: 10.1055/s-0041-1735838. PMID: 35478943; PMCID: PMC9038305.
15. Anikar Chhabra, Jonathan E. ISAACS. Arthritis and Arthroplasty: The Hand, Wrist, and Elbow. Elsevier Health Sciences, Jan 1, 2010, 312 pages, pp. 126-130.
16. Watson, H.K., Ballet, F.L. The SLAC wrist: scapholunate advanced collapse pattern of degenerative arthritis. *J. Hand. Surg. (Am.)*, 1984 (9A); 358-365.
17. Richard H. Gelberman, William P. Cooney, Robert M. Szabo. Carpal Instability. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82:578.
18. Melone, C.P., Murphz, M.S., Raskin, K.B. Perilunate injuries: repair by dual dorsal an volar approaches. In: *Hand Clinics*, 2000, nr. 16, p. 439-448.
19. Dobyns JH, Cooney WP: Classification of carpal instability. The wrist: diagnosis and operative treatment, Ed: W.P. Cooney, R. L. Linscheid, and J.H. Dobyns. Vol. 1. 1998, St. Louis: Mosby pp. 490–500
20. Buzu, D., Vacarciuc, I., Ursu, S., Maftai, D. Tratatamentul chirurgical al luxațiilor și fracturilor. Luxații ale oaselor carpiene. Sănătate Publică și Management în Medicină, Chișinău, 2014, p. 28-30.
21. Iacubitchii, V., Cobzac, V., Cociug, A. Capros, N. Selective wrist arthrodesis: standard vs combined graft with stem cells. Experimental research. In: Abstract book the 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera 2022, Chișinău, Republica Moldova, 12-14 Mai 2022, p. 467. ISBN 978-9975-3544-2-4.
22. Huang, Jerry I. MD1; Durbhakula, Mahidhar M. MD1; Angele, Peter MD1; Johnstone, Brian PhD1; Yoo, Jung U. MD1. Lunate Arthroplasty with Autologous Mesenchymal Stem Cells in a Rabbit Model. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 88(4):p 744-752, April 2006. | DOI: 10.2106/JBJS.E.00669

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.

10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

- 1. Academia de Științe a Moldovei.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.
- 2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.
- 3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**
Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.
- 4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.
- 5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1
- 6. IMSP Institutul de Cardiologie.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.
- 7. IMSP Institutul Oncologic.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.
- 8. IMSP Institutul Mamei și Copilului.**
Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
- 9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.
- 10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.
- 11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Format 60x84/8
Coli de tipar 16,5
Tiraj ex.

Tipografia "Căpățina Print" SRL
str. Columna, 170

