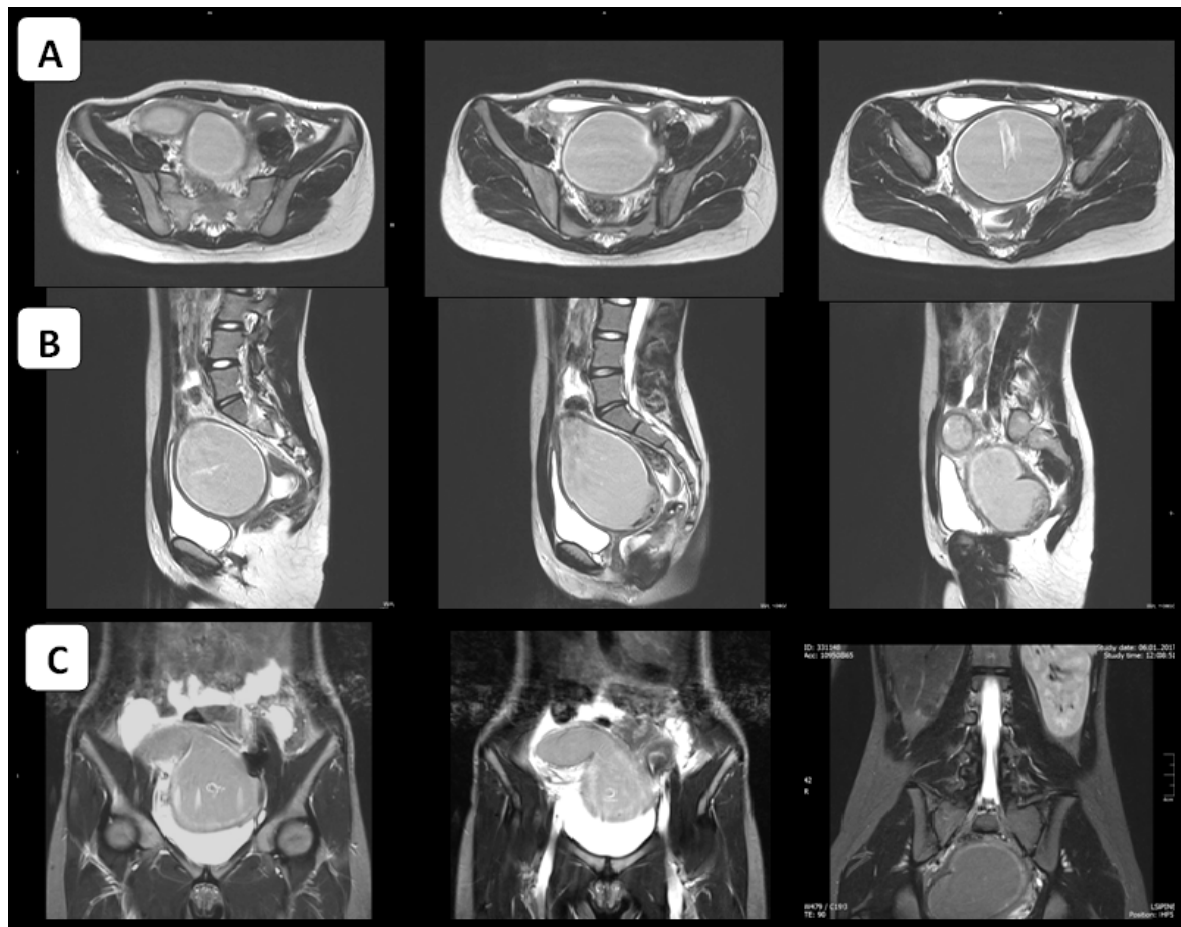
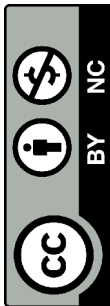


CONTENT HIGHLIGHTS:

**Irina Cutitari et al.**

The imaging diagnostic of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome



## SUMAR

## CONTENT

SUMAR	CONTENT
EDITORIAL	EDITORIAL
<b>Gabriel M. Gurman</b> Schimbare cu răbdare	5 <b>Gabriel M. Gurman</b> Change with patience
ARTICOLE DE CERCETARE	RESEARCH ARTICLES
<b>Eduard Aneste, Olga Tagadiuc, Gheorghe Rojnovceanu</b> Hemoperitoneul posttraumatic abordat nonoperator în corelație cu indicii biochimici ai intoxicației, sistemului oxidativ și antioxidant	9 <b>Eduard Aneste, Olga Tagadiuc, Gheorghe Rojnovceanu</b> Evaluation of intoxication, oxidant and antioxidant system biochemical indices in patients with traumatic hemoperitoneum and nonoperative management
<b>Irina Cuțitari, Natalia Rotaru, Ana Mișina</b> Diagnosticul imagistic al sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich	19 <b>Irina Cutitari, Natalia Rotaru, Ana Mishina</b> The imaging diagnostic of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome
<b>Doina Izbaș</b> Rolul tehnicilor imagistice în evaluarea patologiilor mamare: studiu prospectiv, de cohortă	31 <b>Doina Izbas</b> The role of imaging techniques in the evaluation of breast pathology: prospective, cohort study
<b>Dumitru Sîrbu, Valentin Topalo, Alexandru Voloc, Evelina Corcimari, Chiril Voloc</b> Studiul radiologic al osteoporozei la pacienții de sex feminin cu reabilitare implanto-protetică la mandibulă	44 <b>Dumitru Sîrbu, Valentin Topalo, Alexandru Voloc, Evelina Corcimari, Chiril Voloc</b> Radiological study of osteoporosis in female patients with rehabilitation for mandibular implant prosthesis
<b>Ion Mihu, Diana Clichici</b> Evaluarea particularităților clinice sugestive în diagnosticul precoce al bolii celiace versus sindromul malabsorbției intestinale la copii: studiu caz-control	56 <b>Ion Mihu, Diana Clichici</b> Assessment of suggestive clinical particularities in early diagnosis of celiac disease versus intestinal malabsorption syndrome in children: case-control study
<b>Alexandru Pitterschi, Dorin Tănase, Adrian Tănase</b> Strictura joncțiunii pielo-ureterale și urolitiază ipsilaterală concomitentă: studiu retrospectiv, descriptiv, pe serie de cazuri	64 <b>Alexandru Pitterschii, Dorin Tanase, Adrian Tanase</b> Ureteropelvic junction obstruction and concomitant ipsilateral urolithiasis: retrospective, descriptive study, on a number of cases
FILE DE ISTORIE	HISTORY MOMENTS
<b>Vasile Dumitraș</b> Secvențe istorice vizând activitatea serviciului sanitar militar român în Moldova în timpul Primului Război Mondial și în Basarabia după Marea Unire din 1918 (dedicat Centenarului de la Marea Unire)	75 <b>Vasile Dumitras</b> Historical sequences regarding the activity of Romanian military sanitary service in Moldova during WWI and in Bessarabia after the Great Union in 1918 (dedicated to the Great Union Centenary)
ARTICOL DE SINTEZĂ	REVIEW ARTICLE
<b>Olga Macagonova, Gheorghe Mușet, Adrian Cociug, Viorel Nacu</b> Terapiile bazate pe celule stem în pemfigus acantolitic: sinteză de literatură	87 <b>Olga Macagonova, Gheorghe Mușet, Adrian Cociug, Viorel Nacu</b> Stem cell based therapies in acantolytic pemphigus: review article

PREZENTARE DE CAZ		CASE REPORT
<b>Sergiu Zaharia, Ana Mișina, Igor Mișin</b> Endometrioza cicatricei postoperatorii complicată cu hemoragie externă: prezentare de caz	93	<b>Sergiu Zaharia, Ana Mishina, Igor Mishin</b> Endometriosis of the postoperative scar, complicated with external bleeding: case report
IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ		IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE
<b>Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Alexandru Toma, Ruslan Pretula, Irina Voloșciuc, Dumitru Chesov</b> Anomalii traheobronșice și infecții asociate	102	<b>Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Alexandru Toma, Ruslan Pretula, Irina Volosciuc, Dumitru Chesov</b> Tracheobronchial abnormalities and associated infections
Ghidul autorului	110	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	119	Cover letter
Declarația autorilor	120	Authorship statement

## Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

### Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

#### Fondator:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

#### Redactor-șef:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., profesor universitar

#### Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Tatiana Jechiu, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Iana Burmistr, redactor stilist de limbă engleză, netitular

#### Adresa redacției:

biroul 407, blocul Administrativ, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

Bilingual edition: Romanian, English

#### Founder:

Public Institution Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

#### Editor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

#### Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor

Liviu Belii, Romanian redactor

Tatiana Jechiu, English

redactor, freelancer

Iana Burmistr, English

redactor, freelancer

#### Address of Editorial Office:

office 407; Administrative building, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”  
Tiraj: 300 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 290 din 01 august 2014

Categoria B (hotărârea comună a CSSDT/CNAA nr. 169 din 21.12.2017)

Înregistrat IBN/IDSI la 16.11.2015



## Editorial board

#### HONORARY MEMBERS

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

#### LOCAL EDITORIAL BOARD (NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF REPUBLIC OF MOLDOVA)

Balica Ion, PhD, associate professor

Bendelic Eugen, PhD, university professor

Bețiu Mircea, PhD, associate professor

Botnaru Victor, PhD, university professor

Catereniuc Iliia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

Corcimar Ion, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

Ghicavăi Victor, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Gramma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

Hotineanu Vladimir, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

Opopol Nicolae, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

Prisacari Viorel, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuca Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

Zota Ieremia, PhD, university professor, correspondent member of ASM

#### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Acalovschi Iurie, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)

Beuran Mircea, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Beydon Laurent, PhD, university professor (Faculty of Medicine, Angers University, Angers, France)

Bruhl Sorin, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)

Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)

Dmytriiev Dmytro, PhD, associate professor (N. I. Pirogov, National Medical University, Vinnitsa, Ukraine)

Kostin Sawa, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Giessen, Germany)

Grigoraș Ioana, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Gurman Gabriel, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)

Lebedinsky Konstantin, PhD, university professor (Medical Academy of Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)

Popa Florian, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Raica Marius, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Săndesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Tărcoveanu Eugen, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Tinică Grigore, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

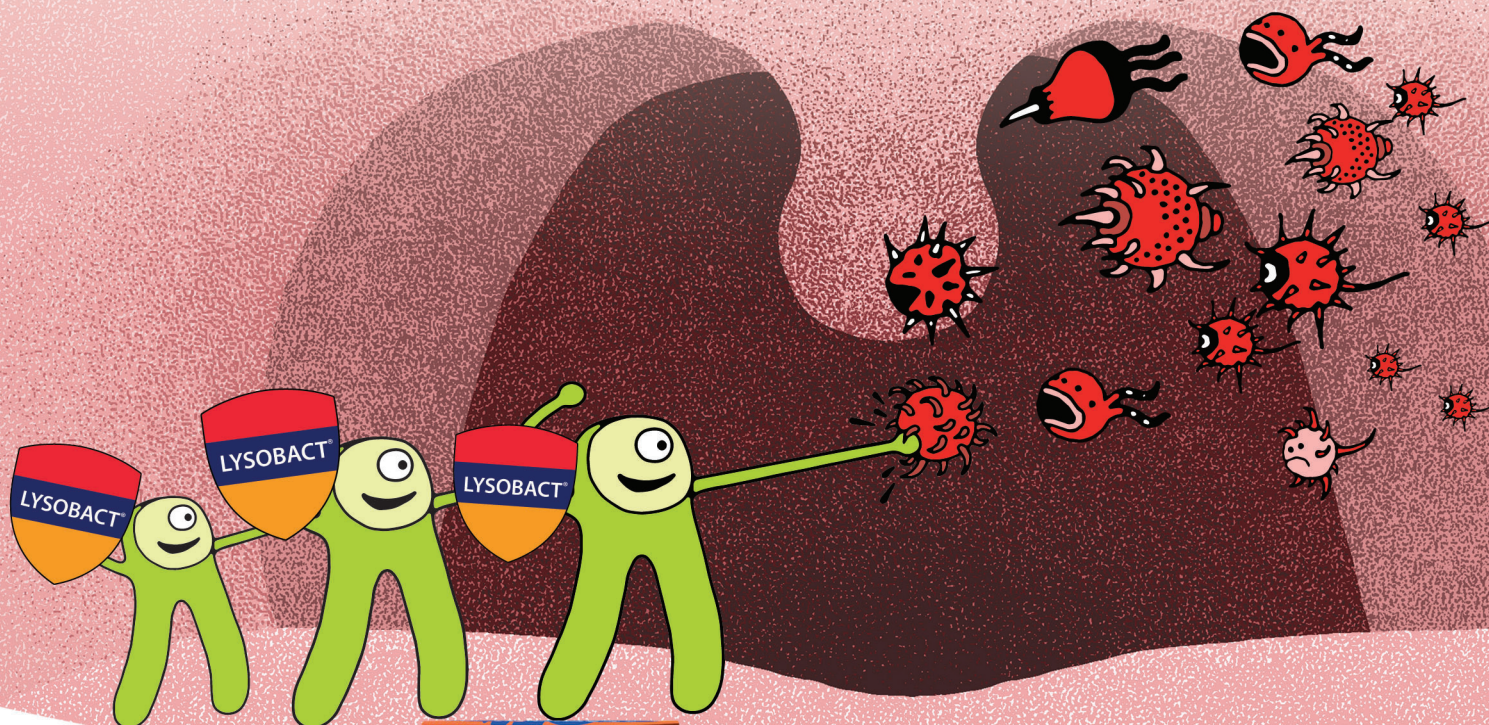
Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)

Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)



# LYSOBACT®

## ЛЕЧИТ ГОРЛО ЕСТЕСТВЕННО!



TEPERE И В НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ФОРМАХ - ТАБЛЕТКАХ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ LYSOBACT DUO® И ДВУХ ФОРМАХ СПРЭЙЕВ.



**ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.**

- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ (БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ)

- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ\*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ\*

\* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72. Это лекарство. Прочитайте внимательно инструкцию. В случае возникновения побочных эффектов обратитесь к врачу или фармацевту.





EDITORIAL

## Schimbare cu răbdare

**Moto:**

„Hic Rodhus, hic salta!”  
(Esop, c. 620 – 564 î.C.)

Expresia esopiană alăturată mi-a revenit în minte recent, în urma unei lungi discuții purtate cu un coleg mult mai tânăr, de-abia întors de pe alte meleaguri, unde-și petrecuse câțiva ani în scopul perfecționării aptitudinilor profesionale. Plecarea sa în străinătate fusese stabilită în perfect acord cu conducerea spitalului unde lucra ca medic specialist. Aș zice, de fapt, că plecase cu binecuvântarea șefilor, care vedeau în el un viitor profesionist cu pondere, capabil să preia funcțiile de lider odată cu pensionarea șefului de secție. Ca să fiu mai exact, era vorba de o planificare pe termen ceva mai lung, pentru că între mult așteptata sa întoarcere din străinătate și pensionarea șefului clinicii urmau să treacă vreo câțiva ani. Dar colegul meu era văzut ca un specialist de viitor și, ca urmare, direcția spitalului se angajase, la plecarea sa, să-i păstreze postul și să-l reprimească la lucru în condițiile potrivite noii situații. Detaliile întoarcerii sale fuseseră aidoma celor discutate înainte de plecarea în străinătate: tânărul meu coleg găsisse la înapoiere o atmosferă propice, chiar prietenoasă, toți cei din jur arătându-și bucuria pentru reprimirea sa și manifestându-și încrederea în capacitatea acestuia de a răspunde așteptărilor. Dar, așa cum se întâmplă de prea multe ori, socoteala de acasă nu se potrivește cu cea din târg. După o perioadă de câteva luni, considerată absolut obligatorie pentru readaptarea la noua/vechea situație, când toți din jur se așteptau la un început de activitate furibundă în scopul dezvoltării domeniului ce-i aparținea și pentru care plecase în străinătate, singurul lucru vizibil a fost o totală apatie, o evidentă lipsă de inițiativă, de parcă nu fusese vorba de o minirevoluție în tărâmul respectiv.

Cu riscul de a greși, am convingerea că cititorul și-a format deja o opinie privitoare la cele ce se întâmplau în acele zile în clinica respectivă: „clar, omul s-a lovit de atitudinea potrivnică a șefului de secție, complet nemulțumit de tânărul întors plin de energie și de proiecte care urmau să revoluționeze locul de muncă, iar el, șeful, făcea tot ce-i stătea în puteri pentru a se împotrivi noilor idei și planuri”. Ei bine, nu. Incredibil, șeful făcea parte din largul grup care așteptase cu nerăbdare întoarcerea „fiului talentat” și se pregătea să-i facă loc treptat și fără incidente.

În acele zile de restriște psihologică și profesională, întâmplarea a făcut să-mi întâlnesc proaspătul coleg întors din

EDITORIAL

## Change with patience

**Motto:**

„Hic Rodhus, hic salta!”  
(Esop, c. 620 – 564 B.C.)

The above Aesopian phrase came to my mind, after a long discussion with a younger colleague, who had just returned from other places, where he had spent several years to improve his professional skills. His departure abroad had been settled in perfect agreement with the hospital management where he worked as a specialist. I would say, in fact, that he had gone with the blessing of the bosses, who saw in him a valuable future professional, able to take the leading positions with the retirement of the head of the department. To be more precise, it was a longer-term planning, because between the long-awaited return from abroad and the retirement of the head of the clinic would take some years. But my colleague was seen as a future specialist, and as a result, the hospital's direction had, when he left, to keep his workplace and take him to work under the right conditions for the new situation. The details of his return were the same as those discussed prior to his departure abroad: my young colleague had found a favorable, friendly atmosphere, everyone around him showing joy for his return and showing his confidence in his ability to meet expectations. But, as happens too often, “the home account does not match that of the fair”. After a period of several months, considered absolutely mandatory for re-adaptation to the new/old situation, when everyone around the world expected a startling activity to develop the domain that belonged to him and for which he had gone abroad, the only visible thing was a total apathy, a clear lack of initiative, as if it had not been a mini-revolution in the realm.

With a risk of mistaking, I am convinced that the reader has already formed an opinion about what happened in those days in that clinic: “clearly, the man was hit by hostile attitude of the head of department, completely dissatisfied with the young man returning full energy and projects to revolutionize the workplace, and he, the boss, was doing everything in his power to resist new ideas and plans”. Well, no. Unbelievable, the chief was part of the group who had been eagerly awaiting the return of the “talented son”, and was preparing to make it a gradual and incisive place.

In those days of psychological and professional restraint, the event made me meet my fresh colleague from abroad and, at a cup of coffee, I listened to his troubles. His complaints were clear. He was expecting a completely different working

străinătăți și, la o ceașcă de cafea, i-am ascultat păsurile. Plângerile sale erau clare. El se aștepta la cu totul alte condiții de lucru, ceva cât de cât asemănător cu ceea ce lăsase „acolo”, în străinătate. Acolo, spunea el, lucrurile se mișcă mult mai ușor și mult mai eficient. O idee prolifică e primită și acceptată imediat, tot la fel de repede se găsesc și resursele necesare și totul devine o chestie de timp, de cât de repede se pune pe treabă inițiatorul ideii. Cu alte cuvinte, acolo umblă câinii cu covrigi în coadă, pe când aici...

În această jumătate de secol în care am devenit israelian, am avut nenumărate ocazii să mă conving că, de fapt, condiția sine qua non pentru orice progres profesional este să petreci un număr de ani într-o prestigioasă instituție medicală din străinătate, să te axezi pe un anumit domeniu, de dorit unul nedezvoltat în Israel, să te întorci încununat cu laurii obținuți acolo și să începi să practici ceea ce ai învățat departe de casă. Această psihologie a specializării/ perfecționării pe alte meleaguri a devenit parte din mentalitatea de zi cu zi și nimeni nu trebuie să se mire dacă întrebarea care ți se pune prea des nu e dacă te-ai specializat în străinătate, ci unde ai făcut-o. De aceea, întoarcerea după o lungă absență nu e nicidecum un eveniment ieșit din comun. Omul pleacă și (de cele mai multe ori) se reîntoarce și totul reintră „în normal” după o foarte scurtă perioadă, în care nimeni nu-și mai aduce aminte că ai fost plecat.

Ceașca de cafea de care aminteam mai sus era deja goală, dar tânărul meu coleg încă mai avea ceva de povestit în subiectul deosebirilor esențiale dintre „acolo” și „aici”. Mai mult, povestea sa conținea multe detalii despre performanțele sale în străinătate, despre prezentările la congrese și despre cazurile speciale în care expertiza sa fusese necesară pentru succesul tratamentului.

Nu am de gând să relatez partea mea din discuția în acea după-amiază de toridă vară israeliană. Doar că, la un moment dat, i-am amintit interlocutorului meu, cu toată sensibilitatea de care puteam să dau dovadă, dictonul alăturat. Aici simt nevoia să povestesc cititorului ce se ascunde în spatele acelor câteva cuvinte.

Istoria e prea frumoasă ca să n-o reproduc aici. Esop, într-una din fabulele sale, povestește că un tânăr roman, proaspăt reîntors în capitala imperiului, se fălea cu o performanță pe care o considera excepțională și anume o superbă săritură athletică de pe un picior pe celălalt al celebrului și imensului colos din Rodos. Întrucât cei ce auziseră povestea din gura eroului se cam îndoiau de veridicitatea ei, tânărul declarase că poate aduce martori oculari care să adeverească performanța cu care se lăuda. Și atunci, unul din cei prezenți i-a aruncat în față celebra expresie: [închipuie-ți că] „aici e Rodos, deci sări!”. Dacă ai fost eficient acolo, trebuie să fii și aici.

Dar ar trebui să discutăm fenomenul întoarcerii tânărului specialist la locul de muncă și inerentele probleme ce se ivesc cu această ocazie. În cele mai multe cazuri, treaba merge și în absența celui plecat peste mări și țări. Cei rămași în urmă

conditions, something as much as what he had left “there” abroad. There, he said, things move much easier and more efficiently. A prolific idea is received and accepted immediately, just as quickly the necessary resources are found and everything becomes a matter of time, how quickly the idea initiator works. In other words, “there are dogs in the queue, while here ...”

In this half century, when I became an Israeli, I have had many opportunities to convince myself that in fact the sine qua non condition for any professional advancement is to spend a number of years in a prestigious medical institution from abroad, you are focusing on a certain field, desirably an undeveloped one in Israel, returning crowned with the laurels that you have obtained there, and starting to practice what you have learned away from home. This psychology of specialization/training in other parts of the world has become part of the everyday mentality and no one should wonder if the question you ask too often is not whether you have specialized abroad, but where you did it. That is why returning after a long absence is by no means a common event. The man leaves and (most of the times) returns and everything comes back “in normal” after a very short period, when no one remembers that you were gone.

The coffee cup I mentioned above was already empty, but my young colleague still had something to tell about the essential differences between “there” and “here”. Moreover, the story contained many details about his performances abroad, congress presentations, and special cases where expertise was needed for the success of the treatment.

I’m not going to tell my side of the conversation that afternoon of the Israeli summer torrid. Just that, at one point, I remembered my interlocutor, with all the sensitivity I could prove, the joined dictum. Here I feel the need to tell the reader what is hidden behind those few words.

The story is too beautiful to not reproduce here. Aesop, in one of his fables, tells that a young Roman, who had just returned to the capital of the empire, was boasting a performance that he considered exceptional, namely a superb athletic jump from one foot to the other of the famous and immense Colossus of Rhodes. Since those who had heard the story from the hero’s mouth were doubtful about its veracity, the young man had said he could bring eyewitnesses to prove the performance he boasted about. And then, one of those present has thrown the famous phrase: [imagine that] “here is Rhodes, so jump!” If you were efficient there, you have to be here as well.

But we should discuss the phenomenon of returning the young specialist to the workplace and the inherent problems that arise on this occasion. In most cases, work goes even in the absence of the one left over the seas and countries. Those left behind cover the created void, the routine activity continues, and – not rarely – almost completely looks that “in old age” the team included a young future professional. Returning home is sometimes as hard (if not more difficult)

acoperă golul creat, activitatea de rutină continuă și – nu rareori – se uită aproape cu desăvârșire că „pe vremuri” colectivul cuprindea și un tânăr profesionist de viitor. Întoarcerea acasă e uneori la fel de grea (dacă nu mai grea) decât adaptarea pe noile meleaguri. De cele mai multe ori, cel puțin pentru israelianul reîntors după o lungă perioadă de specializare în străinătate, viața acolo e mai ușoară decât cea pe care o reîntâlnește la întoarcere. Readaptarea la stilul de viață și de muncă cere multă răbdare și energie, pentru că aici nu o dată e vorba nu de un singur individ, ci de o întreagă familie, care trebuie să-și regăsească locul și obiceiurile lăsate în urmă cu mulți ani.

Atitudinea șefilor nu e mereu aidoma celei descrise mai sus. Tânărul specialist întors de peste hotare e nevoit să se lupte, în primul rând, pentru a-și recâștiga poziția părăsită și asta cu mult înainte de a se putea ocupa de avansarea sa sau de progresul activității pentru care, de fapt, plecase. Pe lângă toate acestea, resursele umane și financiare nu pot fi egale cu cele găsite în străinătate. Aș spune că tocmai din cauza acestei discrepanțe fusese trimis tânărul specialist la perfecționare, cu speranța că, la întoarcere, înarmat cu experiența dobândită acolo, va fi în stare să miște din loc – dacă nu munții, cel puțin dealurile și să creeze condițiile necesare progresului, în ciuda penuriei mijloacelor necesare schimbării. Cea mai gravă eroare e de a te aștepta să găsești la întoarcere o situație mult mai roz decât cea pe care ai lăsat-o în urmă.

Oare există o formulă care să ajute la înfrângerea acestor inerente dificultăți? Primul sfat pe care mi-aș permite să-l ofer celor aflați în acest tip de situații e de a nu uita o clipă realitatea lăsată în urmă acasă. Ceea ce ar trebui întreprins din primul moment e întocmirea unei liste care să cuprindă principalele diferențe dintre ce ai lăsat acasă și ce ai găsit în străinătate. Această listă va permite pe parcurs un proces de diferențiere a acelor schimbări care pot fi luate în considerare față de anumite aspecte ce nu vor putea fi copiate odată întors acasă, pentru simplul motiv că nu se vor putea crea condițiile necesare pentru modificări radicale.

Nu pot să nu aduc aici un mic exemplu, legat de perioada mea de perfecționare în străinătate. Fusesem acceptat pentru o lungă perioadă într-una din cele mai de prestigiu unități de terapie intensivă de pe continentul nord-american, pe un post inferior celui pe care-l părăsisem în Israel, dar unde aveam foarte multe de învățat. Unitatea respectivă posedă tot ce-și poate dori un tânăr medic ATI în ceea ce privește echipamentul, metodele de lucru și accesul la monitorizare și investigații în cazuri acute. Odată întors acasă, am realizat imediat că realitatea nu poate fi schimbată cu ușurință, în ciuda permanentului interes al tuturor celor din jur de a progresa și a îmbunătăți rutina existentă. Dar una din primele schimbări pe care le-am putut face în propria mea secție a fost modificarea fișei pacientului internat în terapia intensivă, de fapt, introducerea unei copii aproape identice cu cea a fișei pe care o folosisem în străinătate. Această modificare a cerut multă muncă de convingere a personalului medical și mediu,

than adapting to new lands. Most of the time, at least for the Israeli returning after a long period of specialization abroad, life there is lighter than the one he encounters when returning. Reconciliation with lifestyle and work, requires a lot of patience and energy, because here is not a single individual, but a whole family, who has to find his place and habits left many years ago.

The attitude of the bosses is not always the same as described above. The young specialist turned from abroad has to struggle in the first place to regain his destitute position long before he could handle his advancement or the progress of the activity for which he had actually left. In addition, human and financial resources can't be equal to those found abroad. I would say that precisely because of this discrepancy, the young training specialist had been sent, hoping that in return, armed with the experience gained there, he would be able to move – “if not the mountains, at least the hills” and create the necessary conditions for progress, despite the shortage of means necessary for change. The worst mistake is waiting for you to find a situation much pinker than the one you left behind.

Is there a formula to help defeat these inherent difficulties? The first advice I would like to offer to those in this type of situation is to never forget the reality left behind at home. What should be done from the first moment is to compile a list of the main differences between what you left home and what you found abroad. This list will in the long run allow for a process of differentiation of those changes that can be considered for certain aspects that can't be copied once returned home simply because the conditions for radical changes can't be created.

I can't bring here a small example related to my period of training abroad. I had been accepted for a long period in one of the most prestigious intensive care units on the North American continent, on a post inferior to that I had left in Israel, but where I had much to learn. The unit possesses everything a young ICU physician may want in terms of equipment, working methods and access to monitoring and investigations in acute cases. Once back home, I immediately realized that reality can't be changed easily, despite the constant interest of all around to progress and improve the existing routine. But one of the first changes that I could have made in my own department was to modify the patient's card in intensive care, in fact, to introduce a copy almost identical to that of the card I used abroad. This change required much work to convince medical and environmental staff, usually for years with a completely different way of recording data, but at least it did not require huge sums, but only to cover printing costs, with nothing higher than those required for the old one.

Perhaps it will be said that the example mentioned here is insignificant, because the patient's situation does not change the way you document his condition. Well, things are different. In the few months after the institutionalization of the new cards, its advantages have become evident, a

obișnuit de ani de zile cu o complet altă metodă de înregistrare a datelor, dar, cel puțin, ea nu a necesitat sume uriașe, ci numai acoperirea cheltuielilor de tipărire, cu nimic mai mari decât cele necesare pentru fișa cea veche.

Poate că se va spune că exemplul amintit aici e ne semnificativ, pentru că nu se schimbă situația pacientului din felul în care documentezi starea lui. Ei bine, lucrurile stau altfel. La puține luni după instituționalizarea noii fișe, au devenit evidente avantajele ei, un progres obținut cu mijloace reduse, dar cu multă energie și inițiativă. Celelalte schimbări inspirate din perioada străinătății au venit mult mai târziu și numărul lor a fost mult mai mic decât cel la care visasem la întoarcere.

Orice schimbare cere foarte multă răbdare. Nimic nu se face de pe o zi pe alta și, mai ales, nimic nu se schimbă în mod spontan. E nevoie de construirea unui plan pe termen lung, care să includă nu numai principalele idei, dar și modul în care ele pot fi puse în aplicare și transformate în realitate. În plus, e nevoie de o imensă activitate de convingere, la toate nivelurile, pentru a evita opoziția ce are, de multe ori, un caracter instinctiv, provenită din incapacitatea multora de a se alătura unei activități de schimbare.

**Prof. Dr. Gabriel M. GURMAN**  
Omer, Israel  
[gurman@bgu.ac.il](mailto:gurman@bgu.ac.il)  
*Viața Medicală nr. 46, 2017*

progress achieved with little but much energy and initiative. Other changes inspired by the period of foreign affairs came much later and their number was much lower than that I had dreamed of when I returned.

Every change requires a lot of patience. Nothing is done from one day to the next, and especially nothing changes spontaneously. It is necessary to build a long-term plan that includes not only the main ideas, but also how they can be implemented and transformed into reality. In addition, it takes a great deal of persuasion at all levels to avoid the opposition, which often has an instinctive character, stemming from the inability of many to join a change activity.

**Prof. Dr. Gabriel M. GURMAN**  
Omer, Israel  
[gurman@bgu.ac.il](mailto:gurman@bgu.ac.il)  
*Medical Life no. 46, 2017*



ARTICOL DE CERCETARE

## Hemoperitoneul posttraumatic abordat nonoperator în corelație cu indicii biochimici ai intoxicației, sistemului oxidativ și antioxidant

Eduard Aneste<sup>+1\*</sup>, Olga Tagadiuc<sup>+2</sup>,  
Gheorghe Rojnovanu<sup>+1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Catedra de biochimie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 30.11.2017

Data acceptării spre publicare: 30.01.2018

### Autor corespondent:

Aneste Eduard, doctorand

Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: eduardaneste@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Evaluation of intoxication, oxidant and antioxidant system biochemical indices in patients with traumatic hemoperitoneum and nonoperative management

Eduard Aneste<sup>+1\*</sup>, Olga Tagadiuc<sup>+2</sup>,  
Gheorghe Rojnovanu<sup>+1</sup>

<sup>1</sup>Chair of surgery nr. 1 “Nicolae Anestiadi”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chair of biochemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 30.11.2017

Accepted for publication on: 30.01.2018

### Corresponding author:

Eduard Aneste, PhD fellow

Chair of surgery nr. 1 “Nicolae Anestiadi”

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: eduardaneste@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscut dacă hemoperitoneul posttraumatic influențează intensitatea stresului oxidativ și afectează capacitatea funcțională a sistemului antioxidant.

### Ipoteza de cercetare

Evaluarea parametrilor biochimici ce relevă intensitatea stresului oxidativ și activitatea sistemului antioxidant la două loturi comparabile de pacienți cu hemoperitoneu posttraumatic poate evidenția diferențe.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuată o evaluare biochimică complexă a traumatizațiilor cu hemoperitoneu. Au fost evaluați 6 indici biochimici. Inofensivitatea la nivel biochimic a hemoperitoneului posttraumatic nu a fost evaluată complex atât în literatura autohtonă, cât și în cea de peste hotare.

### What is not known yet, about the topic

It is not known yet whether posttraumatic hemoperitoneum affects the intensity of oxidative stress and the functional capacity of the antioxidant system.

### Research hypothesis

The evaluation of the biochemical parameters that reveal the intensity of the oxidative stress and the activity of the antioxidant system in two comparable groups of patients with posttraumatic hemoperitoneum can reveal differences.

### Article's added novelty on this scientific topic

A complex biochemical assessment of trauma patients with hemoperitoneum has been performed. Six biochemical indices have been evaluated. The biochemical harmfulness of posttraumatic hemoperitoneum has not been evaluated in the national and international literature.

### Rezumat

**Introducere.** Problema traumatismului a fost și rămâne una de importanță majoră. Traumatismul sever ocupă stabil locul VI în structura mortalității generale. În același timp, în

### Abstract

**Introduction.** The problem of trauma has been and remains of major importance. Severe trauma occupies the sixth place in the general mortality structure. At the same time, in the



populația mai tânără de 35 de ani, traumatismul constituie cauza principală a deceselor și dizabilităților. Hemoperitoneul este unul dintre cele mai frecvente consecințe ale traumatismelor abdominale care se identifică în cca 80% cazuri. Totuși, datele literaturii nu sunt exhaustive și sistematizate privind impactul traumatismului, în general, și celui abdominal, în particular, cu și fără hemoperitoneu, asupra metabolismului, inclusiv, asupra intensității stresului oxidativ și capacității de protecție antioxidantă.

**Material și metode.** A fost efectuat un studiu prospectiv în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova, în perioada 30 noiembrie 2011 – 01 decembrie 2016. În studiu au fost incluși 59 de traumatizați cu hemoperitoneu, care a fost diagnosticat și cuantificat prin metode imagistice (ultrasonografie și tomografie computerizată). Pacienții au fost divizați în 2 loturi, în baza volumului hemoperitoneului la spitalizare: lotul  $\leq 500$  ml ( $n^1=38$ ) și lotul  $>500$  ml ( $n^2=21$ ).

**Rezultate.** Studiul efectuat a stabilit că nivelul seric al fierului total la pacienții cu hemoperitoneu se află în limitele valorilor de referință ( $6,63-28,28$   $\mu\text{mol/l}$ ) în ambele loturi și pe durata întregului studiu – 1-a, a 3-a și a 5-7-a zi. Conținutul ceruloplasminei nu prezintă diferențe statistic semnificative la pacienții lotului II, comparativ cu cei din lotul I. Nu au fost identificate diferențe în nivelul de activitate antioxidantă totală la pacienții cu traumatisme și hemoperitoneu din ambele loturi, la toate etapele de studiu – 1-a, 3-a și a 5-7-a zi după traumă. Cercetarea a identificat valori semnificativ crescute ale NO în serul pacienților din ambele loturi, comparativ cu valorile de referință –  $24,8\pm 0,02$   $\mu\text{mol/l}$  la bărbați și  $24,4\pm 0,01$   $\mu\text{mol/l}$  la femei, ce atestă o amplificare a stresului nitrozativ. Valorile S-nitrozotiolilor la traumatizații lotului I are o dinamică analogică cu cea a NO, care la a 3-a zi au atins nivelul de 91% ( $p<0,001$ ) de la cel inițial (la 1-a zi după traumă), iar la a 5-7a zi – de 84%, respectiv. Evaluarea nivelului PPOA la traumatizații cu hemoperitoneu a identificat diminuarea progresivă a acestuia în ambele loturi, modificările fiind statistic veridice doar la pacienții lotului I la a 5-7-a zi de la traumatism. La acești bolnavi s-a atestat o scădere cu 29% ( $p<0,05$ ) a valorilor PPOA în serul sangvin.

**Concluzii.** Tactica nonoperatorie în tratamentul hemoperitoneului posttraumatic la traumatizații stabili sau metastabili hemodinamic în lipsa altor indicații absolute pentru intervenție chirurgicală, este una sigură, cu evoluție favorabilă prin prisma parametrilor biochimici analizați.

**Cuvinte cheie:** hemoperitoneu, nonoperator, indici biochimici.

## Introducere

Problema traumatismului a fost și rămâne una de importanță majoră. Traumatismul sever ocupă stabil locul VI în structura mortalității generale. În același timp, în populația mai tânără de 35 de ani, traumatismul constituie cauza principală a deceselor și dizabilităților. Accidentele rutiere reprezintă principala cauză a traumatismelor în țările slab și mediu dezvoltate [1], din care face parte și Republica Moldova. Traumatismul abdominal reprezintă o problemă medicală

population younger than 35 years, trauma is the main cause of deaths and disabilities. Hemoperitoneum is one of the most common consequences of abdominal trauma that is identified in about 80% of cases. However, the literature data are not exhaustive and systemic about the impact of general and abdominal trauma without and with hemoperitoneum on metabolism, including the intensity of oxidative stress and antioxidant protection capacity.

**Material and methods.** A prospective study was conducted at the Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova, from November 30, 2011 to December 1, 2016. The study included 59 traumatized with hemoperitoneum, which was diagnosed and quantified by imaging methods (ultrasonography and computed tomography). Patients were divided into two groups based on volume of hemoperitoneum at hospitalization: group  $\leq 500$  ml ( $n^1=38$ ) and group  $>500$  ml ( $n^2=21$ ).

**Results.** The study found that total serum iron in patients with hemoperitoneum was within the reference values ( $6.63-28.28$   $\mu\text{mol/l}$ ) in both groups throughout the 1st study, the 3rd and 5-7 days. The content of ceruloplasmin did not show statistically significant differences in group II patients compared to those in group I. There were no differences in total antioxidant activity in trauma patients with hemoperitoneum in both groups at all study stages – 1st, 3rd and 5-7th day after trauma. The research identified significantly increased NO values in the serum of patients in both groups compared to baseline values –  $24.8\pm 0.02$   $\mu\text{mol/l}$  in men and  $24.4\pm 0.01$   $\mu\text{mol/l}$  in females, which proves an increase in nitrous stress. S-nitrosothiol values in group I trauma patients are analogous to that of NO, which at day 3 reached 91% ( $p<0.001$ ) from baseline (day 1 post-traumatic) and at baseline 5-7th day – 84%, respectively. The evaluation of the AOPP level in trauma patients with hemoperitoneum identified its progressive diminution in both groups, the changes being statistically significant only in patients of group I at 5-7 days after the trauma. At these patients, attested serum levels of AOPP were less by 29% ( $p<0.05$ ).

**Conclusions.** Non-operative tactics in the treatment of posttraumatic hemoperitoneum in stable or metastabil hemodynamic traumatic patients, in the absence of other absolute indications for surgical intervention, is a safe one with favorable evolution in terms of the analyzed biochemical parameters.

**Key words:** hemoperitoneum, nonoperative, biochemical indices.

## Introduction

The problem of trauma has been and remains of major importance. Severe trauma occupies the sixth place in the general mortality structure. At the same time, in the population younger than 35 years, trauma is the main cause of deaths and disabilities. Road accidents are the main cause of trauma in developed and weak developed countries [1], including the Republic of Moldova. Abdominal trauma is a major medical problem for all nations and socio-economic strata [2]. The abdomen is the region that is ranked third as lesional frequen-

majoră pentru toate națiunile și păturile socio-economice [2]. Abdomenul este regiunea care se situează pe locul III ca frecvență lezională [3]. Hemoperitoneul este unul dintre cele mai frecvente consecințe ale traumatismelor abdominale, care se identifică în cca 80% din cazuri [4].

În contextul aplicării pe larg a tratamentului nonoperator (TNO) a traumatizațiilor cu leziuni intraabdominale, care adesea sunt asociate cu hemoperitoneu [4], a apărut necesitatea identificării și validării unor markeri care pot servi drept indicatori ai inofesivității involuției hemoperitoneului abordat nonoperator. În acest context, s-a majorat numărul studiilor proceselor metabolice, inclusiv, ale stresului oxidativ și sistemului antioxidant, care ar putea fi asociate cu evoluția hemoperitoneului.

Studiile anterioare au relevat că diferite traumatisme sunt asociate cu creșterea nivelului proteinei C-reactive [5], de acid lactic [6] și piruvic,  $\beta$ -hidroxibutirat,  $\alpha$ -cetoglutarat, creatinină, galactoză, acid arahidonic și linoleic, fosfați [7], procalcitonină [8], D-dimeri [9] și micșorarea conținutului de aminoacizi (alanină, valină, prolină, izoleucină și treonină) [7], hemoglobină, fibrinogen, FV, FXIII, proteină S, reducerea activității proteinei C [11].

În general, traumatismul abdominal determină majorarea nivelului procalcitoninei [12], acidului lactic, proteinei intestinale fixatoare de acizi grași (I-FABP) [13], mioglobinei, iar în asociere cu afectarea organelor abdominale, se atestă creșterea AST, ALT, lipazei și creatin kinazei [14].

Unele studii referitoare la traumatismul abdominal au inclus, de rând cu evaluarea nivelului a variați indicatori metabolici, și aprecierea unor markeri ai intensității stresului oxidativ și răspunsului antioxidant. Rana S. și coaut. (2006), au stabilit că la pacienții cu traume abdominale se atestă în ziua zero de la traumatism amplificarea stresului oxidativ, apreciat prin măsurarea intensității peroxidării lipidelor și diminuarea protecției antioxidante, relevată de nivelul GSH și activitatea catalazei și SOD [15]. Creșterea nivelului dialdehidei malonice (DAM) și a GSH a fost atestată în ser la animalele experimentale cu șoc hemoragic asociat cu traumatism abdominal [16]. De asemenea, într-un studiu experimental, efectuat de Zallen G. și coaut. (1999), s-a stabilit că la pacienții traumatizați neutrofilele eliberează cantități mai mari de superoxidanion radical, comparativ cu cele obișnuite [17].

Totuși, datele literaturii nu sunt exhaustive și sistematice privind impactul traumatismului, în general, și a celui abdominal, în particular, cu și fără hemoperitoneu, asupra metabolismului, inclusiv, asupra intensității stresului oxidativ și capacității de protecție antioxidantă. Rămâne actuală întrebarea dacă abordarea nonchirurgicală a hemoperitoneului posttraumatic poate fi cauza producerii agenților prooxidanți și inducerii stresului oxidativ și care ar fi răspunsul sistemului antioxidant în aceste circumstanțe, precum și ce impact la nivelul întregului organism au aceste modificări metabolice.

Astfel, realizarea unui studiu complex al modificărilor intensității stresului oxidativ și eficienței protecției antioxidante în evoluția hemoperitoneului la traumatizații tratați nonoperator este de o incontestabilă importanță științifică și practică.

cy [3]. Hemoperitoneum is one of the most common consequences of abdominal trauma that is identified in about 80% of cases [4].

In the context of extensive application of non-operative treatment (TNO) of traumatized patients with intra-abdominal injuries, which are often associated with hemoperitoneum [4], there is a need to identify and validate markers that can serve as indicators of the harmlessness of hemoperitoneum in evolution treated non-operative. In this context, the number of studies of metabolic processes, including oxidative stress and antioxidant system, has increased, which may be associated with the evolution of hemoperitoneum.

Previous studies have shown that various traumas are associated with increased levels of C-reactive protein [5], lactic acid [6] and pyruvic,  $\beta$ -hydroxybutyrate,  $\alpha$ -ketoglutarate, creatinine, galactose, arachidonic acid and linoleic acid, phosphates [7], procalcitonin [8], D-dimers [9], and decrease in aminoacid content (alanine, valine, proline, isoleucine and threonine) [7], hemoglobin, fibrinogen, FV, FXIII, protein S, reduction of C-reactive protein [11].

In general, abdominal trauma determines elevation of procalcitonin [12], lactic acid, fatty acid-binding intestinal protein (I-FABP) [13], myoglobin, and increased AST, ALT, lipase and creatine kinase in association with abdominal organ damage [14].

Some studies of abdominal trauma included, along with the assessment of levels of metabolic indicators, the assessment of markers of oxidative stress intensity and antioxidant response. Rana S. and coaut. (2006), have established that in patients with abdominal trauma the increase in oxidative stress, assessed by measuring the intensity of lipid peroxidation and diminishing the GSH level and catalase and SOD activity [15], is confirmed on day 0 from trauma. The increase in malondialdehyde (DAM) and GSH was confirmed in serum in experimental animals with haemorrhagic shock associated with abdominal trauma [16]. Also in an experimental study by Zallen G. and coaut. (1999), it was established that in traumatized patients neutrophils release higher amounts of radical superoxidanion compared to the usual ones [17].

However, the literature data are not exhaustive and systemic about the impact of general and abdominal trauma without and with hemoperitoneum on metabolism, including the intensity of oxidative stress and antioxidant protection capacity. The question remains whether the non-surgical approach to post-traumatic hemoperitoneum may be the cause of prooxidative agents and oxidative stress induction, and which would be the response of the antioxidant system under these circumstances, as well as the impact on the whole body of these metabolic changes.

Thus, the realization of a complex study of changes in the intensity of oxidative stress and the effectiveness of antioxidant protection in the evolution of hemoperitoneum in non-operative treated traumas is of undeniable scientific and practical importance.

## Material and methods

A prospective study was conducted at the Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova, from

## Material și metode

A fost efectuat un studiu prospectiv în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova, în perioada 30 noiembrie 2011 – 01 decembrie 2016. Managementul traumatizațiilor la spitalizare și pe parcurs a fost asigurat de aceeași echipă de chirurghi cu experiență în traumatisme.

În studiu au fost incluși 59 de traumatizați cu hemoperitoneu, care a fost diagnosticat și cuantificat prin metode imagistice (ultrasonografie și tomografie computerizată). Rata de examinare imagistică a traumatizațiilor din lotul de studiu: USG – 59 (100%), TC – 48 (81,4%).

Traumatismul abdominal la pacienții cu traumatism abdominal izolat sau asociat a fost abordat nonoperator. Intervenții chirurgicale extraabdominale au fost efectuate la necesitate.

Pacienții au fost divizați în 2 loturi, în baza volumului hemoperitoneului la spitalizare: lotul  $\leq 500$  ml ( $n^1=38$ ) și lotul  $>500$  ml ( $n^2=21$ ). Divizarea loturilor conform volumului hemoperitoneului a fost efectuată din mai multe cauze: (1) volumul hemoperitoneului mai mare de 500 ml de sânge constituie un factor de risc în sensul eșecului TNO; (2) cantitatea de 450-500 ml de sânge este volumul comun acceptat și recomandat de OMS care poate fi donat de către un donator fără a afecta starea de sănătate a acestuia și constituie 13% din volumul total al sângelui circulant [18], acceptat, inițial, drept criteriu optimal pentru inițierea TNO [19].

Algoritmul de examinare biochimică a traumatizațiilor a respectat următoarea periodicitate: la spitalizare, la a 3-a zi și la a 5-7-a zi. La pacienții din loturile de studiu au fost apreciați următorii parametri biochimici, care au fost studiați conform metodologiilor specificate în referințe: oxidul nitric [20, 21], S-nitrozotiolii [22, 23], produșii proteici de oxidare avansată (PPOA) [24, 25], produșii de glicare avansată (AGE) [26, 27], ceruloplasmina, activitatea antioxidantă totală (AAT) [28], fierului seric (kit standard *ELITECH Diagnostics*, Franța), cu utilizarea analizatoarelor Synergy H1 (*BioTek Instruments*, SUA) și *Bio Stack Ready* (*BioTek Instruments*, SUA) din cadrul Laboratorului de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Procesarea statistică a rezultatelor investigațiilor biochimice a fost efectuată cu ajutorul softului „StatsDirect”. A fost calculată media aritmetică  $\pm$  eroarea mediei ( $X \pm m$ ). Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate, s-a utilizat testul statistic t-Student bicaudal nepereche și pragul de semnificație  $p < 0,05$  [29, 30, 31].

## Rezultate

Vârsta medie a pacienților a constituit  $37,6 \pm 15,2$  ani, raportul bărbați : femei a fost de 2,7:1. S-au atestat următoarele valori medii ale scorurilor de gravitate: ISS =  $22,92 \pm 11,92$ ; RTS =  $7,36 \pm 1,01$  și TRISS =  $90,43 \pm 18,28\%$ .

Studiul efectuat a stabilit că nivelul seric al fierului total la pacienții cu hemoperitoneu se află în limitele valorilor de referință ( $6,63-28,28$   $\mu\text{mol/l}$ ) în ambele loturi, pe durata întregului studiu – 1-a, a 3-a și a 5-7-a zi (Tabelul 1). Menținerea la nivel fiziologic a sideremiei atestă că resorbția hemoperitoneului nu este însoțită de acumularea ionilor de fier eliberați din hemoglobină în serul sangvin, aceștia fiind, probabil,

November 30, 2011 to December 1, 2016. The management of traumatized patients at the hospitalization and on the road was provided by the same team of surgeons with experience in trauma.

The study included 59 traumatized with hemoperitoneum, which was diagnosed and quantified by imaging methods (ultrasonography and computed tomography). The imaging examination rate of the traumatized subjects in the study group: USG – 59 (100%), CT – 48 (81.4%).

Abdominal trauma in patients with isolated or associated abdominal trauma was approached non-operative. Extra-abdominal surgeries were performed as needed.

Patients were divided into two groups based on volume of hemoperitoneum at hospitalization: group  $\leq 500$  ml ( $n^1=38$ ) and group  $>500$  ml ( $n^2=21$ ). The division of groups according to the volume of hemoperitoneum was done for several reasons: (1) higher volume of hemoperitoneum than 500 ml of blood is a risk factor in the sense of NOM failure; (2) the amount of 450-500 ml of blood is the commonly accepted and recommended WHO volume that can be donated by a donor without impairing his health and constitutes 13% of the total blood volume [18], initially accepted as the optimal criterion for initiating NOM [19].

The algorithm for biochemical examination of traumatized patients respected the following periodicity: at hospitalization, on day 3 and on day 5 to 7. The following biochemical parameters were evaluated in patients in the study groups: nitric oxides [20, 21], S-nitrosothiols [22, 23], advanced oxidation proteic products (AOPP) [24, 25], advanced glycation products [26, 27], ceruloplasmin, total antioxidant activity AAT) [28], serum iron (standard kit *ELITECH Diagnostics*, France) with the use of analyzers Synergy H1 (*BioTek Instruments*, USA) and *Bio Stack Ready* (*BioTek Instruments*, USA) at the Laboratory of biochemistry of *Nicolae Testemitanu* State Medical and Pharmaceutical University.

Statistical processing of the results of biochemical investigations was done using the „StatsDirect” soft. Arithmetic mean  $\pm$  mean error ( $X \pm m$ ) was calculated. To test the significant difference between the studied indices of the compared groups, the bicaudal unpaired t-Student statistical test and significance threshold of  $p < 0.05$  were used [29, 30, 31].

## Results

The mean age of patients was  $37.6 \pm 15.2$  years, male : female ratio was 2.7: 1. The following average values of Severity scores were attested: ISS =  $22.92 \pm 11.92$ ; RTS =  $7.36 \pm 1.01$  and TRISS =  $90.43 \pm 18.28\%$ .

The study found that total serum iron in patients with hemoperitoneum was within the reference values ( $6.63-28.28$   $\mu\text{mol/l}$ ) in both groups throughout the 1st study, the 3rd and 5-7 days (Table 1). The physiological maintenance of sideremia attests that the resorption of hemoperitonem is not accompanied by the accumulation of iron ions released from hemoglobin in the blood serum, possibly embedded in transferrin and transported to the storage or reuse site.

înglobați în transferină și transportați spre sediul de depozitare sau reutilizare.

Conținutul ceruloplasminei nu prezintă diferențe statistic semnificative la pacienții lotului >500 ml, comparativ cu cei din lotul ≤500 ml. La traumatizații ambelor loturi s-a stabilit creșterea veridică, în dinamică, a nivelului proteinei care la a 3-a zi a fost cu cca 20% peste valorile identificate inițial (ziua 1-a), iar la ziua a 5-7-a – cu 39% peste cele inițiale (Tabelul 1). Creșterea ceruloplasminei poate fi un factor ce menține nivelul sideremiei în limitele valorilor de referință, prin acțiunea sa fieroxidazică, ce favorizează depozitarea fierului. Această acțiune poate fi și un factor de protecție antioxidantă, prin limitarea accesibilității fierului pentru reacția Fenton.

Nu au fost identificate diferențe în nivelul de activitate antioxidantă totală la pacienții cu traumatisme și hemoperitoneu din ambele loturi la toate etapele de studiu – 1-a, 3-a și a 5-7-a zi după traumă (Tabelul 1).

Cercetarea a identificat valori semnificativ crescute ale NO în serul pacienților din ambele loturi, comparativ cu valorile de referință – 24,8±0,02 μmol/l la bărbați și 24,4±0,01 μmol/l – la femei [32], ce atestă o amplificare a stresului nitrozativ. Conținutul oxidului nitric (NO) este similar la bolnavii cu traumatisme asociate cu hemoperitoneu din loturile ≤500 ml și >500 ml, la toate etapele studiului (Tabelul 2). În limitele

The content of ceruloplasmin did not show statistically significant differences in group >500 ml patients compared to those in group ≤500 ml. The trauma patients of both groups was determined by the dynamic increase in protein level, which at day 3 was about 20% above the values initially identified (day 1), and on day 5-7 with 39% higher (Table 1). Increase of ceruloplasmin can be a factor that maintains the level of sideremia within the limits of the reference values, by its ferroxidase action which promotes the storage of iron. This action can also be an antioxidant protection factor by limiting the availability of iron for the Fenton reaction.

There were no differences in total antioxidant activity in trauma patients with hemoperitoneum in both groups at all study stages – 1st, 3rd and 5-7th day after trauma (Table 1).

The research identified significantly increased NO values in the serum of patients in both groups compared to baseline values – 24.8±0.02 μmol/L in men and 24.4±0.01 μmol/l in females [32], which proves an increase in nitrous stress. The content of nitric oxide (NO) is similar in patients with associated hemoperitoneum in group ≤500 ml and >500 ml at all stages of the study (Table 2). Within the same group, the NO level is statistically significantly reduced by 7% (p<0.05) on the 5-7th day compared to values at 3-rd day in patients of group ≤500 ml and untruthful by 3.7% in group >500 ml.

**Tabelul 1.** Dinamica sideremiei, nivelului seric al ceruloplasminei și activității antioxidante totale la pacienții traumatizați cu hemoperitoneu.

**Table 1.** The dynamics of serum iron, serum ceruloplasmin and total antioxidant activity in patients with hemoperitoneum.

Termen Term	Lotul ≤500 ml Group ≤500 ml	Lotul >500 ml Group >500 ml
Fierul seric (Serum iron), μmol/l		
1-a zi (1st day)	11,81±2,89	12,35±3,63
3-a zi (3rd day)	12,35±3,03	12,20±3,75
5-7-a zi (5-7th day)	11,77±1,22	11,31±1,12
Ceruloplasmina (Ceruloplasmin), mg/l		
1-a zi (1st day)	283,17±81,81***	272,61±63,27*
3-a zi (3rd day)	345,54±86,49*/***	327,32±73,17*
5-7-a zi (5-7th day)	394,33±84,59*	377,95±96,01
AAT cu ABTS (AAT with ABTS), mmol/l		
1-a zi (1st day)	0,33±0,06	0,35±0,07
3-a zi (3rd day)	0,33±0,09	0,33±0,05
5-7-a zi (5-7th day)	0,31±0,05	0,31±0,06

Notă (note): \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

**Tabelul 2.** Dinamica conținutului de oxid nitric și S-nitrozotoli la traumatizații cu hemoperitoneu.

**Table 2.** The dynamics of nitric oxide and S-nitrosothiols in trauma patients with hemoperitoneum.

Termen Term	Lotul ≤500 ml Group ≤500 ml	Lotul >500 ml Group >500 ml
Oxid nitric (Nitric oxide), μmol/l		
1-a zi (1st day)	77,68±8,65	78,95±8,92
3-a zi (3rd day)	79,96±9,79	77,16±6,09
5-7-a zi (5-7th day)	74,58±13,20	74,30±14,24
S-nitrozotoli (S-nitrosothiols), μmol/l		
1-a zi (1st day)	2,18±0,25***	2,23±0,33
3-a zi (3rd day)	1,99±0,17*** /***	2,09±0,26
5-7-a zi (5-7th day)	1,83±0,20***	1,95±0,30

Notă (note): \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.



aceluiași lot, nivelul NO se micșorează statistic semnificativ cu 7% ( $p < 0,05$ ) la a 5-7-a zi, comparativ cu valorile acestuia la a 3-a zi, la pacienții lotului  $\leq 500$  ml și nesemnificativ, cu 3,7% – la cei din lotul  $> 500$  ml.

Valorile S-nitrozotiolilor la traumatizații lotului  $\leq 500$  ml are o dinamică analogică cu cea a NO, care la a 3-a zi au atins nivelul de 91% ( $p < 0,001$ ) de la cel inițial (la 1-a zi după traumă), iar la a 5-7-a zi – de 84%, respectiv. În lotul  $> 500$  ml, se atestă aceeași tendință de diminuare – până la 94% și 87% din valorile specifice zilei 1, dar schimbările date nu sunt statistic semnificative (Tabelul 2).

Micșorarea concomitentă a NO și S-nitrozotiolilor sugerează diminuarea stresului nitrozativ, datorită micșorării formării NO și nu a utilizării compusului în reacțiile de nitrozilare a altor substanțe.

Rezultatele investigării impactului stresului oxidativ asupra metabolismului proteic, reflectat de PPOA și AGE, sunt însumate în datele statistice din Tabelul 3. Evaluarea nivelului PPOA la traumatizații cu hemoperitoneu a identificat diminuarea progresivă a acestuia în ambele loturi, modificările fiind statistic veridice doar la pacienții lotului  $\leq 500$  ml la a 5-7-a zi de la traumatism. La acești bolnavi s-a atestat o scădere cu 29% a valorilor PPOA în serul sangvin. Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic în valorile PPOA între loturile de studiu.

De asemenea, nu au fost stabilite diferențe veridice ale conținutului de AGE la pacienții din lotul  $\leq 500$  ml și  $> 500$  ml. La pacienții aceluiași lot, nivelul AGE scade neconcludent în evoluția hemoperitoneului către a 5-7-a zi de la traumatism. La pacienții lotului  $\leq 500$  ml, diminuarea AGE a fost progresivă – cu 5% către ziua a 3-a și cu 9% – către a 5-7-a de la traumatism. În lotul  $> 500$  ml, conținutul AGE s-a majorat inițial, către a 3-a zi, cu 4%, ulterior, s-a micșorat cu 12% către 5-7-a zi.

## Discuții

Managementul nonoperator al pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic, condiționat de leziuni ale organelor parenchimotoase la pacienții hemodinamic stabili, este o strategie unanim acceptată la momentul actual [33, 34]. Circa 71-89% din toți pacienții cu traumatisme abdominale închise și leziune a organelor parenchimotoase, care au o hemodina-

S-nitrozotiol values in group  $\leq 500$  ml trauma patients are analogous to that of NO, which at day 3 reached 91% ( $p < 0,001$ ) from baseline (day 1 post-traumatic) and at baseline 5-7th day – 84%, respectively. In group  $> 500$  ml, the same tendency to decrease up to 94% and 87% of day 1 values is observed, but the changes are not statistically significant (Table 2).

Concomitant reduction of NO and S-nitrozotioles suggests the reduction of nitrous stress due to the reduction of NO formation and not the use of the compound in nitrosating reactions of other substances.

Investigation results of oxidative stress impact on protein metabolism, reflected by AOPP and AGE, are summed up in the statistical data in Table 3. The evaluation of the AOPP level in trauma patients with hemoperitoneum identified its progressive diminution in both groups, the changes being statistically significant only in patients of group  $\leq 500$  ml at 5-7 days after the trauma. These patients were shown to have a 29% decrease in blood serum AOPP values. No statistically significant differences in AOPP values were found between the study groups.

Also, true differences in AGE content were not established in patients in groups I and II. In patients in the same group, AGE levels decreases inconclusive in the evolution of hemoperitoneum to 5-7 days after the trauma. In patients in group  $\leq 500$  ml, the decrease in AGE was progressive – 5% on day 3 and 9% – to 5-7th from trauma. In group  $> 500$  ml, the AGE content increased initially at 3-rd day by 4%, and then decreased by 12% to 5-7 days.

## Discussion

Non-operative management of patients with traumatic hemoperitoneum caused by parenchymal organ lesions in stable haemodynamic patients is a commonly accepted strategy [33, 34]. Approximately 71-89% of all patients with blunt abdominal trauma and parenchymal organ damage, who have stable hemodynamics, are treated nonoperatively, with a success rate of 85% to 94% [35, 36, 37].

However, the personalized approach to traumatized patients with hemoperitoneum is still a problem, given the uncertainty of the criteria that make it possible to substantiate the non-operative tactic of the condition and the need for con-

**Tabelul 3.** Dinamica produșilor proteici de oxidare avansată și a produșilor finali de glicare avansată la traumatizații cu hemoperitoneu.

**Table 3.** Dynamics of advanced oxidation proteic products and advanced glycation end products in trauma patients with hemoperitoneum.

Termen Term	Lotul $\leq 500$ ml Group $\leq 500$ ml	Lotul $> 500$ ml Group $> 500$ ml
PPOA (AOPP), $\mu\text{mol/l}$		
1-a zi (1 <sup>st</sup> day)	37,87 $\pm$ 20,43	32,14 $\pm$ 18,61
3-a zi (3 <sup>rd</sup> day)	34,75 $\pm$ 17,89	28,06 $\pm$ 17,33
5-7-a zi (5-7 <sup>th</sup> day)	27,15 $\pm$ 13,28	24,19 $\pm$ 19,52
AGE (AGE), mmol/l		
1-a zi (1 <sup>st</sup> day)	503,36 $\pm$ 176,30	522,67 $\pm$ 170,96
3-a zi (3 <sup>rd</sup> day)	476,88 $\pm$ 179,10	542,33 $\pm$ 186,09
5-7-a zi (5-7 <sup>th</sup> day)	457,95 $\pm$ 164,69	476,66 $\pm$ 155,48

Notă (note): \*  $< 0,05$ ; \*\*  $< 0,01$ ; \*\*\*  $< 0,001$ . PPOA – produși proteici de oxidare avansată (AOPP – advanced oxidation proteic products); AGE – produși finali de glicare avansată (AGE – advanced glycation end products).

mică stabilă, sunt tratați nonoperator, cu o rată a succesului cuprinsă între 85% și 94% [35, 36, 37].

Totuși, abordarea personalizată a pacienților traumatizați cu hemoperitoneu este, în continuare, o problemă, dată fiind incertitudinea criteriilor ce permit fundamentarea tacticii nonoperatorii a stării respective și necesitatea monitorizării continue a evoluției hemoperitoneului. În acest context, este utilă identificarea unor markeri de laborator care ar completa și ar permite sporirea informativității și sensibilității metodelor utilizate actualmente pentru selectarea pacienților care pot fi tratați nonoperator. De asemenea, este necesară identificarea unor markeri ai evoluției hemoperitoneului posttraumatic pentru monitorizarea stării patologice și pentru intervenția promptă în cazul dezvoltării complicațiilor.

Studiul de față s-a axat pe evaluarea modificărilor intensității stresului oxidativ și a capacității de protecție antioxidantă la pacienții traumatizați cu hemoperitoneu, în scopul identificării potențialului acestora în calitate de markeri diagnostici și prognostici.

Cercetarea a relevat că în hemoperitoneul posttraumatic, indiferent de volumul de sânge acumulat în abdomen, nu se atestă creșterea nivelului sideremiei peste valorile de referință. Rezultatul menționat confirmă încă o dată resorbția integrală a eritrocitelor din cavitatea abdominală, care a fost relatată mai înainte de Lemaire M. și coaut. (1957), Brouard R. și coaut. (1992) și alții [38, 39, 40].

Menținerea la nivel fiziologic al fierului sanguin este imperativă pentru prevenirea intensificării stresului oxidativ de către speciile reactive ale oxigenului datorită participării fierului redus în reacția Fenton:  $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^{\cdot}$  [41]. Contribuie la menținerea la nivel diminuat al stresului oxidativ și creșterea progresivă a conținutului de ceruloplasmină la toți pacienții incluși în studiu. Proteina intervine în acest proces prin activitatea sa enzimatică de fieroxidază. Menținând fierul în formă oxidată ( $\text{Fe}^{3+}$ ) – formă, care este mai facil depozitată în transferrină, ceruloplasmina elimină forma redusă a fierului din procesele oxidative [42, 43].

Este bine cunoscut faptul că NO și derivații acestuia reprezintă speciile reactive ale azotului care, în condiții normale, în calitate lor de mesageri, reglează numeroase procese fiziologice, iar în patologie, din cauza hiperproducției, determină dezvoltarea stresului nitrozativ, însoțit de nitrozilarea diferitor compuși biologici [44, 45, 46].

La pacienții traumatizați cu hemoperitoneu s-a atestat creșterea de cca 3 ori peste valorile de referință a conținutului de NO la 1-a și a 3-a zi de la traumă în ambele loturi de studiu, cu diminuarea semnificativă în lotul  $\leq 500$  ml și neveridică în lotul  $> 500$  ml la a 5-7-a zi. Mai vădită a fost micșorarea nivelului produșilor de nitrozilare – S-nitrozotiolilor în evoluția hemoperitoneului posttraumatic. Astfel, putem conchide că hemoperitoneul posttraumatic determină intensificarea stresului nitrozativ, care se ameliorează în dinamică către ziua a 5-7-a de la traumatism.

În pofida atenției acordate studiului PPOA, în ultima perioadă, valorile de referință ale PPOA la persoanele sănătoase nu sunt cunoscute, iar datele literaturii referitor la nivelul compușilor în diferite maladii sunt contradictorii [47, 48]. Stu-

tinuous monitoring of hemoperitoneum. In this context, it is useful to identify lab markers that would complement and enable the awareness and sensitivity of the methods currently used to select patients who can be treated non-operative. It is also necessary to establish markers of the evolution of post-traumatic hemoperitoneum for pathological condition monitoring and prompt intervention in the development of complications.

This study focused on the evaluation of changes in oxidative stress intensity and antioxidant protection capacity in traumatized patients with hemoperitoneum in order to identify their potential as diagnostic and prognostic markers.

The research revealed that in the posttraumatic haemoperitoneum, regardless of the volume of blood accumulated in the abdomen, there is no evidence of increased levels of sideremia above the reference values. This result confirms once again the complete resorption of erythrocytes in the abdominal cavity, which was previously reported by Lemaire M. and coaut. (1957), Brouard R. and coaut. (1992), and others [38, 39, 40].

Physiological maintenance of blood iron is imperative to prevent the oxidative stress increase by the reactive species of oxygen due to reduced iron participation in the Fenton reaction:  $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^{\cdot}$  [41]. The progressive increase in ceruloplasmin content in all patients included in the study contributes to the diminution of oxidative stress. The protein is involved in this process by its enzymatic ferroxidase activity. By keeping the iron in oxidized form ( $\text{Fe}^{3+}$ ) – a form that is more easily deposited in the transferrin, ceruloplasmin eliminates the reduced iron form in the oxidative processes [42, 43].

It is well known that NO and its derivatives represent the reactive species of nitrogen, which in normal conditions as messengers regulate many physiological processes, but in pathology due to hyperproduction, it determines the development of nitrous stress, accompanied by nitrosilation of various biological compounds [44, 45, 46].

In traumatized patients with hemoperitoneum was confirmed the increase of about 3 times above the reference values of NO content on the 1st and 3rd day of the trauma in both study groups with the significant decrease in group  $\leq 500$  ml and untruthfull in group  $> 500$  ml at 5-7th day. The decrease level of nitrosilation products – S-nitrosothiols in the evolution of post-traumatic hemoperitonem was more evident. Thus, we can conclude that posttraumatic hemoperitoneum leads to the intensification of the nitrosating stress, which improves dynamically towards the 5-7th day of the trauma.

Despite the recent study attention given to the AOPP, its reference values in healthy people are not known, and literature data on the level of compounds in different diseases is contradictory [47, 48]. This study found that in patients with traumatic hemoperitoneum, progressive decrease of AOPP level is evidenced, which can be further proof of decrease in the intensity of oxidative stress towards the 5-7th day of trauma, because AOPP are products of oxidative protein alterations that are formed by the interaction of plasma proteins, predominantly albumin, with chlorine-containing oxidants generated by myeloperoxidase of phagocytic cells [49].



diul de față a stabilit că, în dinamică, la pacienții traumatizați cu hemoperitoneu, se atestă micșorarea progresivă a nivelului PPOA, ce poate fi o dovadă suplimentară a scăderii intensității stresului oxidativ către ziua a 5-7-a de la traumă, deoarece PPOA sunt produși ai modificării oxidative a proteinelor, care se formează la interacțiunea proteinelor plasmei, preponderent a albuminelor, cu oxidanții ce conțin clor, generați de mieleperoxidaza celulelor fagocitante [49].

Luând în considerație faptul că PPOA pot fi promotori ai stresului oxidativ și mediatori ai inflamației în diverse stări patologice [47, 51], scăderea acestora, probabil, relevă indirect și micșorarea riscului stresului oxidativ și a inflamației în trauma cu hemoperitoneu.

O dinamică similară cu cea a PPOA a fost identificată și la conținutul de AGE, care s-a micșorat neconcludent din 1-a zi către ziua a 5-7-a de la traumă. Studiile anterioare relevă că AGE – produșii glicării neenzimatice a proteinelor, se formează în cantități semnificative în condiții de hiperglicemie, hiperlipidemie, stres oxidativ și inflamație [50-52]. Astfel, putem conchide că micșorarea AGE la persoanele traumatizate cu hemoperitoneu atestă diminuarea intensității stresului oxidativ în evoluția bolii traumatice.

Generalizând rezultatele cercetării, putem concluziona că traumatismul cu hemoperitoneu se caracterizează prin creșterea stresului oxidativ imediat după traumă și diminuarea intensității procesului, precum și amplificarea protecției antioxidante și diminuarea consecințelor negative în dinamică. Fenomenele menționate sunt relevate de valorile majorate ale NO, S-nitrozotiolilor, ceruloplasminei, PPOA și AGE în ziua 1-a după traumă și micșorarea conținutului de NO, S-nitrozotiolilor, PPOA și AGE, și creșterea ceruloplasminei, progresiv către ziua a 5-7-a de la traumatism, indiferent de volumul hemoperitoneului.

## Concluzii

- 1) Evaluarea toxicității hemoperitoneului posttraumatic, abordat nonoperator prin determinarea valorilor medii ale substanțelor necrotice în calitate de indicator al sindromului de intoxicație, a demonstrat lipsa diferențelor statistice între valorile medii, indiferent de volumul hemoperitoneului atât la spitalizare, cât și în dinamică.
- 2) Nivelul SMMM a cunoscut o scădere progresivă semnificativă în dinamică, dar fără diferențe statistice concludente la pacienții din ambele loturi.
- 3) Hemoperitoneul posttraumatic nu manifestă toxicitate asupra organismului, indiferent de volumul acestuia, fiind analizat prin prisma parametrilor biochimici SN și SMMM, ca indicatori ai toxicității.
- 4) Analiza valorilor PPOA, AGE și AAT nu a determinat diferențe statistice concludente atât în dinamică în ambele loturi de pacienți, cât și între loturi, fapt ce sugerează că volumul hemoperitoneului nu induce apariția stresului oxidativ și nu afectează capacitatea organismului de contracarare a stresului oxidativ extern prin menținerea activității antioxidante totale.

Taking into account that PPOAs can be promoters of oxidative stress and mediators of inflammation in various pathological conditions [47, 51], their decrease can indirectly reveal also the reducing the risk of oxidative stress and inflammation in hemoperitoneum trauma.

Dynamics similar to that of AOPP was also found in AGE content, which decreased inconclusively from day 1 to day 5-7 from trauma. Background studies reveals that AGE – the products of non-enzymatic protein glycation, are formed in significant amounts under conditions of hyperglycemia, hyperlipidemia, oxidative stress and inflammation [50-52]. Thus, we can conclude that the decrease of AGE in traumatized persons with hemoperitoneum shows the diminution of the intensity of the oxidative stress in the evolution of the traumatic disease.

Generalizing the results of the research, we can conclude that traumatism with hemoperitoneum is characterized by the increase of the oxidative stress immediately after the trauma and the decrease of the intensity of the process, as well as the amplification of the antioxidant protection and the diminution of the negative consequences in the dynamics. These phenomena are revealed by the increased NO, S-nitrosothiol, ceruloplasmin, AOPP and AGE levels on Day 1 after trauma and decreased NO, S-nitrosothiol, AOPP and AGE levels, and progressive increase of ceruloplasmin to day 5-7, from trauma, regardless of the volume of hemoperitoneum.

## Conclusions

- 1) The evaluation of the toxicity of post-traumatic hemoperitoneum treated non-operative by determining the mean values of necrotic substances as an indicator of intoxication syndrome showed the lack of statistic differences between the mean values, no matter the volume of hemoperitoneum in hospitalization and in dynamics.
- 2) The SMMM level determined a significant progressive decrease in dynamics, but without statistically significant differences between both groups.
- 3) Posttraumatic hemoperitoneum does not show toxicity to the organism irrespective of its volume, being analyzed from the perspective of the biochemical parameters SN and SMMM as factors of toxicity.
- 4) The analysis of AOPP, AGE and AAT values did not show to statistically significant differences both in dynamics in both groups of patients and between groups, suggesting that the volume of hemoperitoneum did not induce oxidative stress and does not affect the body's ability to counteract external oxidative stress by maintaining total antioxidant activity.

## Declaration of conflict of interests

The authors declare lack of any conflict of interests, financial, or nonfinancial, associated with this study.

## Authors' contribution

All authors have contributed equally in the study and writing of the manuscript.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese, financiare sau nonfinanciare, asociate cu această lucrare.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea studiului și la scrierea manuscrisului.

### Referințe / references

- Alberdi F, Garcia I, Atutxa L. *et al.* Epidemiology of severe trauma. *Medicina Intensiva*, 2014; 38 (9): 580-8.
- Gad M, Saber A, Farrag S. *et al.* Incidence, patterns, and factors predicting mortality of abdominal injuries in trauma patients. *North American Journal of Medical Sciences*, 2012; 4 (3): 129-134.
- Hemmila M., Wahl W. Management of the injured patients. In: Doherty G. Meditor Current surgical diagnosis and treatment. New York: Mc Graw-Hill Medical, 2008; 227-228.
- Saleem A., Raheem O., Abdallah H. *et al.* Epidemiological evaluation and outcome of pure abdominal trauma victims who underwent surgical exploratory laparotomy. *Al-Azhar Asiat Medical Journal*, 2016; 14 (1): 24-28.
- Gosling P, Dickson G. Serum C-reactive protein in patients with serious trauma. *Injury*, 1992; 23 (7): 483-6.
- da Costa L., Carmona M., Malbouisson L. *et al.* Independent early predictors of mortality in polytrauma patients: a prospective, observational, longitudinal study. *Clinics (Sao Paulo)*, 2017; 72 (8): 461-468. doi: 10.6061/clinics/2017(08)02
- Zheng F, Xia Z.-A., Zeng Y.-F. *et al.* Plasma metabolomics profiles in rats with acute traumatic brain injury. *PLoS ONE*, 2017; 12 (8): e0182025.
- Sakran J., Michetti C., Sheridan M. *et al.* The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2012; 73 (2): 413-8.
- Hayakawa M., Maekawa K., Kushimoto S. *et al.* High d-dimer levels predict a poor outcome in patients with severe trauma, even with high fibrinogen levels on arrival: a multicenter retrospective study. *Shock*, 2016; 45: 308-314.
- Theusinger O., Baulig W., Seifert B., Müller S. *et al.* Changes in coagulation in standard laboratory tests and ROTEM in trauma patients between on-scene and arrival in the emergency department. *Anesthesia and Analgesia*, 2015; 120 (3): 627-635.
- Maier M., Wutzler S., Lehnert M. *et al.* Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J. Trauma*, 2009; 66 (1): 243-9.
- Matsumoto S., Sekine K., Funaoka H. *et al.* Early diagnosis of hollow viscus injury using intestinal fatty acid-binding protein in blunt trauma patients. *Medicine*, 2017; 96 (10): e6187.
- Musalar E., Ersel M., Akarca F. *et al.* The predictive value of biochemical parameters in evaluating patients with abdominal trauma: the new scoring system. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 2017 (2): 48-55.
- Rana S., Kashinath D., Singh G., Pal R., Singh R. Study on oxidative stress in patients with abdominal trauma. *Mol. Cell. Biochem.*, 2006; 291: 161. doi.org/10.1007/s11010-006-9210-y.
- Kilicoglu B., Eroglu E., Kilicoglu S., Kismet K., Eroglu F. Effect of abdominal trauma on hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 2006; 12 (22): 3593-3596. doi.org/10.3748/wjg.v12.i22.3593.
- Zallen G., Moore E., Johnson J. *et al.* Circulating postinjury neutrophils are primed for the release of proinflammatory cytokines. *J. Trauma*, 1999; 46: 42-48.
- Boulton F. The 13% rule. Comments. *Transfusion Today*, 2007; 71: 7-9.
- Rutledge R., Hunt J., Lentz C. *et al.* A statewide, population-based time-series analysis of the increasing frequency of nonoperative management of abdominal solid organ injury. *Ann. Surg*, 1995; 222 (3): 311-326.
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клин. лабор. д-ка*, 2005; 6: 15-18.
- Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L. *et al.* Procedeu de microdozare a conținutului de metaboliți sumari ai oxidului nitric. Certificat de inovator nr. 5008 din 22.11.2011.
- Marzinzin M., Nussler A., Stadler J. *et al.* Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols. *Nitric oxide*, 1997; 1: 177-189.
- Haqqani A., Skyz K., Birnboim H. The role of a formaldehyde dehydrogenase-glutathione pathway in protein S-nitrosation in mammalian cells. *Nitric Oxide*, 2003; 9 (3): 172-181.
- Capeillère-Blandin C., Gausson V., Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004; 1689 (2): 91-102.
- Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L. *et al.* Procedeu de dozare a produsilor proteici de oxidare avansată. Certificat de inovator nr. 5164 din 14.12.2012.
- Makita Z., Vlassara H., Cerami A., Bucala R. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 5133-5138.
- Gudumac V., Tagadiuc O., Sardari V., Știrba O., Pantea V. Procedeu de dozare a produselor finale de glicare avansată. Certificat de inovator nr. 5156 din 14.12.2012.
- Re R., Pellegrini N., Proteggente A. *et al.* Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology & medicine*, 1999; 26 (9/10): 1023-37.
- Венчиков А., Венчиков В. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. Москва: Медицина, 1974. 151 стр.

29. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая медицина, 2011. 477 с.
30. Băicuș C. Medicina bazată pe dovezi: cum înțelegem studiile. București: Editura medicală, 2007. 143 p.
31. Ghasemi A., Zahedi Asl S., Mehrabi Y. *et al.* Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. *Life Sci*, 2008; 83 (9-10): 326-31.
32. Peitzman A., Richardson J. Surgical treatment of injuries to the solid abdominal organs: a 50-year perspective from the Journal of Trauma. *J. Trauma*, 2010; 69 (5): 1011-21.
33. Beuran M., Negoii I., Paun S. *et al.* Selective nonoperative management of solid abdominal visceral lesions. *Chirurgia (București)*, 2010; 105: 317-326.
34. Gurghiș R. Managementul nonoperator și miniminvasiv al leziunilor traumatiche închise ale organelor abdominale parenchimatose. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău; 2012, 10 p.
35. Malhotra A., Fabian T., Croce M. *et al.* Blunt hepatic injury: a paradigm shift from operative to nonoperative management in the 1990s. *Ann. Surg.*, 2000; 231: 804-13.
36. Miller P., Croce M., Bee T. *et al.* Associated injuries in blunt solid organ trauma: implications for missed injury in nonoperative management. *J. Trauma*, 2002; 53 (1): 238-44.
37. Lemaire M., Diamond I., Langer J. Whole or parts – the fate of hemoperitoneum. *Surgery*, 2009; 146 (5): 947-949.
38. Pritchard J., Weisman R. The absorption of labeled erythrocytes from the peritoneal cavity of humans. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1957; 49: 756-761.
39. Brouard R., Tozer T., Baumelou A. *et al.* Transfer of autologous haemoglobin from the peritoneal cavity during peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*, 1992; 7 (1): 57-62.
40. Patel M., Ramavataram D. Non transferrin bound iron: nature, manifestations and analytical approaches for estimation. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2012; 27 (4): 322-332.
41. Brissot P., Loréal O. Iron metabolism and related genetic diseases: a cleared land, keeping mysteries. *J. Hepatol.*, 2016; 64 (2): 505-515.
42. Okamoto N., Wada S., Oga T. *et al.* Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis. *Hum. Genet.*, 1996; 97:755-758.
43. Hu X., Tao C., Gan Q. *et al.* Oxidative stress in intracerebral hemorrhage: sources, mechanisms, and therapeutic targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016: 3215391.
44. Li N., Worthmann H., Deb M. *et al.* Nitric oxide (NO) and asymmetric dimethylarginine (ADMA): their pathophysiological role and involvement in intracerebral hemorrhage. *Neurological Research*, 2011; 33 (5): 541-548.
45. Ding R., Chen Y., Yang S. *et al.* Blood-brain barrier disruption induced by hemoglobin *in vivo*: involvement of up-regulation of nitric oxide synthase and peroxynitrite formation. *Brain Research*, 2014; 1571: 25-38.
46. Gryszyńska B., Formanowicz D., Budzyń M. *et al.* Advanced oxidation protein products and carbonylated proteins as biomarkers of oxidative stress in selected atherosclerosis-mediated diseases. *BioMed Research International*, 2017: 4975264.
47. Selmeçli L. Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome? *Free Radical Research*, 2011; 45 (10): 1115-1123.
48. Cao W., Hou F., Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. *Kidney International Supplements*, 2014; 4(1): 102-106.
49. Selmeçli L. Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome? *Free Radical Research*, 2011; 45 (10): 1115-1123.
50. Aragno M., Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts: emerging mechanisms of disease. *Nutrients*, 2017; 9 (4): 385.
51. Yan S., Ramasamy R., Naka Y., Schmidt A. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ. Res.*, 2003; 93 (12): 1159-69.
52. Frijhoff J., Winyard P., Zarkovic N. *et al.* Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2015; 23 (14): 1144-1170.



ARTICOL DE CERCETARE

## Diagnosticul imagistic al sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich

Irina Cuțitari<sup>1\*</sup>, Natalia Rotaru<sup>1</sup>, Ana Mișina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de radiologie și imagistică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Secția de ginecologie chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 05.12.2017

Data acceptării spre publicare: 14.02.2018

### Autor corespondent:

Irina Cuțitari, doctorand

Catedra de radiologie și imagistică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: acutitari@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## The imaging diagnostic of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome

Irina Cutitari<sup>1\*</sup>, Natalia Rotaru<sup>1</sup>, Ana Mishina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chair of radiology and imaging, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Department of surgical gynecology, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 05.12.2017

Accepted for publication on: 14.02.2018

### Corresponding author:

Irina Cutitari, PhD fellow

Chair of radiology and imaging

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Stefan cel Mare si Sfânt ave, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: acutitari@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Actualmente, algoritmul de diagnosticare precoce al sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) este insuficient studiat. Interpretarea incorectă și diagnosticul radiologic tardiv al sindromului HWW se asociază cu endometrioza pelvină, procese inflamatorii ale anexelor, formarea abceselor tubo-ovariene și intraabdominale.

### Ipoteza de cercetare

Sistematizarea tacticilor diagnostice conduce la corecția chirurgicală oportună a sindromului HWW.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Incidența reală a sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich nu este cunoscută. Cazuistica rară și revista literaturii referitoare la managementul imagistic al acestui sindrom actualizează experiența acumulată.

### What is not known yet, about the topic?

Currently, the early diagnosis algorithm of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome (HWW) is insufficiently studied. Incorrect interpretation and late radiological diagnosis of HWW syndrome are associated with pelvic endometriosis, inflammatory processes of the annexes, formation of tubo-ovarian and intraabdominal abscesses.

### Research hypothesis

Systematization of diagnostic tactics leads to the proper surgical correction of HWW syndrome.

### Article's added novelty on the scientific topic

The actual incidence of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome is unknown. The rare casuistry and the review of imaging management of this syndrome update the accumulated experience.

### Rezumat

**Introducere.** Sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) este o anomalie congenitală Mülleriană rară, care constă în uter didelfic (uter dublu), hemivagin obstructiv și agenezie renală ipsilaterală. Pacientele cu sindrom HWW sunt asimptomatice până la pubertate. De obicei, simptomele clinice apar odată cu debutul menstruației și se manifestă prin dismenoree (dureri ciclice pelviene) și masă palpabilă. Formarea hematometocolposului este cauzată de prezența septului vaginal oblic, obstructiv. Diagnosticul oportun este

### Abstract

**Introduction.** Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome (HWW) is a rare Müllerian congenital abnormality, which consists of the didelphic uterus (double uterus), obstructive hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Patients with HWW syndrome are asymptomatic until puberty. Clinical symptoms typically occur with the onset of menstruation and are manifested by dysmenorrhea (pelvic cyclic pain) and palpable mass. Haematometocolpos formation is caused by obstructive oblique vaginal septum. Appropriate diagnosis is important



important pentru prevenirea complicațiilor acute, endometriozii și păstrarea funcției fertile. Cunoașterea particularităților anatomice și imagistice ale sindromului HWW este crucială pentru a ghida pacientele spre tratamentul chirurgical, profilaxia complicațiilor posibile și menținerea fertilității normale.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu retro- și prospectiv, care a inclus 15 paciente cu vârsta medie de  $15,4 \pm 0,7$  ani (95%CI: 13,82 – 16,98), care au fost tratate chirurgical în secția de ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului. Pentru stabilirea diagnosticului, a fost efectuat un examen ultrasonografic al cavității abdominale și al organelor bazinului mic. Pentru detalierea anatomiei organelor genitale interne și planificarea preoperatorie, a fost efectuată imagistica prin rezonanța magnetică a abdomenului și cavității pelvine; în cazul pacientelor cu clinică de abdomen acut, a fost efectuată tomografia computerizată cu folosirea agenților de contrast.

**Rezultate.** Diagnosticul a fost confirmat paraclinic: ultrasonografia ( $n=15$ , 100%), imagistica prin rezonanța magnetică ( $n=5$ , 33,3%) și tomografia computerizată ( $n=3$ , 20%). Sindromul HWW pe dreapta a fost diagnosticat de două ori mai frecvent decât pe stângă 11 (73,3%) vs. 4 (26,7%),  $p=0,0268$ . Ocluzie totală a hemivaginului a fost diagnosticată în 5 (33,3%) cazuri, obstrucție parțială – în 10 (66,7%) cazuri. Radiologic, a fost stabilit diametrul maximal al hematocolposului –  $99,8 \pm 12,3$  mm (95%CI: 73,4 – 126,2) și cel minimal –  $64,8 \pm 6,6$  mm (95% CI: 50,7 – 78,9). Conform datelor imagistice, la toate pacientele s-a constatat hematocolpos și agenezie renală ipsilaterală, cu hipertrofie vicară a rinichiului contralateral.

**Concluzii.** Metodele imagistice sunt modalități excelente de evaluare a anomaliilor complexe ale ductului Müllerian, având în vedere capacitatea multiplanară, caracterizarea țesuturilor, câmpul vizual mare și detectarea exactă a oricăror anomalii renale coexistente.

**Cuvinte cheie:** Sindrom HWW, uter didelfic, hemavagin obstructiv, agenezie renală ipsilaterală, ultrasonografie, imagistică prin rezonanță magnetică.

## Introducere

Sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) reprezintă o anomalie de dezvoltare foarte rară a organelor genito-urinare feminine și include triada de simptome – uter didelfic (uter dublu), hemivagin obstructiv și agenezie ipsilaterală a rinichiului [1-28, 30, 31]. În majoritatea cazurilor, acest sindrom se manifestă după instalarea menarhe [1-4]. Simptomele principale în sindromul HWW sunt durerile pelvine și vaginale (dismenoreea ciclică) și formațiune palpabilă între vezica urinară și rect [1-27]. Embriologic, sindromul HWW prezintă o anomalie complexă de dezvoltare a ductului paramesonefric Müllerian și a ductului mesonefric Wolffian, din care se dezvoltă organele genitale interne și tractul urinar inferior.

În literatura de specialitate sunt descrise cazuri unice sau serii limitate ale acestei anomalii [1-10]. În majoritatea studiilor efectuate în străinătate, s-au identificat tendințele în studierea rolului metodelor imagistice în diagnosticul precoce a sindromului HWW [1-18]. Diagnosticul oportun este

for the prevention of acute complications, endometriosis and maintenance of fertile function. Knowing the anatomic and imaging features of HWW syndrome is crucial to guiding patients to surgical treatment, prophylaxis of possible complications and maintenance of normal fertility.

**Material and methods.** It was made a retrospective and prospective study which included 15 patients with an average age of  $15.4 \pm 0.7$  years (95%CI: 13.82 – 16.98) who were surgically treated in the gynecology department of the Mother and Child Institute. For the diagnosis, was performed an ultrasound examination of the abdominal cavity and small basal organs. For detailing the anatomy of the internal genital organs and preoperative planning, imaging was performed by the magnetic resonance of the abdomen and the pelvic cavity; in the case of patients with acute abdomen clinic, was performed computed tomography with the use of contrast agents.

**Results.** Diagnosis was confirmed paraclinically: ultrasonography ( $n=15$ , 100%), magnetic resonance imaging ( $n=5$ , 33.3%) and computed tomography ( $n=3$ , 20%). Right HWW syndrome was diagnosed twice as often as on the left 11 (73.3%) vs. 4 (26.7%),  $p=0.0268$ . Total occlusion of hemivagina was diagnosed in 5 (33.3%) cases, partial obstruction – in 10 (66.7%) cases. Radiologically, the maximum diameter of the hematocolpos was  $99.8 \pm 12.3$  mm (95%CI: 73.4 – 126.2) and the lowest one was  $64.8 \pm 6.6$  mm (95% CI: 50.7 – 78.9). According to the imaging data, all patients were found to have hematocolpos and ipsilateral renal agenesis with vicar hypertrophy of the contralateral kidney.

**Conclusions.** Imaging methods are excellent ways of evaluating complex Müllerian duct abnormalities, given multiplanar capability, tissue characterization, large field of vision, and accurate detection of any coexisting renal anomalies.

**Key words:** HWW syndrome, didelphic uterus, obstructive hemavagina, ipsilateral renal agenesis, ultrasonography, magnetic resonance imaging.

## Introduction

Hermann-Werner-Wunderlich syndrome (HWW) is a very rare developmental abnormality of female genitourinary organs and includes the triad of symptoms – the uterus (double uterus), obstructive hemivagina and ipsilateral agenesis of the kidney [1-28, 30, 31]. In most cases, this syndrome occurs after menarche's installation [1-4]. The main symptoms in HWW syndrome are pelvic and vaginal pain (cyclic dysmenorrhea) and palpable form between the bladder and the rectum [1-27]. Embryologically, HWW syndrome presents a complex abnormality in the development of the Müllerian paramesonephric duct and the mesonephric duct, which develops the internal genital organs and the lower urinary tract.

Specialty literature describes single cases or limited series of this anomaly [1-10]. In most studies conducted abroad, there have been identified trends in the role of imaging methods in the early diagnosis of HWW syndrome [1-18]. Appropriate diagnosis is important for the prevention of acute and chronic complications and for the preservation of fertile function. Pelvic endometriosis is a late complication of Herlyn-Werner-

important pentru prevenirea complicațiilor acute și cronice și pentru păstrarea funcției fertile. Endometrioza pelvină este o complicație tardivă a sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. Tong J. și coaut. (2013), au raportat o prevalență de 17,1% a endometriozei în rândul a 70 de paciente cu sindrom HWW [9]. Dificultățile de diagnostic, complicațiile acute și tardive impun cunoașterea nu numai a patologiei, dar și a metodelor contemporane de diagnostic al acestui sindrom.

Anomaliile anatomice în sindromul HWW pot fi delimitate cu dificultate, deoarece acumularea sângelui menstrual provoacă distorsiuni semnificative ale anatomiei organelor pelvine [4]. Tradițional, la examinarea pacientelor cu sindromul HWW, se poate depista un hematometru voluminos, un col uterin dilatat, cu conținutul fluid (hemoragic). La examinarea transrectală se constată o masă vaginală dureroasă la palpare. Hematocolposul excesiv modifică anatomia normală a organelor pelvine. Cu toate acestea, volumul vaginului poate fi mic și dificil de estimat. În unele cazuri, septul hemivaginului obstructiv este dificil de observat ecografic. Astfel, se recomandă efectuarea imagisticii prin rezonanță magnetică pentru planificarea preoperatorie a corecției chirurgicale [7].

Examenul ultrasonografic (USG) pentru diagnosticarea sindromului HWW se folosește, de regulă, la etapa inițială. Prezintă o metodă noninvasivă, cost-eficientă, fără radiație ionizantă. Cu ajutorul USG se evidențiază clar anomaliile uterului, prezența hematometrocolposului și agenezia unilaterală a rinichiului [10, 11]. Studiile recente sugerează un rol important al ecografiei pelvine (abdominală, transrectală și/ sau intravaginală) în diagnosticul sindromului HWW. În cazuri complicate, pentru stabilirea morfologiei anatomice interne și externe a uterului, vizualizarea detaliată a septului vaginal (complet sau incomplet), planificarea corecției chirurgicale, este necesar examenul prin imagistica cu rezonanță magnetică (IRM) [1-4, 6, 7, 12-15, 20, 22, 23, 25, 27, 28, 30, 31]. IRM este metoda cea mai sensibilă în detectarea conturului intern și extern uterin, septului vaginal și complicațiilor acute și cronice pelviene asociate.

## Material și metode

Au fost analizate paciente cu anomalii obstructive ale vaginului ( $n=53$ ), internate și operate în secția de ginecologie chirurgicală a Institutul Mamei și Copilului din perioada 1997 – 2017.

Deoarece studiul dat s-a bazat pe paciente minore, părinții lor au dat acordul informat în scris pentru înrolare. Pentru sistematizarea informației, s-a utilizat baza de date *PubMed* și *Springer Link*, au fost selectate articolele după cuvintele cheie „*obstructive reproductive tract anomalies*”, „*Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome*”, „*obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly*”, „*unilateral vaginal obstruction*”, „*uterus didelphys*”, „*haematometra*”, „*haematocolpos*”, „*renal agenesis*”.

Examenul clinic al pacientelor s-a efectuat conform schemei tradiționale: anamneza, examenul clinic, examenul *per rectum*, și finalizat cu cel paraclinic. În cadrul diagnosticului diferențial al variantelor sindromului HWW, s-a utilizat clasificarea clinică, introdusă de către cercetătorii chinezi [3, 16].

Wunderlich syndrome. Tong J. and coaut. (2013), reported a prevalence of 17.1% of endometriosis among 70 patients with HWW [9]. Diagnostic difficulties, acute and late complications require knowledge not only of the pathology but also of the contemporary methods of diagnosis of this syndrome.

Anatomical anomalies in HWW syndrome can be delimited with difficulty because the accumulation of menstrual blood can cause significant distortion of pelvic organ anatomy [4]. Traditionally, when examining patients with HWW syndrome, can be detected a voluminous hematometra, a dilated cervix with fluid (hemorrhagic) content. Transrectal examination shows a painful vaginal mass on palpation. Excessive hematocolpos alters the normal anatomy of the pelvic organs. However, the volume of the vagina may be small and difficult to estimate. In some cases, the septum of the obstructive hemivagina is difficult to observe in ultrasound. Thus, it is recommended to perform magnetic resonance imaging for the preoperative planning of surgical correction [7].

The ultrasound examination (USG) for the diagnosis of HWW syndrome is usually used at the initial stage. It presents a non-invasive, cost-effective, non-ionizing radiation method. With USG, the abnormalities of the uterus, the presence of the haematometrocolpos and the unilateral kidney agenesis are clearly highlighted [10, 11]. Recent studies suggest an important role of pelvic ultrasound (abdominal, transrectal and/or intravaginal) in the diagnosis of HWW syndrome. In complicated cases, to determine the internal and external anatomic morphology of the uterus, is required detailed visualization of the vaginal septum (complete or incomplete), surgical correction planning, magnetic resonance imaging (MRI) examination [1-4, 6, 7, 12 -15, 20, 22, 23, 25, 27, 28, 30, 31]. MRI is the most sensitive method in detecting internal and external uterine contours, vaginal septum and associated acute and chronic pelvic complications.

## Material and methods

Were analyzed patients with obstructive abnormalities of the vagina ( $n=53$ ) admitted and operated into the Surgical Gynecology Department of the Mother and Child Institute from 1997 to 2017.

Because the study was based on minor patients, their parents gave informed consent in writing for enrollment. For the systematization of the information was used the *PubMed* and *Springer Link* database, articles were selected by the keywords “*obstructive reproductive tract anomalies*”, “*Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome*”, “*obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomalies*”, “*unilateral vaginal obstruction*”, “*uterus didelphys*”, “*haematometer*”, “*haematocolpos*”, “*renal agenesis*”.

The clinical examination of the patients was performed according to the traditional schedule: anamnesis, clinical amenity, rectum examination, and completed with the paraclinical. In the differential diagnosis of variants of HWW syndrome, was used the clinical classification, introduced by Chinese researchers [3, 16]. According to this classification, there are three anatomical variants in the HWW syndrome: I – non-perforated vaginal septum; II – oblique perforated vaginal septum



Conform acestei clasificări, în sindromul HWW există trei variante anatomice: I – sept vaginal oblic neperforat; II – sept vaginal oblic perforat (fistulă vaginală); III – sept vaginal oblic neperforat, cu fistulă la nivelul cervixului uterin.

Examenul ultrasonografic transabdominal și/sau transrectal al cavității abdominale și ecografia 2D a organelor bazinului mic au fost realizate cu ajutorul aparatului *Toshiba Aplio 300* (cu folosirea transductorilor pentru examenul transabdominal de 3-5 MHz, transrectal – 5,0-7,5 MHz).

Aspectele anatomice uterine au fost analizate cu Imagistica prin Rezonanța Magnetică (IRM), cu aparatele *Siemens MAGNETOM® Avanto 1.5T* și *Siemens MAGNETOM® Skyra 3T* (Germania). Imaginile în ponderație T1 și, predominant, T2 au fost efectuate în plan coronal oblic (perpendicular lungimii corpului uterin), sagittal și axial oblic (de-a lungul corpului uterin). În ponderație T2, uterul prezintă un aspect stratificat: semnalul hiperintens al endometriului, hiposemnal al zonei joncționale și semnalul intermediar al miometrului. Aspectul de semnal variabil este dependent de faza ciclului menstrual. Administrarea intravenoasă a substanței de contrast nu a fost necesară.

Tomografia computerizată (TC) spiralată a organelor abdominale și pelviene a fost realizată cu tomograful *AQUILLION*

(vaginal fistula); III – oblique vaginal septum, non-perforated, with fistula in uterine cervix.

Were performed the transabdominal and/or transrectal ultrasound of the abdominal cavity and 2D ultrasound of the small basal organs, using the *Toshiba Aplio 300* (with the use of transducers for transabdominal examination, 3-5 MHz, transrectal – 5.0-7.5 MHz)

Uterine anatomical aspects were analyzed with Magnetic Resonance Imaging (MRI), with *Siemens MAGNETOM® Avanto 1.5T* and *Siemens MAGNETOM® Skyra 3T* (Germany). T1 and predominantly T2 images were performed coronally oblique (perpendicular to the length of the uterine body), sagittal and axially oblique (along the uterine body). In weighted T2, the uterus has a layered appearance: the endometrium hyperintense signal, the junctional junction of the junctional area, and the midi signal. The variable signal aspect is dependent on the phase of the menstrual cycle. Intravenous administration of the contrast agent was not required.

Spiral computed tomography (CT) of the abdominal and pelvic organs was performed with the *AQUILLION 64 slices* tomograph, producer Toshiba (Japan), with native, arterial and venous phase (Ultravist 370, 80-90 ml) in axial, coronal and sagittal plane.

**Tabelul 1.** Clasificarea anomaliilor genitale feminine după ESHRE/ESGE(2013).

**Table 1.** Classification of female genital abnormalities after ESHRE / ESGE (2013).

Anomalii uterine <i>Uterine abnormalities</i>			Anomalii cervicale/vaginale <i>Cervical/vaginal abnormalities</i>	
Clasa principală <i>The main class</i>	Sub-clasa <i>Subclass</i>		Clase coexistente <i>Coexisting classes</i>	
U0	Uter normal <i>Normal uterus</i>	-	C0	Col normal <i>Normal cervix</i>
U1	Uter dismorfic <i>Dysmorphic uterus</i>	a) Uter în formă de T / <i>T-form uterus</i> b) Infantil / <i>Infant</i> c) Alte / <i>Others</i>	C1	Col septat <i>Splitted cervix</i>
			C2	Col dublu normal <i>Double normal cervix</i>
U2	Uter septat <i>Septal uterus</i>	a) Parțial / <i>Partial</i> b) Complet / <i>Complete</i>	C3	Aplazie cervicală unilaterală <i>Unilateral cervix aplasia</i>
U3	Uter bicorporal <i>Bicorporal uterus</i>	a) Parțial / <i>Partial</i> b) Complet / <i>Complete</i> c) Bicorporal septat / <i>Bicorporal septate</i>	C4	Aplazie cervicală <i>Aplasia of the cervix</i>
			V0	Vagin normal <i>Normal vagina</i>
U4	Hemiuter <i>Hemiuterus</i>	a) Cu corn rudimentar cavitat (comunicant sau nu cu uterul unicorn) <i>a) Cavitory rudimentary horn (communicating or not with the unicorn uterus)</i> b) Fără cavitare rudimentară (corn fără cavitare/ fără corn) <i>b) No rudimentary cavity (horn without cavity / without horn)</i>	V1	Sept vaginal longitudinal neobstructiv <i>Longitudinal vaginal unobstructive septum</i>
			V2	Sept vaginal longitudinal obstructiv <i>Longitudinal vaginal obstructive septum</i>
U5	Uter aplastic <i>Aplastic uterus</i>	a) Cu cavitare rudimentară (corn uni- sau bilateral) <i>a) With rudimentary cavity (single or bilateral horn)</i> b) Fără cavitare rudimentară (cu rămășițe uterine bi- sau unilaterale/aplazier) <i>b) No rudimentary cavity (with bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)</i>	V3	Sept vaginal transversal și/sau himen imperforat <i>Imperforated and/or transversal vaginal septum</i>
			V4	Aplazia vaginului <i>Aplasia of the vagina</i>
U6	Malformații neclasate <i>Unclassified malformations</i>			

64 slises, producător Toshiba (Japonia), cu faza nativă, arterială tardivă și venoasă (Ultravist 370, 80-90 ml) în plan axial, coronal și sagital.

Pentru clasificarea acestei patologii malformative asociate, au fost utilizate clasificările VCUAM (*Vagina, Cervix, Uterus, Adnex, Associated Malformation*) [17] și ale *The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE)* – ESHRE/ESGE (2013) [18, 19]. Conform clasificării VCUAM, sindromul HWW se clasifică ca V2b C1 U2 A0 MR, iar după ESHRE/ESGE – ca subclasa U3b (uter bicorporal complet), C2 (col dublu normal) și V2 (sept vaginal longitudinal obstructiv) (Tabelul 1).

Prelucrarea statistică a parametrilor cantitativi s-a efectuat prin metoda analizei variaționale. S-a calculat media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95%CI). Pentru confirmarea distribuției normale a eșantionului s-a folosit testul Kolmogorov-Smirnov. În cazul distribuției normale a eșantionului, aprecierea diferenței valo-

To classify this associated malformative pathology, the VCUAM (*Vagina, Cervix, Uterus, Adnex, Associated Malformation*) [17] and *The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE)* – ESHRE/ESGE (2013) [18, 19]. According to the VCUAM classification, the HWW syndrome is classified as V2b C1 U2 A0 MR, and by ESHRE/ESGE – as subclass U3b (complete bicorporal uterus), C2 (normal double cervix) and V2 (obstructive longitudinal vaginal septum) (Table 1).

The statistical processing of the quantitative parameters was performed by the variational analysis method. Were calculated arithmetic media (M), arithmetic media error (m) and confidence interval (95%CI). The Kolmogorov-Smirnov test was used to confirm the normal distribution of the sample. In case of the normal distribution of the sample, the difference in the average values was assessed by applying the t-Student criterion. In the case of significant deviation from normal distribution, was used the U Mann-Whitney criterion. For com-

**Tabelul 2.** Manifestările clinice, datele imagistice ale pacientelor cu sindromul HWW.

**Table 2.** Clinical manifestations, imaging data of patients with HWW syndrome.

Nr. No.	Vârsta, ani Age, years	Manifestările clinice, tipul sindromului* Clinical manifestations, type of syndrome*	USG	IRM MRI	TC CT	ESHRE/ ESGE (2013)
1	19	Dismenoreea, II dextra, RAU <sup>†</sup> Dysmenorrhea, II dextra, AUR <sup>†</sup>	HM <sup>‡</sup> dextra, 167×123 mm	-	-	U3b C2 V2
2	19	Dismenoreea, II dextra, RAU Dysmenorrhea, II dextra, AUR	HM dextra, 176×98 mm	-	-	U3b C2 V2
3	16	Dismenoreea, II dextra Dysmenorrhea, II dextra	UB <sup>§</sup> , HM dextra + hematosalpinx + + endometrioasă, 156×87 mm	-	-	U3a C1 V2
4	19	Dismenoreea, II dextra Dysmenorrhea, II dextra	HM dextra, 145×78 mm	-	-	U3b C2 V2
5	17	Dismenoreea, II sinistra Dysmenorrhea, II sinistra	HM sinistra + hematosalpinx + endometrioasă, 54×34 mm	-	-	U3b C2 V2
6	12	Dismenoreea, I sinistra Dysmenorrhea, I sinistra	HM sinistra, 67×54 mm	-	UD <sup>  </sup> , HC <sup>¶</sup> , 57×41 mm	U3b C2 V2
7	13	Dismenoreea, I dextra Dysmenorrhea, I dextra	UB, HM dextra, 67×52 mm	-	-	U3a C1 V2
8	14	Dismenoreea, I sinistra Dysmenorrhea, I sinistra	HM sinistra + hematosalpinx + endometrioasă, 75×58 mm	-	UD, HC, 79×53 mm	U3b C2 V2
9	18	Dismenoreea, II sinistra Dysmenorrhea, II sinistra	HM sinistra, 123×71 mm	-	UD, HC, 121×107 mm	U3b C2 V2
10	18	Dismenoreea II dextra Dysmenorrhea II dextra	HM dextra, 59×47 mm	-	-	U3b C2 V2
11	11	Dismenoreea, I dextra Dysmenorrhea, I dextra	HM dextra, 137×76 mm	UD, 146×78 mm	-	U3b C2 V2
12	14	Dismenoreea, I dextra, RAU Dysmenorrhea, I dextra, AUR	HM dextra, 154×82 mm	UD, 146×78 mm	-	U3b C2 V2
13	16	Dismenoreea, II dextra Dysmenorrhea, II dextra	HM dextra, 72×47 mm	UD, 82×49 mm	-	U3b C2 V2
14	13	Dismenoreea, II dextra Dysmenorrhea, II dextra	HM dextra, 70×52 mm	UD, 80×50 mm	-	U3b C2 V2
15	12	Dismenoreea, II dextra Dysmenorrhea, II dextra	HM dextra, 75×63 mm	UD, 70×60 mm	-	U3b C2 V2

Notă: \*- după Wang J., Zhu L. (2014) [16]; † - retenție acută de urină; ‡ - hematometra; § - uter bicornuat; || - uter didelfic; ¶ - hematocolpos.

Note: \*- after Wang J., Zhu L. (2014) [16]; † - acute urinary retention; ‡ - hematometra; § - bihorned uterus; || - didelphys uterus; ¶ - haematocolpos.

rilor medii s-a efectuat prin aplicarea criteriului t-Student. În cazul devierii semnificative de la distribuirea normală, a fost utilizat criteriul – U Mann-Whitney. Pentru compararea mărimilor valorilor relative, a fost utilizat testul exact Fisher. Pragul semnificației statistice:  $p < 0.05$ .

## Rezultate

În baza electronică au fost depistate 15 paciente cu sindromul HWW. Diagnosticul a fost confirmat prin USG ( $n=15$ ; 100%), TC ( $n=3$ ; 20%) și IRM ( $n=5$ , 33,3%). Vârsta medie a pacientelor a constituit  $15,4 \pm 0,7$  (95%CI: 13,82 – 16,98) ani. Manifestările clinice, datele imagistice obținute (USG, IMR și TC) sunt prezentate în Tabelul 2.

Valoarea medie a indexului masei corporale (BMI) a fost de  $21,1 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup> (95%CI: 19,89 – 22,31). Pubertatea după scara Tanner J., a corespuns: stadiului III – 1 (6,6%), stadiului IV – 5 (33,4%) și stadiului V – 9 (60%) paciente.

Manifestările principale clinice la internare au fost: dureri de diferită intensitate în regiunea inferioară a abdomenului și în vagin, legate cu începutul ciclului menstrual – la 15/15 (100%) paciente. Retenție acută de urină a fost stabilită în 3 (20%) cazuri; constipații – un caz (6,6%). Durata simptomelor clinice a constituit  $15,6 \pm 3,9$  luni (extreme: 1-53 luni). Abdomen acut a fost observat în 3 (20%) cazuri. Tipul I al sindromului HWW (ocluzie completă a vaginului) a fost constatat în 5 (33,3%) cazuri, tipurile II și III (obstrucție parțială) s-au depistat la 10 (66,7%), diferența fiind statistic nesemnificativă.

Organele genitale externe au fost normal dezvoltate în toate cazurile. Examenul *per rectum* a stabilit prezența unei formațiuni chistice dureroase la palpate în toate cazurile examinate, dintre care, o formațiune palpabilă la nivelul abdomenului a fost depistată în 9 (60%) cazuri.

Pentru diagnosticul imagistic inițial, a fost efectuat examenul ultrasonografic al cavității abdominale și organelor bazinului mic (ecografia transabdominală și/sau transrectală). Varianta sindromului HWW poziționat pe dreapta a fost depistat mai des decât cel din stânga și a prezentat, respectiv, 11 (73,3%) vs. 4 (26,7%),  $p=0,0268$ . Ecografia abdominală a constatat prezența hematocolposului (dilatarea hemivaginului cu conținut fluid ecogen sau heterogen). Agenezia rinichiului ipsilateral a fost vizualizată în toate cazurile sindromului HWW (15/15, 100%). Rinichiul contralateral a prezentat semne de hipertrofie vicară (compensatorie).

În cazurile complicate (hematocolpos excesiv), pentru detalizarea anatomiei organelor genitale interne și planificarea intervenției chirurgicale, a fost efectuată IRM a organelor pelviene ( $n=5$ ; 33,3%). Imaginile în ponderație T2 au fost efectuate în plan coronal, sagital și axial, unde s-au vizualizat clar două corpuri uterine separate și două canale cervicale (*uterus didelphys bicollis*) (Figura 1). Hemivaginul obstructiv a fost dilatat, cu conținut fluid hiperintens în ponderație T1 și hipointens moderat în secvența T2, fapt sugestiv pentru colecție hemoragică (hematocolpos).

Dimensiunile maxime ale hematocolposului au fost de  $99,8 \pm 12,3$  mm (95%CI: 73,43 – 126,20), minime – de  $64,8 \pm 6,6$  mm (95%CI: 50,70 – 78,90). În funcție de

comparației valorilor relative, a fost utilizat testul exact Fisher. Pragul semnificației statistice:  $p < 0.05$ .

## Results

In the electronic base were detected 15 patients with HWW syndrome. The diagnosis was confirmed by USG ( $n=15$ ; 100%), CT ( $n=3$ ; 20%) and MRI ( $n=5$ , 33.3%). The average age of patients was  $15.4 \pm 0.7$  (95%CI: 13.82 – 16.98) years. Clinical manifestations, acquired imaging data (USG, IMR and CT) are shown in Table 2.

The average value of the body mass index (BMI) was  $21.1 \pm 0.6$  kg/m<sup>2</sup> (95% CI: 19.89 – 22.31). Puberty by the Tanner J. stage corresponded to stage III – 1 (6.6%), stage IV – 5 (33.4%) and stage V – 9 (60%) patients.

The main clinical manifestations at admission were: pain of varying intensity in the lower abdomen and the vagina, linked to the beginning of the menstrual cycle – in 15/15 (100%) patients. Acute urinary retention was established in 3 (20%) cases; constipation – one case (6.6%). The duration of clinical symptoms was  $15.6 \pm 3.9$  months (extreme: 1-53 months). Acute abdomen was observed in 3 (20%) cases. Type I HWW syndrome (complete vaginal occlusion) was found in 5 (33.3%) cases, types II and III (partial obstruction) were found in 10 (66.7%), the difference being statistically insignificant.

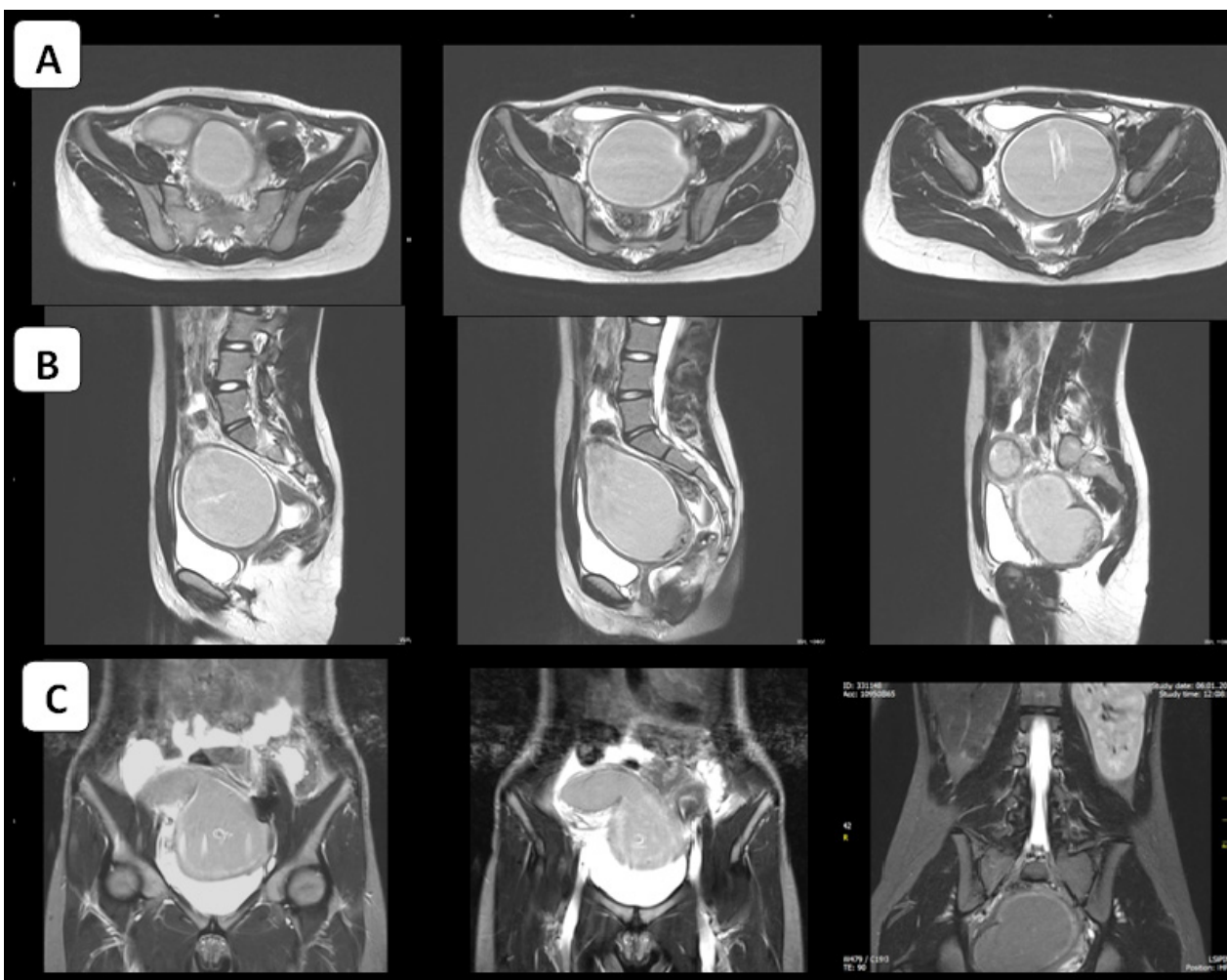
External genitals were normally developed in all cases. The rectum examination determined the presence of a painful cystic formation at palpation in all examined cases, of which a palpable abdomen formation was detected in 9 (60%) cases.

For the initial imagistic diagnosis was performed the ultrasound examination of the abdominal cavity and the small basin organs (transabdominal and/or transrectal ultrasound). The variant of the right-situated HWW syndrome was found more often than the left and presented, respectively, in 11 (73.3%) vs. 4 (26.7%),  $p=0.0268$ . Abdominal ultrasound has detected the presence of hematocolpos (dilatation of hemivagina with an echogenic or heterogeneous fluid content). The ipsilateral kidney agenesis was visualized in all cases of HWW syndrome (15/15, 100%). The contralateral kidney showed signs of vicar compensatory hypertrophy.

In complicated cases (excessive hematocolpos), MRI of pelvic organs ( $n=5$ , 33.3%) was performed for detalization of the anatomy of internal genital organs and planning surgical intervention. T2 weighted images were performed in the coronal, sagittal and axial plane where two separate uterine bodies and two cervical canals (*uterus didelphys bicollis*) were clearly visualized two separate uterine bodies and two cervical canals (*uterus didelphys bicollis*) (Figure 1). Obstructive hemivagina was dilated, containing hyperintensive fluid in T1 percentage and moderate hemiintensive in the T2 sequence, suggestive of haemorrhagic collection (hematocolpos).

The maximum dimensions of the hematocolpos were  $99.8 \pm 12.3$  mm (95%CI: 73.43 – 126.20), minimum –  $64.8 \pm 6.6$  mm (95%CI: 50.70 – 78.90). Depending on the distribution of the hematocolpos, all patients were divided as follows: hematocolpos + hematometra – 15/15 (100%), hematocolpos + hematometras + hematosalpinx – 4/15 (26.7%), hematocolpos + hematometra + hematosalpinx + blood in small basin





**Fig. 1** IRM a cavității bazinului mic. Secvența T2WI TSE ponderată în plan axial prezintă uterul didelhic (2 cavități uterine separate); hematocolposul drept cu conținut hemoragic, poziționat posterior de vezica urinară și uterul stâng normal dezvoltat (A); secvența T2WI ponderată în plan sagital prezintă dilatarea excesivă hemiuterului și vaginului, cu semne de compresie a vezicii urinare, sept vaginal obstructiv (B); secvența T2WI și T1WI ponderate în plan coronal demonstrează uterul didelhic cu hemivagin obstructiv pe dreapta, hemiuterul stâng normal dezvoltat, agenezia rinichiului ipsilateral pe dreapta și hipertrofie compensatorie a rinichiului stâng (C).

**Fig. 1** MRI of the small basin cavity. The axially percentage T2WI TSE sequence shows the didelphic uterus (2 separate uterine cavities); the right hematocolpos with hemorrhagic content, positioned posterior from the bladder and normally developed left uterus (A); the sagittal percentage T2WI sequence exhibits excessive hemiuterus and vaginal dilatation with signs of bladder compression, obstructive vaginal septum (B); the coronary percentage T2WI and T1WI sequence demonstrates the didelphic uterus with obstructive hemivagina on the right, the normal developed left hemiuterus, the ipsilateral kidney agenesis on the right, and the compensatory hypertrophy of the left kidney (C).

distribuția hematocolposului, toate pacientele s-au divizat în modul următor: hematocolpos + hematometra – 15/15 (100%), hematocolpos + hematometra + hematosalpinx – 4/15 (26,7%), hematocolpos + hematometra + hematosalpinx + sânge în cavitatea bazinului mic – 3/15 (20%). Reieșind din studiul realizat, s-a constatat că varianta clasică a sindromului HWW (*uterus didelphys*) se întâlnește semnificativ mai des, decât cel neclasic (uter bicorn) și a constituit, respectiv, 13/15 (86,7%) vs. 2/15 (13,3%),  $p=0,0001$ . Agenezia renală a fost asociată cu hipertrofia vicară a rinichiului contralateral în toate cazurile (100%). Dimensiunile și structura ovariană bilaterală nu au fost modificate.

cavity – 3/15 (20%). Based on the study, it was found that the classical HWW (*uterus didelphys*) syndrome met significantly more often than non-classical (bihorned uterus) and constituted 13/15 (86.7%) vs. 2/15 (13.3%),  $p=0.0001$ . Renal agenesis was associated with congenital kidney hypertrophy in all cases (100%). Bilateral ovarian dimensions and structure were not altered.

In all patients, was performed open and drainage of the hematocolpos. Average volume of evacuated haemorrhagic content was  $763.3 \pm 143.6$  ml (extreme: 150-1800 ml). After draining the hematocolpos, the vaginal septum was subtotally removed. The postoperative, immediate and distant progression was favorable in all cases.

La toate pacientele a fost efectuată deschiderea și drenarea hematocolposului. Volumul mediu al conținutului hemoragic evacuat a constituit  $763,3 \pm 143,6$  ml (extreme: 150-1800 ml). După drenarea hematocolposului, a fost înlăturat subtotal septul vaginal. Evoluția postoperatorie, imediată și la distanță, a fost favorabilă în toate cazurile.

Tratamentul chirurgical oportun reduce riscul de dezvoltare al endometriozei pelvine. Rezultatele obținute demonstrează că există particularități imagistice importante, caracteristice doar pentru sindromul HWW: hematometocolpos, sept vaginal obstructiv și agenezia rinichiului ipsilateral.

### Discuții

Asocierea ageneziei renale și hemivaginului obstructiv ipsilateral pentru prima dată a fost descrisă de Herlyn și Werner în anul 1971. Wunderlich, în anul 1976, a publicat cazul de agenezie renală dreaptă, asociată cu uter bicorn și hematocervix izolat [3, 7]. În anul 2007, Smith N. și Laufer M. au prezentat sindromul HWW sub acronimul OHVIRA (l. engl. *obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly*), pentru a permite includerea altor anomalii uterine și renale [7].

Embriologia dezvoltării uterovaginale este foarte importantă pentru înțelegerea patogenezei anomaliilor Mülleriene și patologiei malformative renale asociate. Prima dată, teoria clasică a dezvoltării vaginului a fost elucidată de Koff [29]. Embriologic, sindromul HWW prezintă o anomalie complexă de dezvoltare a ductului paramesonefric Müllerian și a ductului mesonefric Wolffian, din care se dezvoltă organele genitale interne și tractul urinar inferior. Din ductul mesonefric Wolffian se dezvoltă rinichii. Acestea sunt elemente de inducție pentru fuziunea adecvată a conductelor Mülleriene. Dacă unul dintre ducturile Wolffian este absent, rinichii și ureterul ipsilateral nu vor reuși să fuzioneze în linia mediană. Acest proces poate fi complet sau incomplet. Uterul didelf se formează dacă defectul de fuziune este complet. Ductul Müllerian din partea canalului Wolffian lipsă se deplasează lateral și nu poate intra în contact direct cu sinusul urogenital, formează un sac orb, vagin imperforat sau obstructat. Treimea distală a vaginului, care se dezvoltă din sinusul urogenital, nu este afectată. Uterul didelf se formează din contul defecțiunii embriologice în timpul săptămânii a 8-a de gestație. Aceasta afectează, în cele din urmă, conducta mulleriană și metanefrică [20].

Etiologia sindromului HWW rămâne un subiect de discuție. Conform clasificării Societății Americane de Fertilitate, uterul didelf este clasificat ca o anomalie de clasă III și asociată în 75% din cazuri cu sept vaginal. Lan Zhu și coaut. [3] au analizat caracteristicile pacientelor cu sindrom HWW și au elaborat o clasificare nouă, bazată pe prezența septului vaginal complet sau incomplet. Tabloul clinic al acestor două tipuri este diferit. La pacientele cu sept oblic incomplet, diagnosticarea sindromului HWW este dificilă și întârziată din cauza prezenței menstruației obișnuite din partea non-obstructivă contralaterală. În literatura de specialitate sunt descrise cazuri ale sindromului HWW asociate cu alte defecte congenitale: displazie renală, duplicitatea renală și ureterală, ectopia ureterului, bifurcația înaltă a aortei, dublarea venei cave in-

Surgical treatment should reduce the risk of pelvic endometriosis. The obtained results shows that there are important imagistic features characteristic of HWW syndrome: hematometocolpos, obstructive vaginal septum and ipsilateral kidney agenesis.

### Discussion

The association of renal agenesis and ipsilateral obstructive hemivagina for the first time was described by Herlyn and Werner in 1971. Wunderlich, in 1976, published the case of right kidney agenesis associated with bicorn uterus and isolated hematocervix [3, 7]. In 2007, Smith N. and Laufer M. presented HWW syndrome under the acronym OHVIRA (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomalies) to allow for other uterine and renal abnormalities [7].

Embryology of uterovaginal development is very important for understanding the pathogenesis of Müllerian anomalies and associated malignant renal pathology. For the first time, classic theory of vaginal development was elucidated by Koff [29]. Embryologically, HWW syndrome presents a complex abnormality in the development of the Müllerian paramesonephric duct and the Wolffian mesenteric duct, which develops the internal genital organs and the lower urinary tract. The kidneys develop from the Wolffian mesenteric duct. These are induction elements for the adequate fusion of Müllerian ducts. If one of the Wolffian ducts is absent, the kidneys and the ipsilateral ureter will fail to fuse in the median line. This process may be complete or incomplete. The didelphic uterus is formed if the fusion defect is complete. The Müllerian duct from the missing Wolffian canal, moves laterally and can not come in direct contact with the urogenital sinus, forming a blind bag, an imperforated or obstructed vagina. The distal third of the vagina, which develops from the urogenital sinus, is unaffected. The didelphic uterus is formed from the embryological malfunction during the 8th week of gestation. It ultimately affects the mullerian and metanephric ducts [20].

The etiology of HWW syndrome remains a subject of discussion. According to the American Fertility Society classification, the didelphic uterus is classified as an III class abnormality and associated in 75% of cases with vaginal septum. Lan Zhu *et al.* [3], analyzed the characteristics of patients with HWW syndrome and developed a new classification, based on the presence of complete or incomplete vaginal septum. The clinical picture of these two types is different. In patients with incomplete oblique septal, the diagnosis of HWW syndrome is difficult and delayed due to the presence of regular maintenance from the non-obstructive contralateral side.

In the literature, there are described cases of HWW syndrome associated with other congenital defects: renal dysplasia, renal and ureteral duplication, ureter ectopy, high bifurcation of the aorta, dilatation of the inferior cave vein, intestinal malrotation, and ovarian malposition [21]. In most cases, renal agenesis is found on the hematocolpos side. According to foreign literature data and data from the present study, right HWW syndrome is detected twice more frequently than the left HWW [5, 22-24] syndrome.



**Fig. 2** Reprezentarea schematică a sindromului OHVIRA.

**Fig. 2** Schematic representation of OHVIRA syndrome.

ferioare, malrotație intestinală, malpoziție ovariană [21]. În majoritatea cazurilor, agenezia renală se constată din partea hematocolposului. Conform datelor literaturii din străinătate și datelor obținute în studiul prezent, sindromul HWW pe dreapta se depistează de două ori mai frecvent decât sindromul HWW pe stânga [5, 22-24].

HWW este frecvent manifestat la momentul apariției menarhei. Simptomele principale în sindromul HWW sunt durerile pelvine și vaginale de diferită intensitate [6, 12, 22, 25]. Durerile acute sunt legate de pătrunderea retrogradă a sângelui menstrual în cavitatea abdominală. Rar, sângele coagulat se poate infecta, cu formarea piocolposului [26], care poate duce la procese inflamatorii pelvine și la dezvoltarea abceselor tubo-ovariene [5, 8, 21]. În unele cazuri, hematocolposul dilatat provoacă retenție urinară și/sau constipații [9, 12]. La examinarea clinică, pacientele prezintă formațiuni palpabile în bazinul mic sau în cavitatea abdominală. Depistarea timpurie este importantă pentru a evita complicațiile, cum ar fi refluxul tubal retrograd și ca o consecință – endometrioza [16, 21, 26]. Endometrioza pelvină este o complicație tardivă a sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. Tong și coaut. [9] au raportat o prevalență de 17,1% la endometrioza în rândul a 70 de paciente cu sindrom HWW. Dificultățile de diagnostic, complicațiile acute și tardive impun cunoașterea nu numai a patologiei, dar și a metodelor contemporane de diagnostic al acestui sindrom.

Piohematocolposul și piosalpinxul pot apărea ca și complicații acute, în timp ce endometrioza și aderențele pelvine reprezintă potențiale complicații pe termen lung. Dacă la fetițe este diagnosticată agenezia renală unilaterală, este nece-

HWW is frequently manifested at the time of the menarche. The main symptoms in HWW syndrome, are pelvic and vaginal pain of varying intensity [6, 12, 22, 25]. Acute pain is related to the retrograde penetration of menstrual blood into the abdominal cavity. Rarely, coagulated blood may be infected with pyocolpos formation [26], which may lead to pelvic inflammatory processes and the development of tubo-ovarian abscesses [5, 8, 21]. In some cases, dilated hematocolpos causes urinary retention and/or constipation [9, 12]. In clinical examination, patients have palpable formations in the small basin or abdominal cavity. Early detection is important to avoid complications such as retrograde tubal reflux and as a consequence endometriosis [16, 21, 26]. Pelvic endometriosis is a late complication of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Tong *et al.* [9], reported a 17.1% prevalence of endometriosis among 70 patients with HWW syndrome. Diagnostic difficulties, acute and late complications require knowledge not only of the pathology, but also of the contemporary methods of diagnosis of this syndrome.

Pyohematocolpos and pyosalpinx may appear as acute complications, while endometriosis and pelvic adhesions are potential long-term complications. If unilateral renal agenesis is diagnosed in girls, it is necessary to perform a gynecological study to exclude uterine and vaginal abnormalities. These patients should be monitored to ensure that a surgical correction is performed in a timely manner. Diagnosis of HWW syndrome is difficult due to the lack of symptoms or specific findings in the clinical examination. In some cases, errors in HWW syndrome diagnosis may also occur after menarche. Several reasons can justify late symptoms. First, because of the increased



sar de efectuat un studiu ginecologic pentru a exclude anomaliile uterine și vaginale. Aceste paciente trebuie monitorizate pentru a se asigura că se efectuează o corecție chirurgicală în timp util. Diagnosticul sindromului HWW este dificil din cauza lipsei de simptome sau de constatări specifice la examenul clinic. În unele cazuri, erorile diagnosticului sindromului HWW pot apărea și după menarhe. Mai multe motive pot justifica simptomele întârziate. În primul rând, din cauza proprietății sporite de dilatare, vaginul poate acumula un volum mare de sânge. În al doilea rând, o parte din sângele acumulat este absorbit în perioada intermenstruală. În al treilea rând, contraceptivele orale și medicamentele antiinflamatorii sunt, de obicei, prescrise pentru ameliorarea dismenoreei, ceea ce amână diagnosticul precoce al sindromului și, în sfârșit, unele paciente prezintă eliminări vaginale izolate, care sunt tratate, în mod eronat, cu antibiotice pe termen lung [6, 21]. O descriere exactă a imaginii acestor anomalii congenitale este crucială pentru a ghida pacientele spre tratamentul chirurgical, ameliorarea complicațiilor acute și menținerea fertilității normale [27, 28, 30].

Pentru diagnosticarea sindromului HWW, ultrasonografia se folosește, de regulă, la etapa inițială și este o metoda non-invazivă, cost-eficientă, fără radiație ionizantă [12-15, 22]. În toate cazurile sindromului HWW, ecografia stabilește agenezia rinichiului ipsilateral și hipertrofia compensatorie a rinichiului contralateral [6, 7, 10, 11, 13, 14, 20, 22, 23, 28]. În mai multe cazuri, septul vaginal este greu de diferențiat ecografic. Ultrasonografia transabdominală poate fi limitată din contul distensiei insuficiente a vezicii urinare, suprapunerii anselor intestinului subțire și retroflexiei uterine. Pe de altă parte, ecografia transvaginală îmbunătățește descrierea anatomiei organelor genitate interne și evaluează mai detaliat conturul uterin și poziția septului vaginal. Totuși, în mai multe cazuri, ultrasonografia transvaginală este imposibilă la adolescente [32]. De obicei, examenul ecografic identifică două cavități uterine compatibile cu uterul didelfic și dilatarea hemivaginului proximal. Conținutul cavităților dilatate, de regulă, este hemoragic, variind de la un lichid anecogen la o colecție heterogenă, cu ecogenitate mixtă. În unele cazuri, hematometra poate fi identificată în cazul regurgitării conținutului vaginal în cavitatea endometrială [30].

În cazuri complicate, pentru stabilirea morfologiei anatomice interne și externe a uterului, determinarea caracterului conținutului fluid și traiectului septului vaginal, pentru planificarea corecției chirurgicale, este necesar examenul prin IRM. Pentru vizualizarea detaliată a organelor bazinului mic este preferabilă obținerea imaginilor în secvența T2WI în plan sagittal, coronal, axial oblic (de-a lungul corpului uterin) și oblic coronal (perpendicular lungimii corpului uterin). La prezența produselor biodegradate de hemoglobină (hematocolpos, hematometra și chisturi endometriale) se evidențiază un semnal hiperintens în ponderație T1 și hipointens în secvența T2, sugestiv pentru colecție hemoragică [7, 9, 12, 22]. În unele cazuri, acest lichid pierde intensitatea semnalului de la imagini efectuate în secvența T1WI la imagini T2WI ponderate, din cauza concentrației ridicate de proteine și fier la nivelul hemivaginului obstructiv. Uneori, hemivaginul nonobstructiv este

dilation property, the vagina can accumulate a large amount of blood. Secondly, some of the accumulated blood is absorbed in the intermenstrual period. Third, oral contraceptives and anti-inflammatory drugs are usually prescribed for the relief of dysmenorrhea, which delays the early diagnosis of the syndrome and, finally, some patients present vaginal isolates discharges, which are treated erroneously with long-term antibiotics [6, 21]. For a detailed description of these anomalies image is crucial to guide the treatment of patients for surgery, improving and maintaining the normal fertility and to improve acute complications [27, 28, 30].

For the diagnosis of HWW syndrome, ultrasound is usually used at the initial stage and is a noninvasive, cost-effective, non-ionizing radiation method [12-15, 22]. In all cases of HWW syndrome, ultrasound determines ipsilateral kidney agenesis and compensatory hypertrophy of the contralateral kidney [6, 7, 10, 11, 13, 14, 20, 22, 23, 28]. In several cases, the vaginal septum is difficult to differentiate by ultrasound. Transabdominal ultrasonography may be limited due to insufficient bladder distension, overlapping of the small intestine and uterine retroflex. On the other hand, transvaginal ultrasound improves the description of anatomy of internal genital organs and evaluates more closely the uterine contour and the position of the vaginal septum. However, in many cases transvaginal ultrasound is feasible in adolescents [32]. Usually, the ultrasound examines two uterine cavities compatible with the dilated uterus and dilatation of the proximal hemivagina. The content of the dilated cavities is usually haemorrhagic, ranging from an anechogenic fluid to a heterogeneous collection of mixed echogenity. In some cases, the hematometra can be identified in case of regurgitation of vaginal content in the endometrial cavity [30].

In complicated cases, to determine the internal and external anatomic morphology of the uterus, is required the determination of the fluid content and the vaginal septum trajectory for the planning of surgical correction, the MRI examination. For detailed view of small basin organs, it is preferable to obtain images in the T2WI sequence in sagittal, coronal, axial oblique (along the uterine body) and coronal oblique (perpendicular to the length of the uterine body) plans. At the presence of biodegradable hemoglobin products (hematocolpos, hematometra and endometrial cysts), is highlighted a hyperintensive signal in T1 percentage and hypointenses in the T2 sequence suggestive of hemorrhagic collection [7, 9, 12, 22]. In some cases, this liquid loses the signal strength from images taken in the T1WI sequence to percentage T2WI images due to the high protein and iron concentration in the obstructive hemivagina. Sometimes, the nonobstructive hemivagina is compressed by the adjacent hematocolpos and is difficult to recognize. Intrinsic contrast should not be routinely used, but may be helpful in identifying infectious complications or incidental findings [30, 31].

Appropriate surgical correction is required to reduce the risk of developing endometriosis, restore fertility; hematocolpos opening and transverse septal resection are standard methods for the treatment of this anomaly [5, 6, 21, 28, 31].

comprimat de hematocolposul adiacent și este dificil de recunoscut. Contrastarea intravenoasă nu ar trebui să fie utilizată în mod obișnuit, dar poate fi de ajutor în identificarea complicațiilor infecțioase sau a unor constatări incidente [30, 31].

Corecția chirurgicală oportună este necesară pentru reducerea riscului de dezvoltare a endometriozei, restabilește funcția fertilă; deschiderea hematocolposului și rezecția septului transvers sunt metode standard în tratamentul acestei anomalii [5, 6, 21, 28, 31].

### Concluzii

Sindromul HWW este o malformație congenitală foarte rară, care implică ductul paramesonefric Müllerian și ductul mesonefric Wolffian. Ultrasonografia este metoda de screening deosebit de utilă și cea mai folosită ca metoda inițială de examinare a pacientelor cu sindromul HWW. Ea precizează anomalia uterină, prezența hematocolposului, verifică prezența ageneziei renale. Tomografia computerizată a abdomenului și bazinului mic poate prezenta diferite forme de anomalii ale rinichilor; elucidează anomaliile sistemului osteo-articular; verifică funcția renală în condiții cu contrast. Imagistica prin rezonanță magnetică este metoda de elecție în diagnosticul sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich, elucidează detaliat morfologia internă și externă a uterului, agenezia renală ipsilaterală, conținutul uterului și a hemivaginului obstructiv. Cunoașterea particularităților imagistice ale acestui sindrom ajută radiologul și chirurgul să ajungă la un diagnostic exact și precoce, la prevenirea complicațiilor cronice. Corecția chirurgicală oportună este necesară pentru reducerea riscului de dezvoltare a endometriozei, restabilirea funcției fertile. Deschiderea hematocolposului și rezecția septului oblic sunt metode standard în tratamentul acestei anomalii.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Conceptie și design: AM, IC, NR. Acumularea datelor primare: IC, AM. Analiza datelor și interpretarea rezultatelor: IC, AM, NR. Elaborarea manuscrisului: IC, AM, NR. Revizuirea manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: AM, NR. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Referințe / references

1. Karaca L., Pirimoglu B., Bayraktutan U., Ogul H., Oral A., Kantarci M. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a very rare urogenital anomaly in a teenage girl. *J. Emerg. Med.*, 2015; 48: e73-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499400>
2. Van Leerdam L., Beerendonk C., Klein W., Sir O. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2014; 158: A7886. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25492729>
3. Zhu L., Chen N., Tong J., Wang W., Zhang L., Lang J. New classification of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2015; 128: 222-225. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591566>
4. Tacagi H., Matsunami K., Imai A. Uterovaginal duplication with blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis: review of unusual presentation. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2010; 30: 350-353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455715>

### Conclusions

HWW syndrome is a very rare congenital malformation involving the Müllerian paramesonephric duct and the Wolffian mesenteric duct. Ultrasound is the particularly useful screening method most commonly used as the initial screening method for patients with HWW syndrome. It states the uterine abnormality, the presence of the hematocolpos, checks for the presence of renal agenesis. Computerized tomography of the abdomen and small basin may present different forms of kidney abnormalities, elucidate osteo-articular system abnormalities, check renal function under contrast conditions. Magnetic resonance imaging is the method of choice in the diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome, elucidating in detail the internal and external uterine morphology, ipsilateral renal agenesis, uterine content and obstructive hemivagina. Knowing the imagistic features of this syndrome helps the radiologist and the surgeon reach an accurate and early diagnosis to prevent chronic complications. Proper surgical correction is required to reduce the risk of developing endometriosis, restoring fertile function. Opening the hematocolpos and oblique septal resection are standard methods in the treatment of this anomaly.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

### Authors` contribution

Concept and design: AM, IC, NR. Accumulation of primary data: IC, AM. Data analysis and interpretation of results: IC, AM, NR. Manuscript elaboration: IC, AM, NR. Revision of the manuscript with significant intellectual involvement: AM, NR. All authors read and approved the final version of the manuscript.

5. Mişina Ana. Diagnosticul și tratamentul sindromului Herlyn-Werner-Wunderlich. *Archives of Balcan Medical Union*, 2015; 50: 93-99. [http://urgenta.md/Docs/Balkan\\_2015.pdf](http://urgenta.md/Docs/Balkan_2015.pdf)
6. Zurawin P, Dietrich J, Heard M, Edwards C. Didelphic uterus and obstructed hemivagina with renal agenesis: case report and review of the literature. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2004; 17: 137-141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15050991>
7. Smith N, Laufer M. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil. Steril.*, 2007; 87: 918-922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320871>
8. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil. Steril.*, 1988; 49: 944. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216599427?via%3Dihub>
9. Tong J, Zhu L, Lang J. Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2013; 121: 173-175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465857>
10. Mandava A, Prabhakar R, Smitha S. OHVIRA syndrome (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly) with uterus didelphys, an unusual presentation. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2012; 25: e23-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421561>
11. Jindal G, Kachhawa S, Meena G, Dhakar G. Uterus didelphys with unilateral obstructed hemivagina with hematometocolpos and hematosalpinx with ipsilateral renal agenesis. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 2009; 2: 87-89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2800935/>
12. Ahmad Z, Goyal A, Das C, Deka D, Sharma R. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome presenting with infertility: role of MRI in diagnosis. *Indian J. Radiol. Imaging.*, 2013; 23: 243-246. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347855>
13. Christianson M, Yates M, Woo I, Khafagy A, Garcia J. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA): diagnostic features and management of a frequently misdiagnosed syndrome. *Fertil. Steril.*, 2012; 98: S222.
14. Nguyen T, Lawrence L, Ratts V, Odem R, Siegel C, Merritt D. Diagnosis and management of didelphic uterus, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome): the Washington University experience. *Fertil. Steril.*, 2007; 88: S54.
15. Sen K, Balasubramaniam D, Kanagaraj V. Magnetic resonance imaging in obstructive Müllerian anomalies. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 2013; 6: 162-164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3778608/>
16. Wang J, Zhu L, Lang J, Liu Z, Sun D, Leng J, Fan Q. Clinical characteristics and treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2014; 290: 947-950. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866888>
17. Oppelt P, Renner S, Brucker S, Strissel P, Strick R, Oppelt P, Doerr H, Schott G, Huckle J, Wallwiener D, Beckmann M. The VCU-AM (Vagina Cervix Uterus Adnex associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil. Steril.*, 2005; 84: 1493-1497.
18. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod.*, 2015; 30: 569-80. <https://academic.oup.com/hum-rep/article/30/3/569/660805>
19. Grimbizis G, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li T, Tanos V, Brolmann H, Gianaroli L, Campo R. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol. Surg.*, 2013; 10: 199-212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23894234>
20. Piccinini P, Doski J. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a case report. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2015; 37: 192-196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25992503>
21. Wozniakowska E, Torres A, Milart P, Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P et al. Delayed diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome due to microperforation and pyocolpos in obstructed vaginal canal. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2014; 27: e79-81. [http://www.jpagonline.org/article/S1083-3188\(13\)00240-4/fulltext](http://www.jpagonline.org/article/S1083-3188(13)00240-4/fulltext)
22. Vercellini P, Daguati R, Somigliana E. et al. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. *Fertil. Steril.*, 2007; 87: 719-724. [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(07\)00331-7/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)00331-7/fulltext)
23. Orazi C, Lucchetti M, Schingo P et al. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterus didelphys, blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Sonographic and MR findings in 11 cases. *Pediatr. Radiol.*, 2007; 37: 657-665. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00247-007-0497-y>
24. Lewis P, Zarariya A, Daver R. et al. An interesting case report on Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with hematocolpos and communicating blind duplex ureters. *International Journal of Interdisciplinary and Multidisciplinary Studies (IJIMS)*, 2015; 2: 163-167. <http://www.ijims.com/uploads/d699f0cb011147b-0224725pdf.pdf>
25. Cox D, Ching B. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a rare presentation with pyocolpos. *J. Radiol. Case Rep.*, 2012; 6: 9-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370711/>
26. Tong J, Zhu L, Chen N, Lang J. Endometriosis in association with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Fertil. Steril.*, 2014; 102: 790-794. [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(14\)00474-9/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00474-9/fulltext)
27. Del Vecovo R, Battisti S, Di Paola V, Piccolo C, Cazzato R, Sansoni I, Grasso R, Zobel B. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: MRI findings, radiological guide (two cases and literature review), and differential diagnosis. *BMC Med. Imaging*, 2012; 12: 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314562/>
28. Gholoum S, Puligandla P, Hui T, Su W, Quiros E, Labege J. Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). *J. Pediatr. Surg.*, 2006; 41: 987-992. [http://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(06\)00030-3/fulltext](http://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(06)00030-3/fulltext)
29. Koff A. Development of the vagina in the human fetus. *Contrib. Embriol.*, 1933; 24: 59-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29.+Koff+AK.+Development+of+the+vagina+in+the+human+fetus+syndrome>
30. Yavuz A, Bora A, Kurdoglu M. et al. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: merits of sonographic and magnetic resonance imaging for accurate diagnosis and patient management in 13 cases. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2014; 28: 1-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444057>
31. Dias J, Jogo R. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: pre- and post-surgical MRI and US findings. *Abdom. Imaging*, 2015; 40: 2667-82. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00261-015-0421-0>
32. Pellerito J, McCarthy S, Doyle M, Glickman M, DeCherney A. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MRI imaging, endovaginal sinography, and hysterosalpingography. *Radiology*, 1992; 183: 795-800. <http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiology.183.3.1584936>



ARTICOL DE CERCETARE

## Rolul tehnicilor imagistice în evaluarea patologiilor mamare: studiu prospectiv, de cohortă

Doina Izbaș\*<sup>1,2</sup><sup>1</sup>*Catedra de radiologie și imagistică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*<sup>2</sup>*Centrul Medical „Excellence”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 21.11.2017

Data acceptării spre publicare: 23.02.2018

**Autor corespondent:**

Doina Izbaș, doctorand

Catedra de radiologie și imagistică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: doinaizbas@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

## The role of imaging techniques in the evaluation of breast pathology: prospective, cohort study

Doina Izbaș\*<sup>1,2</sup><sup>1</sup>*Chair of radiology and imaging, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;*<sup>2</sup>*Excellence Medical Center, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 21.11.2017

Accepted for publication on: 23.02.2018

**Corresponding author:**

Doina Izbaș, PhD fellow

Chair of radiology and imaging

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Ștefan cel Mare și Sfânt ave., 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: doinaizbas@yahoo.com

**Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat**

În timp ce mamografia reprezintă o modalitate tradițională utilizată în evaluarea și screening-ul patologiilor mamare, disponibilitatea unor noi metode și tehnici de investigație imagistică oferă noi posibilități de diagnostic. Rolul acestora în protocoalele imagistice necesită, însă, a fi stabilit, în funcție de o serie de factori ca prevalența patologiilor investigate, sistemul național de ocrotire a sănătății, precum și echipamentul disponibil.

**Ipoteza de cercetare**

Evaluarea performanței modalităților imagistice disponibile în instituțiile medicale din Republica Moldova în depistarea patologiilor mamare și diagnosticul diferențial al acestora în vederea elaborării unor recomandări și protocoale imagistice la nivel național.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Articolul prezintă rezultatele obținute cu ajutorul mamografiei, ultrasonografiei, elastografiei, tehnicii *MicroPure* și imagisticii prin rezonanță magnetică în evaluarea patologiilor mamare, precum și diverse aspecte sau detalii imagistice care pot fi obținute cu ajutorul fiecărei tehnici. Recomandări metodice referitor la investigația de primă intenție în funcție de vârsta pacienților, prezentările clinice și patologia suspectată sunt, de asemenea, expuse.

**Rezumat**

**Introducere.** Progresul tehnologic, asociat cu apariția a noi tehnici imagistice, oferă noi posibilități diagnostice. Pentru

**What is not known yet, about the topic**

While mammography is a traditional modality used in the evaluation and screening of breast pathologies, emerging new imaging methods and techniques offer new diagnostic possibilities. Their role in the existing imaging protocols, however, remains to be established depending on a number of factors such as the prevalence of the investigated pathologies, the national health care system and the available equipment.

**Research hypothesis**

Performance evaluation of the imaging modalities used in the medical institutions in the Republic of Moldova for detecting breast pathologies and their differential diagnosis in order to update the imaging protocols and guideline recommendations at the national level.

**Article's added novelty on this scientific topic**

The article presents the results obtained using mammography, ultrasonography, elastography, *MicroPure* technique and magnetic resonance imaging in assessing breast pathologies as well as various aspects or imaging details that can be obtained with each technique. Methodical recommendations on first line imaging modality depending on patient age, clinical presentation, and suspected pathology are also provided.

**Abstract**

**Introduction.** The technological progress and the advent of new imaging techniques offer new diagnostic possibilities.



o performanță optimă, noile tehnici necesită, însă, încadrare în algoritmurile de diagnostic existente, în funcție de detaliile și informația pe care o pot furniza. Scopul acestui studiu a fost de a evalua performanța modalităților imagistice disponibile în depistarea patologiilor mamare și diagnosticul diferențial al acestora.

**Material și metode.** Studiul a inclus 150 de paciente cu patologii ale glandelor mamare, la care au fost efectuate mamografia digitală, examenul ultrasonografic asociat cu tehnica *MicroPure* pentru detectarea microcalcificărilor și elastografia. Un total de 35 de paciente a necesitat și efectuarea investigației prin rezonanță magnetică pentru precizarea diagnosticului și determinarea conduitei terapeutice. Diagnosticul definitiv a fost stabilit prin evaluarea complexă a datelor clinice, imagistice, rezultatelor de laborator și examenului histopatologic, în cazul efectuării acestuia. Sensibilitatea și specificitatea tehnicilor imagistice utilizate a fost, de asemenea, calculată.

**Rezultate.** La examenul mamografic, cel mai frecvent au fost înregistrate densități crescute ale sânului, urmate de micro- sau macrocalcificări, opacități nodulare și distorsiune arhitecturală. În diagnosticul proceselor maligne, mamografia a demonstrat o sensibilitate de 77,3% și o specificitate de 83,8%. Ultrasonografia a relevat informații suplimentare despre dimensiunea, structura și ecogenitatea formațiunilor, iar asocierea elastografiei a facilitat diagnosticul diferențial între tumorile benigne și cele maligne. Tehnica *MicroPure* și-a demonstrat utilitatea în diagnosticul microcalcificărilor, relevând o sensibilitate și o specificitate de peste 95%. Investigația prin rezonanță magnetică a permis o evaluare complexă, având un aport substanțial în determinarea stadiului tumoral și în stabilirea conduitei terapeutice.

**Concluzii.** Mamografia furnizează informații importante referitor la tipul de glande mamare și diverse modificări patologice, reprezentând investigația de primă intenție la pacientele cu vârsta  $\geq 40$  de ani. Examenul ultrasonografic relevă informații suplimentare, având o rezoluție înaltă atât în sânii adipoși, cât și în cei denși și poate servi ca o investigație complementară la pacientele cu vârsta  $\geq 40$  de ani în cazul sânilor denși sau în cazul detectării unor modificări mamografice, precum și ca o investigație de primă intenție la pacientele mai tinere. Investigația prin rezonanță magnetică permite o evaluare mai detaliată a patologiilor mamare când acestea nu pot fi elucidate prin alte metode.

**Cuvinte cheie:** cancer mamar, mamografie, ultrasonografie mamară, elastografie mamară, tehnica *MicroPure*, rezonanță magnetică a glandelor mamare.

## Introducere

Cancerul de sân este cel mai frecvent tip de cancer în rândul femeilor la nivel mondial, reprezentând un sfert din toate cazurile de cancer diagnosticate la femei [1, 2]. Deși, odată considerată o boală întâlnită preponderent în țările occidentale, datele recente relevă că peste jumătate din cazurile de cancer mamar și peste 60% din decesele cauzate de această maladie sunt înregistrate în țările în curs de dezvoltare economică [1, 3]. Conform datelor Societății Europene pentru

For optimal performance, however, the new techniques need to be incorporated into the existing diagnostic algorithms, depending on the information and imaging details they can provide. The purpose of this study was to evaluate the performance of the available imaging modalities in detecting breast pathologies and their differential diagnosis.

**Material and methods.** The study included 150 patients with breast pathologies who underwent digital mammography, breast ultrasound associated with *MicroPure* technique for detecting microcalcifications and elastography. A total of 35 patients required further investigation by magnetic resonance imaging for clarifying the diagnosis and guiding the treatment strategy. The final diagnosis was established by combined evaluation of clinical and laboratory data, imaging findings as well as histopathology results when biopsy was performed. The sensitivity and specificity of the employed imaging techniques were also determined.

**Results.** Mammographic examination most frequently revealed breast hyperdensities, followed by micro- or macrocalcifications, nodular opacities and architectural distortion. In diagnosing breast malignancies, mammography demonstrated a sensitivity of 77.3% and a specificity of 83.8%. Ultrasonographic exam revealed additional information about the size, structure and echotexture of the breast lesions, while the association of elastography facilitated the differential diagnosis between benign and malignant tumors. *MicroPure* technique has proven useful in diagnosing microcalcifications, its sensitivity and specificity exceeding 95%. Magnetic resonance imaging allowed a complex evaluation, bringing a substantial contribution towards disease staging and guiding the treatment strategy.

**Conclusion.** Mammography provides important information about the type of breast tissue density and a variety of pathological changes, representing the first line investigation in patients  $\geq 40$  years of age. The ultrasound exam reveals additional information, having a high resolution in breasts with both fatty and dense tissue and can serve as a complementary investigation in patients  $\geq 40$  years of age with dense breasts or detected mammographic abnormalities as well as a first line investigation in younger women. Magnetic resonance imaging allows a more detailed assessment of breast pathologies when these have not been elucidated by other imaging modalities.

**Key words:** breast cancer, mammography, breast ultrasound, breast elastography, *MicroPure* technique, breast magnetic resonance imaging.

## Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer among women worldwide, accounting for a quarter of all cancers diagnosed in women [1, 2]. Although once considered a disease most prevalent in Western countries, recent data reveal that more than half of breast cancers and over 60% of deaths from this disease are recorded in developing countries [1, 3]. According to the European Society for Medical Oncology (ESMO) data, breast cancer is also the leading cause of cancer death in European women [4]. The Republic of Moldova is no exception,

Oncologie Medicală (ESMO), cancerul de sân reprezintă și principala cauză de deces prin cancer la femeile europene [4]. Republica Moldova nu face excepție, cu peste 900 de cazuri noi înregistrate anual la o populație de aproximativ 3,5 milioane [5]. Tendința unei părți semnificative a populației locale de a solicita asistență medicală în stadii relativ tardive ale bolii denotă importanța programelor de diagnosticare precoce și tehnicilor imagistice utilizate [5].

Avansurile tehnologiilor imagistice din ultimii ani au transformat esențial practica radiologică prin apariția de noi tehnici de imagistică medicală, inclusiv, în domeniul diagnosticului patologiilor mamare. În timp ce mamografia reprezintă o modalitate tradițională utilizată în evaluarea și screening-ul patologiilor mamare, disponibilitatea unor noi metode de investigare, precum elastografia sau imagistica prin rezonanță magnetică și diverse tehnici ale acestora, oferă noi posibilități de diagnostic. În același timp, noile tehnologii de imagistică și informatică prezintă, adesea, și un nou set de provocări clinice, economice, educaționale, de integrare și de implementare atât pentru medicii imagiști, cât și practicienii de diverse specialități care sunt abordați tot mai frecvent cu noi aplicații imagistice și informatice ce depășesc predecesorii lor în viteză, complexitate și sofisticare [6, 7]. De aceea, elaborarea unor protocoale imagistice pentru aplicarea acestora la nivel național devine esențială atât pentru îmbunătățirea calității serviciilor medicale, cât și pentru alinierea la standardele europene și internaționale în domeniu.

În aceste condiții, scopul prezentului studiu a fost de a evalua performanța modalităților imagistice disponibile în prezent în instituțiile medicale din Republica Moldova în depistarea patologiilor mamare și diagnosticul diferențial al acestora.

### Material și metode

Studiul a fost condus în cadrul Catedrei de radiologie și imagistică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și a inclus 150 de paciente cu patologii ale glandei mamare, la care a fost solicitată elucidarea diagnosticului.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- persoană adultă (vârsta  $\geq 18$  ani);
- prezența patologiei mamare cu solicitare pentru precizarea diagnosticului;
- semnarea acordului informat scris de înrolare în studiu.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- refuzul pacientei de a participa în studiu;
- necompletarea chestionarului remis.

La toate pacientele au fost efectuate mamografia digitală, examenul ultrasonografic al glandelor mamare asociat cu tehnica *MicroPure* pentru detectarea microcalcificărilor și elastografia. Un total de 35 de paciente a necesitat și efectuarea investigației prin rezonanță magnetică (IRM) pentru precizarea diagnosticului și determinarea conduitei terapeutice. Toți pacienții au semnat acordul informat de participare în studiu.

### Determinarea volumului eșantionului

Calcularea volumului eșantionului a fost efectuată prin una dintre formulele frecvent utilizate în acest scop, derivată din ecuația de eșantionare Cochran [8, 9]:

with over 900 new cases registered annually in a population of approximately 3.5 millions [5]. The tendency of a significant portion of local women to seek medical attention in relatively late stages of the disease denotes the importance of early diagnostic programs and employed imaging techniques [5].

Advances in imaging technologies during the recent years have significantly transformed the radiology practice through the emergence of new medical imaging techniques, including for diagnosing breast pathology. While mammography represents a traditional modality used in the evaluation and screening of breast pathologies, the availability of new methods of investigation such as elastography and magnetic resonance imaging, as well as a variety of newly developed imaging techniques offer new diagnostic possibilities. At the same time, new imaging and computer technologies often present an entirely new set of clinical, economic, educational, integration and implementation challenges for both radiologists and medical practitioners that are increasingly bombarded with new medical imaging and computer applications that surpass their predecessors in speed, complexity, and sophistication [6, 7]. Therefore, the development of new imaging protocols for application at the national level becomes essential for quality improvement of medical services as well as for harmonization with European and international standards.

In these conditions, the aim of the current study was to evaluate the performance of imaging modalities currently available in the medical institutions of the Republic of Moldova for detecting breast pathologies and their differential diagnosis.

### Material and methods

The study was conducted within the Chair of radiology and imaging of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy and included 150 patients with breast pathology who were referred for clarification of their diagnosis.

The study inclusion criteria were:

- adult patient (age  $\geq 18$  years);
- breast pathology referred for further evaluation;
- signing the written informed consent for participation in the study.

The study exclusion criteria were:

- the patient's refusal to participate in the study;
- failing to complete the study questionnaire.

All patients underwent digital mammography, breast ultrasound examination associated with *MicroPure* technique for detection of microcalcifications and elastography. A total of 35 patients also required magnetic resonance imaging (MRI) for clarifying the diagnosis and guiding the treatment strategy. All patients signed the written informed consent to participate in the study.

### Sample size calculation

The sample size was calculated by one of the commonly used formulas designed for this purpose that is derived from Cochran's sample size equation [8, 9]:

Variabilele utilizate reprezintă:

- $n$  – volumul eșantionului reprezentativ de cercetare;
- $N$  – volumul colectivității generale sau numărul de cazuri înregistrate anual (212 cazuri înregistrate în 2016);
- $t$  – factorul de probabilitate sau criteriul Student, ce determină precizia rezultatelor și reflectă gradul de corespundere a rezultatelor reale cu cele obținute ( $= 1,96$  pentru o precizie de 95%);
- $\Delta x$  – eroarea limită admisă, egală cu 0,05 (5%);
- $p$  și  $q$  – probabilitatea și contra-probabilitatea de apariție sau nu a fenomenului cercetat.

Luând în considerație faptul că volumul eșantionului este maxim când produsul „ $p \times q$ ” este mai mare, că  $0 \leq p \leq 1$  și  $q = 1 - p$ , produsul „ $p \times q$ ” este maxim atunci când  $p = q = 0,5$ .

Astfel, pentru ca studiul să fie reprezentativ, este necesar de investigat nu mai puțin de 136 de pacienți. După ajustarea la o rată de non răspuns egală cu 10%, obținem:  $n = 136 + 13,6 = 149,9$  de cazuri. În acest mod, studiul final a inclus un total de 150 de pacienți.

#### Caracteristica generală a lotului de studiu

Din totalul de 150 de pacienți incluse în studiu, 74 (49,3%) aveau vârsta între 40-49 ani, 54 (36,0%) aveau vârsta între 50-59 ani, 19 (12,7%) aveau vârsta între 60-69 ani și 3 (2,0%) aveau vârsta între 70-79 ani. Datele denotă că aproape 50% din totalul patologiilor mamare au fost înregistrate la femeile cu vârsta între 40-49 ani, după care, incidența acestora a scăzut, treptat, odată cu înaintarea în vârstă. Cele mai frecvente acuze au fost legate de prezența unor noduli sau formațiuni de volum în una sau ambele glande mamare (75,3% de cazuri), urmate de retracția mameleonului (12,7% de cazuri), edem și hiperemie (8,0% de cazuri) sau ulcerarea mameleonului (2,7% de cazuri) (Tabelul 1). Datele anamnestice și antecedentele fiziologice au relevat o anamneză personală sau heredocolaterală agravată în 47,3% de cazuri, dereglări ale ciclului menstrual – în 32,7% cazuri, precum și diverse traume în regiunea glandelor mamare în antecedente – în 28,7% cazuri (Tabelul 1).

#### Investigații imagistice

Mamografia a fost efectuată utilizând aparatul digitală ce oferă imagini de o calitate superioară și o vizualizare mai detaliată, în special, în cazul sânilor denși. În cazul perioadei fertile, investigația s-a realizat în prima jumătate a ciclului menstrual, perioada când sunt minime senzațiile de durere în sâni, edemul sau hipersensibilitatea, pentru a nu influența rezultatele cercetării. Examenul ultrasonografic a fost efectuat utilizând un sistem de ultrasunete clasa *Expert* (*Toshiba Aplio XG*) ce încorporează tehnologii de ultimă oră, inclusiv, opțiuni de efectuare a elastografiei pentru determinarea proprietăților elastice ale țesutului glandular și aplicarea tehnicii *MicroPure* pentru optimizarea tabloului imagistic, cu o vizualizare mai detaliată a microcalcinatele. Investigația prin rezonanță magnetică a fost efectuată la un aparat de 1,5 Tesla, utilizând protocoale special elaborate pentru investigarea glandelor mamare, cu ajustarea secvențelor în funcție de patologia pre-

The variables contained in the formula represent:

- $n$  – representative sample size;
- $N$  – population size or the number of cases registered annually (212 cases registered in 2016);
- $t$  – critical probability value, which determines the accuracy of the results and reflects the degree of correspondence between the actual and the obtained results ( $= 1.96$  for a 95% accuracy);
- $\Delta x$  – the estimate of absolute error (uncertainty) = 0.05 (5%).
- $p$  and  $q$  – the odds of the studied parameter being present or absent.

Given that  $0 \leq p \leq 1$  and  $q = 1 - p$ , and the fact that the product „ $p \times q$ ” has a maximum value when  $p = q = 0.5$ , we have chosen the values  $p = q = 0.5$ , thus ensuring the maximum sample size criteria are met ( $p = 0.5$ ;  $q = 0.5$ ).

Hence, for a representative study it is necessary to investigate at least 136 patients. After adjusting for a potential dropout rate of 10%, we obtained:  $n = 136 + 13.6 = 149.9$  cases. Thus, the final study included a total of 150 patients.

#### Overall characteristics of the study group

Of the 150 patients included in the study, 74 (49.3%) were aged 40-49 years, 54 (36.0%) were aged 50-59 years, 19 (12.7%) were aged 60-69 years and 3 (2.0%) were aged 70-79 years. The data denote that almost 50% of the recorded breast pathologies were encountered in women aged 40-49 years, after which the incidence gradually declined with age. The reported complaints were most commonly related to the presence of nodules or lumps in one or both breasts (75.3% cases), followed by nipple retraction (12.7% cases), edema or hyperemia (8.0% cases) and nipple ulceration (2.7% cases) (Table 1). Clinical history and risk assessment evaluation revealed a positive family history for breast cancer in 47.3% cases, menstrual disorders in 32.7% cases, as well as prior breast traumas in 28.7% cases (Table 1).

#### Imaging investigations

Mammography was performed using a digital imaging system that offered superior image quality and a more detailed visualization, especially for dense breasts. For women of reproductive age, the investigation was performed during the first half of the menstrual cycle to minimize the potential influence of any symptoms like breast pain, edema or hypersensitivity on the research results. The ultrasonographic exam was performed using an *Expert* class ultrasound system (*Toshiba Aplio XG*) incorporating state-of-the-art technologies such as elastography for objective assessment of the elastic properties of breast tissue and *MicroPure* technique for image quality optimization and a better visualization of microcalcifications. The magnetic resonance imaging was performed on a 1.5 Tesla MR scanner using special protocols for breast imaging with MR sequence adjustments according to the suspected pathology [5, 10]. All magnetic resonance investigations included intravenous contrast enhancement, digital subtraction imaging and kinetic curve analysis for suspected breast lesions.

zentă [5, 10]. Toate investigațiile prin rezonanță magnetică au inclus administrarea intravenoasă a substanței de contrast, obținerea imaginilor în dinamică cu substrație digitală și analiza curbei cinetice a leziunilor suspecte. Diagnosticul final a fost stabilit prin evaluarea complexă a datelor clinice, imagistice, rezultatelor de laborator și examenului histopatologic, în cazul efectuării acestuia. Numărul total al patologiilor detectate este redat în Tabelul 2. Corelarea acestor date cu rezultatele investigațiilor imagistice a permis, de asemenea, calcularea sensibilității și specificității tehnicilor imagistice utilizate.

## Rezultate

### Examenul mamografic

Tipurile de glande mamare înregistrate în urma efectuării mamografiei la lotul de paciente incluse în studiu conform clasificării Colegiului American de Radiologie au fost următoarele:

- Tip I (predominat adipos; țesut glandular mai puțin de 25%) – înregistrat la 20 (13,3%) de paciente;
- Tip II (glandular dispersat; țesut glandular între 25-50%) – înregistrat la 27 (18,0%) de paciente;
- Tip III (heterogen dens sau glandular heterogen; țesut glandular între 51-75%) – înregistrat la 49 (32,7%) de paciente;
- Tip IV (intens dens sau glandular omogen; țesut glandular peste 75%) – înregistrat la 54 (36,0%) de paciente.

Astfel, la aproximativ 1/3 dintre paciente, a fost depistat țesut predominant adipos sau glandular dispersat, de tip I sau II, iar la aproximativ 2/3 dintre paciente – țesut dens de tip III sau IV. Aceste date pot fi datorate și faptului că peste 2/3 dintre paciente se aflau în perioada menopauzei sau premenopauzei (Tabelul 1).

Referitor la modificările patologice, cel mai frecvent au fost înregistrate densități crescute ale sânului de diversă etiologie (70,0% din cazuri), urmate de micro- sau macrocalcificări, opacități nodulare sau sectoare pseudonodulare, precum și distorsiune arhitecturală (Tabelul 3). În circa 45% din cazuri au fost înregistrate 3 sau 4 elemente patologice, prezența concomitentă a acestora facilitând, de obicei, diagnosticul. În 2,7% cazuri, însă, mamografia nu a relevat niciun element patologic, precizarea diagnosticului necesitând investigarea prin alte metode imagistice (Tabelul 3). Per total, în cadrul acestui studiu, examenul mamografic a demonstrat o sensibilitate de 77,3% și o specificitate de 83,8% în diagnosticul proceselor neoplazice maligne ale glandei mamare.

### Examenul ultrasonografic

O prezentare generală a patologiilor mamare detectate și caracteristicilor ultrasonografice ale acestora este redată în Tabelul 4. Este notabil faptul că diverse formațiuni sau modificări structurale hipoecogene au fost depistate la circa 90% din paciente, în timp ce formațiuni hiperecogene sau izoecogene au fost prezente în doar 5,4% și respectiv 1,4% cazuri. Examenul ultrasonografic a permis și evaluarea structurii formațiunilor mamare ca fiind solidă, lichidiană sau mixtă. Astfel, formațiuni mamare solide au fost depistate la 60,7%

The final diagnosis was established by combined evaluation of clinical and laboratory data, imaging findings as well as histopathology results when biopsy was performed. A summary of the diagnosed breast pathologies according to their final diagnosis is shown in Table 2. Correlation of these data with the results of the imaging investigations allowed estimating the sensitivity and specificity of the employed imaging techniques.

## Results

### Mammography

Mammography revealed the following parenchymal patterns in breast density according to the American College of Radiology (ACR) classification:

- Type I (predominance of fat tissue; glandular tissue less than 25%) – registered in 20 (13.3%) patients;
- Type II (glandular dispersion; glandular tissue between 25-50%) – registered in 27 (18.0%) patients;
- Type III (heterogeneously dense or heterogeneously glandular; glandular tissue between 51-75%) – registered in 49 (32.7%) patients;
- Type IV (extremely dense or homogeneously glandular; glandular tissue over 75%) – registered in 54 (36.0%) patients.

Thus, approximately 1/3 of patients demonstrated predominantly fatty or dispersed glandular tissue (breast types I or II), while about 2/3 of patients demonstrated heterogeneously dense or extremely dense glandular tissue (breast types III or IV). The recorded data may be also related to the fact that over 2/3 of women were in menopause or perimenopause (Table 1).

Regarding pathological changes, commonly recorded mammographic abnormalities included breast densities of various etiologies (70.0% cases), followed by micro- or macrocalcifications, nodular opacities or pseudonodular regions, as well as architectural distortion (Table 3). Concomitant presence of 3 or 4 pathological elements was recorded in about 45% cases, usually facilitating the diagnostic process. In 2.7% cases, however, mammography did not reveal any relevant changes, the breast abnormalities being detected by other imaging modalities (Table 3). Overall, mammography showed a sensitivity of 77.3% and a specificity of 83.8% in the diagnosis of malignant breast lesions.

### Breast ultrasound exam

An overview of detected breast pathologies and their ultrasonographic characteristics are shown in Table 4. It is noteworthy that different hypoechoic lesions or breast changes have been detected in about 90% of patients, while hyperchoic or isoechoic lesions were recorded in only 5.4% and 1.4% of cases respectively. Additionally, the ultrasound examination allowed the assessment of lesion structure as being solid, liquid or mixed. Thus, breast lesions with solid structures were found in 60.7% of patients, with fluid content – in 34% of patients, and containing mixed structures – in 12.7% of patients (Table 4). A number of other characteristics such





**Tabelul 1.** Acuze și date anamnestice înregistrate la lotul de paciente incluse în studiu.**Table 1.** Medical complaints and clinical history data registered in the study patients.

Acuze Medical complaints	n (%)	Date anamnestice Clinical history	n (%)
formațiuni de volum breast lump	113 (75,3%)	anamneză agravată / family history of cancer	71 (47,3%)
▪ difuză / diffuse	43 (28,7%)	faza reproductivă / reproductive age	33 (22,0%)
▪ localizată / localized	31 (20,7%)	menopauză de 0-5 ani / menopause for 0-5 years	27 (18,0%)
▪ dură, relativ imobilă / firm, relatively fixed	32 (21,3%)	menopauză de 5-10 ani / menopause for 5-10 years	19 (12,7%)
▪ moale, mobilă / soft, movable	7 (4,7%)	menopauză de peste 10 ani / menopause for over 10 years	71 (47,3%)
sindrom algic/ breast pain	48 (32,0%)	vârsta menarhei / age of menarche	
modificări ale mamelonului/ nipple changes	23 (15,3%)	▪ până la 14 ani / before 14 years of age	64 (42,7%)
▪ retracția mamelonului/ nipple retraction	19 (12,7%)	▪ 15-16 ani / at 15-16 years of age	71 (47,3%)
▪ ulcerarea mamelonului / nipple ulceration	4 (2,7%)	▪ după 16 ani / after 16 years of age	15 (10,0%)
modificări tegumentare/ breast skin changes	21 (14,0%)	ciclu menstrual dereglat / irregular menstrual cycle	49 (32,7%)
edem și/sau hiperemie/ edema and/or hyperemia	12 (8,0%)	traume în regiunea mamară / breast traumas	43 (28,7%)

**Tabelul 2.** Patologiile înregistrate la lotul de studiu conform diagnosticului final.**Table 2.** Breast pathologies recorded in the study group according to the final diagnosis.

Diagnostic final Final diagnosis	Pacienți Patients	Diagnostic final Final diagnosis	Pacienți Patients
Fibroadenomatoză (FAM) Fibroadenomatosis (FAM)		Fibroadenom Fibroadenoma	17 (11,3%)
▪ chistică cystic	111 (74,0%)	Chistadenopapilom Cystadenopapilloma	9 (6,0%)
▪ localizată localized	43 (28,7%)	Lipogranulom Lipogranuloma	7 (4,7%)
▪ difuză diffuse	31 (20,7%)	Tumori maligne Malignant tumors	32 (21,3%)
▪ mixtă mixed	69 (46,0%)	Ductectazii Duct ectasia	19 (12,7%)

iar 7 (20%) – cu tumori benigne. La 4 (11,4%) paciente au fost, de asemenea, documentate metastaze ganglionare. Datele obținute prin aplicarea a diverse secvențe cu posibilitatea supresiei anumitor țesuturi, substrația digitală și analiza curbelor cinetice ale leziunilor suspecte după administrarea substanței de contrast a permis o evaluare complexă și o descriere detaliată a patologiilor mamare prezente, fapt ce a avut un aport substanțial și pentru stabilirea conduitei terapeutice.

## Discuții

O scădere treptată a mortalității cauzată de cancerul mamar în țările dezvoltate, înregistrată în ultimele decenii, este atribuită, în mare parte, diagnosticului precoce și programelor de screening prin mamografie [11]. Mamografia are, însă, și unele limitări bine cunoscute, iar progresul tehnologic înre-

ditions. In 4 (11.4%) patients, regional nodal metastases were also documented. The information obtained by applying various MRI sequences with the possibility of tissue suppression, digital subtraction following intravenous contrast administration and kinetic curves analysis of suspicious breast lesions allowed a comprehensive assessment and a detailed description of the visualized breast pathologies, playing also a key role in disease staging and guiding the treatment strategy.

## Discussion

A gradual decline in mortality from breast cancer in developed countries over the last decades is largely attributable to early diagnosis and mammography screening programs [11]. Mammography, however, has well-recognized limitations, and recent technological progress has led to the rapid emergence

gistrat în ultimul timp a dus la apariția rapidă de noi metode imagistice și diverse tehnici ale acestora. Prin urmare, recomandările pentru evaluarea imagistică a patologiilor mamare au devenit din ce în ce mai complexe. De exemplu, recomandările actualizate ale Colegiului American de Radiologie, publicate în anul 2017, includ ghiduri separate pentru imagistica pacientelor cu mase palpabile ale sânului [12], cu dureri în regiunea sânului [13], sau cu secreții mamelonare [14]. Deși majoritatea formațiunilor mamare sunt benigne, o nouă masă palpabilă în regiunea sânului necesită a fi evaluată imagistic pentru excluderea unui proces neoplazic. Opțiunile recomandate în aceste cazuri includ mamografia și/sau ultrasonografia glandelor mamare în funcție de vârsta pacientului și gradul de suspiciune a caracteristicilor formațiunii [12]. Durerea de sân (sau sensibilitatea) este un simptom relativ comun, întâlnit până la 80% dintre femei la un moment dat. Cu toate acestea, durerea de sân rămâne o cauză relativ frecventă pentru solicitarea investigațiilor imagistice. Recomandările, în acest caz, depind de natura și focalitatea durerii, precum și de vârsta pacientului. Evaluarea imagistică nu este indicată, de obicei, dacă durerea este ciclică sau non-focală. În cazul durerilor focale, non-ciclice, ultrasonografia reprezintă investigația de primă intenție pentru evaluarea femeilor cu vârsta sub 30 de ani. Pentru femeile cu vârsta  $\geq 30$  de ani, însă, mamografia, tomosinteza mamară și ultrasonografia pot fi utilizate în egală măsură, în funcție de gradul de suspiciune a genezei simptomelor clinice și patologiilor asociate [13]. Evaluarea imagistică a pacientelor cu secreții mamelonare depinde de natura secrețiilor. Investigațiile imagistice, de obicei, nu sunt indicate în cazul secrețiilor fiziologice. În cazul secrețiilor mamelonare patologice, la femeile cu vârsta  $\geq 40$  de ani, mamografia reprezintă investigația de primă intenție, iar ultrasonografia poate servi ca o investigație complementară [14]. Pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 30 și 39 de ani și secreții mamelonare patologice, mamografia sau ultrasonografia pot fi utilizate ca investigație inițială în funcție de preferințele sau protocoalele instituționale, iar pentru femeile cu vârsta  $< 30$  de ani, ultrasonografia este recomandată ca investigație de primă intenție [14]. Notabil este faptul că protocoalele imagistice recomandate în diverse țări pot varia în funcție de o serie de factori, precum sistemul național de ocrotire a sănătății, tipul asigurărilor medicale, prevalența patologiilor investigate, precum și

of new imaging modalities and a variety of new imaging techniques. Therefore, the recommendations for imaging assessment of breast pathologies have become increasingly complex. For example, the updated guidelines of the American College of Radiology published in 2017 include separate guidelines and appropriateness criteria for imaging patients with palpable breast masses [12], patients with breast pain [13], and patients with nipple discharge [14]. Although most breast lesions are benign, a new palpable mass in the breast region requires imaging evaluation to exclude a neoplastic process. The recommended options in such cases include mammography and/or breast ultrasound examination depending on the age of the patient and the clinical suspicion of the underlying origin of the breast lesion [12]. Breast pain (or tenderness) is a relatively common symptom, encountered in up to 80% of women at some point in their lives. It also represents a common cause of referral for diagnostic breast imaging investigations. Appropriate workup depends on the nature and focality of the pain, as well as on the patient's age. Imaging evaluation is usually not indicated if the pain is cyclic or nonfocal [13]. For focal, noncyclic pain, ultrasound can be the initial examination used to evaluate women under 30 years of age. For women  $\geq 30$  years old, however, diagnostic mammography, breast tomosynthesis, and ultrasound may all serve as appropriate initial investigations depending on the clinical suspicion of the underlying origin of the breast pain and associated pathologies [13]. The imaging evaluation of patients with nipple discharge depends on the nature of the discharge. Imaging investigations are usually not indicated for women with physiologic nipple discharge. For evaluation of pathologic nipple discharge in women  $\geq 40$  years of age, mammography should be the initial examination, while breast ultrasonography can serve as a complementary investigation [14]. For women age 30 to 39, both mammogram or breast ultrasonography may be used as an initial examination depending on the institutional preference and imaging protocols, while for women under 30 years of age – breast ultrasonography should be the first line investigation [14]. It is also noteworthy that the guideline recommendations and imaging protocols in different countries may vary depending on a number of factors such as the national health care system, the type of medical insurance, the prevalence of the investigated pathologies, and the available

**Tabelul 3.** Date imagistice obținute la mamografie.

**Table 3.** Imaging data obtained by mammography.

Modificări detectate (elemente patologice) <i>Detected changes (pathological elements)</i>	Număr pacienți <i>Number of patients</i>	Combinajii ale elementelor patologice detectate <i>Combinations of detected pathological elements</i>	Număr pacienți <i>Number of patients</i>
Densitate crescută a sânului <i>Increased breast density</i>	105 (70,0%)	4 elemente prezente <i>4 elements present</i>	8 (5,3%)
Micro- sau macrocalcificări <i>Micro- or macrocalcifications</i>	72 (48,0%)	3 elemente prezente <i>3 elements present</i>	60 (40,0%)
Opacitate nodulară <i>Nodular opacity</i>	66 (44,0%)	2 elemente prezente <i>2 elements present</i>	53 (35,3%)
Sector pseudonodular <i>Pseudonodular sector</i>	65 (43,3%)	1 element prezent <i>1 element present</i>	25 (16,7%)
Distorsiune arhitecturală <i>Architectural distortion</i>	34 (22,7%)	0 elemente prezente <i>0 elements present</i>	4 (2,7%)

**Tabelul 4.** Date imagistice obținute la ultrasonografie.**Table 4.** Imaging data obtained by breast ultrasound.

Modificări detectate <i>Detected changes</i>	Pacienți <i>Patients</i>	Modificări detectate <i>Detected changes</i>	Pacienți <i>Patients</i>
Formațiune hipocogenă <i>Hypochoic lesions</i>	136 (90,7%)	Formațiune solidă <i>Solid lesions</i>	91 (60,7%)
Formațiune transonică <i>Transonic lesions</i>	63 (42,0%)	Formațiune lichidiană <i>Fluid-filled lesions</i>	51 (34,0%)
Formațiune hiperecogenă <i>Hyperechoic lesions</i>	8 (5,4%)	Formațiune mixtă <i>Mixed lesions</i>	19 (12,7%)
Formațiune izoecogenă <i>Isoechoic lesions</i>	2 (1,4%)		

echipamentul disponibil. Elaborarea unor protocoale imagistice pentru implementarea lor la nivel național necesită, însă, efectuarea prealabilă a unor studii reprezentative în acest domeniu.

În cadrul studiului respectiv, mamografia digitală a furnizat informații importante referitor la tipul de glande mamare conform clasificării Colegiului American de Radiologie și diverse modificări patologice, precum densități crescute, micro- sau macrocalcificări, distorsiune arhitecturală, opacități nodulare și sectoare pseudonodulare etc. Mai mult decât atât, prezența concomitentă a câtorva elemente patologice a facilitat diagnosticul, examenul mamografic demonstrând o sensibilitate de 77,3% și o specificitate de 83,8% în depistarea proceselor neoplazice maligne. Datele sunt în concordanță cu rezultatele altor studii obținute pe plan internațional. De exemplu, un studiu recent, efectuat de Khanduri S. *et al.* (2017) pe un lot de 212 paciente cu formațiuni palpabile ale sânilor, raportează o sensibilitate a mamografiei de 78,1% și o specificitate de 83,3% în diagnosticul proceselor maligne [15]. Combinația mamografiei cu examenul ultrasonografic, însă, a relevat o sensibilitate de 97,4% [15]. Datorită acestui fapt, autorii sugerează utilizarea combinată a mamografiei și ultrasonografiei în regiunile cu acces limitat la metodele de investigație de înaltă performanță, precum localitățile rurale [15]. Un alt studiu efectuat recent de Brown A. *et al.* (2017) pe un lot de 861 de pacienți cu formațiuni mamare, care a fost publicat în revista *American Journal of Roentgenology (AJR)*, confirmă utilitatea efectuării mamografiei pentru evaluarea formațiunilor mamare [16].

Este cunoscut faptul că detectabilitatea mamografică a cancerului mamar depinde de o serie de factori precum dimensiunea și localizarea tumorii, tipul histopatologic, tipul de creștere, invazia țesutului mamar adiacent leziunii, precum și tipul parenchimului mamar. Astfel, cancerul este mai greu de depistat la mamografie într-un sân dens, opac, în special, dacă nu există alte semne indirecte precum microcalcificări sau distorsiune arhitecturală, care să atragă atenția asupra unui proces malign. De aceea, sensibilitatea globală a mamografiei este mai mare în sânul adipos și redusă în sânul de tip dens, glandular. Unii autori indică chiar la o sensibilitate a mamografiei de 98% în sânii de tip adipos și de doar de 50% în sânii foarte denși [17, 18]. Adicional, densitatea crescută a sânului reprezintă un factor de risc independent, incidența cancerului mamar fiind de 4-6 ori mai mare la femeile cu sânii de tip dens. În acest

imaging equipment. Therefore, the development of any guideline recommendations and imaging protocols for implementation at the national level requires representative studies in this field.

In this study, digital mammography provided important information about the parenchymal patterns of breast density according to the American College of Radiology classification as well as about a variety of pathological changes such as breast hyperdensities, micro- or macrocalcifications, architectural distortion, nodular opacities, pseudonodular sectors etc. The concomitant detection of several pathological elements facilitated the diagnosis, the mammographic examination demonstrating a sensitivity of 77.3% and a specificity of 83.8% for diagnosing breast malignancies. The data are in agreement with the results of other international studies. For example, a recent study by Khanduri S. *et al.* (2017) on a cohort of 212 patients with palpable breast masses reported that mammography had a sensitivity of 78.1% and a specificity of 83.3% for diagnosing breast malignancies [15]. The combination of mammography with the ultrasound examination, however, revealed a sensitivity of 97.4% [15]. Because of this, the authors suggest that the combined use of mammography and breast ultrasonography should be considered in rural settings and in regions with limited access to high-performance imaging modalities [15]. Another recent study conducted by Brown A. *et al.* (2017) on a group of 861 patients with breast lumps that was published in the *American Journal of Roentgenology (AJR)* confirms the utility of mammography for the assessment of breast lesions [16].

It is well-known that breast cancer detection on mammography depends on a number of factors such as tumor size and location, histopathological type, growth character, adjacent breast tissue invasion, and type of breast parenchyma. Thus, breast cancer is more difficult to detect on mammographic examinations in women with dense, opaque breasts, especially when there are no other indirect signs of malignancy such as microcalcifications or architectural distortions. Therefore, the overall sensitivity of mammography is higher in breasts with adipose tissue and lower in breasts in the dense, fibroglandular tissue. Some authors even report mammography sensitivities as high as 98% in adipose fat-replaced breasts and as low as 50% in very dense fibroglandular breasts [17, 18]. Additionally, increased breast density is an independent risk factor



studiu, peste 2/3 din totalul pacientelor au demonstrat sâni de tip III sau IV (heterogen dens sau intens dens), fapt ce, probabil, a afectat într-o oarecare măsură și sensibilitatea mamografiei.

Remarcabil este faptul că toate pacientele incluse în studiu au avut vârsta de peste 40 de ani, utilizarea mamografiei ca metodă de primă intenție fiind, în acest caz, în concordanță și cu recomandările recente ale Colegiului American de Radiologie [12-14]. Mamografia este, de asemenea, recomandată ca metodă de screening femeilor începând cu vârsta de 40 de ani de către Societatea Americană împotriva Cancerului (*American Cancer Society*), Colegiul American de Radiologie (*American College of Radiology*) și Colegiul American al Chirurșilor (*American College of Surgeons*) [19].

Examenul ultrasonografic este o altă modalitate frecvent utilizată pentru diagnosticul cancerului de sân. Modalitatea poate furniza informații valoroase despre dimensiunea, forma, structura și ecogenitatea formațiunilor în diverse planuri, precum și despre prezența microcalcificărilor, haloului, zonelor transonice și a vascularizației, demonstrând o rezoluție înaltă atât în sâni adipoși, cât și în cei denși. O tehnică mai recentă, complementară ultrasonografiei, este elastografia, ce permite evaluarea neinvazivă a consistenței sau elasticității țesuturilor. Diverse tehnici de elastografie cu ultrasunete au fost elaborate, precum *strain elastography* (SE), *acoustic radiation force impulse* (ARFI) *imaging*, *transient elastography* (TE), *point shear wave elastography* (pSWE), *shear wave elastography* (SWE) etc [20, 21]. În general, aceste modalități pot fi divizate în tehnici de elastografie „strain”, care utilizează stimuli de compresie directă asupra țesuturilor pentru estimarea elasticității acestora și tehnici de elastografie „shear wave” [precum *shear wave elastography* (SWE) sau *supersonic shear-wave imaging* (SSWI)], care utilizează impulsuri în spectrul ultra- sau supersonic pentru estimarea elasticității tisulare, fiind mai puțin dependente de operator [21].

Sistemul de ultrasunete de clasa *Expert* (*Toshiba Aplio XG*), utilizat în acest studiu, a permis aplicarea a diverse module de lucru, inclusiv, a modulului SWE (*shear wave elastography*). La lotul de paciente incluse în studiu, examenul ultrasonografic a furnizat informații adiționale referitor la ecostructura și conturul leziunilor, atenuarea sau accentuarea posterioară a ecoului, precum și consistența formațiunilor mamare (solidă, lichidiană sau mixtă). După cum a fost menționat anterior, în 4 (2,7%) cazuri, mamografia nu a relevat niciun element patologic (Tabelul 3), precizarea diagnosticului necesitând investigarea prin ultrasonografie. Utilizarea tehnicii *MicroPure* a contribuit la optimizarea tabloului imagistic și la o vizualizare mai detaliată a microcalcinatelelor, demonstrând o sensibilitate și o specificitate de peste 95%. Asocierea elastografiei a permis gruparea leziunilor în 5 categorii, conform sistemului de clasificare lezională de tip UENO-ITOH [22], facilitând diagnosticul diferențial dintre tumorile benigne și cele maligne. De notat este, însă, faptul că elastografia a avut un aport substanțial în diagnosticul diferențial al leziunilor de tip BI-RADS 3 și BI-RADS 4 (conform clasificării *Breast Imaging-Reporting and Data System*, BI-RADS) [23], fără a modifica clasificarea leziunilor de tip BI-RADS 1, BI-RADS 2 și BI-RADS 5.

for malignancy, the incidence of breast cancer being 4-6 times higher in women with extremely dense breast tissue. In this study, over 2/3 of patients demonstrated breast tissue types III or IV (heterogeneously dense or extremely dense), which might have lowered the sensitivity of mammography reported in our results.

It is also noteworthy that all patients included in our study were over 40 years of age, the use of mammography as a first line imaging modality in this situation being consistent with the recent recommendations of the American College of Radiology [12-14]. Mammography is also recommended as a method of screening women for breast cancer from the age of 40 by the American Cancer Society, the American College of Radiology and the American College of Surgeons [19].

Breast ultrasound examination is another commonly used method for diagnosing breast cancer. The modality can provide valuable information about the size, shape, structure and echotexture of breast lesions in different planes, as well as about the presence of microcalcifications, transonic areas, lesion halo and vascularization, demonstrating a high resolution in both adipose fat-replaced and dense fibroglandular breasts. A more recent technique complementary to ultrasonography is elastography, which allows non-invasive evaluation of tissue elasticity. Various ultrasound elastography techniques have been developed, such as *strain elastography* (SE), *acoustic radiation force impulse* (ARFI) *imaging*, *transient elastography* (TE), *point shear wave elastography* (pSWE), *shear wave elastography* (SWE) etc [20, 21]. Generally, these modalities can be divided into strain imaging methods that use internal or external compression stimuli, and shear wave imaging methods (such as *shear wave elastography* (SWE) or *supersonic shear-wave imaging* (SSWI)) that use traveling shear wave stimuli in the ultra- or supersonic spectrum to estimate tissue elasticity, being less operator-dependent [21].

The *Expert* class ultrasound system (*Toshiba Aplio XG*) used in this study allowed the application of various work modules, including the SWE (*shear wave elastography*) module. In the cohort of patients included in the study, the ultrasonographic examination provided additional information related to the echotexture and contours of the breast lesions, posterior attenuation of the acoustic transmission (“shadowing”), posterior acoustic enhancement, as well as related to the lesion content as being solid, liquid or mixed. As already mentioned previously, in 4 (2.7%) cases mammography did not reveal any pathological changes (Table 3), the abnormalities being subsequently detected on ultrasound investigation. The use of *MicroPure* technique has also contributed to the optimization of the imaging quality and a more detailed visualization of microcalcifications, demonstrating a sensitivity and a specificity of over 95%. The association of elastography allowed grouping the breast lesions into 5 categories according to the UENO-ITOH lesion classification system [22], facilitating differential diagnosis between benign and malignant tumors. It should be noted, however, that elastography had a relevant contribution to the differential diagnosis of BI-RADS 3 and BI-RADS 4 lesions (according to the Breast Imaging Reporting and Data

Rezultatele obținute prin examenul ultrasonografic, practic, sunt în concordanță cu protocoalele și recomandările utilizate actualmente de majoritatea instituțiilor pe plan internațional, inclusiv, cu recomandările Colegiului American de Radiologie (*American College of Radiology*), Societății Americane împotriva Cancerului (*American Cancer Society*) și Colegiului American al Chirurgilor (*American College of Surgeons*), unde mamografia reprezintă investigația de primă intenție la femeile cu vârsta de  $\geq 40$  de ani, iar ultrasonografia asociată cu diverse tehnici, precum elastografia sau tehnica *MicroPure* pot servi ca investigații complementare, în funcție de patologia prezentă la mamografie și detaliile ce necesită a fi elucidate [12-14, 19]. Conform aceluiași recomandări, ultrasonografia este examinarea de primă intenție a sânului la pacientele tinere sau de vârsta pediatrică.

Investigația prin rezonanță magnetică (IRM) este o metodă imagistică modernă, de înaltă performanță, care poate fi folosită în investigarea sânului ca o metodă de diagnosticare complementară procedurilor uzuale principale cum ar fi mamografia și ultrasonografia. IRM oferă informații suplimentare în diverse situații pentru elucidarea diagnosticului sau strategiei terapeutice. Un studiu recent, efectuat de Kaiser C. *et al.* (2017), relevă că efectuarea preoperatorie a examenului IRM a demonstrat noi focare neoplazice canceroase în sânul afectat la 20,2% dintre paciente și în sânul contralateral – la 2,5% dintre paciente [24]. Un alt studiu prospectiv, randomizat, multicentric, efectuat în Suedia, care a inclus 440 de pacienți cu cancer mamar, publicat de Gonzalez V. *et al.* (2014), relevă că efectuarea examenului IRM preoperator a generat informații suplimentare în 38% de cazuri, modificând strategia terapeutică în 18% cazuri, inclusiv, înlocuirea rezecțiilor parțiale și procedurilor reconstructive planificate cu mastectomia în 15% cazuri [25]. Grupul supus examenului IRM preoperator a fost, de asemenea, asociat cu mai puține re-intervenții chirurgicale (5% dintre pacienți necesitând reintervenții), comparativ cu grupul de control, la care intervenția chirurgicală a fost efectuată fără examen IRM preoperator (15% dintre pacienți necesitând reintervenții) [25]. IRM este o investigație informativă pentru diagnosticul diferențial al microcalcificărilor mamografice benigne de cele maligne, în cazul când etiologia acestora rămâne neelucidată, reducând necesitatea biopsiilor inutile [26].

În studiul nostru, IRM a fost efectuată în 35 de cazuri, investigația fiind necesară pentru precizarea diagnosticului și stadiului tumoral sau stabilirea conduitei terapeutice. Datele obținute prin aplicarea a diverse secvențe și analiza curbilor cinetice ale leziunilor suspecte după administrarea substanței de contrast au permis o evaluare complexă, contribuind substanțial atât la elucidarea diagnosticului și determinarea stadiului tumoral, cât și la stabilirea conduitei terapeutice. Studii recente indică, însă, la apariția continuă de noi modalități și tehnici de diagnostic, printre acestea enumerându-se și elastografia prin rezonanță magnetică [27-29]. Protocoale IRM, destinate screening-ului cancerului mamar, utilizând secvențe cu un timp de achiziție  $< 10$  min au fost, de asemenea, elaborate [30], implementarea acestora necesită, însă, noi studii în domeniu. O revizuire periodică a tehnicilor

System (BI-RADS) classification) [23], without affecting the classification of BI-RADS 1, BI-RADS 2 and BI-RADS 5 lesions.

The results obtained by ultrasound examination are in agreement with the guideline recommendations and imaging protocols currently used by leading international institutions, including with the appropriateness criteria and guideline recommendations of the American College of Radiology, the American Cancer Society and the American College of Surgeons, where mammography is the first line investigation for women aged 40 and over, while breast ultrasound associated with various techniques such as elastography or *MicroPure* technique can serve as complementary investigations depending on the pathology detected on mammography and the details needed to be elucidated [12-14, 19]. According to the same guidelines, breast ultrasound should be considered as the first line investigation in younger or pediatric patients.

Magnetic resonance imaging (MRI) is a modern, high-performance imaging modality that can be used for breast investigation as a diagnostic method complementary to other imaging modalities such as mammography and ultrasound. MRI can provide additional information in a variety of clinical situations to elucidate the diagnosis and to guide the treatment strategy. Thus, a recent study conducted by Kaiser C. *et al.* (2017) revealed that the preoperative MRI investigation demonstrated additional neoplastic malignant foci in the affected breast in 20.2% of patients and in the contralateral breast in 2.5% of patients [24]. Another prospective, randomized, multicenter study including 440 breast cancer patients that was conducted in Sweden by Gonzalez V. *et al.* (2014) revealed that preoperative MRI provided additional information in 38% cases, altering the therapeutic strategy in 18% cases with a change from intended breast conservation surgery to mastectomy in 15% patients [25]. The study group undergoing preoperative MRI was also associated with fewer surgical re-interventions (5% of patients requiring re-intervention) compared to the control group without a preoperative MRI (15% of patients requiring re-intervention) [25]. Breast MRI is also an informative diagnostic tool that can be used to accurately distinguish benign from malignant mammographic microcalcifications and may thus be helpful to reduce unnecessary breast biopsies [26].

In our study, breast MRI was performed in 35 patients, the investigation being usually requested for diagnostic clarifications and tumor staging as well as for guiding the therapeutic strategy. The information obtained after applying various magnetic resonance sequences and kinetic curve analysis of suspicious breast lesions following intravenous contrast administration allowed a complex evaluation, bringing a substantial contribution towards differential diagnosis, initial tumor staging and chosen therapeutic strategies. At the same time, recent studies point out towards the continuous emergence of new diagnostic modalities and imaging techniques, including various options for breast stiffness quantification using magnetic resonance elastography [27-29]. MRI protocols for breast cancer screening using sequences with a total acquisition time of less than 10 minutes have also been de-

**Tabelul 5.** Date obținute la elastografie conform sistemului de clasificare lezională de tip UENO-ITOH.**Table 5.** Data obtained by elastography according to the UENO-ITOH lesion classification system.

Scor UENO <i>UENO score</i>	Caracteristicile leziunilor <i>Characteristics of breast lesions</i>	Pacienți <i>Patients</i>
I	Leziuni elastice (elasticitatea leziunii similară cu elasticitatea țesutului mamar adiacent) <i>Elastic lesions (lesion elasticity appears similar to the elasticity of adjacent breast tissue)</i>	28 (18,7%)
II	Leziuni cu elasticitate neomogenă (leziuni predominant moi, conținând zone cu rigiditate crescută) <i>Lesions with non-homogeneous elasticity (predominantly soft lesions, containing areas of increased stiffness)</i>	63 (42,0%)
III	Leziuni elastice la periferie cu sectoare mai rigide în centru <i>Lesions that are elastic at the periphery with stiffer central region</i>	28 (18,7%)
IV	Leziuni dure (leziuni cu rigiditate semnificativ crescută, țesutul mamar adiacent rămânând însă elastic) <i>Stiff lesions (lesions with prominently increased stiffness; however, the adjacent breast tissue remains elastic)</i>	9 (6,0%)
V	Leziuni și țesut mamar dure (leziuni totalmente dure, inclusiv țesutul mamar adiacent) <i>Stiff lesions with stiff adjacent breast tissue (extensively stiff lesions, including adjacent breast tissue)</i>	22 (14,6%)

și protocoalele imagistice utilizate pentru ajustarea lor la standardele internaționale capătă o importanță deosebită în aceste condiții.

### Concluzii

Rezultatele studiului și corelarea acestora cu datele publicate în literatură permit formularea următoarelor concluzii și recomandări:

1) Mamografia digitală a furnizat informații importante referitor la tipul de glande mamare și diverse modificări patologice, precum densități crescute, micro- sau macrocalcificări, opacități nodulare, distorsiune arhitecturală etc. La pacientele cu vârsta de  $\geq 40$  de ani, mamografia reprezintă investigația de primă intenție, iar ultrasonografia poate servi ca o investigație complementară.

2) Examenul ultrasonografic a relevat informații suplimentare despre dimensiunea, structura și ecogenitatea formațiunilor în diverse planuri, demonstrând o rezoluție înaltă atât în sânii adipoși, cât și în cei denși. Asocierea tehnicii *MicroPure* și-a demonstrat utilitatea în diagnosticul microcalcificărilor, relevând o sensibilitate și o specificitate de peste 95%. Ultrasonografia glandelor mamare poate servi drept o investigație complementară mamografiei la pacientele cu vârsta de  $\geq 40$  de ani în cazul sânilor denși, cu țesut glandular bine reprezentat, sau în cazul detectării unor modificări mamografice, precum și ca o investigație de primă intenție la pacientele mai tinere.

3) Elastografia a facilitat diagnosticul diferențial între tumorile benigne și cele maligne, în special, în cazul leziunilor mamare de tip BI-RADS 3 și BI-RADS 4. Utilizarea metodei, însă, nu a modificat clasificarea leziunilor de tip BI-RADS 1, BI-RADS 2 și BI-RADS 5.

4) Investigația prin rezonanță magnetică a permis o evaluare complexă și o descriere detaliată a patologiilor mamare atunci când acestea nu au putut fi elucidate prin alte metode, contribuind substanțial și la stabilirea conduitei terapeutice.

### Declarația de conflict de interese

Autoarea declară lipsa conflictului de interese, financiare sau nonfinanciare, asociate cu această lucrare.

veloped [30], their implementation requiring new studies in this area. A periodic review of employed imaging techniques and diagnostic protocols for adjusting them to international standards is of particular importance in these circumstances.

### Conclusions

The results of this study and their correlation with the data published in the literature allowed the formulation of the following conclusions and recommendations:

1) Digital mammography has provided important information about the parenchymal patterns of breast density as well as about a variety of pathological changes such as breast hyperdensities, micro- or macrocalcifications, nodular opacities, architectural distortion etc. In patients aged  $\geq 40$  years, mammography represents the first line investigation, while ultrasonography can serve as a complementary examination.

2) The ultrasound examination revealed additional information about the size, structure and echotexture of breast lesions in various planes, demonstrating a high resolution in both adipose fat-replaced and dense fibroglandular breasts. The addition of *MicroPure* technique has proven useful in diagnosing microcalcifications, its sensitivity and specificity exceeding 95%. Breast ultrasound can serve as an adjunctive tool to mammography in patients  $\geq 40$  years of age with dense breasts and well-represented glandular tissue or with mammographic abnormalities as well as a first-line investigation in younger patients.

3) Elastography facilitated the differential diagnosis between benign and malignant tumors, especially in patients with BI-RADS 3 and BI-RADS 4 lesions. At the same time, the technique has not affected the classification of BI-RADS 1, BI-RADS 2 and BI-RADS 5 lesions.

4) Magnetic resonance imaging allowed a comprehensive assessment and a detailed description of breast lesions when these could not be elucidated by other modalities, playing also a key role in disease staging and guiding the treatment strategy.

### Declaration of conflicting interests

The author declares lack of any conflict of interests, financial or nonfinancial, associated with this study.



## Referințe / references

- DeSantis C., Bray F., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Anderson B., Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2015; 24: 1495-1506.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015; 136: E359-386.
- Torre L., Bray F., Siegel R., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.*, 2015; 65: 87-108.
- Cancerul de sân: ghid pentru pacienți. Informații bazate pe ghidurile de practică ESMO. 2013. Disponibil la adresa: <http://oncohelp.ro/docs/ESMO-ACF-Cancerul-de-San-Ghid-Pentru-Pacienti.pdf> (Accesat la: 11.11.2017).
- Crivceanschi M. MRI evaluation of breast cancer: imaging strategies for initial diagnosis and post-therapy follow-up. *European Society of Radiology*, 2017; C-1053. Disponibil la adresa: [http://posterng.net-key.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&task=&pi=137791&searchkey](http://posterng.net-key.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=137791&searchkey) (Accesat la: 11.11.2017).
- Reiner B., Siegel E., Siddiqui K. Evolution of the digital revolution: a radiologist perspective. *J. Digit. Imaging*, 2003; 16: 324-330.
- Rotaru N., Maliga O., Codreanu I. Armonizarea managementului educațional în radiologie și imagistica medicală în Republica Moldova cu standardele internaționale. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2017; 13 (3):66-78.
- Tintiuc D. Testarea matematică a formulelor de calcul al esanționului reprezentativ. Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemitanu”. Chisinau, 2015. Disponibil la adresa: <http://stomatologie.usmf.md/wp-content/blogs.dir/72/files/sites/72/2015/01/Nota-de-curs-1.pdf> (Accesat la 11.11.2017).
- Cochran W. G. Sampling Techniques, New York: John Wiley and Sons, 1963.
- Crivceanschi M., Punga J., Codreanu I. Optimization of clinical breast MR imaging on 1.5-T system: adjusting scanning sequences to suspected pathology for shortening imaging time. *Радіологічний вісник*, 2017; 1-2 (62-63): 47-48.
- Lee C., Dershaw D., Kopans D. *et al.* Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2010; 7: 18-27.
- Moy L., Heller S., Bailey L., D'Orsi C., DiFlorio R., Green E., Holbrook A., Lee S., Lourenco A. *et al.* Expert Panel on Breast Imaging. ACR Appropriateness Criteria® Palpable Breast Masses. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2017; 14: S203-S224.
- Jokich P., Bailey L., D'Orsi C. *et al.* Expert Panel on Breast Imaging ACR Appropriateness Criteria®. Breast Pain. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2017; 14: S25-S33.
- Lee S., Trikha S., Moy L. *et al.* Expert Panel on Breast. ACR Appropriateness Criteria®. Evaluation of Nipple Discharge. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2017; 14: S138-S153.
- Khanduri S., Chaudhary M., Sabharwal T. *et al.* A low-cost, low-skill model for efficient breast cancer screening in low resource rural settings of a developing country. *Cureus*, 2017; 9: e1571.
- Brown A., Phillips J., Slanetz P., Fein-Zachary V., Venkataraman S., Dialani V., Mehta T. Clinical value of mammography in the evaluation of palpable breast lumps in women 30 years old and older. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2017; 209: 935-942.
- Dandolu V., Hernandez E. Mammographic breast density. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1885-87.
- Neal L., Tortorelli C., Nassar A. Clinician's guide to imaging and pathologic findings in benign breast disease. *Mayo Clin. Proc.*, 2010; 85: 274-279.
- Brem R., Lenihan M., Lieberman J., Torrente J. Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2015; 204: 234-240.
- Guo R., Lu G., Qin B., Fei B. Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: a review. *Ultrasound Med Biol*, 2017; doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012. [Epub ahead of print]
- Sigris R., Liau J., Kaffas A., Chammas M., Willmann J. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics*, 2017; 7: 1303-1329.
- Itoh A., Ueno E., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T., Yamakawa M., Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*, 2006; 239: 341-350.
- Shikhman R., Keppke A. Breast, imaging, reporting and data system (BI RADS). In *StatPearls*. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*, 2017; Disponibil la adresa: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shikhman+R%2C+Keppke+AL%3A+Breast%2C+Imaging%2C+Reporting+and+Data+System+\(BI+RADS\)+In+StatPearls](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shikhman+R%2C+Keppke+AL%3A+Breast%2C+Imaging%2C+Reporting+and+Data+System+(BI+RADS)+In+StatPearls). (Accesat la 11.11.2017).
- Kaiser C., Kehr C., Keyver-Paik M. *et al.* Preoperative breast MRI-examination for all patients with histologically proven breast cancer? A concept for a prospective multicenter trial. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 2017; doi: 10.1515/hmbci-2017-0041. [Epub ahead of print].
- Gonzalez V., Sandelin K., Karlsson A., Aberg W., Lofgren L., Iliescu G., Eriksson S., Arver B. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J. Surg.*, 2014; 38: 1685-1693.
- Baltzer P., Bennani-Baiti B., Stottinger A., Bumberger A., Kapetas P., Clauser P. Is breast MRI a helpful additional diagnostic test in suspicious mammographic microcalcifications? *Magn. Reson. Imaging*, 2017; 46: 70-74.
- Siegmann K., Xydeas T., Sinkus R., Kraemer B., Vogel U., Claussen C. Diagnostic value of MR elastography in addition to contrast-enhanced MR imaging of the breast: initial clinical results. *Eur. Radiol.*, 2010; 20: 318-325.
- Hawley J., Kalra P., Mo X., Raterman B., Yee L., Kolipaka A. Quantification of breast stiffness using MR elastography at 3 Tesla with a soft sternal driver: a reproducibility study. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2017; 45: 1379-1384.
- Balleyguier C., Lakhdar A., Dunant A., Mathieu M., Delaloue S., Sinkus R. Value of whole breast magnetic resonance elastography added to MRI for lesion characterization. *NMR Biomed.*, 2017; doi: 10.1002/nbm.3795. [Epub ahead of print].
- Dogan B., Scoggins M., Son J., Wei W., Candelaria R., Yang W., Ma J. American College of Radiology: compliant short protocol breast MRI for high-risk breast cancer screening: a prospective feasibility study. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2017; 1-8.



ARTICOL DE CERCETARE

## Studiul radiologic al osteoporozei la pacienții de sex feminin cu reabilitare implanto-protetică la mandibulă

Dumitru Sîrbu<sup>1,3\*</sup>, Valentin Topalo<sup>1†</sup>, Alexandru Voloc<sup>2†</sup>, Evelina Corcimari<sup>1†</sup>, Chiril Voloc<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Departamentul pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Clinica stomatologică „Omni Dent”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 22.11.2017

Data acceptării spre publicare: 01.03.2018

### Autor corespondent:

Dumitru Sîrbu, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan” Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: dumitru.sirbu@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu se cunoaște cu certitudine, dacă osteoporoza modifică calitatea și cantitatea osoasă a mandibulei și dacă ea reprezintă o contraindicație pentru implantare. De asemenea, nu se cunoaște pronosticul implanturilor inserate la pacienții cu osteoporoză.

### Ipoteza de cercetare

Reabilitarea implanto-protetică la mandibulă poate fi aplicată la pacienții de vârstă înaintată cu osteoporoză.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Determinarea precoce a osteoporozei la femei în baza analizei ortopantomografiei orientează strategia de reabilitare implanto-protetică. Inserarea implantelor la persoanele de vârstă înaintată cu osteoporoză nu este contraindicată; din contră, reprezintă o metodă de a păstra calitatea și cantitatea osoasă a mandibulei.

### Rezumat

**Introducere.** Reabilitarea implanto-protetică poate fi influențată de osteoporoză, care se întâlnește mai frecvent la femei decât la bărbați, într-un raport de 4:1. Modificările ra-

RESEARCH ARTICLE

## Radiological study of osteoporosis in female patients with rehabilitation for mandibular implant prosthesis

Dumitru Sîrbu<sup>1,3\*</sup>, Valentin Topalo<sup>1†</sup>, Alexandru Voloc<sup>2†</sup>, Evelina Corcimari<sup>1†</sup>, Chiril Voloc<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Chair of oro-maxillofacial surgery and oral implantology “Arsenie Gutan”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Dental clinic “Omni Dent LTD”, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 22.11.2017

Accepted for publication on: 01.03.2018

### Correspondent author:

Dumitru Sîrbu, PhD, assoc. prof.

Chair of oro-maxillofacial surgery and oral implantology “Arsenie Gutan” Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy 165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova MD-2004

e-mail: dumitru.sirbu@usmf.md

### What is not known, yet, about the topic

It is not known for sure whether osteoporosis alters the quality and quantity of the mandible bone and whether it is a contraindication for implantation. Also, the prognosis of implants inserted in mandibular bone of patients with osteoporosis is not known.

### Research hypothesis

Implanto-prosthetic rehabilitation in the mandible can be applied to patients with advanced osteoporosis.

### Article's added novelty on this scientific topic

Early determination of osteoporosis in women based on orthopantomography analysis guides the implanto-prosthetic rehabilitation strategy. Insertion of implants in old people with osteoporosis is not contraindicated; on the contrary, is a method of preserving the quality and quantity of the mandible bone.

### Abstract

**Introduction.** Implant prosthesis rehabilitation may be affected by osteoporosis, which occurs more frequently in women than in men in a 4:1 ratio. Early radiological changes

diologice precoce ale osteopeniei/osteoporozei pot fi determinate pe ortopantomografie (OPG) și tomografie computerizată cu fascicul conic (CBCT), oferind date ce pot fi luate în considerație în planificarea tratamentului implantologic.

**Material și metodă.** În studiu au fost incluși 158 de pacienți de sex feminin cu edentații mandibulare, pentru care s-a realizat examenul radiologic (576 OPG și 162 CBCT). Prelucrarea informației OPG s-a realizat cu instrumentarul disponibil pe care îl oferă programele de lucru cu imagine digitală OPG, în cazul dat: *Sirona Sidexis 4.0*. Folosind clasificarea lui Klemetti, pacienții au fost repartizați în 4 grupe de studiu, conform vârstei, prezenței osteoporozei și corelației ei cu resorbția periimplantară în perioada de supraveghere.

**Rezultate.** Rezultatele obținute în grupe, conform vârstei, au permis obținerea unor date concludente la subiectul propus, și anume evidențierea corelației între vârsta pacientului, numărul de implanturi, prezența osteoporozei și resorbția periimplantară. Perioada de examinare a constituit 3-72 de luni, fiind o perioadă suficientă pentru analiza și evidențierea în timp a resorbției periimplantare la pacienți, în toate grupele de studiu. Numărul de implanturi în caracteristica generală a pacientelor a fost de 655 de implanturi, la repartizarea pe grupe, constituind: grupa I – 93, grupa a II-a – 138, grupa a III-a – 254, grupa a IV-a – 170, media pe grupe fiind: grupa I –  $3,40 \pm 0,39$ ; grupa a II-a –  $3,40 \pm 0,27$ ; grupa a III-a –  $4,50 \pm 0,29$ ; grupa a IV-a –  $4,90 \pm 0,37$ . A fost observată o corelație statistică directă, de intensitate medie, dintre vârstă și numărul de implanturi inserate ( $r_{xy} = 0,231$ ;  $p < 0,01$ ). Acest fenomen mai este confirmat și de corelația directă puternică dintre vârstă și gradul de dezvoltarea a osteoporozei ( $r_{xy} = 0,676$ ;  $p < 0,001$ ). S-au determinat corelații dintre vârsta pacienților de sex feminin, prezența resorbției periimplantare în raport cu numărul de implanturi, localizarea lor, suprasolicitarea funcțională.

**Concluzii.** Examinarea OPG oferă posibilitatea stabilirii unui diagnostic exact, clar și corect, precum și alegerea unui plan de tratament sigur, adecvat fiecărui caz clinic. În cazul edentației la pacienții de sex feminin de vârstă senilă, reabilitarea protetică prin intermediul implanturilor dentare, datorită solicitării funcționale dozate asupra osului, poate fi considerată un tratament patogenetic în profilaxia atrofiei și osteoporozei regionale ale maxilarelor.

**Cuvinte cheie:** femeii, osteoporoză, edentație, ortopantomografie, mandibulă, reabilitare implanto-protetică, resorbție.

## Introducere

Involuția biologică reprezintă, pe lângă alte procese generale ale organismului, procesul de diminuare a masei osoase, apărut, de obicei, la persoanele în vârstă. Pe parcursul vieții, remanierea osoasă se realizează printr-un echilibru funcțional între activitatea celulelor osteoblaste și osteoclaste. Cu vârsta, activitatea osteoclastelor crește, cauzând osteoporoza [1]. Osteoporoza este o afecțiune sistemică a scheletului, caracterizată prin scăderea densității osoase, apariția dereglărilor în microarhitectura țesutului osos, ceea ce duce la creșterea fragilității osoase și, în consecință, sporește riscul fracturilor [OMS, 1994]. După Z. I. Yarulina și Yu. G. Sedov, osteoporoza

of osteopenia/osteoporosis determined on orthopantomography and CT-scan provides data that can be taken into account when planning implant treatment.

**Material and methods.** In this study, we have included 158 female patients with mandibular edentations, which underwent radiological examination (576 OPGs and 162 CTs). After processing the information from OPG on the available equipment offered by the OPG digital image processing software (*Sirona Sidex 4.0*) using Klemetti's classification, in four age-based study groups we have determined the presence of osteoporosis, its correlation with peri-implant resorption during the surveillance period.

**Results.** The results obtained in the age-based groups allowed us obtaining data on the proposed subject, highlighting the correlation between age and number of implants, osteoporosis, resorption. The examination period was 3-72 months, a period sufficient to analyze and determine peri-implant resorption occurring over time in patients from all study groups. The number of implants in the general characteristic of the patients was equal to 655 implants divided into groups as follows: group I – 93, group II – 138, group III – 254, group IV – 170. The mean for each group was as follows: group I –  $3.40 \pm 0.39$ ; group II –  $3.40 \pm 0.27$ ; group III –  $4.50 \pm 0.29$ , and group IV –  $4.90 \pm 0.37$ . A moderate direct statistical correlation was observed between the age and the number of inserted implants ( $r_{xy} = 0.231$ ;  $p < 0.01$ ). This phenomenon is also confirmed by a strong direct correlation between the age and the degree of osteoporosis ( $r_{xy} = 0.676$ ;  $p < 0.001$ ). We have determined a dependence between the female patients' age, the detection of peri-implant resorption in relation with the number of implants, their location, and functional overload.

**Conclusions.** The examination using the OPG allows establishing an accurate, clear and correct diagnosis, as well as choosing a safe treatment plan acceptable in each clinical case. In case of edentation in female patients of an elderly age, prosthetic rehabilitation through dental implants for its controlled functional load on the bone can be considered a pathogenetic treatment to prevent regional atrophy and osteoporosis of the jaws.

**Key words:** women, osteoporosis, edentation, orthopantomography, mandible, implant prosthesis rehabilitation, resorption.

## Introduction

Biological involution represents the process of diminishing bone mass in addition to other general processes of the body usually occurring in the elderly. During life, bone regeneration is achieved through a functional balance between the activity of osteoblast and osteoclast cells. With age, osteoclast activity increases resulting in osteoporosis [1]. Osteoporosis is a systemic disease of the skeleton, characterized by a decrease in bone density, occurrence of disturbances in the bone tissue microarchitecture, which leads to increased bone fragility and consequently increases the risk of fractures [WHO, 1994]. According to Z. I. Yarulina and Yu. G. Sedov osteoporosis is de-

este definită prin reducerea numărului de elemente structurale ale țesutului osos într-o unitate de volum.

Cel mai frecvent, medicii se confruntă cu diagnosticul de osteoporoză sistemică, care apare la persoanele în vârstă, pe fondul dezechilibrului hormonal, deficitului de calciu, vitaminelor și microelementelor. Este mai des întâlnită la femei decât la bărbați, într-un raport de 4:1. Femeile în perioada de menopauză prezintă un risc sporit de apariție a osteoporozei. Potrivit Institutului Național de Geriatrie (1974, Bethesda, Maryland, S.U.A.), la majoritatea femeilor menopauza se începe după 45 de ani [2]. Conform altui studiu, menopauza în România se instalează cu 10 ani mai devreme decât limita acceptată la nivel internațional, ceea ce înseamnă că femeile intră mai devreme în aria de risc a apariției osteoporozei [3]. Pentru diagnosticarea osteoporozei și a factorilor de risc, OMS a stabilit următoarele criterii: femeile cu vârsta de peste 45 de ani; menopauza precoce; apartenența la rasă caucasiană; reducerea aportului alimentar de calciu/produse lactate; activitatea fizică scăzută; abuzul de alcool; fumatul; predispoziția genetică; administrarea anumitor medicamente (glucocorticoizi, medicamente antiepileptice/anticonvulsivante, preparate anticoagulante, litiu etc.). Din grupa de risc pentru osteoporoză fac parte pacienții care suferă de anumite boli sistemice (hiperparatiroidism primar, hipogonadism, mielom, leucemie, artrită reumatoidă, ulcere gastrice etc.).

Această patologie este luată în considerație de către medicii stomatologi în tratamentul pacienților cu diverse afecțiuni stomatologice (parodontite, defecte și atrofii ale maxilarelor etc.). Una din problemele actuale ale tratamentului stomatologic revine pacienților cu edentații, care necesită reabilitare implanto-protetică. Conform OMS, prevalența edentației secundare totale, în funcție de vârstă, este următoarea: între 40-49 de ani constituie 1%, la vârsta de 50-59 de ani – 5,5%, iar la persoanele de peste 60 de ani – 25%. O analiză a studiului morbidității protetice dentare în zona oro-maxilo-facială, în conformitate cu datele adresabilității și planificării profilactice a asanării cavității bucale, reflectă prezența edentației parțiale secundare, de la 40% până la 75% [4, 5]. Analizând datele de prevalență a osteoporozei și edentațiilor, observăm că aceasta are o tangență cu vârsta înaintată, ceea ce face reabilitarea lor mai dificilă. Cercetările demonstrează că pe măsură ce înaintăm în vârstă, sănătatea orală trebuie să devină prioritară. Actualmente, implantologia orală a devenit o metodă de elecție în reabilitarea acestor pacienți [6].

În implantologia orală, în reabilitarea pacienților cu edentații, cantitatea și calitatea osoasă este pe larg discutată. Cea mai răspândită clasificare a calității osoase și a gradului de atrofie este cea a lui Misch și Judi [7], în care volumul țesutului osos al maxilarelor edentate se divizează în grupele A-D, iar calitatea osoasă (anume, microarhitectonica ei) – în clasele DI-DIV, cu evaluarea corelațiilor dintre osul cortical și cel spongios (Figura 1). Toate aceste 4 fenotipuri ale arhitectonicii oaselor maxilare se determină la examinările radiologice, însă, autorii nu corelează aceste schimbări cu osteoporoza. Astfel, pentru identificarea precoce a osteoporozei, sunt necesare și alte studii cu referire la acest subiect.

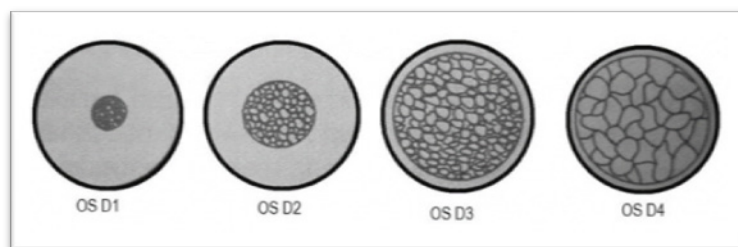
defined as a reduction in the number of structural elements of bone tissue in a volume unit.

Most commonly, physicians face the diagnosis of systemic osteoporosis that occurs in the elderly due to hormonal imbalance, deficiency of calcium, vitamins and microelements. It is more common in women than in men at a 4:1 ratio. Menopausal women are at increased risk of developing osteoporosis. According to the National Institute of Geriatrics (1974, Bethesda, MD, USA), in most women menopause begins at the age of 45 [2]. According to another study, menopause in Romania is established 10 years earlier than the internationally accepted limit, which means that women fall earlier in the risk of osteoporosis [3]. To diagnose osteoporosis and risk factors, WHO set the following criteria: women aged over 45; premature menopause; Caucasian race; reduced dietary intake of calcium/dairy products; low physical activity; alcohol abuse; smoking; genetic predisposition; administration of certain drugs (glucocorticoids, antiepileptic/anticonvulsant drugs, anticoagulants, lithium etc.). The group of risk for osteoporosis includes patients suffering from certain systemic diseases (primary hyperparathyroidism, hypogonadism, myeloma, leukemia, rheumatoid arthritis, gastric ulcers, etc.).

This pathology is taken into account by dentists in the treatment of patients with various dental conditions (periodontitis, defects and atrophy of the jaws, etc.). One of the current issues of dental treatment is dealing with patients with edentations requiring implanto-prosthetic rehabilitation. According to WHO, the prevalence of the total secondary edentation by age is the following: between 40-49 years constitutes 1%, at the age of 50-59 years – 5.5%, and in persons over 60 years – 25%. An analysis of the study of dental prosthetic morbidity in the oro-maxilo-facial area based on the addressability data and prophylactic planning of the oral cavity treatment, shows secondary partial edentation in 40% to 75% of patients [4, 5]. Analyzing data on the prevalence of osteoporosis and edentations, we noticed the direct association with age, which makes their rehabilitation more difficult. Researches show that as we get older, oral health should become a priority. Actual oral implantology has become a method of choice in the rehabilitation of these patients [6].

In oral implantology bone quantity and quality is largely discussed in the rehabilitation of patients with edentations. The most used classification of bone quality and the level of atrophy is that of Misch and Judi [7], in which the bone tissue volume of the edentulous jaws is divided into A-D groups, and the bone quality (its microarchitecture) – in the DI-DIV classes with evaluation of correlations between cortical and spongy bone. All these 4 phenotypes of the maxillary bones architecture are determined through radiological examinations, but the authors do not link these changes to osteoporosis. Thus, further studies are needed for an early identification of osteoporosis.

The dentists often face these diseases in their patients addressing for implant-prosthetic rehabilitation [8]. Osteoporosis may remain clinically silent for a long period of time, so it is called the “silent epidemic”, and when clinical manifestations occur, they are often fractures [9]. Some patients with



**Fig. 1** Clasificarea densității osoase după Misch și Judi (Indexul calității osoase pentru implantare) [7].

**Fig. 1** Misch and Judi bone density classification (Bone quality index for implantation) [7].

Medicul stomatolog se întâlnește, adesea, în activitatea sa cu aceste afecțiuni, și anume la adresarea pacienților pentru reabilitare implanto-protetică [8]. Osteoporoza nu se manifestă clinic o perioadă îndelungată de timp, de aceea, este denumită „epidemia silențioasă”, iar atunci când apar manifestările clinice, adeseori ele sunt reprezentate de fracturi [9]. Unele paciente cu presupusa osteoporoză, din cauza lipsei de timp, a posibilităților financiare reduse, refuză să fie investigate și consultate suplimentar de către specialiștii de profil pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de osteoporoză. Chiar și în absența manifestărilor clinice ale osteoporozei, la examenul radiologic se depistează, frecvent, modificările caracteristice ei. Ortopantomograma (OPG) oferă medicului o imagine de ansamblu a situației clinice a pacientului, fiind foarte importantă pentru stabilirea unui diagnostic general corect și este o investigație disponibilă, pe larg utilizată și mai ieftină decât alte tipuri de investigații paraclinice [10]. În imaginea radiologică, osteoporoza este caracterizată printr-o creștere a transparenței țesutului osos, dar și prin alte semne, care depind de gradul și durata procesului. Astfel, se determină:

- apariția desenului cu ramificații mari;
- subțierea osului cortical;
- extinderea spațiului medular;
- înlocuirea osului cortical cu cel spongios;
- evidențierea accentuată a conturilor osului în caz de osteoporoză severă.

Întâlnim lucrări ale unor autori care au analizat modificările radiologice respective, propunând diverse clasificări pentru a facilita orientarea specialiștilor în diagnosticul osteoporozei. Una dintre clasificări este cea a lui Klemetti (1997) [11]. Pentru evaluarea morfologică a osului cortical la mandibulă pe OPG, Klemetti a propus următoarele criterii:

1) C1 (norma) – marginea endoosală a corticalei este evidentă și clară;

2) C2 (osteopenie) – marginea endoosală are defecte semilunare (resorbție lacunară), cu stratificare de o parte sau ambele părți;

3) C3 (osteoporoză) – osul cortical are margini iregulate, neevidențiate, multistratificat, multiple defecte, porozitate.

În baza unor concepte moderne care se referă la osteoporoză, implantările dentare nu prezintă o contraindicație absolută. Cu toate acestea, identificarea osteopeniei sau osteoporozei în procesul de pregătire pentru tratamentul implanto-protetic permite o abordare mai complexă, cu indicarea tratamentului pentru osteoporoză și supravegherea la medi-

suspected osteoporosis, due to lack of time and finance, are refusing further testing and examination by related specialists in order to confirm or exclude the diagnosis of osteoporosis. Even in the absence of clinical manifestations of osteoporosis, the radiological examination frequently reveals changes characteristic to osteoporosis. Orthopantomogram (OPG) provides the physician with an overview of the clinical situation of the patient, being very important for establishing a correct general diagnosis and is an accessible, more frequently used and cheaper investigation compared to others [10]. In the radiographic image, osteoporosis is characterized by an increase in the transparency of bone tissue and other signs, which depend on the degree and duration of the process, thus showing:

- the appearance of large ramifications on the image;
- thinning of the cortical bone;
- enlargement of the medulla;
- replacement of cortical bone with spongy bone;
- highlighting the contours of the bone in severe osteoporosis.

There are papers by some authors who have analyzed these radiological changes, proposing various classifications to facilitate the orientation of specialists in the diagnosis of osteoporosis. One of the classifications is that of Klemetti (1997) [11]. For the morphological assessment of cortical bone in mandible on OPG, Klemetti suggested the following criteria:

1) C1 – (normal) the endosteal cortical margin is even and sharp on both sides;

2) C2 – (osteopenia) the endosteal margin has semi-lunar defects (lacunar resorption) or endosteal cortical residues on one or both sides;

3) C3 – (osteoporosis) the cortical layer has irregular, unclear, multilayer, multiple defects, porosity.

Based on modern concepts that refer to osteoporosis, dental implants do not have an absolute contraindication. However, the identification of osteopenia or osteoporosis in preparation for implanto-prosthetic treatment allows for a more complex approach with indication of treatment for osteoporosis and follow up by a specialist. Otherwise, the marked decrease in bone mass may create unfavorable conditions for osteointegration of the implant, and during its function perimplant bone resorption is possible [9].

The quantity and quality of bone supply are among the most important parameters of successful rehabilitation and of long-term favorable prognosis. Does osteoporosis influence these parameters? Do patients with osteoporosis have con-



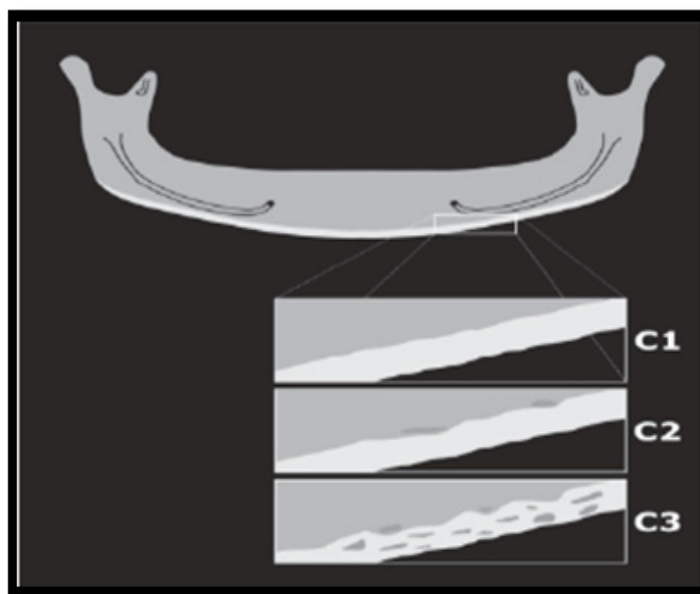


Fig. 2 Schema clasificării radiologice a osteoporozei pe OPG, după Klemetti.

*Fig. 2 Klemetti's radiographic classification of osteoporosis on OPG.*

cul specialist. În caz contrar, scăderea marcată a masei osoase poate crea condiții nefavorabile pentru osteointegrarea implantului, iar în timpul funcționării lui, este posibilă resorbția osoasă periimplantară [9].

Printre parametrii cei mai importanți ai reabilitării cu succes și ai unui pronostic favorabil, pe termen lung, sunt cantitatea și calitatea ofertei osoase. Influențează oare osteoporoza asupra acestor parametri? Pacienții cu osteoporoză au contraindicații către implantare? Pacienții cu osteoporoză au un pronostic mai nefavorabil? Acestea și multe alte întrebări cu privire la acest subiect frământă mințile multor savanți în domeniu, dar și a specialistului practic, atât în planificarea, cât și în realizarea reabilitării orale la pacienții cu osteoporoză.

Conform legii mecanotransducției a lui J. Wolff (1892), orice schimbare a funcției determină modificări morfologice ale țesuturilor și organelor. Se știe că după pierderea dinților, din cauza scăderii solicitării funcționale a osului maxilar, apare o diminuare a intensității circulației sangvine, reducându-se, astfel, rețeaua capilară, ce se manifestă prin modificări structurale ale țesutului osos, care conduc nu doar la o atrofie semnificativă, ci și la osteoporoza regională a maxilarelor, ceea ce creează probleme suplimentare pentru reabilitarea cu implanturi dentare [12, 13]. S-a demonstrat că implanturile dentare la pacienții cu osteoporoză se osteointegrează, deși aceasta nu este o garanție, deoarece, în viitor, pot apărea modificări patologice a arhitectonicii osoase și resorbția țesutului osos [14-16]. Cu toate acestea, după unii autori [8], implanturile dentare ar fi chiar o indicație pentru prevenirea atrofiei și osteoporozei oaselor maxilare, mai cu seamă, la pacienții de vârstă senilă, deoarece prin intermediul lor, funcțional se menține fluxul sangvin, astfel, contribuind la procesul continuu de remodelare osoasă. În cazul edentației la pacienți în vârstă, este considerat a fi chiar un tratament patogenetic [17].

În literatura de specialitate, unii autori menționează că nu există contraindicații în reabilitarea implanto-protetică la

trairindicatii la implantation? Do patients with osteoporosis have a worse prognosis? These and many other questions on the subject embrace the minds of many scholars in the field, but also the practitioner need to answer these in the process of planning and performing oral rehabilitation in patients with osteoporosis.

According to J. Wolff's Mechanotransduction Law (1892), any change in function causes morphological changes of tissues and organs. It is known that after the loss of teeth, due to a decrease in the functional demand of the maxillary bone, there is a decrease in the intensity of the blood circulation. Thus reducing the capillary network, which results in structural changes of the bone tissue leading not only to significant atrophy but also to regional osteoporosis of the jaws, which creates additional problems for rehabilitation with dental implants [12, 13]. Dental implants in osteoporotic patients have been shown to osteointegrate, although this is not a guarantee because pathological changes in bone architecture and bone resorption [14-16] may occur in the future. However, according to some authors [8], dental implants would be even an indication for the prevention of atrophy and osteoporosis of the maxillary bones, especially in senile patients. This is because they lead to functional maintenance of the blood flow, thus contributing to the continuous process of bone remodeling, and in case of edentation in elderly patients it is considered even a pathogenetic treatment [17].

In the literature, some authors mention that there are no contraindications in patients with osteoporosis for implanto-prosthetic rehabilitation, and others mention the increased risk of an unfavorable prognosis in osteointegration of implants [18-20]. Thus, we have decided to carry out this study with the hope to get some answers to the above-mentioned questions. The goal of the present study was evaluation of peri-implant radiological resorption in female patients with suspected osteoporosis.

pacienții cu osteoporoză; alții, însă, menționează despre riscul sporit al unui pronostic nefavorabil pentru osteointegrarea implanturilor [18-20]. Din aceste motive, noi am hotărât să efectuăm studiul de față în speranța că în rezultatul abordării acestui subiect vom obține unele răspunsuri la întrebările nominalizate. Astfel, scopul studiului a fost evaluarea resorbției radiologice periimplantare la pacienții de sex feminin cu suspjecție de osteoporoză.

### Material și metode

În studiu au fost incluse 158 de femei, care s-au tratat în clinica stomatologică „Omni Dent” S.R.L. Perioada de supraveghere a constituit de la 3 luni până la 72 de luni. Vârsta pacienților a fost între 18-71 ( $46,0 \pm 11,1$ ) ani. Implantarea la mandibulă s-a realizat prin 2 metode:

- 1) prin metoda protocolului standard, în condițiile ofertei osoase suficiente (63 de paciente);
- 2) prin metoda protocolului alternativ (implanturi scurte, subțiri), în condițiile ofertei osoase insuficiente (95 de paciente).

Pacientele au oferit unanim acordul în cadrul proiectului de cercetare, vizat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” cu nr. 65 din 08.06.2015, presedinte CEC – Prof. Mihail Gavriliuc.

Pacienții au fost divizați în 4 grupe de studiu, după categorii de vârstă:

- grupa I (18-34 de ani);
- grupa a II-a (35-44 de ani);
- grupa a III-a (45-54 de ani);
- grupa a IV-a ( $\geq 55$  ani).

Divizarea în grupe de studiu s-a efectuat după criteriul de vârstă, conform adresabilității, luând în considerație: vârsta începutului menopauzei, relatată în studii, fiind de 45-55 ani; vârsta perioadei de postmenopauză,  $\geq 55$  de ani; vârsta întineririi menopauzei, de 34-45 de ani și perioada tânără, fără menopauză. Formarea grupelor s-a efectuat argumentat, după următoarele criterii:

- perioada de examinare;
- numărul de implanturi;
- resorbția periimplantară (determinată radiologic pe OPG);
- osteoporoza suspectată (conform clasificării Klemetti).

În prezentul studiu, pentru nicio pacientă la adresare nu a fost stabilit diagnosticul de osteoporoză. Luând în considerație modificările de vârstă ale femeilor, noi am suspectat prezența osteoporozei conform unor indici clinici cantitativi și calitativi ai ofertei osoase, precum și conform unor indici radiologici.

Măsurările au fost efectuate în programul *Sirona Sidex 4.0*, folosindu-se instrumentele disponibile. Pentru a măsura resorbția periimplantară pe OPG (576), s-a realizat adaptarea la măsura de referință pentru excluderea erorii, luându-se dimensiunea implantului cunoscut. Aceste date au fost corelate cu examinarea la CBCT (162) (Figure 3).

Notarea informației și analiza statistică a fost efectuată utilizând programul MS Excel 2013. În tabel s-au introdus următoarele date: numele/prenumele pacientei, vârsta, indicii

### Material and methods

In this study we have included 158 female patients treated in the dental clinic “Omni Dent LTD”. The follow up period was 3-72 months. The patients’ age was between 18-71 years ( $46.0 \pm 11.1$ ). Implant placement in the mandible was carried out by two methods:

- 1) the standard protocol in the conditions of sufficient bone offer (63 patients);
- 2) an alternative protocol (short, thin implants) in cases with insufficient bone offer (95 patients).

The patients gave unanimous consent to participate in the research project approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (protocol no. 65 of 08.06.2015, Chairman – Prof. Mihail Gavriliuc).

Patients were divided into 4 study groups by age:

- group I (18-34 y.o.);
- group II (35-44 y.o.);
- group III (45-54 y.o.);
- group IV ( $\geq 55$  y.o.).

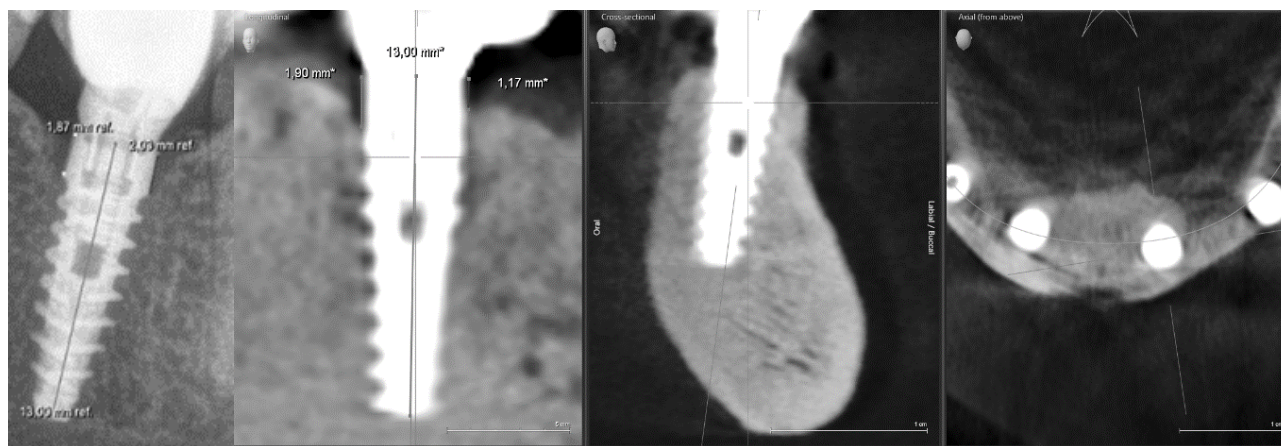
The distribution to study groups was performed using the age criterion based on addressability taking into account: the age menopause begins as stated in studies – 45-55 years; postmenopausal age  $\geq 55$  years; the age of menopause initiation 34-45 years; and young age without menopause. The groups were formed based on the following criteria:

- the examination period;
- number of implants;
- peri-implant resorption (determined radiologically by OPG);
- suspected osteoporosis (according to Klemetti’s classification).

In this study, no diagnosis of osteoporosis was established in a patient at their first visit. Taking into account the age-related changes in women we suspected the presence of osteoporosis based on several clinical quantitative and qualitative indices of bone offer and on some radiological signs.

Measurements were made in *Sirona Sidex 4.0* software using the available tools. To measure the peri-implant resorption on OPG (576) we have used a reference measure to adapt the obtained data in order to exclude errors, by taking the size of a known implant as a reference. These data were correlated with the CDCT examination (162) (Figure 3).

Information recording and statistical analysis were performed using MS Excel 2013. The following data were included in the table: patient name/surname, age, indices according to Klemetti classification, type of implant, number of implants in each patient, the period of follow up and peri-implant bone resorption in mesial and distal. We have calculated the means and standard errors, the sum of inserted implants in each study group and in total; resorption – correlation between the number of implants and the resorption in total and by group, based on implant location, the correlation of resorption and suspected osteoporosis based on radiological indices (Klemetti) in total and by group. The cases with a  $p < 0.05$  were considered statistically significant.



**Fig. 3** Efectuarea măsurărilor resorbției periimplantare din mezial și distal pe OPG, dimensiunile fiind adaptate la dimensiunea cunoscută a implantului, corelată cu examinarea la CT.

**Fig. 3** Performing the measurements of peri-implant resorption of the mesial and distal on OPG, the sizes being adapted to the known dimensions of the implant, correlated with the CT examination.

după clasificarea Klemetti, tipul implantului, numărul de implanturi pentru fiecare pacientă, perioada de supraveghere și resorbția periimplantară din mezial și distal. S-au calculat mediile și erorile standard, suma implanturilor inserate în fiecare grup de studiu și celor inserate în total; resorbția – corelația dintre numărul de implanturi și resorbția totală și pe grupe, respectiv, după localizarea implanturilor, corelația resorbției și osteoporoza presupusă după indicii radiologici (Klemetti) general și pe grupe. Cazurile cu un  $p < 0,05$  au fost considerate statistic semnificative.

## Rezultate

Rezultatele obținute în grupe, conform vârstei, au permis obținerea unor date concludente la subiectul de interes, cu evidențierea unor corelații între anumiți parametri.

Perioada de examinare a constituit 3-72 de luni, fiind o perioadă suficientă pentru analiza și evidențierea în timp a resorbției periimplantare la pacientele din toate grupele de studiu. Numărul de implanturi în caracteristica generală a pacientelor a fost de 655 de implanturi, la repartizarea pe grupe constituind: grupa I – 93, grupa a II-a – 138, grupa a III-a – 254, grupa a IV-a – 170. Media pe grupe a fost: grupa I –  $3,40 \pm 0,39$ ; grupa a II-a –  $3,40 \pm 0,27$ ; grupa a III-a –  $4,50 \pm 0,29$ ; grupa a IV-a –  $4,90 \pm 0,37$  (Tabelul 1). A fost observată o corelație statistică directă, de intensitate medie, dintre vârstă și numărul de implanturi inserate ( $r_{xy} = 0,231$ ;  $p < 0,01$ ).

## Results

The results obtained in groups according to the age allowed obtaining significant data on the study subject, emphasizing the correlation between certain parameters.

The examination period was 3-72 months, being sufficient to analyze and identify over time the peri-implant bone resorption in patients in all study groups. The number of implants in the general characteristic of the patients was of 655 implants divided into groups as follows: group I – 93, group II – 138, group III – 254, group IV – 170. The group mean was: group I –  $3.40 \pm 0.39$ ; group II –  $3.40 \pm 0.27$ ; group III –  $4.50 \pm 0.29$ ; group IV –  $4.90 \pm 0.37$  (Table 1). A direct medium strength statistical correlation was observed between the age and the number of inserted implants ( $r_{xy} = 0.231$ ;  $p < 0.01$ ).

Distribution of the number of implants located in place of an absent tooth (Figure 4) showed that the largest number of implants was placed in the lateral region at the level of tooth 6, accounting for 222 (33.9%) implants. Then, followed by tooth 7 (24.4%) with 160 implants; and tooth 5 with 146 (22.3%) implants. The total number of implants insignificantly decreasing towards anterior.

We also determined a correlation between the presence of bone resorption in age groups, determining a dependence between the increase in resorption and the age, the highest resorption being registered in group IV (128; 75.3%) followed in decreasing order by the other groups (Table 1).

**Tabelul 1.** Repartizarea pacientelor în grupe de studiu, conform vârstei și numărului de implanturi inserate.

**Table 1.** Distribution of patients in study groups, based on age and number of implants.

Grupa / Group	I	II	III	IV	Total
Vârsta, ani / Age, years	18-34	35-44	45-54	$\geq 55$	$\geq 18$
Nr. de paciente / No. of patients	27	41	55	35	158
Nr. de implanturi / No. of implants					
▪ total / total	93	138	254	170	655
▪ cu resorbție / with resorption	49 (52,7%)	67 (48,6%)	171 (67,3%)	128 (75,3%)	415 (63,4%)
▪ fără resorbție / no resorption	44 (47,3%)	71 (51,4%)	83 (32,7%)	42 (24,7%)	240 (36,7%)

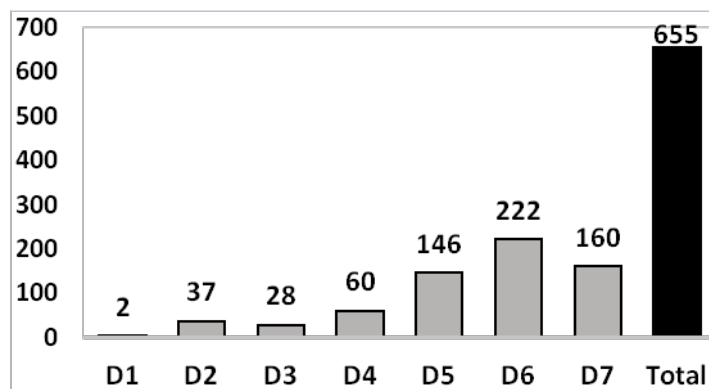


Fig. 4 Numărul total de implanturi repartizați după localizarea dinților lipsă.  
Fig. 4 Total number of implants distributed by location of lost tooth.

Repartizarea numărului de implanturi localizate la nivelul dinților absenți (Figura 4) a demonstrat că în regiunea laterală, la nivelul dintelui 6, a fost inserat cel mai mare număr, acesta constituind 222 (33,9%) de implanturi, urmat de dințele 7, cu 160 (24,4%) de implanturi, apoi – dințele 5, cu 146 (22,3%) de implanturi, numărul lor descrescând nesemnificativ spre anterior.

De asemenea, a fost determinată și o corelație între prezența resorbției și grupele de vârstă, determinând o dependență dintre creșterea resorbției și înaintarea în vârstă. Astfel, cea mai mare resorbție a fost în grupa a IV-a (128; 75,3%) de paciente, urmând și celelalte grupe, în descreștere (Tabelul 1).

Asupra implanturilor instalate la nivelul dinților 6 și 7 acționează cea mai mare forță musculară, transmisă către os prin intermediul lor, dar prevalează și opunerea rezistenței la aceste forțe de către trabeculele osoase. După Agapov, eficacitatea masticatorie are următoarele valori: D1 – 2%; D2 – 1%, D3 – 3%; D4 – 4%; D5 – 4%; D6 – 6%; D7 – 5%, ceea ce demonstrează că cea mai solicitată regiune este în zona laterală a mandibulei (zona molarilor). Pierderea dinților odată cu vârsta este determinată atât de factori fiziologici, cât și de factori patologici, incriminați apariției unor boli. Odată cu vârsta crește și riscul apariției osteoporozei.

Analiza generală a tuturor pacienților (Figura 5) a demonstrat că din numărul total de 655 de implanturi, resorbția a survenit la 415 (64,9%). Repartizarea resorbției periimplantare, după localizare, a scos în evidență o corelație dintre frecvența mai mare a resorbției odată cu solicitarea funcțională mai mare, astfel, încât zona laterală, fiind cea mai solicitată funcțional, prezintă și o resorbție mai mare. Dinții 6, 7 și 5 prezintă cea mai mare resorbție periimplantara, fiind în corelație cu suprasolicitarea mai mare, invocată după Agapov, dar și în corelație cu numărul de implanturi inserate la acest nivel, la fel mai mare.

Analizând indicele corticalei bazilare a mandibulei în raport cu vârsta pacientelor, putem afirma, în baza studiului actual, că nivelul osteoporozei crește odată cu înaintarea în vârstă ( $\chi^2=91,141$ ;  $p<0,001$ ). Acest fenomen mai este confirmat și de corelația directă puternică dintre vârstă și gradul de dezvoltarea al osteoporozei ( $r_{xy}=0,676$ ;  $p<0,001$ ).

The implants placed at the level of teeth 6 and 7 experience the greatest muscular force transmitted through the bone, but the resistance opposing these forces by bone trabeculae also prevails. According to Agapov, the masticatory efficacy has the following values: D1 – 2%; D2 – 1%; D3 – 3%; D4 – 4%; D5 – 4%; D6 – 6%; D7 – 5%, demonstrating that the most solicited region is in the lateral area of the mandible (molar area). Teeth loss with age is determined by both physiological and pathological factors causing some diseases. The risk of osteoporosis increases with age.

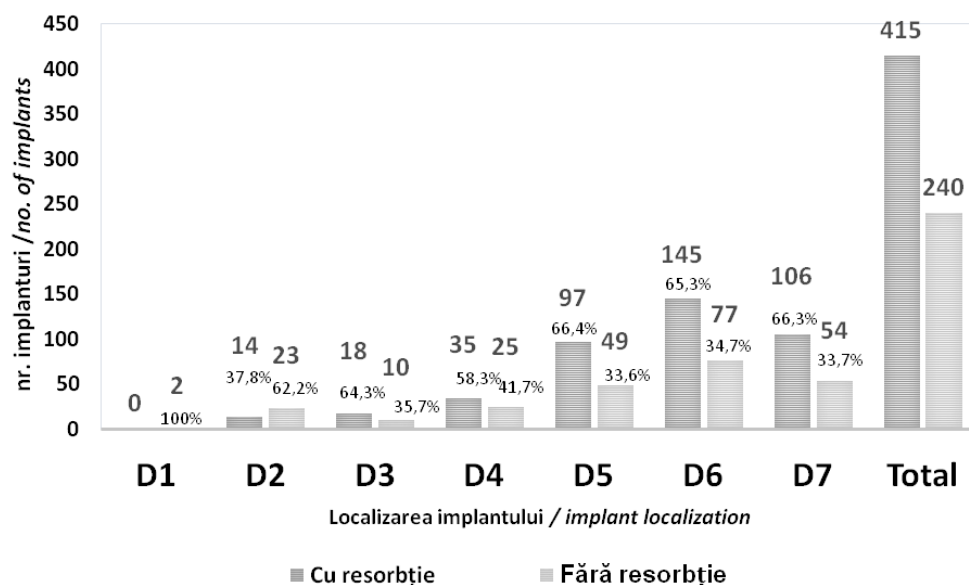
The general analysis of all patients (Figure 5) showed that out of the total number of 655 implants, resorption occurred in 415 (64.9%) implants; and did not occur in 240 (36.6%) implants. The distribution of peri-implant bone resorption by location has revealed a correlation between a higher frequency of resorption and a higher functional load, thus the lateral area being more functionally loaded shows a higher degree of bone resorption. Teeth 6, 7 and 5 show the highest peri-implant resorption, being correlated with a higher load implied by Agapov, as well as in correlation with a higher number of implants inserted at this level.

Analyzing the index of basilar cortex of the mandible in relation to the patients' age, we can confirm based on our study results that osteoporosis increases with age ( $\chi^2=91.141$ ;  $p<0.001$ ). This phenomenon is also confirmed by strong direct correlation between age and degree of osteoporosis development ( $r_{xy}=0.676$ ;  $p<0.001$ ).

Evaluation of radiographic indices of osteopenia/osteoporosis according to Klemetti, based on radiological examination on OPG by age groups, we have observed a dependence between the age group and the radiological changes of the bone microarchitecture. In the general group of patients, there were no changes in 103 (65.2%) patients. Osteopenia changes, corresponding to C2 index, was observed in 46 (29.1%) patients and C3 index changes were registered in 9 (5.7%) patients.

The distribution in study groups based on the morphological changes according to Klemetti was the following (Table 2): Group I – no bone changes registered; Group II – no bone changes registered in 40 (97.6%) patients (C1), insignificant





**Fig. 5** Numărul total de implanturi cu și fără resorbție, repartizați după localizarea dinților lipsă.  
**Fig. 5** Total number of implants with and without resorption distributed by location of lost tooth.

**Tabelul 2.** Indicele corticalei bazilare a mandibulei (Klemetti) pe grupuri de vârstă.

**Table 2.** Mandibular cortical index (Klemetti) in each study group.

Grupa / group	Indicele corticalei bazilare a mandibulei (Klemetti) Mandibular cortical index (Klemetti)			Total
	C1	C2	C3	
I (18-34 ani / years)	27 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	27
II (35-44 ani / years)	40 (97,6%)	11 (2,5%)	0 (0%)	41
III (45-54 ani / years)	31 (56,4%)	24 (43,6%)	0 (0%)	55
IV (≥55 ani / years)	5 (14,3%)	21 (60,0%)	99 (25,8%)	35
Total	103 (65,2%)	46 (29,1%)	9 (5,7%)	158

Evaluarea indicilor radiologici ai osteopeniei/osteoporozei după Klemetti, în baza examinării radiologice pe OPG a demonstrat o asociere dintre grupa de vârstă și modificările radiologice ale microarhitecturii osoase. Nu s-au determinat modificări la 103 (65,2%) pacienți. Modificări de osteopenie, ceea ce corespunde indicelui C2, s-au determinat la 46 (29,1%) de pacienți, modificări corespunzătoare indicelui C3 – la 9 (5,7%) pacienți.

Modificările morfologice după Klemetti au fost distribuite astfel (Tabelul 2): Grupa I – nu au fost înregistrate modificări osoase; grupa a II-a – nu s-au înregistrat modificări la 40 (97,6%) de pacienți (C1); modificări neesențiale la 1 (2,4%) pacientă (C2). Grupa a III-a – 31 (56,4%) de pacienți nu au prezentat modificări (C1), însă, la 24 (43,6%) de pacienți s-au determinat modificări neînsemnate (C2), care corespund osteopeniei. Astfel, modificările osoase caracteristice menopauzei, au predominat în grupa a IV-a de vârstă. Cea mai senilă grupă a fost caracterizată prin cea mai mare cotă-parte a modificărilor severe – 9 (25,7%) pacienți cu osteoporoză presupusă (C3) și 21 (60%) de pacienți – cu osteopenie presupusă (C2). Doar 5 (14,3%) pacienți nu au prezentat manifestări radiologice (C1).

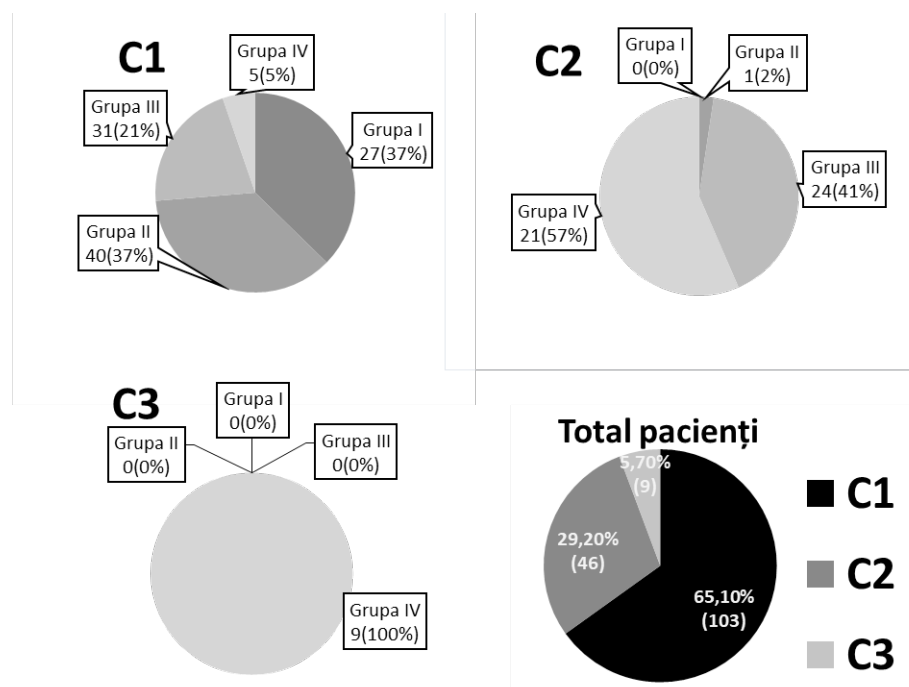
Evaluând morfologia corticalei bazilare a mandibulei pe

changes in 1 (2.4%) patient (C2); group III – no changes in 31 (56.4%) patients (C1), but 24 (43.6%) patients has incipient (insignificant) changes (C2) corresponding to osteopenia. Thus, these age groups being in menopause show initial bone changes characteristic to menopause bone changes in Group IV of age. The most senile group, compared to other age groups, had the highest share of severe changes – 9 (25.7%) patients corresponding to osteoporosis (C3), and 21 (60%) patients – with suspected osteopenia (C2). Only 5 (14.3%) patients were without radiological signs (C1).

Assessing the morphology of mandibular basilar cortex (Figure 6) in all study patients, using OPG with Klemetti's classification, we have determined no radiological changes in 103 (65.2%) patients (C1). Initial changes corresponding to osteopenia were determined in 46 (29.1%) patients (C2) and significant changes were registered in 9 (5.7%) patients (C3). Figure 6.

## Discussion

The results obtained in this study suggest that the number of inserted implants increases with age, explained by the in-



**Fig. 6** Repartizarea pacienților în studiu conform aprecierii corticalei bazilare a mandibulei, determinate pe OPG după Klemetti, cu osteoporoză presupusă.

*Fig. 6 The distribution of patients in the study based on the assessment of mandibular basilar cortex on OPG according to Klemetti with suspected osteoporosis.*

OPG, după clasificarea lui Klemetti, la toate pacientele din studiu, nu s-au determinat modificări radiologice la 103 (65,2%) dintre ele (C1) (Figura 6). Modificări incipiente, ce ar corespunde osteopeniei, s-au determinat la 6 (29,1%) de paciente (C2), iar modificări pronunțate – la 9 (5,7%) (C3).

### Discuții

Rezultatele obținute sugerează că odată cu înaintarea în vârstă se mărește și numărul de implanturi inserate, explicat prin pierderea dinților, în timp. În primul grup de studiu, comparativ cu cel de-al doilea, numărul mai mare de implanturi poate fi explicat prin câteva cauze pe care le-au relatat pacientele însele: nu prețuiesc la justa valoare dinții, astfel, ușor se despart de ei, fiind înlocuiți cu implanturi; abordarea de modă a metodei de implantare. Cu cât înaintează în vârstă, cu atât persoana devine mai conștientă despre rolul dintelui propriu, având o abordare mai conservativă față de sănătatea proprie. Odată cu înaintarea în vârstă, numărul de implanturi crește din cauza instalării edentației evidente. La persoanele de vârstă senilă, calitatea osoasă scade și crește riscul apariției osteoporozei presupuse.

Studiul dat a determinat o dependență dintre vârsta pacienților de sex feminin, prezența resorbției periimplantare în raport cu numărul de implanturi, localizarea lor, suprasolicitația funcțională. Depistarea osteopeniei și osteoporozei presupuse la pacientele din studiu și resorbția apărută, totuși, nu s-au soldat cu o resorbție accentuată și pierderea implanturilor. De aceea, faptul respectiv nu poate fi interpretat ca și o contraindicație către reabilitarea implanto-protetică. Da-

creasing number of teeth lost over time. In the first group compared to the second, the higher number of implants can be explained by several reasons reported by the patients themselves: they do not fully value their teeth, so they easily accept them being replaced with implants; implantation method is considered fashionable. The older a person becomes the more he understands the role of their own teeth with a more conservative approach to their own health. With age, the number of implants increases due to evident edentation. In the senile people, the bone quality decreases and the risk of osteoporosis increases.

This study determined the dependence between the age of female patients, the presence of peri-implant bone resorption relative to the number of implants, their location, and functional overload. The detection of osteopenia and suspected osteoporosis in the study patients and the resorption that occurred in them, nevertheless did not result in an increased resorption or loss of implants, therefore this cannot be interpreted as a contraindication to implant prosthetic rehabilitation. Due to the balance between function and structure (above mentioned Wolff's law), this has been manifested by the preservation of bone quantity and quality. So, as some authors suggest, implant prosthetic rehabilitation can be regarded as a therapeutic measure. These results allow us to recommend a more rigorous hygiene, namely to the patients in the study group I where hygiene remains unsatisfactory, and in groups III and IV in which the peri-implant resorption is due to osteopenia/osteoporosis. In patients aged 45 years and older we also recommend consulting specialists for an early detection

torită echilibrului dintre funcție și structură (legea lui Wolff, menționată anterior), aceasta s-a manifestat prin păstrarea cantității și calității osoase. Astfel, după cum propun unii autori, reabilitarea implanto-protetică poate fi privită ca o măsură terapeutică. Aceste rezultate ne permit să recomandăm o igienă mai riguroasă pacienților din grupul I de studiu, care au prezentat nereguli la acest aspect, precum și celor din grupele III și IV, la care resorbția periimplantară este condiționată de osteopenie/osteoporoza. La fel, pacienților cu vârsta mai mare de 45 de ani, recomandăm consultarea medicilor-specialiști pentru depistarea precoce a osteopeniei/osteoporozei. Pentru monitorizarea în dinamică a pacienților în studiu, recomandăm adresarea regulată la medicul stomatolog, de cel puțin 2 ori pe an.

Referitor la evaluarea resorbției periimplantare și corelația ei cu osteoporoza presupusă pe grupe de vârstă, noi am constatat prezența ei în toate grupele de studiu. Frecvența implanturilor cu resorbție este mai mare, comparativ cu frecvența implanturilor fără resorbție, explicată, după părerea noastră, prin neglijență față de igiena orală și neadresabilitatea la timp, la medic, a tinerilor. În a II-a grupă de vârstă (35-44 de ani), predomină numărul de implanturi fără resorbție; membrii grupului resectiv fiind mai conștiințioși, cu o îngrijire mai bună a cavității bucale și cu prețuirea tratamentului realizat. În grupele III și IV, numărul de implanturi cu resorbție crește odată cu vârsta. Presupunem că această creștere este determinată de perioada de menopauză și postmenopauză, cu apariția osteopeniei și osteoporozei.

Schimbările morfologice osoase, determinate radiologic după Klemetti, care ar corespunde osteopeniei/osteoporozei, sunt întâlnite din ce în ce mai frecvent odată cu înaintarea în vârstă. Ele pot fi luate în considerație la planificarea reabilitării implanto-protetice a pacienților mai mari de 45 de ani, cu presupusa osteoporoza.

### Concluzii

1) Resorbția osoasă periimplantară a fost prezentă în număr nesemnificativ la pacienții din fiecare grup de studiu. Totuși, aceasta a fost mai mare la pacienții cu osteoporoza presupusă din grupele de vârstă înaintată, decât la cele mai tinere și fără osteoporoza.

2) Resorbția osoasă periimplantară relativ înaltă la categoria de vârstă  $\geq 55$  de ani, cu predominarea osteoporozei presupuse, nu reprezintă o contraindicație către implantare. Din contră, când nu se întreprind măsuri de reabilitare a aparatului masticator, arhitectura osului se va modifica, cu pierderea calității și a cantității osoase, manifestată prin atrofia lui (legea lui Wolff).

3) În cazul edentației, la pacienții de vârstă înaintată, reabilitarea protetică prin intermediul implanturilor dentare, datorită solicitării funcționale dozate asupra osului, poate fi considerată drept un tratament patogenetic în profilaxia atrofiei și osteoporozei regionale ale maxilarelor.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

of osteopenia/osteoporosis. For an over-time follow up of patients in the study, we recommend regular visits to the dentist at least twice a year.

Regarding to the evaluation of peri-implant bone resorption and correlation with age-related suspected osteoporosis, we have observed it in all study groups. In our opinion, the higher frequency of implants with resorption compared to the number of implants without resorption is explained as well as the loss of the teeth through negligent oral hygiene and irregular visits to the dentist in young people. In the second age group (35-44 years), the number of implants without resorption prevailed. They are more conscious of the need for a better care of the oral cavity and appreciate the treatment higher. In groups III and IV, the number of implants with resorption increases with age. We assume it being determined by the role of the menopause and post-menopause period in the occurrence of osteopenia and osteoporosis.

These results demonstrate the above mentioned assertions that bone morphological changes determined radiologically based on Klemetti index, which would correspond to osteopenia/osteoporosis, are more frequent with age. They can be taken into account when planning the implant prosthetic rehabilitation in patients older than 45 years with suspected osteoporosis.

### Conclusions

1) Peri-implant bone resorption is present in the patients in each group, it is insignificant; however, it is higher in patients with suspected osteoporosis in the advanced age groups than in patients without osteoporosis in the younger age groups.

2) Relatively high peri-implant bone resorption in the  $\geq 55$  age group with prevailing suspected osteoporosis is not a contraindication to implantation because if no rehabilitation of the chewing apparatus is undertaken, the quality of the bone will be altered, manifested by bone atrophy (Wolff's Law).

3) In the case of edentation in senile female patients, prosthetic rehabilitation through dental implants due to functional bone dosing may be considered a pathogenetic treatment in the prophylaxis of regional maxillary atrophy and osteoporosis.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

### Authors' contribution

The authors contributed equally to the writing and writing of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

## Referințe / references

1. Boskey A., Coleman R. Aging and bone. *J. Dent. Res.*, 2010; 89 (12): 1333-1348.
2. NIH Osteoporosis and related bone diseases. Disponibil la adresa: [<https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/osteoporosis-hoh>]. Accesat pe: 24.10.17.
3. Iancu F. Postmenopausal osteoporosis in Romania. *Revista Ginecologia*, 2017; 5 (17): 68-71.
4. [https://estomatology.ru/director/prikaz/protokol\\_vedenia/ad6.htm](https://estomatology.ru/director/prikaz/protokol_vedenia/ad6.htm)] Accesat pe: 24.10.17.
5. Petersen P., Kandelman D., Arpin S., Ogawa H. Global oral health of older people – call for public health action. *Community Dental Health*, 2010; 27 (2): 257-268.
6. Tsolaki I., Madianos P., Vrotsos J. Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review. *Journal of Prosthodontics on Dental Implants*, 2009; 18 (4): 309-323.
7. Misch C. Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive boen loading. *International Journal of Oral Implantology*, 1990; 6 (2): 23-31.
8. Ярулина З. И., Седов Ю. Г. Алгоритм определения радиоморфометрических индексов нижней челюсти по данным конусно-лучевой компьютерной томографии. *Лучевая диагностика и терапия*, 2014; (4): 115-122 [article in Russian].
9. Sultan N., Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.*, 2011; 16 (3): e440-7.
10. Sîrbu D. Aspecte ale utilizării metodelor imagistice în chirurgia orală și maxilo-facială. *Medicina stomatologică*, 2012; 1 (22): 36-39.
11. Melescanu-Imre M., Preoteasa E. Mandibular panoramic indexes predictors of skeletal osteoporosis for implant therapy. *Current Health Sciences Journal*, 2009; 35 (4): 219-225.
12. Taguchi A. Identification of postmenopausal women at risk of osteoporosis by trained general dental practitioners using panoramic radiographs. *Dentomaxillofac. Radiol.*, 2007; 36: 149-154.
13. Васильев А. Ю., Воробьев Ю. И., Трутень В. П. Лучевая диагностика в стоматологии. *Медицина*, 2007; 125 p. [article in Russian].
14. Dudley J. Implants for the ageing population. *Australian Dental Journal*, 2015; 60: 28-43.
15. Khesin R., Kozlova M., Malichenko S., Goncharov Y. The osteo-remodeling process in the jaw bones of the patients of the advanced age. *Rossiiskaya stomatologiya*, 2014; 7(4): 47.
16. Devlin H. Identification of the risk for osteoporosis in dental patients. *Dental Clinics of North America*, 2012; 56 (4): 847.
17. Famili P., Zavoral J. Low skeletal bone mineral density does not affect dental implants. *Journal of Oral Implantology*, 2015; 41 (5): 550-553.
18. Otomo-Corgel J. Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy. *Periodontology*, 2012; 59 (1): 111.
19. Gaetti-Jardim C., Santiago-Junior J., Goiato M. et al. Dental implants in patients with osteoporosis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2011; 22 (3): 1111-1113.
20. Al-Sabbagh M., Robinson F., Romanos G., Thomas M. Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis in a dental school implant patient population. *Implant Dentistry*, 2015; 24 (3): 328-332.



ARTICOL DE CERCETARE

## Evaluarea particularităților clinice sugestive în diagnosticul precoce al bolii celiace versus sindromul malabsorbției intestinale la copii: studiu caz-control

Ion Mihiu<sup>1\*</sup>, Diana Clichici<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 06.12.2017

Data acceptării spre publicare: 28.02.2018

### Autor corespondent:

Ion Mihiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Departamentul de pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Burebista 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2062

e-mail: ion.mihu@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## Assessment of suggestive clinical particularities in early diagnosis of celiac disease versus intestinal malabsorption syndrome in children: case-control study

Ion Mihiu<sup>1\*</sup>, Diana Clichici<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 06.12.2017

Accepted for publication on: 28.02.2018

### Corresponding author:

Ion Mihiu, PhD, univ. prof.

Department of pediatrics

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062

e-mail: ion.mihu@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice ale bolii celiace printre pacienții cu malabsorbție intestinală.

### Ipoteza de cercetare

Evaluarea manifestărilor clinice sugestive de vârstă pentru stabilirea precoce a diagnosticului bolii celiace la copii.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Evidențierea tabloului clinic al bolii celiace versus malabsorbția intestinală la copii permite un diagnostic precoce, cu minimalizarea ratei complicațiilor.

### What is not known yet, about the topic

Early recognition of clinical manifestations of celiac disease among patients with intestinal malabsorption.

### Research hypothesis

Evaluation of age-related clinical manifestations for the early diagnosis of celiac disease in children.

### Article's added novelty on the scientific topic

Highlighting the clinical picture of celiac disease versus intestinal malabsorption in children allows early diagnosis with minimization of complications.

### Rezumat

**Introducere.** Boala celiacă constituie o dilemă a gastroenterologiei moderne. Tabloul clinic a suferit multiple modificări, de la manifestări digestive tipice, la mai puțin specifice extraintestinale, care impune o prudență deosebită din partea specialiștilor.

**Material și metode.** Studiu retrospectiv, caz-control. Comparat spectrul și frecvența manifestărilor clinice ale bolii celiace și sindromului de malabsorbție în funcție de grupurile de vârstă la copii. Statistică descriptivă.

**Rezultate.** Forma tipică a fost prezentă doar la copiii pre-

### Abstract

**Introduction.** Celiac disease is a dilemma of modern gastroenterology. The clinical picture has undergone multiple changes, from typical digestive manifestations, to less specific extraintestinal, requiring special care by specialists.

**Material and methods.** Retrospective study, case-control. Comparison of the spread and frequency of clinical manifestations of celiac disease and malabsorption syndrome according to age groups in children. Descriptive statistics.

**Results.** The typical form was present only in preschool children in 11 (33%) cases, and atypical – in 22 (67%) cases,

școlari, în 11 (33%) cazuri, și atipică – în 22 (67%) de cazuri, cu următoarele caracteristici clinice predominante: 3-4 scaune/zi – la 20 (61%) de copii, nefermentate – în 23 (70%) de cazuri, terciiforme – 19 (58%) cazuri, păstoase – la 13 (39%) copii, voluminoase – la 9 (27%) copii; hiporexie – în 23 (70%) de cazuri; retard statural – la 21 (64%) de copii și retard ponderal – la 31 (53%) de copii; meteorism – la 26 (79%) de copii; vome unice – în 15 (45%) cazuri, dureri ușoare – la 15 (45%) copii, cu localizare în regiunea mezogastrică – la 27 (82%) copii, dermatită atopică – la 11 (33%) copii, erupție dentară tardivă – în 8 (24%) cazuri. La școlarii mici, forma atipică s-a caracterizat prin dureri abdominale moderate în 9 (69%) cazuri, cu localizare în mezogastru – la 9 (69%) copii, cefalee – la 7 (54%) copii, retard ponderal – la 4 (31%) copii și statural – la 2 (15%) copii, stomatită recidivantă – la 4 (31%) copii, constipație – 3 (23% cazuri). Școlarii mari, cu forma atipică a bolii, prezentau dureri abdominale moderate – 8 (67%) pacienți, cu localizare în epigastru – 10 (83%) copii și mezogastru – 9 (75%) copii; cefalee – la 6 (50%) copii, artralgiile – la 6 (50%) copii, labilitate emoțională – la 5 (42%) copii, pubertate întârziată – în 4 (33%) cazuri, retard statural – la 3 (25%) copii și ponderal – la 4 (33%) copii; constipație – la 3 (25%) copii, fisuri ale mucoaselor – la 3 (25%) copii, metroragii – la 3 (25%) adolescente, alopecie – la 2 (17%) copii.

**Concluzii.** Recunoașterea manifestărilor clinice sugestive în funcție de vârstă ale bolii celiace la copii, a permis stabilirea diagnosticului precoce, cu inițierea dietei fără gluten, care este esențială pentru creșterea și dezvoltarea acestor copii.

**Cuvinte cheie:** boală celiacă, manifestări clinice sugestive, diagnostic precoce.

## Introducere

Boala celiacă reprezintă o patologie sistemică, cauzată de ingestia de gluten și prolaminele înrudite, la persoanele susceptibile genetic [1]. În pofida multiplelor studii, diagnosticul precoce al bolii celiace la copii rămâne o preocupare constantă a gastroenterologiei moderne.

Prevalența generală a bolii celiace constituie 1,0%, fiind similară în Europa și în America de Nord [2, 3, 4]. Cea mai mare prevalență la nivel mondial constituie 5,6%, înregistrată în populația pediatrică Saharawi [2]. În țările în curs de dezvoltare cu risc scăzut, prevalența bolii celiace constituie 0,14-5,7%, iar în populația cu risc crescut este de 1,2-55,0% [6]. Raportul pe sexe (feminin/masculin) constituie de la 1:3-1,5:1,0 [6]. Raportul dintre cazurile bolii celiace diagnosticate și nediate diagnosticate variază de la o țară la alta: de la 1:2 – în Finlanda și de 1:10 – în SUA, Argentina și Germania [5].

În trecut, boala celiacă a fost considerată o patologie rară, care afectează exclusiv sugarii și se manifestă prin diaree, retard fizic și distensie abdominală. Însă, pe parcursul ultimilor ani, ea a devenit o maladie sistemică autoimună, care afectează toate categoriile de vârstă [6].

După *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2016*, forma clasică a bolii celiace debutează, de obicei, în a doua jumătate a primului an de viață, după 2-8 săptămâni de

with the following predominant clinical features: 3-4 defecations / day – 20 (61%) children, unfermented – in 23 (70%) cases, terciiforms – 19 (58%) cases, pasty – to 13 (39%) children, voluminous – to 9 (27%) children; hyporexia – in 23 (70%) cases; statural retardation – to 21 (64%) children and weight-loss – to 31 (53%) children; meteorism – to 26 (79%) children; unique vomiting – to 15 (45%) cases, mild pain – to 15 (45%) children with mezogastric localization – in 27 (82%) children, atopic dermatitis – 11 (33%) children, late dental eruption – in 8 (24%) cases. In little pupils, the atypical form was characterized by moderate abdominal pain in 9 (69%) cases, with mesogastric localization – in 9 (69%) children, headache – at 7 (54%) children, weighted retardation – in 4% children and statural retardation – in 2 (15%) children, recurrent stomatitis – in 4 (31%) children, constipation – in 3 (23%). Major pupils with the atypical form of the disease had moderate abdominal pain – in 8 (67%) patients with epigastric localization – in 10 (83%) children and mesogastric – in 9 (75%) children; headache – at 6 (50%) children, arthralgia – at 6 (50%) children, emotional lability – at 5 (42%), late puberty – at 4 (33%) children, statural retardation – at 3 (25%) children and weigh retardation – at 4 (33%) children, constipation – at 3 (25%) children, mucosal fissure – at 3 (25%) children, metrorrhagia – at 3 (25%) adolescents, alopecia – at 2 (17%) children.

**Conclusions.** Recognizing age-specific clinical manifestations of celiac disease in children has made it possible to establish an early diagnosis with the initiation of a gluten-free diet that is essential for the growth and development of these children.

**Key words:** celiac disease, suggestive clinical manifestations, early diagnosis.

## Introduction

Celiac disease is a chronic autoimmune disorder, caused by ingestion of gluten and related prolamins in genetically susceptible individuals [1]. Despite multiple studies, early diagnosis of celiac disease in children remains a constant concern of modern gastroenterology.

The overall prevalence of celiac disease is 1.0%, similar in Europe and North America [2, 3, 4]. The worldwide highest prevalence is 5.6% in the Saharawi pediatric population [2]. In low-risk developing countries the prevalence of celiac disease is 0.14-5.7%, and in the high risk population it is 1.2-55.0% [5]. The ratio by sex (female / male) is from 1:3-1.5:1.0 [2]. The ratio of cases of diagnosed and undiagnosed celiac disease varies from one country to another: from 1: 2 – in Finland and 1:10 – in the USA, Argentina and Germany [5].

In the past, celiac disease has been considered a rare pathology that affects infants exclusively and is manifested by diarrhea, physical retardation and abdominal distension. However, over the past few years, it has become an autoimmune systemic disorder that affects all age groups [6].

By the *World Gastroenterology Organization Guidelines 2016*, the classic form of celiac disease usually begins in the second half of the first year of life, 2-8 weeks after the introduction of gluten into the diet. Clinically, it is manifested by

la introducerea glutenului în alimentație. Clinic este manifestată prin retard staturponderal, vome, diaree, distensie abdominală, anemie deficitară, iritabilitate [5]. Pe parcursul ultimilor două decenii, s-a înregistrat o creștere evidentă a formelor atipice, cu debut la 2-3 ani, la care predomină manifestările extraintestinale, iar cele digestive trec pe plan secundar sau lipsesc [6].

În iunie 2017, *Celiac Disease Foundation și North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, au elaborat un ghid clinic pentru diagnosticul și managementul bolii celiace la copii [7]. Conform Phillips (2017), diagnosticarea bolii celiace la copii este o provocare, deoarece semnele și simptomele bolii variază, de la cele gastrointestinale (durere abdominală, diaree, constipație), până la simptomele extraintestinale (fatigabilitate, retard fizic, pubertate întârziată), care pot fi subtile, intermitente sau inexistente [7].

În prezent, din cauza manifestărilor atipice ale bolii celiace, vârsta stabilirii diagnosticului crește, comparativ cu deceniile anterioare [3]. Deci, odată cu tergiversarea diagnosticului, crește și riscul apariției complicațiilor (deficiențe nutriționale, osteoporoză, tulburări maligne și autoimune) [1].

În această ordine de idei, scopul studiului a fost evaluarea particularităților clinice sugestive ale bolii celiace la copii, versus malabsorbția intestinală.

## Material și metode

Studiul descriptiv, de tip caz-control, a fost efectuat pe parcursul anilor 2012-2016 în Secția de gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutului Mamei și Copilului.

Protocolul de studiu a primit aviz pozitiv din partea Comitetului de Etică al Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 34 din 27 februarie 2013). Înainte de înrolare, reprezentantul legal al fiecărui pacient a semnat acordul informat.

În studiu au fost înrolați 58 de copii cu boală celiacă (lotul „*boală celiacă*”, BC) și 58 de copii cu malabsorbție intestinală (lotul „*malabsorbție intestinală*”, MI). Vârsta copiilor a fost cuprinsă între 2 și 17 ani. Ei au fost repartizați în 3 subloturi, conform perioadelor copilăriei: sublotul I – preșcolarii (2-6 ani); sublotul II – școlarul mic (7-11 ani) și sublotul III – școlarul mare (12-17 ani).

Criterii de includere în studiu au fost:

- copii cu vârsta mai mare de 2 ani;
- pacienți cu diagnosticul de boală celiacă, confirmat prin criterii clinice, de laborator (generale și specifice), endoscopice și histologice;
- semnarea consimțământului informat.

Criteriile de excludere:

- copii cu vârsta până la 2 ani;
- pacienți cu malabsorbție intestinală;
- refuzul părinților sau tutorelui legitim al pacientului de a efectua examinările necesare din studiu.

Copiii incluși în cercetare au fost supuși anchetării pentru colectarea datelor generale și anamnestice, au fost efectuate teste de laborator generale și specifice, examinări instrumentale, care au inclus și examenul endoscopic superior, cu prelevarea biopsiei.

staturponderal retardation, vomiting, diarrhea, abdominal distension, anemia deficient, irritability [5]. Over the past two decades, there has been a clear increase in atypical forms, with a 2-3 year onset, in which extraintestinal manifestations predominate and digestive ones are secondary or absent [6].

In June 2017, *the Celiac Disease Foundation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, developed a clinical guide for the diagnosis and management of celiac disease in children [7]. According to Phillips (2017), diagnosis of celiac disease in children is a challenge, because the signs and symptoms of the disease range from gastrointestinal (abdominal pain, diarrhea, constipation) to extraintestinal symptoms (fatigue, physical retardation, delayed puberty) may be subtle, intermittent or non-existent [7].

At present, due to atypical manifestations of celiac disease, the age of diagnosis is increased compared to previous decades [3]. So, with the delay in diagnosis, the risk of complications (nutritional deficiencies, osteoporosis, malignant and autoimmune disorders) increases [1].

In this regard, the aim of the study was to evaluate the clinical particularities of celiac disease suggestive in children versus intestinal malabsorption.

## Material and methods

The descriptive, case-control study was conducted during the 2012-2016 years in the Department of Gastroenterology and Hepatology of the Mother and Child Institute.

The study protocol received a positive opinion from The Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemițanu* SUMPH (report no. 34 of 27 February 2013). Prior to enrollment, the legal representative of each patient signed the informed agreement.

The study enrolled 58 children with celiac disease („*celiac disease*” group, CD) and 58 children with intestinal malabsorption (group „*intestinal malabsorption*”, IM). The age of children was between 2 and 17 years. They were divided into 3 subgroups, according to childhood periods: subgroup I – preschool (2-6 years); subgroup II – small pupils (7-11 years) and subgroup III – major pupils (12-17 years).

The inclusion criteria in the study were:

- children aged over 2 years;
- patients diagnosed with celiac disease, confirmed by clinical, laboratory (general and specific), endoscopic and histological criteria;
- signing informed consent.

Exclusion criteria:

- children up to 2 years of age;
- patients with intestinal malabsorption;
- refusal of the patient's parent or guardian to carry out the necessary examinations in the study.

The children included in the research, were subjected to the general and anamnestic data collection, general and specific laboratory tests, instrumental examinations, including the upper endoscopic examination, with biopsy sampling.

The volume of the representative sample needed to assess the suggestive clinical particularities was determined by the following formula:

Volumul eşantionului reprezentativ necesar pentru aprecierea particularităților clinice sugestive a fost determinat prin următoarea formulă de calcul:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 = 0,039 \times 0,96 (1,96/0,05)^2 = 57,53$$

unde:

$n$  – volumul eşantionului reprezentativ;

$P$  – probabilitatea de apariție a fenomenului. Conform datelor bibliografice, cota bolii celiace la copii din patologia tractului gastrointestinal constituie, în medie 3,9% ( $P=0,039$ );

$\alpha$  – nivelul de încredere. Valoarea estimată în cadrul distanței proporției cercetate pentru 95,0% de veridicitate a rezultatelor obținute,  $Z\alpha=1,96$ ;

$d$  – distanța sau toleranța. Cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată ( $d=0,05$ ).

Criterii de diagnostic pentru boala celiacă:

1. Manifestări clinice: retard staturo-ponderal, dureri abdominale, diaree/constipație, meteorism, distensie abdominală, vome, anemie deficitară, artralgi, cefalee, iritabilitate, retard pubertar, amenoree, dismenoree.
2. Teste serologice specifice: anticorpi transglutaminază de clasa IgA și clasa IgG pozitivi.
3. Prezența leziunilor histologice specifice conform criteriilor Marsh.

Criterii de diagnostic pentru malabsorbția intestinală:

1. manifestări clinice: retard staturo-ponderal, dureri abdominale, diaree/constipație, meteorism, distensie abdominală, vome.
2. Teste serologice specifice: anticorpi transglutaminază IgA și IgG negativi.
3. Absența leziunilor histologice specifice conform criteriilor Marsh.

Pentru analiza volumului de date colectate, au fost utilizate programele de prelucrare statistică: SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010, cu aplicarea setului de programe statistice SPSS v18.0, QUANTO v1.2, Review Manager (RevMan) v5.1, GMDR software Beta 0.9. Modul de prezentare al datelor: valori absolute și relative, cu devieri standard.

## Rezultate

Vârsta medie de debut al manifestărilor clinice la pacienții cu boală celiacă a constituit  $45,4 \pm 4,56$  luni, iar cea de stabilire a diagnosticului a fost  $86,1 \pm 7,15$  luni. Astfel, durata medie de stabilire a diagnosticului a constituit  $40,7 \pm 3,45$  luni (Tabelul 1).

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 = 0,039 \times 0,96 (1,96/0,05)^2 = 57,53$$

where:

$n$  – volume of the representative sample;

$P$  – probability of occurrence of the phenomenon. According to the bibliographic data, the share of celiac disease in children in the gastrointestinal tract pathology, averaging 3.9% ( $P=0.039$ );

$\alpha$  – the level of trust. Estimated value within the distance of the investigated proportion for 95.0% of the veracity of the obtained results,  $Z\alpha=1.96$ ;

$d$  – distance or tolerance. How close to the proportion we are interested in is the estimated value ( $d=0.05$ ).

Diagnostic criteria for celiac disease were:

1. Clinical manifestations: staturo-ponderal retardation, abdominal pain, diarrhea / constipation, meteorism, abdominal distension, vomiting, anemia deficient, arthralgia, headache, irritability, pubertal retardation, amenorrhea, dysmenorrhea.
2. Specific serological tests: IgG and IgG transglutaminase antibodies.
3. Presence of specific histological lesions according to Marsh criteria.

Diagnostic criteria for intestinal malabsorption:

1. Clinical manifestations: staturo-ponderal retardation, abdominal pain, diarrhea / constipation, meteorism, abdominal distension, vomiting.
2. Specific serological tests: negative IgA and IgG transglutaminase antibodies.
3. Absence of specific histological lesions according to Marsh criteria.

To analyze the collected data volume, were used statistical processing programs: SPSS Statistics for Windows, version 20 and Microsoft Excel 2010, with the application of SPSS v18.0 statistic programs, SPSS v18.0, QUANTO v1.2, Review Manager (RevMan) v5.1, GMDR software Beta 0.9. Data presentation mode: absolute and relative values, with standard deviations.

## Results

The average age of onset of clinical manifestations in patients with celiac disease was  $45.4 \pm 4.56$  months, and the diagnosis was  $86.1 \pm 7.15$  months. Thus, the average duration of diagnosis consisted of  $40.7 \pm 3.45$  months (Table 1).

**Tabelul 1.** Repartizarea pacienților conform vârstei medii de debut și celei de stabilire a diagnosticului de boală celiacă ( $n=58$ ).

**Table 1.** Distribution of patients by mean age of onset and diagnosis of celiac disease ( $n=58$ ).

Criterii Criteria	Debut clinic, luni Clinic onset, months	Confirmarea diagnosticului, luni Confirmation of diagnosis, months
Categoriile de vârstă Age categories		
♦ 2-6 ani / 2-6 years	19,7±2,3	45,9±3,4
♦ 7-11 ani / 7-11 years	64,6±4,7	107,1±3,4
♦ 12-17 ani / 12-17 years	95,3±5,3	173,9±5,0
Forma clinică Clinical form		
♦ tipică / typical	9,9±1,5	30,7±2,8
♦ atipică / atypical	53,7±4,9	99,0±7,7



**Tablelul 2.** Manifestări clinice digestive la copii din loturile de studiu.**Table 2.** Clinical digestive manifestations in children from study groups.

Caracteristici <i>Characteristics</i>	Lotul „boală celiacă” <i>Subgroup “Celiac Disease”</i>			Lotul „malabsorbție intestinală” <i>Subgroup “Intestinal Malabsorption”</i>		
	Preșcolari <i>Pre-schools</i>	Școlarul mic <i>Little pupils</i>	Școlarul mare <i>Major pupils</i>	Preșcolari <i>Pre-schools</i>	Școlarul mic <i>Little pupils</i>	Școlarul mare <i>Major pupils</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pofta de mâncare <i>Appetite</i>						
♦ inapetență / <i>loss of appetite</i>	8 (24)	-	3 (25)	3 (7)	1 (10)	-
♦ păstrată / <i>preserved</i>	2 (6)	6 (46)	4 (33)	22* (51)	4 (40)	5 (100)
♦ hiporexie / <i>hyporexia</i>	23* (69)	3 (23)	4 (33)	17 (39)	4 (40)	-
♦ hiperrexie / <i>hyperrexia</i>	-	4 (30)	1 (8)	1 (2)	1 (10)	-
Vome <i>Vomiting</i>						
♦ lipsă / <i>absent</i>	18 (54)	13 (100)	9 (75)	34 (79)	9 (90)	5 (100)
♦ unice / <i>unique</i>	15** (45)	-	3 (25)	7 (16)	-	-
♦ repetate / <i>repeated</i>	-	-	-	2 (4)	1 (10)	-
Intensitatea durerii abdominale <i>Intensity of abdominal pain</i>						
♦ lipsă / <i>absent</i>	5 (15)	2 (15)	-	24 (55)	3 (30)	-
♦ ușoară / <i>little</i>	15 (45)	2 (15)	4 (33)	7 (16)	4 (40)	3 (60)
♦ moderată / <i>moderate</i>	13 (39)	9 (69)	8 (66)	12 (27)	3 (30)	2 (40)
Localizarea durerii abdominale <i>Localisation of abdominal pain</i>						
♦ mezogastru / <i>mezogastric</i>	27* (81)	9** (69)	9 (75)	9 (20)	1 (10)	1 (20)
♦ epigastru / <i>epigastric</i>	1 (3)	7 (53)	10 (83)	7 (16)	4 (40)	2 (40)
♦ infraabdominal / <i>infraabdominal</i>	1 (3)	2 (15)	4 (33)	5 (11)	6 (60)	4 (80)
Distensie abdominală <i>Abdominal distention</i>	11* (33)	-	-	1 (2)	-	-
Meteorism <i>Meteorism</i>	26* (78)	-	1 (8)	15 (34)	-	-
Scaunul <i>Defecation</i>						
♦ oformat / <i>normal formed</i>	8 (24)	13 (100)	12 (100)	31 (72)	8 (80)	5 (100)
♦ nefermentat / <i>unfermentated</i>	23* (69)	-	-	11 (25)	2 (20)	-
♦ terciiform / <i>gruel like</i>	19* (57)	-	-	8 (18)	1 (10)	-
♦ lichid / <i>liquid</i>	6 (18)	-	-	2 (4)	-	-
♦ păstos / <i>pasty</i>	13* (39)	-	-	4 (9)	2 (20)	-
♦ voluminos / <i>voluminous</i>	9** (27)	-	-	1 (2)	-	-
Scaune pe zi <i>Defecations per day</i>						
♦ 1-2 scaune / <i>1-2 defecations</i>	11 (33)	10 (76)	10 (83)	37 (86)	10 (100)	5 (100)
♦ 3-4 scaune / <i>3-4 defecations</i>	20* (60)	-	-	5 (11)	-	-
♦ ≥5 scaune / <i>≥5 defecations</i>	1 (3)	-	-	-	-	-
♦ constipație / <i>Constipation</i>	1 (3)	3 (23)	3 (25)	2 (4)	3 (30)	2 (40)
Indicele statural <i>Statural Index</i>						
♦ malnutritie gr. 1 / <i>malnutrition gr. 1</i>	21** (63)	2 (15)	3 (25)	21 (48)	1 (10)	-
♦ malnutritie gr. 2 / <i>malnutrition gr. 2</i>	9** (27)	1 (7)	2 (16)	1 (2)	-	-
♦ malnutritie gr. 3 / <i>malnutrition gr. 3</i>	-	-	1 (8)	-	-	-
Indicele ponderal <i>Ponderal Index</i>						
♦ malnutritie gr. 1 / <i>malnutrition gr. 1</i>	23* (69)	4 (30)	4 (33)	16 (37)	1 (12,5)	-
♦ malnutritie gr. 2 / <i>malnutrition gr. 2</i>	7 (21)	1 (7)	4 (33)	-	-	-
♦ malnutritie gr. 3 / <i>malnutrition gr. 3</i>	-	-	1 (8)	-	-	-

Notă / Note: \*- p&lt;0,01; \*\*- p&lt;0,001;

Raportul pe sexe a fost: fetițe – 36 (62%), băieți – 22 (37%).

Forma tipică a bolii a fost înregistrată la 11 (19%) copii, iar cea atipică – la 47 (81%) de copii. Forma tipică a fost prezentă doar la copii preșcolari, în 11 (33%) cazuri. Forma atipică la preșcolari a fost stabilită 22 (67%) de cazuri, precum și la toți școlarii mici și cei mari.

Caracteristicile manifestărilor clinice la copiii din lotul de studiu sunt redată în Tabelul 2.

Manifestările extraintestinale au fost prezente la 43 (66,4%) de copii, dintre care la 15 (25,0%) copii a fost desemnată doar o manifestare, iar la 28 (41,4%) de pacienți – două sau mai multe manifestări (Tabelul 3).

## Discuții

Aspectele clinice clasice ale bolii celiace, publicate în anii 1990, nu mai prezintă valoare aplicativă în cazul bolii celiace contemporane. În prezent, nicio manifestare clinică nu este

The gender ratio was: girls – 36 (62%), boys – 22 (37%).

The typical form of the disease was recorded in 11 (19%) children, and the atypical – in 47 (81%) children. The typical form was present only in pre-school children in 11 (33%) cases. The atypical form of pre-school children was established in 22 (67%) of cases, as well as in all little and major pupils.

Characteristics of clinical manifestations in children in the study group are shown in Table 2.

The extraintestinal manifestations were present in 43 (74.14%) children, out of which 15 (25.86%) children were designated only one manifestation, and in 28 (48.28%) patients – two or more manifestations.

## Discussion

The classic clinical aspects of celiac disease, published in the 1990s, no longer have any applicative value in contemporary celiac disease. At present, no clinical manifestation is

**Tabelul 3.** Manifestările extraintestinale la pacienții cu boală celiacă.

**Table 3.** Extraintestinal manifestations in patients with celiac disease.

Extraintestinale <i>Extraintestinal</i>	Lotul „boală celiacă” <i>Celiac disease group</i>			Total <i>Total</i> <i>n (%)</i>
	preșcolari <i>I subgroup</i> <i>n (%)</i>	școlarul mic <i>II subgroup</i> <i>n (%)</i>	școlarul mare <i>III subgroup</i> <i>n (%)</i>	
Muco-cutanate <i>Muco-cutaneous</i>				
♦ Fisuri ale mucoaselor / <i>Mucosal fissures</i>	-	1 (7)	3 (25)	4 (6)
♦ Stomatită recidivantă / <i>Recidivant stomatitis</i>	-	4 (30)	2 (16)	6 (10)
♦ Dermatită atopică / <i>Atopic dermatitis</i>	11 (33)*	-	-	11 (18)
♦ Alopecie / <i>Alopecia</i>	-	-	2 (16)	2 (3)
Hematologice <i>Haematological</i>				
♦ Epistaxis, echimoze / <i>Epistaxis, ecchymose</i>	-	2 (15)	-	2 (3)
♦ Gingivoragii / <i>Gingival bleeding</i>	-	2 (15)	3 (25)	5 (8)
♦ Metrorragii la adolescente / <i>Metrorrhagia in adolescents</i>	-	-	3 (25)	3 (5)
♦ Amenoree la adolescente / <i>Amenorrhoea in adolescents</i>	-	-	1 (8)	1 (1)
Neurologice <i>Neurological</i>				
♦ Cefalee / <i>Headache</i>	-	7 (53)	6 (50)**	13 (22)
♦ Epilepsie / <i>Epilepsy</i>	-	-	1 (8)	1 (1)
♦ Convulsii unice / <i>Unic convulsions</i>	2 (6)	1 (7)	-	3 (5)
♦ Labilitate emoțională / <i>Emotional lability</i>	4 (12)	2 (15)	5 (41)	11 (18)
♦ Somn neliniștit / <i>Restless sleep</i>	5 (15)	1 (7)	1 (8)	7 (12)
Sistem osteomuscular <i>Osteomuscular system</i>				
♦ Artralgie genunchi / <i>Knee arthralgia</i>	-	-	4 (33)	4 (6)
♦ Artralgie cot / <i>Elbow arthralgia</i>	-	1 (7)	2 (16)	3 (5)
Numărul articulațiilor afectate <i>Number of affected joints</i>				
♦ 2 articulații / <i>2 joints</i>	-	1 (7)	6 (50)	7 (12)
Endocrinologice <i>Endocrinological</i>				
♦ Pubertate întârziată / <i>Delayed puberty</i>	-	-	4 (33)	4 (6)
♦ Nanism izolat / <i>Isolated nanism</i>	-	1 (7)	1 (8)	2 (3)

Notă / Note: \* – p<0,05, A/B; \*\* – p<0,01, A/B.

patognomonică; astfel, pentru stabilirea diagnosticului este necesar un grad crescut de vigilență, cooperarea familiei și un șir de investigații paraclinice.

Ultimele linii directoare ale Organizației Mondiale a Gastroenterologiei referitoare la incidența bolii celiace la nivel mondial, actualizate în anul 2016, au remarcat o creștere semnificativă a incidenței bolii celiace pe parcursul ultimilor 20 de ani, datorită programelor de screening, implimentate în rândul persoanelor din grupul de risc [5].

Tabloul clinic al bolii celiace este extrem de variat; tot mai frecvent se depistează manifestări atipice, care impun o prudență deosebită din partea specialiștilor. Cu regret, lacunele în diagnostic sunt înregistrate și în rândul populației pediatrice din țară. Conform studiului dat, vârsta medie de stabilire a diagnosticului a constituit  $40,7 \pm 26,3$  de luni. Cel mai frecvent, acești copii fiind atribuiți categoriei copiilor cu malabsorbție intestinală. Stabilirea tardivă a diagnosticului se răsfrânge negativ asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Odată cu creșterea copilului, recunoașterea patologiei este mai dificilă. Conform studiului lui Pulido O. *et al.* (2013) vârsta medie de diagnosticare a maladiei respective la adulți a fost de  $12,0 \pm 14,4$  ani (media 5,5 ani), dintre care, la femei - de  $12,6 \pm 14,4$  ani (media 7 ani), iar la bărbați - de  $10,3 \pm 14,1$  ani (media 4 ani) [8].

Din multitudinea manifestărilor clinice de prezentare a bolii celiace, conform studiului dat, putem menționa prezența manifestărilor clinice generale, întâlnite în toate subloturile de vârstă: retardul fizic și durerea abdominală. Semnele clinice specifice la preșcolari: 3-4 scaune/zi, nefermentate, meteorism, vome, dermatită atopică și erupție dentară întârziată; la copii mari - constipație, fisuri ale mucoaselor, stomatită recidivantă, alopecie, cefalee, labilitate emoțională, artralgie, metroragii la adolescente și pubertate întârziată. Tabloul clinic al bolii celiace frecvent se suprapune cu cel al malabsorbției intestinale, de aceea, fiecare copil suspect necesită o examinare detaliată multidisciplinară, pentru a infirma sau confirma diagnosticul. Studiul dat suplimentează cunoștințele privind aspectele clinice sugestive ale bolii celiace la copii, în funcție de vârstă.

Conform lui Leșanu G. *et al.* (2010) care a studiat pe parcursul a 22 de ani (1985-2006) modelul de prezentare a bolii celiace la copii internați în Spitalul de Urgență pentru Copii din Chișinău, a constatat o creștere semnificativă a numărului de pacienți cu boală celiacă pe parcursul ultimilor ani, cu predominarea formelor atipice, cu manifestări clinice extraintestinale [9]. Deseori, tergiversarea diagnosticului era cauzat atât de prezentarea atipică a bolii celiace, cu predominarea manifestărilor extraintestinale, cât și adresabilității tardive, refuzului părinților pentru efectuarea endoscopiei cu biopsie.

Cea mai bună strategie pentru detectarea bolii celiace include următoarele opțiuni: identificarea activă a cazurilor suspecte, testarea persoanelor din grupul de risc (rude de gradul I și II, tulburări autoimune, diabet zazarat tip I) și screening-ul populației generale [8].

Prevalența bolii celiace este în creștere la nivel mondial, datorită implimentării screeningului activ în rândul populației generale și recunoașterii manifestărilor clinice extraintesti-

pathognomonic; so an increased degree of vigilance, family co-operation, and a number of paraclinical investigations are required to establish the diagnosis.

The latest Global Worldwide Gastroenterology Disease Guidelines, updated in 2016, have seen a significant increase in celiac disease over the past 20 years due to screening programs among people at risk [5].

The clinical picture of celiac disease is extremely varied; there are more and more frequent atypical manifestations, which require a special caution on the part of the specialists. Regrettably, diagnostic gaps are also among the pediatric population in the country. According to this study, the median age of diagnosis was  $40.7 \pm 26.3$  months. Most commonly, these children are assigned to the category of children with intestinal malabsorption. The late diagnosis has a negative impact on the growth and development of the child.

With child growth, recognition of pathology is more difficult. According to the study of Pulido O. *et al.* (2013), the average age of diagnosis of the respective disease in adults was  $12.0 \pm 14.4$  years (average 5.5 years), of which in women -  $12.6 \pm 14.4$  years (average 7 years), and in males -  $10.3 \pm 14.1$  years (average 4 years) [8].

From the multitude of clinical manifestations of celiac disease, according to this study, we can mention the presence of general clinical manifestations encountered in all age subgroups: physical retardation and abdominal pain. Specific clinical signs in pre-school children: 3-4 defecations / day, unfermented, meteorism, vomiting, atopic dermatitis and delayed tooth eruption; in major children - constipation, mucosal cracks, recurrent stomatitis, alopecia, headache, emotional lability, arthralgia, metrorrhagia in adolescents and delayed puberty. The clinical picture of celiac disease frequently overlaps with that of intestinal malabsorption, so every suspected child requires a detailed multidisciplinary examination to invalidate or confirm the diagnosis. This study supplements knowledge of the clinical aspects suggestive of celiac disease in children, by age.

According to Lesanu G. *et al.* (2008), who studied the celiac disease presentation model for children admitted to Children's Emergency Hospital in Chisinau for 22 years (1985-2006), found a significant increase in the number of patients with celiac disease, during the in the last years, with predominance of atypical forms, with extraintestinal clinical manifestations [9]. Often, the delay in diagnosis was caused both by the atypical presentation of celiac disease, with the predominance of extraintestinal manifestations, and late addressability, the refusal of parents to perform biopsy endoscopy.

The best strategy for detecting celiac disease includes the following options: active identification of suspected cases, testing of risk groups (first and second degree relatives, autoimmune disorders, Type I Diabetes) and screening of the general population [10].

Prevalence of celiac disease is on the rise worldwide, due to the implementation of active screening among the general population and the recognition of extraintestinal clinical manifestations. Thus, celiac disease is a medical and social problem due to the negative impact on children through several

nale. Deci, boala celiacă constituie o problemă medico-socială din cauza impactului negativ asupra copiilor prin prisma mai multor aspecte: interzicerea produselor cu gluten, dezvoltarea stărilor carentiale și apariția tumorilor intestinale.

### Concluzii

1) Din cauza incidenței în creștere a manifestărilor extraintestinale, recunoașterea bolii celiace a devenit tot mai dificilă pe parcursul ultimilor decenii.

2) Recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice sugestive în funcție de vârstă, la toate nivelurile de asistență medicală, ar permite evitarea erorilor diagnostice.

3) Diagnosticul precoce și inițierea dietei fără gluten constituie condiția esențială pentru creșterea și dezvoltarea armonioasă a acestor copii.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea acestui articol. Versiunea finală a fost aprobată de toți autorii.

### Declarații de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interes.

aspects: the ban on gluten products, developing deficient conditions and the appearance of intestinal tumors.

### Conclusions

1) Due to the increasing incidence of extraintestinal manifestations, the recognition of celiac disease has become increasingly difficult over the past decades.

2) Early recognition of age-specific clinical manifestations at all levels of healthcare would allow for the avoidance of diagnostic errors.

3) Early diagnosis and initiation of gluten-free diet are essential for the harmonious growth and development of these children.

### Author's contribution

All authors have contributed equally to the realization of this article. The final version was approved by all authors.

### Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interest.

### Referințe / references:

- Mohsin R., Lee J. Tests sérologiques dans la maladie coeliaque. *Can Fam Physician*, 2016; 62 (1): e11-e17. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721855](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721855).
- Guandalin S., Vallee P., Windle M., Cuffari C. Pediatric Celiac Disease. Medscape. Updated: Apr. 05, 2017. [emedicine.medscape.com/article/932104-overview](http://emedicine.medscape.com/article/932104-overview).
- Tanpowpong P., Broder-Fingert S., Katz A., Camargo C. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2012; 3(2): e9. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365672](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365672).
- Romanos J., Rybak A., Wijmenga C., Wapenaar M. et al. Molecular diagnosis of celiac disease: are we there yet? *Expert Opin. Med. Diagn.*, 2008; 2 (4): 399-416. [https://www.researchgate.net/publication/236050120\\_Molecular\\_diagnosis\\_of\\_celiac\\_disease\\_Are\\_we\\_there\\_yet](https://www.researchgate.net/publication/236050120_Molecular_diagnosis_of_celiac_disease_Are_we_there_yet).
- Bai J., Ciacci C., Corazza R., Fried M., Olano C., Rostami-Nejad M. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Celiac Disease. July, 2016. [www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease/celiac-disease-english](http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease/celiac-disease-english).
- Umberto V., Giacomo C., Vincenzo S., Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.*, 2014; 14: 194. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236812](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236812).
- Phillips D. Online clinical guide for pediatric celiac disease released by NASPGHAN, Celiac Disease Foundation. Medscape. September 19, 2017. [www.medscape.com/viewarticle/882132](http://www.medscape.com/viewarticle/882132).
- Pulido O., Zarkadas M., Dubois S. Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in Canadian adults with celiac disease. *Can J Gastroenterol.*, 2013; 27 (8): 449-453. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956033](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956033).
- Lesanu G., Hurduc V., Becheanu C., Păcuraru D., Catu R., Orășeanu D. Changing pattern of presentation of celiac disease. *Archives of Disease in Childhood*, 2008; 93: pw41. [adc.bmj.com/content/93/Suppl\\_2/pw41](http://adc.bmj.com/content/93/Suppl_2/pw41)



ARTICOL DE CERCETARE

## Strictura joncțiunii pielo-ureterale și urolitiaza ipsilaterală concomitentă: studiu retrospectiv, descriptiv, pe serie de cazuri

Alexandru Piterschi<sup>1\*</sup>, Dorin Tănase<sup>2†</sup>, Adrian Tănase<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Secția de urologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 19.01.2018

Data acceptării spre publicare: 05.03.2018

### Autor corespondent:

Alexandru Piterschi, doctorand

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: alexandrupiterschi@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Ureteropelvic junction obstruction and concomitant ipsilateral urolithiasis: retrospective, descriptive study, on a number of cases

Alexandru Piterschi<sup>1\*</sup>, Dorin Tanase<sup>2†</sup>, Adrian Tanase<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Chair of urology and surgical nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Department of urology, Republican Clinical Hospital „Timofei Mosneaga”, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 19.01.2018

Accepted for publication on: 05.03.2018

### Corresponding author:

Alexandru Piterschi, PhD fellow

Chair of urology and surgical nephrology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: alexandrupiterschi@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Asocierea dintre strictura joncțiunii pielo-ureterale și urolitiaza ipsilaterală concomitentă crează multiple probleme clinice, diagnostice și de tratament. Există puține publicații adresate acestui subiect. Astfel, majoritatea concluziilor au un nivel redus de evidență, deoarece sunt fundamentate pe o bază de date limitată sau provin din cercetările referitoare la stricturile joncțiunii pielo-ureterale sau urolitiază, studiate ca entități independente.

### Ipoteza de cercetare

Identificarea particularităților clinice, diagnostice și de tratament ale pacienților cu strictura joncțiunii pielo-ureterale și urolitiază ipsilaterală concomitentă, fapt ce ar permite îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat faptul că prezența frecventă a infecțiilor febrile ale tractului urinar este mult mai specifică pentru pacienții cu asocierea dintre strictura joncțiunii pielo-ureterale și urolitiază. De asemenea, această asociere prezintă un risc sporit pentru complicații intraoperatorii majore, iar apariția hidronefrozei în perioada postoperatorie este un semn de prognostic nefavorabil.

### What is not known yet, about the topic

The association between ureteropelvic junction obstruction and concomitant ipsilateral urolithiasis creates multiple clinical, diagnostic and treatment problems. There are few publications on this subject. Thus, most of the findings have a low level of evidence because they are based on a limited database or come from researches on ureteropelvic junction obstructions or urolithiasis, studied as independent entities.

### Research hypothesis

To identify clinical, diagnosis and treatment particularities of the patients with ureteropelvic junction obstruction and concomitant ipsilateral urolithiasis, a fact which would allow postoperative results improvement.

### Article's added novelty on this scientific topic

It was demonstrated that the frequent occurrence of febrile urinary tract infections is more specific for the patients with an association between ureteropelvic junction obstruction and urolithiasis. Also, this association presents an increased risk for major intraoperative complications, but the occurrence of postoperative hydronephrosis is an unfavorable prognostic sign.

## Rezumat

**Introducere.** Asocierea stricturii joncțiunii pielo-ureterale cu urolitiaza ipsilaterală nu este o raritate. Cu toate că obstrucția este, cu siguranță, un factor favorizant, se pare că există și un substrat metabolic primar. Particularitățile tabloului clinic la acești pacienți au rămas neelucidate. Lipsesc date referitoare la particularitățile tacticii intra- și postoperatorii în cazul asocierii respective. Scopul actualei cercetări a fost de a identifica particularitățile clinice și cele de tratament ale pacienților cu strictura joncțiunii pielo-ureterale și urolitiază ipsilaterală concomitentă.

**Material și metode.** Studiul retrospectiv, descriptiv, pe serie de cazuri. Realizat în Clinica de urologie a Spitalului Clinic Republican din or. Chișinău. Au fost înrolați 145 de pacienți care au fost tratați prin pieloplastie sau nefrectomie. În funcție de prezența sau absența asocierii dintre strictura joncțiunii pielo-ureterale (SJPU) și urolitiaza ipsilaterală (ULI), pacienții au fost divizați în două grupuri: lotul I (SJPU) – pacienți cu strictură a joncțiunii pielo-ureterale ( $n=125$ ) și lotul II (SJPU+ULI) – pacienți cu strictură a joncțiunii pielo-ureterale și urolitiază ( $n=20$ ). Au fost comparate datele epidemiologice, particularitățile tabloului clinic, paraclinic și rezultatele perioperatorii.

**Rezultate.** Comparativ, datele pe lotul SJPU versus SJPU+ULI: rata infecțiilor febrile ale tractului urinar – 46,6% vs. 70,0%; tulburările digestive – 0% vs. 12%; pieloplastie – 63,2% vs. 85%, respectiv. În lotul SJPU+ULI, mai frecvent a fost diagnosticată hematuria și leucocituria microscopică. În timpul intervențiilor de reconstrucție a căilor urinare, complicații intraoperatorii au fost înregistrate doar în lotul SJPU+ULI (11%). Complicațiile postoperatorii au fost similare în ambele loturi (21,5% vs. 29,4%), cea mai frecventă fiind pielonefrita acută. Duratele intervenției chirurgicale și spitalizării au fost similare între loturi.

**Concluzii.** Pacienții din lotul SJPU+ULI au avut antecedente mult mai frecvente de infecții febrile ale tractului urinar. În timpul pieloplastiilor la pacienții cu strictură a joncțiunii pielo-ureterale și urolitiază pot apărea complicații majore, care ar putea necesita chiar și înlăturarea rinichiului. Apariția hidronefrozei în perioada postoperatorie este un semn de pronostic nefavorabil.

**Cuvinte cheie:** strictura joncțiunii pielo-ureterale, urolitiază, hidronefroză, pieloplastie, nefrectomie.

## Introducere

Strictura joncțiunii pielo-ureterale (SJPU) reprezintă o obstrucție în calea evacuării urinei, distal de pelvisul renal, cu distensia consecutivă a calicelor renale și bazinetului, precum și atrofie parenchimatooasă renală progresivă, până la deteriorarea completă a funcției renale [1].

SJPU este cea mai frecventă anomalie congenitală a ureterului, având o incidență anuală de 5 cazuri la 100.000 populație, plasându-se, astfel, pe locul 6 în structura afecțiunilor renale [2, 3]. Cu toate că această malformație este considerată a fi congenitală, disfuncția ei se poate manifesta în orice moment, începând cu viața intrauterină și până la bătrânețe [4].

## Abstract

**Introduction.** The association of ureteropelvic junction obstruction with ipsilateral urolithiasis is not a rarity. Although obstruction is, certainly, a favorable factor, it seems that there is a primary metabolic substrate. Particularities of the clinical picture in these patients remained unclear. Data on intra- and postoperative tactics peculiarities are lacking in case of respective association. The purpose of the current research was to identify clinical and treatment particularities of patients with ureteropelvic junction obstruction and concomitant ipsilateral urolithiasis.

**Material and methods.** Retrospective, descriptive study realized on a number of cases, in the Republican Clinical Hospital Urology Clinic from Chisinau. Approximately 145 patients were enrolled who were treated with pyeloplasty or nephrectomy. Depending on the presence or absence of the association between ureteropelvic junction obstruction (UPJO) and ipsilateral urolithiasis (IUL), the patients were divided into two groups: group I (UPJO) – patients with ureteropelvic junction obstruction ( $n=125$ ) and group II (UPJO+IUL) – patients with ureteropelvic junction obstruction and urolithiasis ( $n=20$ ). Epidemiological data, particularities of clinical, para-clinic picture and perioperative results were compared.

**Results.** Comparatively, UPJO versus UPJO+IUL data: urinary tract febrile infection rate – 46.6% vs. 70.0%; digestive disorders – 0% vs. 12%; pyeloplasty – 63.2% vs. 85%, respectively. In UPJO+IUL group, hematuria and microscopic leucocyturia were more commonly diagnosed. During urinary reconstruction interventions, intraoperative complications were recorded only in UPJO+IUL (11%). Postoperative complications were similar in both groups (21.5% vs. 29.4%), the most common being acute pyelonephritis. The lengths of surgery and hospitalization were similar between lots.

**Conclusions.** Patients in UPJO+IUL group had much more frequent history cases of febrile urinary tract infections. During pyeloplasties in patients with ureteropelvic junction obstruction and urolithiasis, major complications may arise which may even require kidney removal. The occurrence of hydronephrosis in postoperative period is a sign of unfavorable prognosis.

**Key words:** ureteropelvic junction obstruction, urolithiasis, hydronephrosis, skin ulceration, nephrectomy.

## Introduction

Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) is urinary excretion obstruction, distally to renal pelvis, with subsequent renal calices and basinet distension, as well as progressive renal parenchymal atrophy, until complete renal function deterioration [1].

UPJO is the most common congenital ureteric abnormality, with an annual incidence of 5 cases per 100,000 populations thus ranking the 6th in renal disorders structure [2, 3]. Although this malformation is considered to be congenital, its dysfunction can manifest itself at any time, starting with intrauterine life and to old age [4].

Această patologie nu reprezintă o singură entitate anatomică ci, mai curând, un grup de procese obstructive, secundare unor multipli factori etiologici [5]. În evoluția lor, aceste procese contribuie la dilatarea progresivă a arborelui pielocaliceal și la apariția hidronefrozei.

Deși s-au efectuat numeroase cercetări embriologice, anatomice, funcționale, histologice și, mai recent, moleculare, etiologia exactă a SJPJ deocamdată nu a fost pe deplin elucidată [6]. Din punct de vedere etiologic, SJPJ sunt clasificate în congenitale (primitive) și dobândite (secundare) [7]. Atunci când cauza SJPJ este o anomalie de dezvoltare a joncțiunii pielo-ureterale, ea este considerată primară, în timp ce SJPJ secundară se datorează altor cauze, inclusiv, intervențiilor chirurgicale anterioare, trecerii recurente a unor calculi, proceselor inflamatorii etc [8]. De asemenea, factorii etiologici ai SJPJ congenitale și dobândite pot fi divizați în intrinseci și extrinseci. Cauzele intrinseci sunt inerente la dezvoltarea și anatomia segmentului pielo-ureteral în sine, în timp ce cauzele extrinseci sunt exterioare segmentului pielo-ureteral.

Fenomenul de asociere al SJPJ și urolitiază ipsilaterale nu este rar. Cu toate că obstrucția este, cu siguranță, un factor favorizant, se pare, totuși, că există un substrat metabolic primar [9]. Husmann D. și coautorii (1995) au raportat o incidență de 76% a schimbărilor metabolice la un grup de 111 pacienți cu SJPJ și urolitiază concomitentă [10].

În mod tradițional, staza urinară și infecțiile au fost propuse drept cauze ale incidenței sporite a nefrolitiază la pacienții cu SJPJ. Prezența acestora poate agrava așa simptome, precum durerea și febra în cursul infecțiilor tractului urinar superior și inferior [11].

Discuțiile despre SJPJ și urolitiază concomitentă sunt controversate, deoarece există puține publicații adresate acestui subiect. În consecință, majoritatea concluziilor au un nivel scăzut de evidență și se bazează fie pe o bază de date limitată, fie sunt extrapolate din literatura de specialitate vastă, care se referă la SJPJ sau la urolitiază ca și entități independente [12].

David H. și Lavengood R. (1975) au raportat o incidență de 16% a SJPJ și urolitiază concomitente la pacienții care au beneficiat de tratament chirurgical deschis pe motiv de urolitiază [13]. Clark W. și Malek R. (1987), au raportat o coincidență de 20% a urolitiază și SJPJ la adulți [4]. O coincidență similară, de 20%, a fost raportată de Lowe F. și Marshall F. (1984); în seria lor de pacienți, majoritatea calculilor a fost compusă din oxalat de calciu [14]. De menționat, la copii coincidența acestor două patologii este mult mai rară, fiind raportate frecvențe între 1,2% și 5% [15].

O controversă majoră, referitoare la subiectul dat, constă în determinarea consecutivității fenomenelor: calculul urinar se formează în rezultatul obstrucției joncțiunii pielo-ureterale sau este consecința ei. Actualmente, nu există studii ultrastructurale, care ar examina caracterul schimbărilor histopatologice ale segmentului pielo-ureteral în prezența simultană a SJPJ și urolitiază ipsilaterale. Asemenea cercetări ar fi utile, pentru a diferenția dacă SJPJ se formează primar sau reprezintă o strictură reactivă, de origine inflamator-mecanică, indusă de calcul.

Hulbert J. și coautorii (1988), au raportat că în grupul lor de pieloplastii pe motiv de SJPJ dobândite, prezența con-

This pathology is not a single anatomical entity, but rather a group of obstructive processes, secondary to several etiological factors [5]. In their evolution these processes contribute to pyelocalic tree progressive expansion and to hydronephrosis occurrence.

Although numerous embryological, anatomical, functional, histological and, more recently, molecular studies have been performed, the exact etiology of UPJO has not yet been fully elucidated [6]. From etiological point of view, UPJO are classified into congenital (primitive) and acquired (secondary) [7]. When UPJO cause is pyelo-ureteral junction development abnormality, it is considered primary, while secondary UPJO is due to other causes, including previous surgeries, recurrent calculi passages, inflammatory processes etc [8]. Also, the etiological factors of congenital and acquired UPJO can be divided into intrinsic and extrinsic. Intrinsic causes are inherent in the development and anatomy of pyelo-ureteral segment itself, while extrinsic causes are outside the pyelo-ureteral segment.

The association phenomenon of UPJO and ipsilateral urolithiasis is not rare. Although obstruction is certainly a favorable factor, it seems, however, that there is a primary metabolic substrate [9]. Husmann D. and coauthors (1995) reported a 76% incidence of metabolic changes in a group of 111 patients with UPJO and concomitant urolithiasis [10].

Traditionally, urinary stasis and infections were proposed as causes of increased incidence of nephrolithiasis in UPJO patients. Its presence can aggravate such symptoms as pain and fever during upper and lower urinary tract infections [11].

Discussions about UPJO and concomitant urolithiasis are controversial, as there are few publications on this topic. Consequently, most of the findings have a low level of evidence and are based on either a limited database or are extrapolated from vast literature that refers to UPJO or to urolithiasis as independent entities [12].

David H. and Lavengood R. (1975) reported a 16% incidence of UPJO and concomitant urolithiasis in patients who benefited of open surgical treatment due to urolithiasis [13]. Clark W. and Malek R. (1987) reported a coincidence of 20% of urolithiasis and UPJO in adults [4]. A similar coincidence of 20% was reported by Lowe F. and Marshall F. (1984); in their patient population, most of the calculations were composed of calcium oxalate [14]. It should be noted that in children the coincidence of these two pathologies is much less frequent, with reported frequencies between 1.2% and 5% [15].

A major controversy over the subject is phenomena sequence determination: urinary calculus is formed as a result of pyelo-urethral junction obstruction or is its consequence. Currently, there are no ultrastructural studies that would examine the character of histopathological changes in the pyelo-ureteral segment in UPJO and ipsilateral urolithiasis simultaneous presence. Such researches would be useful to differentiate whether UPJO is primarily formed or is a reactive, inflammatory-mechanical stricture, induced by calculus.

Hulbert J. and coauthors (1988) reported that in their pyeloplasties group due to acquired UPJO, the concomitant presence of urolithiasis has significantly decreased intervention success rate [16]. They concluded that the association

mitentă a urolitiazii a scăzut semnificativ rata succesului intervenției [16]. Ei au concluzionat că asocierea urolitiazii la SJPJ poate agrava prognosticul prin creșterea volumului țesutului cicatricial în peretele ureteral. Montola J. (1993), a efectuat cercetări microscopice la o serie de 19 pacienți, la care endopielotomia a eșuat. În toate cazurile, au fost depistate depozitări de colagen și materiale cristaline [17]. Deși Montola J. nu a menționat prezența sau absența urolitiazii, este probabil că unele persoane cu urină litogenică să fie predispușe la formarea intramurală de cristale în timpul regenerării joncțiunii pielo-ureterale, ceea ce, în final, duce spre cicatrizare vicioasă. Astfel, prezența concomitentă a urolitiazii și SJPJ poate crește gradul obstrucției și agrava integritatea renală, deja compromisă.

Una dintre problemele majore, care apare după stabilirea diagnosticului de SJPJ și urolitiază, constă în alegerea corectă a tacticii de tratament. Actualmente, sunt propuse multiple tehnici chirurgicale laparoscopice și endourologice, dar „standard de aur” este considerată pieloplastia clasică după Hynes-Anderson, a cărei rezultate s-au dovedit a fi cele mai bune. De asemenea, acest tip de intervenție permite atât refacerea joncțiunii pielo-ureterale, cât și înlăturarea directă a calculului [12, 18].

Majoritatea publicațiilor referitoare la subiectul abordat descriu fie particularitățile metabolice ale pacienților cu SJPJ și urolitiază, fie selectarea metodei optime de tratament chirurgical. Neelucidate rămân particularitățile tabloului clinic al acestor pacienți. În revista literaturii studiate, nu am găsit date cu referință la particularitățile intraoperatorii și postoperatorii ale pacienților cu SJPJ și urolitiază concomitentă. Cunoașterea eventualelor complicații perioperatorii ar permite o evaluare preoperatorie mai țintită, cu reducerea, în consecință, a ratei complicațiilor evitabile.

În această ordine de idei, scopul cercetării de față a fost identificarea particularităților clinice și de tratament ale pacienților cu SJPJ și urolitiază ipsilaterală concomitentă.

## Material și metode

Studiul de tip retrospectiv, descriptiv, a fost realizat în Clinica de urologie a Spitalului Clinic Republican și a Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Protocolul de cercetare a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 29/54 din 06.05.2014).

Au fost evaluate fișele medicale (formular 003/e) cu codul N13.0 din perioada anilor 2008-2014. Dintre cei 167 de pacienți cu diagnostic de strictură a joncțiunii pielo-ureterale (SJPJ) identificați, în studiu au fost incluși 145 de subiecți, care au fost tratați chirurgical prin intervenții de reconstrucție a căilor urinare sau de înlăturare a rinichiului. În funcție de prezența sau absența asocierii dintre strictura joncțiunii pielo-ureterale (SJPJ) și urolitiază ipsilaterală (ULI), pacienții au fost divizați în două grupuri: lotul I (SJPJ) – pacienți cu strictură a joncțiunii pielo-ureterale ( $n=125$ ) și lotul II (SJPJ+ULI) – pacienți cu strictură a joncțiunii pielo-ureterale și urolitiază ( $n=20$ ). La toți pacienții, diagnosticul a fost confirmat printr-o

of urolithiasis with UPJO can aggravate prognosis by increasing the volume of scar tissue in the urethral wall. Montola J. (1993) performed microscopic researches in a series of 19 patients with failed endopyelotomy. In all cases, collagen and crystalline materials were detected [17]. Although Montola J. did not mention the presence or absence of urolithiasis, it is likely that some people with lithogenic urine may be prone to intramural crystal formation during the regeneration of pyelo-ureteral junction, which ultimately leads to vicious scarring. Thus, concomitant presence of urolithiasis and UPJO may increase the degree of obstruction and aggravate renal integrity, already compromised.

One of the major problems that arise after establishing the diagnosis of UPJO and urolithiasis is the correct choice of treatment tactics. Currently, many laparoscopic and endourologic surgical techniques are proposed, but the “gold standard” is considered to be the classical pyeloplasty after Hynes-Anderson, whose results were proven to be the best. Also, this type of intervention allows both reconstruction of pyelo-ureteral junction and direct calculus removal [12, 18].

Most publications on the researched topic describe either the metabolic particularities of patients with UPJO and urolithiasis, or the selection of optimal surgical treatment method. Non-elucidated remain the particularities of clinical picture of these patients. In the journal of the studied literature, we did not find data regarding the intraoperative and postoperative peculiarities of patients with UPJO and concomitant urolithiasis. Knowing the possible perioperative complications would allow a more targeted preoperative assessment, thus reducing the rate of avoidable complications.

In this regard, the purpose of the present research was to identify the clinical and treatment particularities of patients with UPJO and concomitant ipsilateral urolithiasis.

## Material and methods

The retrospective descriptive study was conducted at the Urology Clinic of the Republican Clinical Hospital and the Chair of urology and surgical nephrology of *Nicolae Testemitanu* SUMPh of the Republic of Moldova. The research protocol was positively approved by the Research Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* SUMPh (minutes no. 29/54 of 06.05.2014).

The medical records (form 003/e) with the code N13.0 in 2008-2014 were evaluated. From those, 167 patients with pyelo-ureteral junction stricture diagnosis (UPJO) identified, 145 subjects were included in the study who were treated surgically by urinary reconstruction or kidney removal interventions. Depending on the presence or absence of the association between pyelo-ureteral junction stricture (UPJO) and ipsilateral urolithiasis (IUL), the patients were divided into two groups: group I (UPJO) – patients with pyelo-ureteral junction stricture ( $n=125$ ) and group II (SJPJ+IUL) – patients with urethral junction stricture and urolithiasis ( $n=20$ ). In all patients, the diagnosis was confirmed by a functional radiological method (intravenous urography or computed tomography with urographic phase).



metodă radiologică funcțională (urografie intravenoasă sau tomografie computerizată cu fază urografică).

Au fost analizate următoarele aspecte: date epidemiologice, particularitățile tabloului clinic, cu evidențierea duratei maladiei, a acuzelor, prezența sau absența sindromului algic, evidențierea tulburărilor micționale, digestive, circulatorii, datele paraclinice și rezultatele perioperatorii.

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin acces lombotom, extraperitoneal. La pacienții tratați prin intervenții reconstructive, a fost efectuată pieloplastia de tip Hynes-Anderson. Operația constă în rezecția în bloc a joncțiunii pielo-ureterale cu o porțiune variabilă din bazinet și spatularea ureterului proximal pe partea laterală. Apoi, ureterul spatulat a fost adus către marginea inferioară a pelvisului renal, iar partea medială a ureterului spatulat a fost adusă către marginea superioară a pelvisului. Anastomoza a fost refăcută cu fire rezorbabile fine, ce au fost aplicate fie separat, fie în fir continuu. În toate cazurile, a fost aplicat drenajul căilor urinare. În cazul prezenței urolitiază ipsilaterale, litextractia a fost efectuată după rezecția joncțiunii pielo-ureterale. La pacienții cu grad avansat de hidronefroză și rinichi afuncțional, sau în cazul apariției complicațiilor intraoperatorii majore, a fost efectuată nefrectomia.

Rezultatele studiului sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat programul statistic Epi Info, versiua 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*). Pentru compararea loturilor de studiu au fost folosite testele t-Student și Fisher exact. Un  $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ. Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, sau valori medii cu devieri standard.

## Rezultate

Caracterizarea generală a loturilor de studiu este redată în Tabelul 1.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de  $37,2 \pm 14,1$  de ani pentru lotul SJPU și de  $44,7 \pm 13,9$  ani pentru lotul SJPU+ULI. În conformitate cu datele prezentate în Tabelul 1, vârsta medie a persoanelor din lotul SJPU a fost semnificativ mai mică față de cele din lotul SJPU+ULI. Analiza repartiției pe grupuri de vârstă ne demonstrează că persoanele din lotul SJPU au fost afectate de boală la vârste mai fragede, subgrupul dominant fiind cel de 18-30 de ani. SJPU este o patologie a persoanelor apte de muncă. Astfel, din totalul de 145 de persoane incluse în studiu, 135 (93,1%) au avut vârste sub 60 de ani. Deși majoritatea subiecților din ambele loturi au avut între 31 și 60 de ani, observăm că 80,0% din lotul SJPU+ULI au avut vârsta de peste 30 de ani, pe când în lotul SJPU, aceștia au constituit doar 56,0%. Distribuția pe sexe a indicat o ușoară predominanță a sexului feminin (55,0%) în lotul SJPU+ULI; în lotul SJPU, mai frecvent au fost afectate persoanele de sex masculin (52,8%). Conform vizei de reședință, în lotul SJPU au predominat cei din mediul rural (61,6%), pe când în lotul SJPU+ULI – cei din mediul urban (55,0%).

Cel mai frecvent factor etiologic al SJPU în ambele loturi a fost stenoza joncțiunii pielo-ureterale (56,8% și 65,0%), ur-

The following aspects were analyzed: epidemiological data, particularities of clinical picture, highlighting illness duration, complaints, the presence or absence of painful syndrome, highlighting urinary, digestive, circulatory disorders, paraclinical and perioperative findings.

Surgical interventions were performed through lumbar, extraperitoneal access. Hynes-Anderson pyeloplasty was performed in patients treated by reconstructive surgery. The operation consists in block resection of pyelo-ureteral junction with a variable portion from the basinet and lateral proximal ureter spatulation. Then the spatulated ureter was brought to the lower edge of the renal pelvis, and the medial part of spatulated ureter was brought to the upper edge of the pelvis. The anastomosis was restored with fine resorbable threads, which were applied either separately or using a continuous thread. In all cases, urinary passages drainage was applied. In case of ipsilateral urolithiasis presence, stone extraction was performed after pyelo-ureteral junction resection. In patients with advanced hydronephrosis degree and not functional kidneys, or in case of major intraoperative complications appearance, nephrectomy was performed.

The study results are presented using absolute and relative values. For statistical processing, the statistical soft *Epi Info*, version 7 (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA*) was used. The t-Student and Fisher's exact tests were used to compare study lots. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The data are presented as absolute and relative values, or average values with standard deviations.

## Results

General characterization of the study lots is shown in Table 1.

The mean age of the patients enrolled in the study was  $37.2 \pm 14.1$  years for UPJO group and  $44.7 \pm 13.9$  years for UPJO+IUL group. According to the data presented in Table 1, the average age of the patients from UPJO group was significantly lower than in UPJO+IUL group. Age groups distribution analysis shows that people from UPJO group were affected by the disease at a younger age, the dominant subgroup being 18-30 years old. UPJO is a pathology of working age people. Thus, of the total 145 persons included in the study, 135 (93.1%) were under the age of 60 years. Although the majority of subjects in both groups were between 31 and 60 years, 80.0% of UPJO+IUL group was over 30 years of age, while in UPJO group they accounted for only 56.0%. Gender distribution indicated a slight predominance of female gender (55.0%) in UPJO+IUL group; in UPJO group, males were more frequently affected (52.8%). According to residence visa, UPJO group predominated those from the rural area (61.6%), while in UPJO+IUL group – those from the urban area (55.0%).

The most common etiologic factor of UPJO in both groups was stenosis of pyelo-ureteral junction (56.8% and 65.0%), followed by the presence of aberrant vessels (28% and 10%), both values – with statistically significant differences.

The diagnosis correctly put at the first urologist consultation was in 48.8% of cases in UPJO group vs. 30.0% – in the UPJO+IUL group. From the clinical signs of urinary system

**Tabelul 1.** Analiza comparativă a loturilor de studiu prin prisma parametrilor înregistrați.**Table 1.** Comparative analysis of registered parameters according to study groups.

Indicatori Parameters	Lot SJPU (n=125) SJPU group (n=125)	Lot SJPU+ULI (n=20) SJPU+ULI group (n=20)
Vârsta, ani Age, years	37,2±14,1 [18 – 74]	44,7±13,9* [25 – 74]
Repartizare pe grupuri de vârstă // Grouping by age		
▪ 18-30 ani, n (%) // 18-30 years, n (%)	55 (44,0)	4 (20,0)*
▪ 31-60 ani, n (%) // 31-60 years, n (%)	63 (50,4)	13 (65,0)
▪ ≥60 ani, n (%) // ≥60 years, n (%)	7 (5,6)	3 (15,0)
Repartizare pe sexe // Grouping by gender		
▪ bărbați, n (%) // men, n (%)	66 (52,8)	9 (45,0)
▪ femei, n (%) // women, n (%)	59 (47,2)	11 (55,0)
Reședința // Residency		
▪ urbană, n (%) // urban, n (%)	48 (38,4)	11 (55,0)
▪ rurală, n (%) // rural, n (%)	77 (61,6)	9 (45,0)
Etiologia SJPU // Etiology UPJO		
▪ stenoza JPU, n (%) // stenosis UPJ, n (%)	71 (56,8)	13 (65,0)
▪ vas aberant, n (%) // aberrant vessel, n (%)	35 (28,0)	2 (10,0)*
▪ defect de implantare uretero-pielică, n (%) ▪ ureteral-pyelo implantation defect, n (%)	9 (7,2)	3 (15,0)
▪ periureterită stenoizantă, n (%)	5 (4,0)	1 (5,0)
▪ stenosing periureteritis, n (%)	5 (4,0)	1 (5,0)
▪ retracție uretero-pielică cicatricială, n (%) ▪ ureteral-pyelo cicatricial retraction, n (%)	5 (4,0)	1 (5,0)
Diagnostic stabilit la prima vizită, n (%) Diagnosis set upon the first visit, n (%)	61 (48,8)	6 (30,0)
Tablou clinic // Clinical features		
▪ lombalgie, n (%) // back pain, n (%)	123 (98,4)	20 (100,0)
– pe dreapta, n (%) // right side, n (%)	52 (42,3)	10 (50,0)
– pe stânga, n (%) // left side, n (%)	65 (52,8)	7 (35,0)
– bilateral, n (%) // bilaterally, n (%)	6 (4,9)	3 (15,0)
▪ tulburări digestive, n (%) // digestive disorders, n (%)	15 (12)	0 (0)***
▪ dereglări de micțiune, n (%) // micturition disorders, n (%)	17 (13,6)	2 (10,0)
▪ formațiuni de volum palpabilă, n (%) ▪ palpable tumoral mass, n (%)	15 (12,0)	0 (0)***
▪ anamnezic de infecție a tractului urinar, n (%) ▪ anamnestic of urinary tract infection, n (%)	58 (46,4)	14 (70,0)*
▪ hematurie, n (%) // haematuria, n (%)	29 (23,2)	10 (50,0)*
▪ leucociturie, n (%) // leucocyturia, n (%)	34 (27,2)	11 (55,0)*
▪ bacteriurie, n (%) // bacteriuria, n (%)	18 (14,4)	6 (30,0)
Comorbidități // Comorbidities		
▪ hipertensiune arterială, n (%) // arterial hypertension, n (%)	21 (16,8)	4 (20,0)
▪ obezitate (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> ), n (%) // obesity (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	2 (1,6)	1 (5,0)
▪ pielonefrită cronică, n (%) // chronic pyelonephritis, n (%)	13 (10,4)	20 (100,0)***
▪ nefroptoza // nephroptosis	4 (3,2)	0 (0)*
▪ diabet zaharat // diabetes mellitus	0 (0)	2 (10,0)
Gradul hidronefrozei // Degree of hydronephrosis		
▪ II, n (%)	11 (9,7)	2 (12,5)
▪ III, n (%)	53 (46,9)	12 (75,0)**
▪ IV, n (%)	16 (14,2)	1 (6,3)
▪ V, n (%)	33 (29,2)	1 (6,3)***
Tratament chirurgical pe același rinichi în antecedente, n (%) Surgical treatment of the same kidney in the past, n (%)	13 (10,4)	2 (10,0)

Notă: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001. Test statistic aplicat: Fisher exact.

Note: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01. \*\*\* – p<0,001. Applied statistical test: Fisher's exact.

mată de prezența vaselor aberante (28% și 10%), ambele valori – cu diferențe statistic semnificative.

Diagnosticul stabilit corect la prima consultație la urolog a fost în 48,8% din cazuri în lotul SJPU vs. 30,0% – în lotul SJPU+ULI. Dintre semnele clinice de afectare a sistemului urinar, cea mai frecventă a fost lombalgia cu caracter surd, ușor mai frecventă pe stânga (52,8%) în lotul SJPU; în lotul SJPU+ULI, lombalgia pe dreapta a fost constatată la 50% dintre pacienți. De menționat că 12% dintre pacienții lotului SJPU au avut tulburări digestive. La examenul clinic a fost accesibilă palpării o formațiune de volum, ceea ce nu s-a constatat la nicio persoană din lotul SJPU+ULI. Infecții febrile ale tractului urinar au suportat 46,6% din lotul SJPU vs. 70,0% – din lotul SJPU+ULI. Frecvența dereglărilor de micțiune a fost similară în ambele loturi. Hematuria și leucocituria microscopică au fost statistic semnificativ mai frecvent întâlnite în lotul SJPU+ULI. Durata medie a simptomelor în lotul SJPU a fost de 3,7 ani, față de 2,4 ani – în lotul SJPU+ULI. Din patologii concomitente, în ambele loturi a predominat hipertensiunea arterială. Nefropatoza a fost prezentă doar în lotul SJPU.

Diagnosticul a fost stabilit prin urografie intravenoasă în 67,2% din cazuri în lotul SJPU vs. 55,0% – în lotul SJPU+ULI, urmată de Tomografie Computerizată cu fază urografică (CTU) – 32,8% vs. 45,0% pe loturi, respectiv. De menționat că în toate cazurile când a fost utilizată CTU, diagnosticul preoperator a coincis cu rezultatele intraoperatorii. Pacienții care au beneficiat de tratament chirurgical, cel mai frecvent au prezentat hidronefroză de gradul III în lotul SJPU+ULI și de gradul V – în

dysfunction, the most frequent was dull lumbar pain, slightly more frequent on the left (52.8%) in UPJO group; in UPJO+ULI group, right-side lumbar pain was found in 50% of patients. It should be noted that 12% of patients in UPJO group suffered from digestive disorders. At the clinical examination a volume formation was accessible on palpation, which was not found in any person from UPJO+IUL group. Febrile urinary tract infections bearded 46.6% of UPJO group vs. 70.0% – of UPJO+IUL lot. The frequency of micturition disturbances was similar in both lots. Microscopic haematuria and leucocyturia were statistically significantly more common in UPJO+IUL group. The mean duration of symptoms in UPJO group was 3.7 years compared to 2.4 years in UPJO+IUL group. Of the concomitant pathologies, hypertension prevailed in both groups. Nephrop-tosis was present only in SJPU lot.

The diagnosis was established by intravenous urography in 67.2% of cases in UPJO group vs. 55.0% – in UPJO+IUL group, followed by Urographic Computer Tomography (UCT) – 32.8% vs. 45.0% per groups, respectively. It should be noted that in all cases when UCT was used, the preoperative diagnosis coincided with the intraoperative results. Patients who underwent surgical treatment, most frequently presented grade III hydronephrosis in UPJO+IUL group and grade V – in UPJO group. A similar number of patients from both groups had benefited in the past from various UPJO treatment methods. Particularities of surgeries are shown in Table 2.

Of the total number of UPJO patients, surgical reconstruction of urinary tract (Hynes-Anderson pyeloplasty) was ap-

**Tabelul 2.** Particularitățile intervențiilor chirurgicale.

**Table 2.** Particularities of surgical interventions.

Indicatori // Parameters	Lot SJPU (n=125) UPJO group (n=125)	Lot SJPU+ULI (n=20) UPJO+ULI group (n=20)
Pieloplastie, n (%) Pyeloplasty, n (%)	79 (63,2)	17 (85,0)*
Nefrectomie, n (%) Nephrectomy, n (%)	46 (36,8)	3 (15,0)*
Modalitatea de drenaj a căilor urinare // Urinary pathways drainage mode		
▪ stent ureteral, n (%) ▪ ureteral stent, n (%)	30 (38,0)	8 (47,0)
▪ stent ureteral + nefrostomă, n (%) ▪ ureteral stent + nephrostomy, n (%)	0 (0)	1 (5,9)
▪ uretero-pielo-nefrostomă, n (%) ▪ uretero-pyelo-nephrostomy, n (%)	25 (31,6)	2 (11,8)*
▪ uretero-pielo-nefrostomă + nefrostomă, n (%) ▪ uretero-pyelo-nephrostomy + nephrostomy, n (%)	24 (30,4)	6 (35,3)
Durata medie a intervenției chirurgicale, min // Average surgery duration, min		
▪ intervenție reconstructivă ▪ reconstructive intervention	93±21#	99±23
▪ nefrectomie ▪ nephrectomy	68±21#	90±20
Durata medie a spitalizării postoperatorii, zile // Average duration of postoperative hospitalization, days		
▪ intervenție reconstructivă ▪ reconstructive intervention	10,7#	10,9
▪ nefrectomie ▪ nephrectomy	8,9#	9,0

Notă: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01. Test statistic aplicat: Fisher exact. # – test statistic aplicat: t-Student.

Note: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01. Applied statistical test: Fisher's exact. # – applied statistical test: t-Student.

lotul SJPU. Un număr similar de pacienți din ambele loturi au beneficiat, în trecut, de diverse metode de tratament ale SJPU.

Particularitățile intervențiilor chirurgicale sunt prezentate în Tabelul 2.

Din numărul total de pacienți cu SJPU, tratamentul chirurgical de reconstrucție a căilor urinare (pieloplastie Hynes-Anderson) a fost aplicat în 63,2% de cazuri; la restul (36,8%), pe motiv de alterare ireversibilă a funcției renale, a fost efectuată nefrectomia. În lotul SJPU+ULI, pieloplastii au fost efectuate la 17 pacienți (85%), nefrectomii – la 3 pacienți (15%). De menționat că în acest lot, la un pacient, rinichiul a fost înlăturat din cauza hemoragiei masive care a apărut după înlăturarea calculului. Rezultatele obținute ne demonstrează cu o diferență statistic semnificativă că în lotul SJPU+ULI, pieloplastia a fost efectuată mai frecvent, iar nefrectomia – mai rar decât în lotul SJPU. În toate cazurile de tratament reconstructiv, au fost aplicate metode de drenaj urinar, cel mai frecvent fiind utilizat stentul ureteral. Uretero-pielo-nefrostoma a fost utilizată, mai frecvent, în lotul SJPU. În cazuri mai complicate, în ambele loturi, au fost utilizate metode de drenaj urinar extern (uretero-pielo-nefrostomă + nefrostomă, stent ureteral + nefrostomă).

Nu au fost identificate diferențe statistic semnificative între loturi din perspectiva duratei intervenției chirurgicale sau celei a spitalizării postoperatorii.

În timpul intervențiilor de reconstrucție a căilor urinare, complicații intraoperatorii s-au constatat la doi pacienți

plia în 63.2% of cases; in the rest (36.8%), due to irreversible alteration of renal function, nephrectomy was performed. In UPJO+IUL group, pyeloplasties were performed in 17 patients (85%), nephrectomy – in 3 patients (15%). It should be noted that in this group, in a patient, the kidney was removed due to the massive bleeding that occurred after calculus removal. The obtained results demonstrate with a statistically significant difference that in UPJO+IUL group, pyeloplasty was performed more frequently, and nephrectomy – less frequently than in UPJO group. In all reconstructive treatment cases, urinary drainage methods were applied, most frequently using the ureteral stent. Ureteric pyelo-nephrostoma was used more frequently in UPJO group. In more complicated cases, in both groups, external urinary drainage methods (ureteric pyelo-nephrostomy + nephrostomy, ureteral stent + nephrostomy) were used.

No statistically significant differences were found between lots on surgery or postoperative hospitalization duration.

During urinary reconstruction surgical interventions, intraoperative complications were found in two patients (11.1%) of UPJO+IUL group: after removal of calculus from pyelo-caliceal system, massive hemorrhage occurred, requiring plasma transfusion of freshly frozen plasma and erythrocyte concentration. In one patient, hemorrhage was not possible to be stopped, and finally, nephrectomy was performed. Postoperative haemorrhage was more frequent in patients after pyeloplasty + stone extraction (5.9%) vs. pyeloplasty (2.5%).

**Tabelul 3.** Complicațiile intervențiilor reconstructive.

**Table 3.** Reconstructive interventions complications.

Indicatori // parameters	Pieloplastie (n=79) Pyeloplasty (n=79)	Pieloplastie + litextracție (n=17) Pyeloplasty + litextraction (n=17)
Complicații intraoperatorii, n (%) Intraoperative complications, n (%)	0 (0)	2 (11,1)*
– hemoragie intraoperatorie cu PPC/CE, n (%) – intraoperative bleeding, that required FFP and RBC, n (%)	0 (0)	2 (11,1)*
Complicații postoperatorii, n (%) Postoperative complications, n (%)	17 (21,5)	5 (29,4)
– hemoragie cu PPC/CE, n (%) – postoperative bleeding, that required FFP and RBC, n (%)	2 (2,5)	1 (5,9)
– pielonefrită acută, n (%) – acute pyelonephritis, n (%)	11 (13,9)	4 (23,5)
– fistulă urinară, n (%) – urinary fistula, n (%)	3 (3,8)	0 (0)
– infectarea plăgii, n (%) – wound infection, n (%)	0 (0)	1 (5,9)
– pareză intestinală, n (%) – intestinal paresis, n (%)	1 (1,3)	0 (0)
– tromboflebita venelor membrelor inferioare, n (%) – lower limbs veins thrombophlebitis, n (%)	1 (1,3)	0 (0)
– poliurie, n (%) – polyuria, n (%)	1 (1,3)	0 (0)
– drenarea căilor urinare postoperator, n (%) – urinary tract drainage postoperatively, n (%)	7 (8,8)	0 (0)**
– intervenție repetată, n (%) – reoperation, n (%)	3 (3,8)	0 (0)

Notă: \*– p<0,05; \*\*– p<0,01. Test statistic aplicat: Fisher exact.

Notă: \*– p<0,05; \*\*– p<0,01. Applied statistical test: Fisher's exact.



(11,1%) din lotul SJPU+ULI: după înlăturarea calculului din sistemul pielo-caliceal, au început hemoragii masive, care au necesitat transfuzie de plasmă proaspăt congelată și concentrat eritocitar. La un pacient, hemoragia nu a fost posibil de stopat și, în final, a fost efectuată nefrectomia. Hemoragia postoperatorie a fost mai frecventă la pacienții beneficiari de pieloplastie + litextractie (5,9%) vs. pieloplastie (2,5%).

Numărul total al complicațiilor postoperatorii din ambele loturi a fost similar. Cea mai frecventă complicație postoperatorie, în ambele loturi, a fost pielonefrita acută: 23,5% vs. 13,9%, respectiv, fără diferențe statistic semnificative. Reintervenție cu refacerea anastomozei pielo-ureterale a fost efectuată la 3 (3,8%) persoane din lotul SJPU.

### Discuții

În acest studiu, noi am comparat particularitățile clinice, diagnostice, de tratament și evoluție postoperatorie a pacienților cu SJPU și urolitiază concomitentă ipsilaterală. SJPU, ca nozologie separată, a fost studiată aprofundat prin prisma particularităților etiologice, diagnostice [19] și de tratament [20]. Asocierea concomitentă a SJPU și litiazei urinare ipsilaterale induce o oarecare confuzie în înțelegerea acestei entități. Datorită cercetării de față, am încercat să identificăm, care ar fi relația dintre SJPU și urolitiază.

Analizând repartiția pe grupuri de vârstă și a factorilor etiologici ai SJPU, am observat că în lotul SJPU+ULI, stenoza joncțiunii pielo-ureterale a apărut la vârste mai mari, ceea ce sugerează caracterul ei dobândit la această categorie de pacienți. Datele obținute demonstrează că în cazul pacienților cu calculi urinari, diagnosticul corect de SJPU a fost stabilit mult mai rar. Faptul poate fi explicat pe focalizarea atenției medicilor urologi asupra urolitiazei, strictura JPU fiind, oarecum, ignorată. Conform unui studiu consacrat tratamentului deschis al urolitiazei, SJPU a fost depistată intraoperator la 16% dintre pacienți [13].

Tabloul clinic al ambelor loturi a fost dominat de lombalgia cu caracter surd. De menționat că cea mai importantă particularitate clinică a subiecților din lotul SJPU a fost prezența tulburărilor digestive, asociate cu prezența unei formațiuni palpabile. Apariția acestor semne sunt cauzate de gradul avansat de hidronefroză, unde pelvisul renal extins comprimă direct organele tractului gastro-intestinal. Astfel, apariția acestor simptome reflectă o stare avansată, terminală a maladiei, cu pronostic nefavorabil. În seria noastră, la pacienții respectivi, nefrectomia a fost efectuată în 78,6% din cazuri.

Particularitatea clinică esențială a persoanelor din lotul SJPU+ULI este incidența înaltă a infecțiilor febrile ale tractului urinar. Rutchik S. și Resnik M. (1998) consideră că staza urinară și infecția indusă prin obstrucția sistemului colector renal predispun la formarea calculilor urinari [12]. În cercetarea de față, infecții febrile ale tractului urinar au apărut la 70% dintre persoanele din lotul SJPU+ULI.

Leucocituria și hematuria microscopică, destul de frecventă la persoanele din lotul SJPU+ULI, ar putea fi sugestivă pentru prezența urolitiazei la persoanele cu SJPU.

Comparând rezultatele preoperatorii ale investigațiilor

The total number of postoperative complications in both groups was similar. The most common postoperative complication in both groups was acute pyelonephritis: 23.5% vs. 13.9%, respectively, without statistically significant differences. Re-intervention with restoration of pyelo-urethral anastomosis was performed in 3 (3.8%) of UPJO group.

### Discussion

In this study, we compared clinical, diagnostic, treatment and postoperative clinical features of UPJO patients and concomitant ipsilateral urolithiasis. UPJO, as a separate nosology, has been thoroughly studied etiologically, diagnostically [19] and treatment features [20]. The concomitant association of UPJO and ipsilateral urinary lithiasis induces some confusion in understanding this entity. Thanks to this research, we have tried to identify what would be the relationship between UPJO and urolithiasis.

Analyzing the age group distribution and etiologic factors of UPJO, we noticed that in UPJO+IUL group, pyelo-urethral junction stenosis occurred at older age, suggesting its acquired character in this category of patients.

The data obtained show that in patients with urinary calculi, correct diagnosis of SJPU was established much less frequently. This can be explained due to urologists' attention on urolithiasis, JPU stricture being somewhat ignored. According to a study on open urolithiasis treatment, UPJO was detected intraoperatively in 16% of patients [13].

The clinical picture of both groups was dominated by dull lumbar pain. It should be noted that the most important clinical feature of subjects in UPJO group was the presence of digestive disorders associated with the presence of a palpable form. The occurrence of these signs is caused by the advanced degree of hydronephrosis, where the enlarged renal pelvis compresses directly the organs of gastrointestinal tract. Thus, the appearance of these symptoms reflects an advanced, terminal condition of the disease, with an unfavorable prognosis. In our series, in these patients, nephrectomy was performed in 78.6% of cases.

The essential clinical particularity of UPJO+IUL group is the high incidence of febrile urinary tract infections. Rutchik S. and Resnik M. (1998) consider that urinary stasis and infection induced by obstruction of renal collector system predisposes to the formation of urinary calculi [12]. In the present research, febrile urinary tract infections occurred in 70% of UPJO+IUL group.

Leukocyturia and microscopic hematuria, quite common in UPJO+IUL group, may be suggestive of urolithiasis in UPJO individuals.

Comparing preoperative results of imaging investigations with intraoperative peculiarities, we found that they coincided only with UCT diagnosis. This method is also considered to be elected by El-Nahas A. and coauthors (2004), who evaluated the role of UCT in planning surgical treatment in SJPU patients. They found that UCT accurately determines anatomic particularities of kidney, but also topography and number of urinary calculi [21].

imagistice cu particularitățile intraoperatorii, am constatat că acestea au coincis doar în cazul diagnosticului prin CTU. Această metodă este considerată a fi de elecție și de El-Nahas A. și coautorii (2004), care au evaluat rolul CTU în planificarea tratamentului chirurgical la pacienții cu SJPU. Dânșii au constatat că CTU stabilește cu exactitate particularitățile anatomice ale rinichiului, dar și topografia și numărul calculilor urinari [21].

Observăm că pacienții din lotul SJPU+ULI, tratați chirurgical, au avut un grad mai mic de hidronefroză. Probabil, această diferență se datorează adresabilității precoce a pacienților din cauza infecțiilor febrile ale tractului urinar sau prezenței eritrocitelor și/sau leucocitelor în urină.

De o importanță deosebită este constatarea faptului că persoanele ce suferă de SJPU și urolitiază ipsilaterală concomitentă, beneficiază mai frecvent de tratament de reconstrucție a căilor urinare decât de înlăturare a rinichiului. Cu toate că asocierea urolitiază pare un factor agravant, din contră, ea poate forța diagnosticul precoce și tratamentul corespunzător al pacienților.

Analizând particularitățile perioperatorii ale pacienților cu SJPU și urolitiază ipsilaterală concomitentă, am constatat că asocierea acestor două patologii are cel mai mare impact asupra etapei de tratament chirurgical. În grupul nostru de studii, complicații intraoperatorii au apărut doar la pacienții din lotul SJPU+ULI. Extragerea calculilor de dimensiuni mari poate fi traumatică și genera hemoragii masive. În cazul nostru, la doi pacienți hemoragia a fost abundentă; starea gravă a pacienților a necesitat transfuzie de concentrat eritrocitar și plasmă proaspăt congelată. La unul din acești doi pacienți, hemoragia nu a putut fi stopată și a fost necesară înlăturarea rinichiului.

În timpul intervențiilor de reconstrucție a căilor urinare, în ambele loturi au fost utilizate diferite tipuri de drenaj urinar. În lotul SJPU, mai frecvent decât în lotul SJPU+ULI, a fost utilizată uretero-pielo-nefrostoma. De asemenea, în lotul SJPU, mai frecvent decât în lotul SJPU+ULI, a fost necesară drenarea postoperatorie a căilor urinare. Există, probabil, o relație de asociere dintre aceste două evenimente. Prin prisma experienței noastre, recomandăm utilizarea stenturilor urinare ca metodă de elecție a drenajului urinar.

În ambele loturi, cea mai frecventă complicație postoperatorie a fost pielonefrita acută. Afectarea rinichiului operat alterează atât starea generală a pacientului, cât și procesul de cicatrizare a joncțiunii nou-formate. Incidența înaltă a pielonefritelor postoperatorii este cauzată de dificultățile de eradicare a infecției urinare la pacienții cu maladii obstructive, dar și de trauma intraoperatorie, produsă la extragerea calculilor din sistemul pielo-caliceal. Un alt factor favorizant este alegerea metodei nepotrivite de drenaj urinar.

Deși am întâmpinat complicații intraoperatorii majore în lotul SJPU+ULI, evoluția postoperatorie pe termen scurt a fost favorabilă. Pe termen lung, de până la un an, la 7 (8%) persoane din lotul SJPU, beneficiare de pieloplastii, perioada postoperatorie s-a complicat cu reapariția hidronefrozei, fapt ce a necesitat aplicarea diferitor metode de drenaj urinar temporar. La trei dintre acești pacienți, din cauza dereglărilor se-

We note that patients in UPJO+IUL group, surgically treated, had a lower degree of hydronephrosis. Probably, this difference is due to early addressability of patients due to febrile urinary tract infections or presence of erythrocytes and / or leucocytes in the urine.

Of particular importance is the fact that people suffering from UPJO and concomitant ipsilateral urolithiasis benefit more frequently from urinary reconstruction treatment than from kidney removal. Although association of urolithiasis seems an aggravating factor, on the contrary, it can force early diagnosis and proper treatment of patients.

Analyzing perioperative peculiarities of patients with UPJO and concomitant ipsilateral urolithiasis, we found that the association of these two pathologies had the greatest impact on surgical treatment stage. In our study group, intraoperative complications occurred only in patients in UPJO+IUL group. Extracting large-sized calculi can be traumatic and generate massive hemorrhages. In our case, in two patients bleeding was abundant; the serious condition of the patients required transfusion of erythrocyte concentrate and freshly frozen plasma. In one of these two patients, haemorrhage could not be stopped and removal of the kidney was required.

During urinary reconstruction interventions, different types of urinary drainage were used in both lots. In UPJO group, ureteric pyelo-nephrostoma was used more frequently than in UPJO+IUL group. Also, in UPJO group, more often than in UPJO+IUL group, urinary tract post-operative drainage was required. There is probably a relationship of association between these two events. From the perspective of our experience, we recommend the use of urinary stents as a method of urinary drainage.

In both groups, the most common postoperative complication was acute pyelonephritis. Infected kidney damage alters both the general condition of the patient and the cicatrization process of the newly formed junction. The high incidence of postoperative pyelonephritis is caused by the difficulties of eradicating urinary tract infection in patients with obstructive diseases, as well as by the intraoperative trauma caused by the extraction of calculi from the pyelocaliceal system. Another favorable factor is the choice unsuitable method of urinary drainage.

Although we encountered major intraoperative complications in UPJO+IUL group, short-term postoperative progression was favorable. In the long term, up to one year, 7 (8%) persons from UPJO group, benefited from pyeloplasties, the postoperative period was complicated with hydronephrosis recurrence, which required the application of different methods of temporary urinary drainage. In three of these patients, because of severe urinary tract disorder, surgical reintervention (repeated pyeloplasties) was required.

## Conclusions

The importance of concomitant presence of UPJO and ipsilateral urolithiasis is often underestimated. The most important clinical difference in those with urolithiasis is more frequent in the anamnesis of febrile urinary tract infections.

vere de pasaj urinar, a fost necesară reintervenția chirurgicală (plastii repetate).

### Concluzii

Importanța prezenței concomitente a SJPU și urolitiazii ipsilaterale este, adesea, subestimată. Cea mai importantă diferență clinică la cei cu urolitiază este prezența mult mai frecventă în anamnezic a infecțiilor febrile ale tractului urinar. Tomografia computerizată cu fază urografică este metoda de investigație care stabilește diagnosticul cu cea mai înaltă exactitate și ne ajută în selectarea tacticii potrivite de tratament. În timpul pieloplastiilor la pacienți cu SJPU și urolitiază ipsilaterală, pot apărea complicații majore, care pot necesita chiar și înlăturarea rinichiului. În cazul pacienților cu SJPU și urolitiază, datorită adresabilității precoce, nefrectomiile sunt efectuate mai rar. Însă, când, totuși, este necesară înlăturarea rinichiului, intervenția decurge mai dificil. Pielonefrita acută poate complica evoluția postoperatorie a tuturor intervențiilor de reconstrucție a căilor urinare, dar apare, mai frecvent, la cei ce prezintă concomitent urolitiază. Apariția hidronefrozei în perioada postoperatorie este un semn de prognostic nefavorabil.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Referințe / references

- Park J., Bloom D. The pathophysiology of UPJ obstruction. Current concepts. *Urologic Clinics of North America*, 1998; 25 (2): 161.
- Woodward M., Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.*, 2002; 89: 149-156.
- Glabociko P.V., Aleaev Iu.G. Hidronefroz. M: GOTAR-Media, 2011. P.208 (article in Russian)
- Clark W., Malek R. Ureteropelvic junction obstruction on the classic type in adults. *J. Urol.*, 1987; 138: 276-279.
- Anderson K., Weiss R. Physiology and evaluation of ureteropelvic junction obstruction. *J. Endourol.*, 1996; 10: 87-91.
- Walsh P., Vaughan E., Retik A., Wein A. Campbell's urology. Ed. 8. Philadelphia: WB Saunders, 2002.
- Sinescu I. Tratat de urologie. București, 2008; p. 813.
- Tanase A. Urologie și nefrologie chirurgicală. CEP Medicina, 2005; p. 51
- Husmann D., Milliner D., Segura J. Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patients: a long term follow up. *J. Urol.*, 1996; 156: 741-743.
- Husmann D., Milliner D., Segura J. Ureteropelvic junction obstruction with a simultaneous renal calculus: long term follow up. *J. Urol.*, 1995; 153: 1399-1402.
- Rivas J., Gregorio S., Sánchez L. et al. Approach to kidney stones associated with ureteropelvic junction obstruction during laparoscopic pyeloplasty. *Cent. Eur. J. Urol.*, 2013; 66: 440-444.
- Rutchik S., Resnick M. Ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. Pathophysiology and implications for management. *Urologic Clinics of North America*, 1998; 25 (2): 317-321.
- David H., Lavengood R. Ureteropelvic junction obstruction in nephrolithiasis: an etiologic factor. *Urology*, 1975; 5: 188-190.
- Lowe F., Marshall F. Ureteropelvic junction obstruction in adults. *Urology*, 1984; 23: 331-335.
- Rickwood A., Mariner I. Urinary stone formation in children with prenatally diagnosed uropathies. *Br. J. Urol.*, 1991; 68: 541.
- Hulbert J., Hunter D., Casteneda-Zuniga W. Classification of and techniques for the reconstitution of acquired strictures in the region of the ureteropelvic junction. *J. Urol.*, 1988; 140: 468472.
- Motola J., Badlani G., Smith A. Results of 212 consecutive endopyelotomies: an 8-year followup. *J. Urol.*, 1993; 149: 453-456.
- Arun N., Kekre N., Nath V., Gopalakrishnan G. Is open pyeloplasty still justified? *Br. J. Urol.*, 1997; 80: 379-381.
- Hashim H., Woodhouse C. Ureteropelvic junction obstruction. *European Urology Supplements*, 2012; 11: 25-32.
- Ficarra V., Iannetti A., Vianello F., Mottrie A. Different pyeloplasty approaches, similar excellent results. *European Urology*, 2014; 65: 453-454.
- El-Nahas A., Abou-El-Ghar M., Shoma A., Eraky I., El-Kenawy M., El-Kappany H. Role of multiphasic helical computed tomography in planning surgical treatment for pelvi-ureteric junction obstruction. *BJU International*, 2004; 94: 582-587.

Urographic phase CT is the method of investigation which diagnosis with the highest accuracy and helps in selecting appropriate treatment tactics. In patients with UPJO and ipsilateral urolithiasis, major complications may occur during pyeloplasties, which may even require removal of the kidney. In patients with UPJO and urolithiasis, due to early addressability, nephrectomies are performed less frequently. However, when it is necessary to remove the kidney, the intervention becomes more difficult. Acute pyelonephritis may complicate the postoperative course of all of the urinary tract reconstruction, but occurs, more frequently in those with concomitant urolithiasis. The occurrence of post-operative hydronephrosis is an unfavorable prognostic sign.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

### Authors` contribution

All authors contributed equally to elaboration and writing of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.



FILE DE ISTORIE

## Secvențe istorice vizând activitatea serviciului sanitar militar român în Moldova în timpul Primului Război Mondial și în Basarabia după Marea Unire din 1918 (dedicat Centenarului de la Marea Unire)

Vasile Dumitraș<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de medicină militară și a calamităților, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 01.02.2018

Data acceptării spre publicare: 01.03.2018

### Autor corespondent:

Vasile Dumitraș, dr. șt. med., dr. colonel (r)

Catedra de medicină militară și a calamităților

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: vasile.dumitras@usmf.md

Serviciul sanitar militar român a fost constituit la 21 august 1862 prin Înaltul Decret Domnesc nr. 4629, semnat de Domnitorul Alexandru Iona Cuza. Prin acest Decret, a fost instituit corpul ofițerilor sanitari ai armatei și Direcția Generală a Serviciului Sanitar care avea ca misiune de bază păstrarea, fortificarea sănătății efectivelor Armatei Române la pace și sprijinul medical al trupelor în condiții de război.

Serviciul a fost o componentă importantă a Armatei Române care a contribuit esențial la procesul de edificare a Statului Național Român modern și s-a afirmat în timpul Războiului de independență din 1877-1878, salvând viețile efectivelor trupelor, tratamentul răniților și bolnavilor. Medicul general de divizie, doctor Carol Davila (1822-1884), a contribuit esențial la constituirea Serviciului Sanitar român civil și militar [1]. Cu aportul nemijlocit al său, a fost întemeiat atât învățământul medical superior și medico-militar, cât și prima societate științifică medicală, precum și primele publicații medicale în revista „România militară”. La inițiativa lui s-au pus bazele formării cadrelor medicale în țară. În 1855, la București, s-a înființat școala de mică chirurgie sau de felceri, care, anterior, a fost la spitalul oștirii de la Mihai Vodă. În 1857, aceasta s-a transformat în școala națională de medicină și farmacie, iar în 1869 s-a transformat în Facultatea de Medicină din București. În anul 1876, Carol Davila a elaborat statutul societății de Cruce Roșie a României. Această societate

HISTORY MOMENTS

## Historical sequences regarding the activity of Romanian military sanitary service in Moldova during WWI and in Bessarabia after the Great Union in 1918 (dedicated to the Great Union Centenary)

Vasile Dumitras<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Chair of military and rescue medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 01.02.2018

Accepted for publication on: 01.03.2018

### Corresponding author:

Vasile Dumitras, PhD, dr. colonel (r)

Chair of military and rescue medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: vasile.dumitras@usmf.md

Romanian military sanitary service was established on 21<sup>st</sup> of August 1862 through the Major Royal Ordinance no. 4629 signed by the ruler Alexandru Ioan Cuza. This ordinance established the sanitary officer body of the army and the General Department of the Sanitary Service which had the main goals to maintain, fortify health of the Romanian Army effective in peace and medical support in war conditions.

The Service was an important component of the Romanian Service that contributed essentially to the process of building the modern National Romanian State and affirmed itself during Independency War between 1877-1878 by saving lives of Romanian effective, treating wounded soldiers and patients. General division doctor, Carol Davila (1822-1884) contributed essentially in building the civil and military Romanian Sanitary Service [1]. With his direct support superior medical and medical-military education was established, as well as the first medical scientific society and the first medical publications in the “*Military Romanian Journal*”. Under his initiative, health professional preparing begun in the country. In 1855, in Bucharest, the first school of small surgery or paramedics was formed, which was the formal Army Hospital of Mihai Voda. In 1857 this turned into the national school of medicine and pharmacy, and in 1869 it transformed into the Faculty of Medicine from Bucharest. In 1876, Carol Davila elaborated the status of Red Cross of Romania. The aim of this society



a fost destinată să devină pe timp de război auxiliarul Serviciului Sanitar militar. Cu aportul său, în anul 1884, a fost înființat Institutul Medico-Militar, care avea menirea să pregătească cadre medicale militare. Carol Davila a ocupat funcția de inspector general al Serviciului Sanitar al Armatei Române până la 26 august 1884, când s-a stins din viață.

La data de 15 septembrie 1897, a apărut primul număr al Revistei Sanitare Medicale (care, ulterior, în 1962, a fost redenumită în Revista de Medicină Militară), în care erau publicate articole originale, recenzii la publicațiile din străinătate, cât și știri din activitatea spitalelor militare, erau reflectate materialele congreselor medicale din țară și străinătate, precum și alte probleme ce țineau de morbiditatea în efectivele armate, problemele de organizare și sprijin medical la trupe [2].

În timpul Primului Război Mondial (1914-1918), în care România a intrat la 14/27 august 1916, făcând parte din Antantă (Anglia, Franța, România, Rusia, iar din 1917 – SUA) [3], Serviciul Sanitar Militar a salvat mii de vieți omenești care au primit leziuni din cauza armamentului sau în urma bolilor contagioase, acumulând, în acest fel, experiență, atât în domeniul organizării medicinei de campanie, cât și, nemijlocit, în acordarea asistenței medicale, tratamentului propriu-zis a răniților și bolnavilor, aducându-și aportul considerabil la victorie.

În război au fost implicate direct patru armate române:

- Armata de Nord, comandată de către generalul Constantin Prezan, cu un efectiv de 107.948 de militari, dispusă pe Carpații Orientali;
- Armata 1, comandată de generalul Ion Culcer, cu un efectiv de 134.403 de militari, plasată în zona Munților Olteniei;
- Armata 2, comandată de către generalul Alexandru Averescu, cu un efectiv de 126.608 de militari, plasată în nordul Munteniei;
- Armata 3, comandată de generalul Mihai Astan, cu un efectiv de 142.523 de militari, plasată în Dobrogea contra Bulgariei.

Totodată, în cadrul frontului de nord, s-a constituit o rezervă de 51.165 de militari, aflată în dispoziția Marelui Cartier General și alcătuită din Corpul 5 Armată și Artilerie grea.

Pentru sprijinul medical, reuniunile operative, operative-tactice și tactice dispuneau de formațiuni medico-militare, care, în general, erau identice pentru fiecare armată. De exemplu, în vederea ofensivei din anul 1917, Armata 1 a dispus de următoarele formațiuni medicale:

- servicii sanitare regimentare;
- 9 ambulanțe divizionare cu coloanele de brancardieri;
- 9 spitale mobile cu anexe lor;
- 12 spitale de evacuare;
- 3 spitale de boli contagioase;
- 2 servicii de triaj;
- o serie de spitale regionale;
- 4 trenuri sanitare.

Pentru eficientizarea sprijinului medical al trupelor care, nemijlocit, participau în război și întreg sistemului sanitar civil

during war was to become auxiliary to the military Sanitary Service. With his help, in 1884, the Military Medical Institute was founded, which had the goal to prepare military medical professionals. Carol Davila worked as the general inspector of the Sanitary Service of the Romanian Army until 26<sup>th</sup> of august 1884, when he passed away.

On September 15<sup>th</sup>, 1897, the first issue of the Journal of Sanitary Medicine appeared (which was later, in 1962, re-named into Journal of Military Medicine) which published original articles, reviews of abroad publications, as well as news about activity of military hospitals, materials of national and foreign congresses, and other issues regarding morbidity among arm effective, organizational problems and medical assistance of the troops [2].

During WWI (1914-1918), which Romania joined at 14/27 of August 1916, being part of the Alliance (England, France, Romania, Russia, and starting with 1917 – USA) [3], Military Sanitary Service saved thousands of human lives that were wounded by either by weapons or contagious diseases, accumulating experience both in the field of organization of battlefield medicine, and in providing medical assistance and treatment of the wounded and patients, bringing considerable contribution to the victory.

Four Romanian armies were implied in the war:

- North army, commanded by general Constantin Prezan, with an effective of 107,948 militaries, dislocated in the Oriental Carpatians;
- Army no. 1, commanded by general Ion Culcer, with an effective of 134,403 militaries, placed in the Oltenian Mountains;
- Army no. 2, commanded by general Alexandru Averescu, with an effective of 126,608 militaries, placed in the north of Muntenia;
- Army no. 3, commanded by general Mihai Astan, with an effective of 142,523 militaries, placed in Dobrogea against Bulgaria.

At the same time, the north front established a military reserve of 51,165 people, under the jurisdiction of the Great General Headquarters, being made of the Fifth Body and heavy artillery.

For medical aid purposes, operative, operative-tactical and tactical reunions had medical-military establishments, which were mainly identical for each army. For example, during the offensive from 1917, Army no. 1 had the following medical establishments:

- regimental sanitary services;
- 9 divisional ambulances with teams of stretcher-bearers;
- 9 mobile hospitals with its annexes;
- 12 evacuation hospitals;
- 3 hospitals of contagious diseases;
- 2 sorting services;
- a series of regional hospitals;
- 4 sanitary trains.

In order to effectively medically support the troops that participated in the war, as well as the entire civil and military sanitary system, king Ferdinand I (1917-1927) signed the Ma-

și militar, prin Înaltul Decret din 11 martie 1915 nr. 708, semnat de regele Ferdinand I (1914-1927), a fost promulgată legea referitoare la Serviciul Sanitar al armatei și cel civil, inițiat de către prim-ministrul Ioan C. Brătianu (1864-1927). Prin această lege, s-au stabilit principiile generale de activitate și interacțiune ale Serviciului Sanitar militar și civil la toate nivelele. La nivel central, de țară, a fost înființat Comitetul Central Sanitar și 43 de comitete regionale, care trebuiau să colaboreze pe problemele de sprijin medical cu Direcția 6 Sanitară din cadrul Ministerului de Război și organele de conducere sanitară la nivel de trupe.

Campania din anul 1916 s-a soldat cu pierderi grele de efectiv și tehnică militară din cauza concentrării unor forțe inamice puternice și nerespectării de către aliați a angajamentelor asumate de a sprijini ofensiva română, prin acțiuni pe fronturile din Galiția și Balcani. În rezultat, trupele române s-au retras în Moldova, unde frontul s-a stabilizat. La Iași s-a retras Guvernul României și casa Regală [3]. Conform datelor Comitetului Central Sanitar și Ministerului de Război, la data de 1 noiembrie 1916, în spitalele din zona interioară se găseau peste 54 mii de răniți și bolnavi (48 de mii – răniți și 6 mii – bolnavi, dintre ei – 1600 ofițeri și peste 2000 de bolnavi contagioși). În iarna și primăvara anului 1917, Armata Română, cu suportul misiunii militare franceze, a fost reorganizată, instruită, echipată și înarmată cu armament modern, importat din țările Antantei, cu precădere, din Franța. Trupele române dispuneau de armament automat, constând din mitraliere și puști-mitraliere, ostașii erau echipați și înzestrași cu căști, măști împotriva gazelor, grenade de mână, mijloace de transport auto, autoblindate și moto-mitraliere. Trupele aeriene dispuneau de avioane moderne de vânătoare, bombardament, recunoaștere și observare. Trupele de transmisiuni erau dotate cu mijloace telefonice, telegrafice și radio-telegrafice. Artileria a fost perfecționată, în special, cea antiaeriană și artileria autopurtată [4].

Odată cu reorganizarea Armatei Române, a apărut necesitatea reorganizării și Serviciului Sanitar al Armatei. Reorganizarea a fost inițiată și realizată la nivel central – de Direcția 6 Sanitară din cadrul Ministerului de Război și de Serviciul Sanitar al Marelui Cartier General, cu participarea nemijlocită a Comitetului Central Sanitar și Direcției Generale a Serviciului Sanitar Civil.

Esența acestei reorganizări se referea la reglementările mai clare a atribuțiilor organelor de conducere sanitară la nivel de țară, Ministerul de Război, Marele Cartier General, cât și la nivel operativ, operativ-tactic și tactic (Armată, Corp de Armată, Divizie, Regiment, Batalion). Această reformă a contribuit esențial și la soluționarea problemelor ce țineau de aprovizionarea cu materiale sanitare, organizarea evacuărilor medicale, a răniților și bolnavilor.

A fost implementat pe larg sistemul de tratament pe etape, propus în anul 1915 de către profesorul Academiei Medico-Militare din Sankt-Petersburg, V. A. Opper, care era utilizat și de Armata Rusă. Fiind mai contemporan față de „sistemul de evacuare”, care a fost utilizat în războiul de eliberare națională (1877-1878), atât de Armata Română, cât și de Armata Rusă, noul sistem presupunea îmbinarea acordării asistenței medi-

jor Ordinance no. 708 from 11<sup>th</sup> of March 1915 which stated a law regarding the civil and military Sanitary Service, initiated by the prime-minister Ioan C. Bratianu (1864-1927). This law established general principles of activity and interactions between civil and military Sanitary Service at all levels. At central level of the country, Central Sanitary Committee and 43 regional committees were established, which were to collaborate regarding medical support with Sanitary Department no. 6 from the War Ministry and leading sanitary staff of the troops.

Campaign from 1916 finished with huge loses of effective troops and military equipment because of enemy's powerful force concentration and because of the fact that the alliance didn't respect the agreement of supporting Romanian army, through actions on the battlefield of Galicia and Balkans that resulted in Romanian troops' dislocation to Moldova, where the battlefield has stabilized. The Government of Romania and the Royal House moved to Iasi [3]. According to data provided by the Central Sanitary Committee and the Ministry of War, on November 1<sup>st</sup> 1916, internal hospitals had over 54,000 patients hospitalized (48 thousand of wounded, 6 thousand of patients, out of them: 1600 officers and over 2000 patients with contagious diseases). During the winter and spring of 1917, with support of French military mission, Romanian army was reorganized, trained, equipped and provided with modern munitions imported from abroad, mainly from France. Romanian troops were provided with automated weapons, gun machines, soldiers had helmets, anti-gas masks, hand grenades, auto conveyances, armored cars and moto gun machines. Air troops had different types of modern aircraft: for combat, for bombardment, reconnaissance and surveillance. Transmission troops were equipped with telephonic devices, telegraphs and radio-telegraphs. Artillery was improved, especially anti-airborne and self-propelled artillery [4].

Along with reorganization of the Romanian Army, the need of reorganization of the Army's Sanitary Service appeared. Reorganization was initiated and realized at central level – by Sanitary Department N6 from the Ministry of War and by Sanitary Service of the Great General Headquarter with direct involvement of Central Sanitary Committee and General Department of Civil Sanitary Service.

The essence of this reorganization referred to clear regulations of governing structures of the sanitary system at national level (Ministry of War, Great General Headquarter) and also at operative, operative-tactical and tactical levels (Army, Army Corps, Division, Regiment, Battalion). This reform contributed essentially to problems regarding supply of sanitary materials, organization of medical evacuation of wounded and patients.

On large scale, step like treatment system was implemented, system that was proposed for the first time by professor of Medical Military Academy from St. Petersburg V. A. Opper, this system was also used by the Russian army. This newer modern system was better than the “evacuation system” used before during the war between 1877-1878, both by Romanian and Russian armies, and it implied combination of providing medical assistance together with medical evacuation using the

cale cu evacuările medicale după principiul „de drenaj”. Toți răniții și bolnavii trebuiau să treacă, în mod obligatoriu, prin formațiunile medicale instalate de la câmpul de luptă spre spatele frontului, indiferent de patologie și ajutorul medical de care aveau nevoie aceștia. Deși era mai contemporan, acest sistem avea și dezavantaje – se pierdea timpul optimal, necesar pentru acordarea unui anumit tip de ajutor medical și, drept urmare, defavoriza pronosticul rănirii sau îmbolnăvirii [5].

O particularitate specifică pentru Primul Război Mondial, în aspect medical, au fost bolile contagioase. Înainte de război, bolile contagioase și, în deosebi, tifosul exantematic, aproape că nu era cunoscut în România [6]. La începutul campaniei din 1916, a apărut un mic focar (de 5 cazuri) de tifos exantematic în Dobrogea care, după o analiză epidemiologică, s-a dovedit a fi transmis de trupele rusești, care duceau acțiunile de luptă în această regiune [7].

După retragerea trupelor române din Moldova, așa cum a fost descris anterior, precum și a unui număr mare de populație civilă (1,5 milioane), care fugea de trupele germane, s-au creat condiții de apariție și declanșare a epidemiei de tifos exantematic și altor boli infecțioase, din cauza lipsei localurilor pentru refugiați și pentru izolarea bolnavilor, în special la sate, înrăutățirea stării sanitar-igienice. Oficial, epidemia de tifos exantematic a fost recunoscută în a doua jumătate a lunii ianuarie și, din acest moment, morbiditatea și mortalitatea au crescut rapid, atingând punctul culminant în luna martie. Epidemia a fost, practic, lichidată în luna mai-iunie. În teritoriile ocupate de trupele germane, epidemia a durat până în luna noiembrie 1919. Pentru combaterea epidemiei, s-au luat o serie de măsuri profilactice și organizatorice care țineau de internarea obligatorie în spitalele militare și cele militarizate a tuturor bolnavilor militari și civili, indiferent de sex și vârstă, cât și măsuri de deparazitare riguroasă, mai cu seamă, la sate. De asemenea, au fost instaurate centre de carantină, unde recruții și rezerviștii erau supuși deparazitării riguroase și observației pe un timp corespunzător perioadei medii de incubație a tifosului exantematic. Pentru optimizarea cooperării între serviciile sanitar-militar și civile, a fost înființat Directoratul Sănătății Publice, care avea sub ordinele lui spitalele de contagioși cu echipele lor volante și toate spitalele zonei interioare. În același timp, la data de 1 februarie 1917, a fost desființat Comitetul Central Sanitar.

Morbiditatea medie de tifos exantematic a fost aproximativ de 20% în rândurile efectivelor militare și până la 30% în rândurile populației civile. Mortalitatea în rândurile personalului medical care îngrijea de bolnavii cu tifos exantematic a atins cifra de 41%, cca 350 de medici din corpul medical român au murit de această boală [8].

În anul 1917, după reorganizarea Armatei Române și a Serviciului Sanitar-Militar, Regele Ferdinand și comandanții Armatei Române care erau implicate în lupte, de comun cu Armata Rusă, au organizat și au întreprins operațiuni de ofensivă, care s-au soldat cu victorii la Mărășești și Oituz. Ofensiva de mai departe, pentru a începe eliberarea teritoriului ocupat, a fost stopată din cauza revoluției în Imperiul Rus. Situația pe frontul de est a evoluat într-un mod negativ, ast-

“drainage” principle. All wounded and sick soldiers had to pass in a mandatory way through medical units installed behind the battlefield, rearing the back of the battlefront, regardless of the pathology or the type of medical aid they required. Even though it was a more modern system, it had disadvantages as well: valuable optimal time was lost for certain type of medical aid and favored poor prognosis of the wound or disease [5].

A specific peculiarity of WWI from the medical point of view were contagious diseases. Before the war, contagious diseases, especially epidemic typhus, were almost unknown for Romania [6]. At the beginning of campaign from 1916 a small focus (5 cases) of epidemic typhus was spotted in Dobrogea. After an epidemical analysis, it was discovered that it was contracted from Russian troops that held battle actions in this region [7].

After Romanian troops recall from Moldova, as it was described above, and after migration of a big number of civil population (1,5 million people) that was escaping from German troops, favorable premises appeared for epidemic typhus and other contagious diseases enhanced by lack of places for refugees and medical isolation, especially in villages and worsening of sanitary and hygienic situation. Officially, the epidemic was recognized in the second half of January. Meanwhile morbidity and mortality raised quickly, being the highest in March, and almost eradicated in May-June. On territories occupied by German troops the epidemic lasted until November 1919. In order to fight the epidemic, a series of prophylactic and organizational measures were taken: mandatory admission to military hospitals of all patients, regardless of age or sex and implementation of measures of rigorous disinfection, especially in rural regions. Also, quarantine centers were established, where recruits and soldiers in reserve could be observed for an adequate period of time equal to incubation period of the disease. In order to optimize cooperation between military and civil sanitary service, Public Health Directorship was founded, that had under its subordination hospitals of contagious diseases with its teams and all hospitals from the internal zone. At the same time, on 1<sup>st</sup> of February 1917, Central Sanitary Committee was dissolved.

Mean typhus morbidity was approximately 20% among military effective and reaching 30% among civil population. Mortality among medical personnel that took care of patients with epidemic typhus reached 41%, around 350 doctors from the Romanian medical corps died of this disease [8].

In 1917, after reorganization of the Romanian Army and Military Sanitary Service, King Ferdinand and commanders of the Romanian army implied in battles, together with the Russian army, organized and held offensive operations that sold out with victories at Marasesti and Oituz. Further offensive that aimed to regain the occupied territory was stopped due to revolution in the Russian Empire. Situation on the eastern battle front negatively evolved in such a manner that, after Russia has signed peace with central forces at Brest-Litovsk, Romania had to ask for armistice and then leave the war and sign a separate document of peace in humiliating conditions in spring of 1918.

fel, încât, după ce Rusia a încheiat pacea de la Brest-Litovsk cu puterile centrale, România a fost nevoită să ceară armistițiul și, apoi, să iasă din război și să semneze o pace separată în condiții umiltoare în primăvara anului 1918.

Pierderile umane în acest război au fost de aproape de un milion de morți, mutilați, răniți și dispăruți. Armata a avut pierderi de 335 de mii de morți și dispăruți și 75.491 de invalizi. Pierderile de ofițeri medici se ridică la cifra de 386 de persoane (efectivul total de ofițeri medici era de 2800), ele fiind nu numai la unitățile militare ale frontului, dar și în zona interioară, la trupele care staționau după retragere, unde tifosul exantematic și febra recurentă aveau o rată înaltă a morbidității. Printre ofițerii medici care și-au pierdut viața, era un profesor universitar, doctor Ion Bruckner, care efectua cercetări pe paraziții care cauzau decesele în tifosul exantematic, ofițeri cu grade militare superioare (colonel, locotenent-colonel, maior), grade inferioare (căpitan, locotenent și sublocotenent), cât și patru medici militari francezi, un medic militar englez, un medic italian și studenți de la Facultatea de Medicină și de la Institutul Medico-Militar.

Ca o recunoștință eternă a eroismului corpului sanitar-militar în Primul Război Mondial, la data de 9 iunie 1932, la București, s-a dezvelit monumentul „Eroilor sanitari”, iar în curtea Spitalului Militar Central București, troița-monument în amintirea sanitarilor din compania a 2-a sanitară, morți pentru Patrie [8].

După căderea Imperiului Rus, în anul 1917, în Basarabia, spațiul dintre Prut și Nistru anexat de Rusia în anul 1812, mișcările de eliberare națională s-au început încă din luna aprilie [9]. A fost constituit Partidul Național Moldovenesc în frunte cu Pavel Gore, iar în luna octombrie a fost convocat Congresul Ostașilor Moldoveni, în frunte cu căpitanul Vasile Cijevschi – președintele Congresului Ostașilor Moldoveni și locotenentul Gherman Pântea – președintele Comitetului Central Executiv Moldovenesc. Este necesar de accentuat că, conform datelor oficiale de arhivă, în anul 1917, în Armata Rusă erau aproximativ 300.000 de ostași și ofițeri originari din Basarabia [10].

Congresul a luat hotărârea alegerii unui organ reprezentativ al populației din Basarabia, numit „Sfatul Țării”, naționalizarea unităților militare ruse dispuse în Basarabia și constituirea Forțelor Militare Moldovenești, organizarea școlilor naționale, naționalizarea instituțiilor din Basarabia.

La 2 decembrie 1917, a fost proclamată autonomia Republicii Democratice Moldovenești în cadrul Republicii Democratice Federative Ruse. Au urmat o serie de evenimente politice atât în Rusia, cât și în Basarabia, care au determinat membrii Sfatului Țării la 22 ianuarie 1918 să proclame independența deplină față de Rusia, care nu mai exista, iar la 27 martie, Sfatul Țării a votat unirea Basarabiei cu România.

În acest timp, situația economică și politică din Basarabia era foarte complicată. Bandele de bolșevici și dezertori înarmați, precum și alte categorii de persoane, devastau și prădau populația băștinașă.

În această situație, Sfatul Țării a permis în luna ianuarie 1918 Guvernului Republicii Moldovenești să ceară ajutor militar de la Guvernul Român pentru restabilirea ordinii în țară și

This war has lost 1 million people, either deceased, mutilated, wounded and disappeared. The army had loses equal to 335 thousand of deceased or disappeared and 75,491 of disabled. The number of officers doctors lost was 386 persons (the total number of the effective was 2800). These people were lost at the battlefield and also in the interior zone where troops stationed after recall, where epidemic typhus and relapsing fever had high morbidity rates. Among officers doctors, an university professor passed away – Ion Bruckner (he studied parasites that caused deaths in epidemic typhus), officers with superior military degrees (colonels, lieutenant-colonel, major), inferior degrees (captain, lieutenant, second lieutenant), as well as 4 French military doctors, 1 English military doctor, 1 Italian doctor and students from the Faculty of Medicine and Medical Military Institute.

As a symbol of eternal gratitude for the heroism of the military sanitary corps during WWI, on 9<sup>th</sup> of June 1932, in Bucharest, a monument dedicated to heroes of the sanitary corps was placed, and a monument was placed in the yard of the Central Military Hospital in memory of the sanitary corps that died for the motherland during the second campaign [8]

After the Russian Empire has fallen, in 1917, in Bessarabia (territory between Prut and Dniester, annexed to Russia in 1812) actions for national liberation started since April [9]. The National Moldovan Party was established, headed by Pavel Gore, and in October, the Congress of Moldovan Soldiers was convoked, headed by captain Vasile Cijevschi – the president of the Congress of Moldovan soldiers and lieutenant Gherman Pantea – President of the Moldovan Central Executive Committee. It is worth to be noted, that, according to official archive data, in 1917, the Russian Army had approximately 300,000 soldiers and officers originated from Bessarabia [10].

The congress decided: to establish a representative body for the population of Bessarabia called “Sfatul Tarii” (National Council), nationalize Russian military units in Bessarabia, establish Moldovan Military Forces, to organize national schools, to nationalize institutions from Bessarabia.

On 2<sup>nd</sup> of December 1917, autonomy of Moldovan Democratic Republic was proclaimed within the Russian Democratic Federal Republic. A series of political events both in Russia as well as in Bessarabia determined the members of “Sfatul Tarii” to proclaim total independency from Russia that did not exist anymore, at 22<sup>nd</sup> of January 1918. On 27<sup>th</sup> of March, “Sfatul Tarii” voted in favor of union between Bessarabia and Romania.

At the same time, the economic and political situation in Bessarabia was very complicated. Bolshevik gangs and armed deserters, as well as other categories of persons, were devastating and predated the native population.

In this situation, Sfatul Tarii, in January 1918 allowed the Government of the Republic of Moldova to ask for military help from the Romanian Government, in order to restore order and protect fundamental values of the Bessarabian population [11].

The Romanian Government decided to offer help to the population of Bessarabia. In this sense, on 23<sup>rd</sup> January 1918, general Prezan gave a proclamation for the population of Bes-



protejării valorilor fundamentale ale populației din Basarabia [11].

Guvernul României a decis acordarea ajutorului populației basarabene și, la 23 ianuarie a aceluiași an, generalul Prezan a dat o proclamație pentru populația basarabeană, prin care definea scopurile intrării Armatei Române în Basarabia.

Forțele destinate de către comandamentul român au fost:

- divizia 13 infanterie – a acționat pe direcția Cahul – Cetatea Albă și a restabilit ordinea în sudul Basarabiei;
- divizia 2 cavalerie – a asigurat flancul stâng al diviziei 13 infanterie;
- divizia 11 infanterie – a trecut la acțiune pe două direcții – Leova – Chișinău și Ungheni – Chișinău, pentru a restabili ordinea în centrul Basarabiei și capitala Chișinău;
- divizia 1 cavalerie – a acționat în direcția Bălți – Soroca, pentru a restabili ordinea în nordul Basarabiei.

În luna ianuarie-februarie 1918, au avut loc operațiuni ale diviziei 11 infanterie pentru eliberarea Benderului (Figura 1) [12].

În componența trupelor care au intrat în Basarabia, pentru sprijinul medical au fost introduse următoarele formațiuni medico-militare:

- patru infirmerii de garnizoană, câte patru secții mobile (de ambulanțe divizionare);
- două spitale divizionare;
- un spital de corp de armată;

Basarabia through which he defined the aims of the Romanian Army's entrance in Bessarabia.

Designated forces by the Romanian commandment were:

- division 13 infantry – actioned at Cahul and Cetatea Alba (White Citadel) and restored order in the south of Bessarabia;
- division 2 cavalry – assured the left flank of the 13 division infantry;
- division 11 infantry – actioned at 2 sites: Leova – Chisinau and Ungheni – Chisinau, to restore order in the center of Bessarabia and Chisinau, the capital;
- division 1 cavalry – actioned in the direction of Balti – Soroca, to restore order in the north of Bessarabia.

During January and February of 1918, division 11 infantry held actions in order to occupy Bender (Figure 1) [12].

The following medical sanitary divisions were introduced into the troops that entered Bessarabia:

- four garrison infirmaries, affiliated to 4 mobile departments (division ambulances);
- two division hospitals;
- one hospital of the army corps;
- one hospital for contagious diseases;
- one ophthalmological infirmary;
- 19 teams of disinfestation.

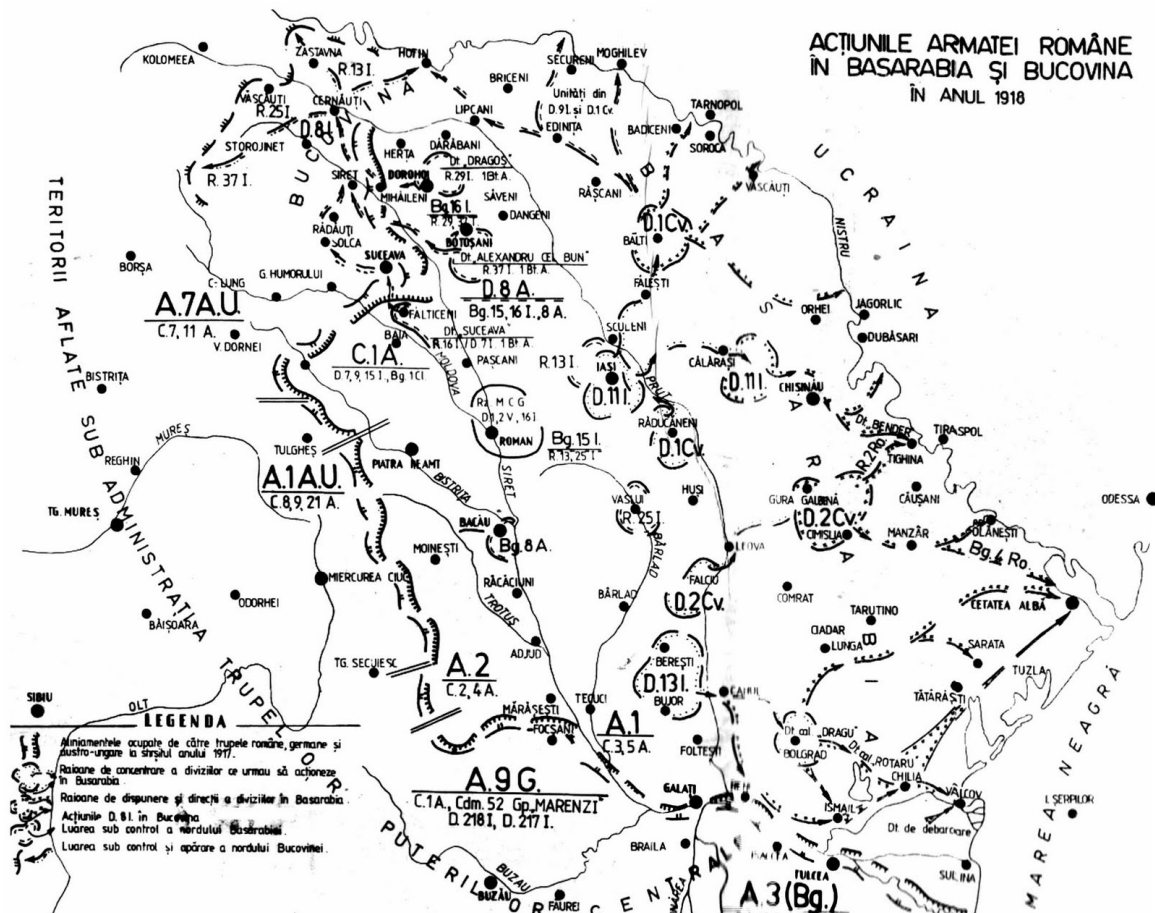


Fig. 1 Acțiunile Armatei Române în Basarabia și Bucovina (1918).  
Fig.1 Actions of the Romanian Army in Bessarabia and Bucovina (1918).

- un spital de contagioși;
- o infirmerie de ochi;
- 19 echipe de deparazitare.

Aceste formațiuni medicale, medico-militare și spitale s-au organizat, în special, pentru izolarea și combaterea bolilor infecțioase existente în Basarabia, precum și pentru tratarea bolilor necontagioase, efectuarea intervențiilor chirurgicale. Aceste spitale au fost amplasate (sursa: CSPAMI, fond Direcția 6 Sanitară) [13]:

- în comuna Căncești – un spital pentru boli interne și chirurgicale (25 de paturi) și un spital de boli contagioase (30 de paturi);
- în comuna Cimișlia – un spital de boli contagioase (20 de paturi), care deservea trupele brigăzii a patra Roșiori și populația civilă din Cimișlia și satele din jur;
- în comuna Comrad – un spital de boli contagioase în localul spitalului civil (30 de paturi), care deservea trupele brigăzii a șasea Roșiori;
- în satul Taraclia – un spital (30 de paturi), care deservea trupele regimentului 2;
- în satele Volontirovca și Monzir, s-a organizat câte o infirmerie-spital, a câte 10 paturi fiecare.

Conform datelor Direcției 6 Sanitară, pe teritoriul Basarabiei, înainte de a intra Armata Română, se aflau următoarele spitale permanente, civile și militare [13] (Tabelul 1):

These medical and medical-military units and hospitals organized in order to isolate and fight contagious diseases that existed in Bessarabia, as well as treat non-contagious diseases and perform surgeries. These hospitals were located as follows [source CSPAMI, fond of Sanitary 6<sup>th</sup> Department] [13]:

- in Cancesti commune – a hospital of internal and surgical diseases (25 beds) and one hospital of contagious diseases (30 beds);
- in Cimislia commune – one hospital of contagious diseases (20 beds), that provide aid to the fourth brigade Rosiori, civil population of Cimislia and surrounding villages;
- in Comrad commune – one hospital of contagious diseases inside the civil hospital (30 beds), that provided aid for the 6th brigade Rosiori;
- in the Taraclia village – one hospital of 30 beds, that provided aid for the troops of the second regiments;
- in villages Volontirovka and Monzir had each a hospital-infirmary (10 beds each).

According to data of the Sanitary Department no. 6, before the entrance of the Romanian Army, in Bessarabia the following civil and military hospitals existed (Table 1):

Doctor general Nicolae Vicol was named the general sanitary inspector for Bessarabia, that previously was the doctor in chief of the Great General Headquarters.

**Tabelul 1.** Spitalele civile și militare din Basarabia, înainte de intrarea Armatei Române în 1918.

**Table 1.** The civilian and military hospitals of Bessarabia, before the Romanian Army entered in 1918.

Localitatea <i>Location</i>	Tipul spitalului <i>Hospital type</i>	Observații <i>Notes</i>
Bălți	Spitalul Upravei, județean, 100 de paturi // <i>Administration, county hospital, 100 beds</i> Spital evreiesc, 45 de paturi // <i>Jewish hospital, 45 beds</i>	
Flămânzeni	Spital 30-40 de paturi // <i>Hospital 30-40 beds</i>	
Rîșcani	Spital 25 de paturi // <i>Hospital 25 beds</i>	
Brătușeni	Infirmerie 12 paturi // <i>Infirmary 12 beds</i>	
Pârlita-Bălți	Infirmerie 10 paturi // <i>Infirmary 10 beds</i>	
Folești	Spital 30-40 de paturi // <i>Hospital 30-40 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Sculeni	Spital 16 paturi // <i>Hospital 16 beds</i>	
Ungheni	Spital 20 de paturi // <i>Hospital 60 beds</i>	
Orhei	Spital 60 de paturi // <i>Hospital 60 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Chișinău	Spital mare de chirurgie // <i>Large surgical hospital</i> Spital de contagioși // <i>Hospital of contagious diseases</i> Spital de ochi // <i>Ophthalmological hospital</i> Spital militar rus // <i>Russian military hospital</i> Spital evreiesc // <i>Jewish hospital</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Nisporeni	Spital 44 de paturi // <i>Hospital 44 beds</i>	Parțial funcțional // <i>Does not function completely</i>
Molești	Spital 26 de paturi // <i>Hospital 26 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Cimișlia	Spital 20 de paturi // <i>Hospital 20 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Comrad	Spital mic // <i>Small hospital</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Siscani	Spital 26 de paturi // <i>Hospital 26 beds</i>	Parțial funcțional // <i>Does not function completely</i>
Pîrjoltani	Infirmerie 17 paturi // <i>Infirmary 17 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Ialoveni	Infirmerie 14 paturi // <i>Infirmary 14 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Bulboca	Infirmerie 12 paturi // <i>Infirmary 12 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Brairicea	Infirmerie 10 paturi // <i>Infirmary 10 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Călărași	Infirmerie 8 paturi // <i>Infirmary 8 beds</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>
Nicolaevca	Spital // <i>Hospital</i>	Nu funcționează // <i>Does not function</i>

Ca inspector general sanitar pentru Basarabia, a fost numit generalul medic Nicolae Vicol, care, anterior, a ocupat funcția de medic șef general al Marelui Cartier General.

Ținând cont de situația creată, de posibilitățile existente, precum și de obligațiile asumate de Armata Română, prezentă în Basarabia, Nicolae Vicol a propus o serie de măsuri pentru redresarea situației: adaptarea organizării sanitare la cea administrativă, pe zemstve, astfel, încât operațiunile se fie coordonate în mod corespunzător; continuarea activității spitalelor civile, sub egida autorităților locale prin coordonarea dintre autoritățile locale și Direcția Generală a Serviciului Sanitar Civil.

Conform Ordinului Ministrului de Război al României, au fost înființate 6 farmacii de garnizoană în orașele Bolgrad, Cetatea Albă, Tighina, Chișinău, Bălți și Hotin, cu misiunea de a colecta în totalitate materialul sanitar aflat în arealul lor geografic și aprovizionarea cu material sanitar a trupelor românești și a milițiilor locale basarabene, precum și a spitalelor și farmaciilor organizate în provincie.

În același timp, a fost înființat un depozit central sanitar în comuna Călărași din proximitatea Chișinăului. Serviciul sanitar militar român aflat pe teritoriul Basarabiei, așa cum a fost accentuat, a luat contact cu realitățile obiective din provincie și, mai cu seamă, cu situația formațiunilor sanitare civile existente. O circumstanță defavorabilă a activității sanitare românești în Basarabia era reprezentată de prezența și activitatea în structurile sanitare locale a numeroșilor etnici ruși, care erau ostili Armatei Române și, totodată, conform rapoartelor întocmite de medicii militari români, erau practicieni foarte slabi și oameni de știință cu totul mediocri [13]. Pentru sprijinul medical al trupelor dislocate în Basarabia și lichidarea epidemiilor de boli contagioase, au fost înființate mai multe spitale militare.

### Spitalul militar Chișinău

A fost înființat la data de 1 iulie 1918, prin mutarea de la Vaslui la Chișinău a Spitalului Militar al Corpului 5 Armată. De la 1 aprilie 1920, devine „Spitalul militar al Diviziei a 5-a”, iar de la 1 aprilie 1921, a luat denumirea de „Spitalul Militar al Grupului de Divizii General Popovici”, denumire, care, de la 1 aprilie 1925, se schimbă în „Spitalul militar al Corpului 3 Armată”, de categoria I.

La înființare, avea 400 de paturi în patru servicii: serviciul medical, serviciul chirurgical, serviciul boli venerice, serviciul boli contagioase, precum și un cabinet dentar, deservit de un tehnician dentar chimist. În 1926, a fost înființat la spital și un serviciu O.R.L. Șeful spitalului, la înființare, era colonelul doctor Firu Constantinescu.

În martie 1928, spitalul era dotat cu instalație de radiologie, iar în anul 1936, s-a înființat un serviciu de ginecologie, condus de medicul căpitan Emil Merzianov.

Până în anul 1940, au fost internați, în medie, 3500-4500 de bolnavi anual. Din 28 iunie 1940, spitalul este evacuat, mai întâi, la Monteoru-Buzău, apoi – la Slobozia, unde, la 22 iunie 1941, a fost redenumit în „Spitalul mixt Z.I. nr. 273-Slobozia”, cu 250 de paturi, fiind subordonat Armatei a 4-a, în 12 pavilioane la marginea orașului, pe valea Bâcului, cu serviciile:

Taking into consideration the situation at the moment, existent possibilities, and commitments of the Romanian Army present in Bessarabia, Nicolae Vicol proposed a series of measures in order to improve the situation: to adapt sanitary organization to administrative form according to zemstvo, so suitable coordination was provided for operations; to continue civil hospitals' activity, under the control of local authorities and General Department of Civil Sanitary Service.

According to the Act of the Ministry of War of Romania, 6 pharmacies were established in Bolgrad, Cetatea Alba, Tighina, Chisinau, Balti and Hotin. Their goal was to collect sanitary material from their geographical territory and provide Romanian troops, local bessarabian police, hospitals and local pharmacies with sanitary material.

Meanwhile, a central sanitary deposit was organized in Calarasi. The military sanitary service from Bessarabia, as it was underlined, acknowledged the objective reality from province and situation of the existent civil sanitary units. An unfavorable circumstance of the Romanian sanitary activity in Bessarabia was presence and activity of many Russian, that were hostile to the Romanian Army, and, according to reports of Romanian military doctors, they were very weak practitioners and mediocre scientists [13]. For the purpose of medical support of dislocated troops in Bessarabia and liquidation of epidemics of contagious diseases many military hospitals were founded:

### Military hospital Chisinau

It was established on 1<sup>st</sup> of July 1918 by translocating from Vaslui of the Military Hospital of the Army corps no. 5. From 1<sup>st</sup> of April 1920 it becomes “Military Hospital of the 5<sup>th</sup> Division”, and from 1<sup>st</sup> of April 1921 it became “Military Hospital of Divisions of General Popovici”. It is then renamed into “Military Hospital of Army Corps no. 3” on 1<sup>st</sup> of April 1925, being of first category.

When it was founded, it had 400 beds divided for 4 services: medical, surgical, venereology, contagious diseases and one dental cabinet run by a chemist dental technician. In 1926, otolaryngology service is introduced at the hospital. The chief of the hospital was colonel doctor Firu Constantinescu.

In March 1928, the hospital acquires radiology technology, and in 1936 gynecology service is introduced, run by captain doctor Emil Merzianov.

Until 1940, approximately 3500-4500 of patients were admitted per year. On 28<sup>th</sup> of June 1940 the hospital is evacuated to Monteoru-Buzau, then to Slobozia, where, on 22<sup>nd</sup> of June was renamed into “Mixed Hospital no. 273 – Slobozia”, with a number of 250 beds, being subordinated to the 4<sup>th</sup> Army, being placed in 12 pavilions at the edge of the city, on the valley of river Bic, and had the following services: medicine, surgical, ophthalmology (which was in fact the Hospital of Ophthalmology from Chisinau, that united with the Military Hospital from Chisinau), dermatology and venereology, mixed, sorting, dental, radiology, bacteriological laboratory, chemical laboratory and administrative service. Contagious patients were admitted to the regional civil hospital.

medicală, chirurgie, boli de ochi (care nu era altceva decât Spitalul de boli de ochi Chişinău, contopit cu fostul Spital Militar Chişinău), dermato-venerice, mixt, triaj, dentistică, radiologie, laborator de bacteriologie, laborator de chimie și servicii administrative. Bolnavii contagioși erau internați la spitalul civil din localitate.

Spitalul era de categoria I, cu 260 de paturi. De la data de 14 august 1941, a revenit în orașul de reședință – Chişinău, ca spital al Corpului 3 al Armatei, fiind instalat aici cu 300 de paturi, putând să-și mărească capacitatea la 400-600 de paturi.

De la 1 aprilie 1944, spitalul începe să funcționeze cu 360 de paturi la Craiova, unde a fost dislocat. Funcționează aici până în anul 1945, când s-a desființat.

### Spitalul militar Bălți

În ianuarie 1921, la Bălți funcționau: Spitalul de contagioși nr. 5 și ambulanța Diviziei a II-a din localitate, înființate în anul 1918, în local propriu cu 52 de paturi. Datorită faptului că acestea erau formațiuni de război, s-a hotărât înființarea unui spital de garnizoană de pace, bugetar, pentru a se asigura asistența medicală a trupelor ce staționau în localitate.

Astfel, la 1 aprilie 1921, în localul care fusese ocupat de Spitalul de contagioși nr. 5, a fost înființat Spitalul Militar Bălți ca și spital de garnizoană de categoria a II-a, sub conducerea medicului maior dr. Vasiliu Gheorghe.

La înființare, spitalul avea 80 de paturi, repartizate în două servicii: medicală, cu 30 de paturi și chirurgie, cu 50 de paturi.

La Bălți, în anul 1920, a existat și o farmacie de garnizoană, care ocupa cu chirie un local în oraș. În același an, farmacia s-a mutat la Spitalul de contagioși nr. 5, iar la înființarea Spitalului Militar Bălți, a devenit farmacie a spitalului respectiv. Personalul, în afară de șeful spitalului, era format din: 2 medici secundari, farmacist căpitan, 1 administrator sublocotenent, 1 plutonier major sanitar și sergenți, 4 caporali, 30 de soldați.

Deși, până în anul 1924, Spitalul Militar Bălți a fost considerat drept spital de garnizoană de categoria a II-a, a avut o mare mișcare de bolnavi, deoarece a deservit atât divizia, cât și alte unități aflate pe teritoriul județelor Bălți și Soroca. Iar în anul 1924, a avut 1450 de bolnavi internați.

Spitalul a avut un local necorespunzător și un număr de paturi insuficient pentru numărul mare de bolnavi, din care cauză, o parte dintre bolnavi au fost evacuați la Spitalul Militar Iași și la Infirmeria de ochi Frumoasa (Iași). Evacuările la Iași au fost motivate de nevoia de examene radiologice pentru precizarea diagnosticului, spitalul respectiv neavând instalație Roentgen.

În 1924-1926, spitalul nu avea un serviciu de boli contagioase, din care cauză și bolnavii contagioși erau evacuați la Iași. În anul 1937, spitalul avea tot 80 de paturi și era considerat „de divizie” (Divizia a 16-a), fiind tot de categoria a II-a.

Din luna octombrie 1940, spitalul a fost evacuat la Târgu Ocna, unde și-a continuat activitatea.

### Spitalul militar Ismail

La Ismail, încă din timpurile vechi ale Moldovei, era o clădire care se numea „bolniță”, unde erau tratați ostașii moldoveni,

The hospital was of the first category and had 260 beds. On 14<sup>th</sup> of August 1941, it returned to Chisinau, being the hospital of the Army Corps no. 3, having 300 beds and being able to extend to 400-600 beds.

Since 1<sup>st</sup> of April 1944 it starts to function with 360 beds at Craiova, where it was dislocated. It continues to activate here until 1945 when it was abolished.

### Military hospital Balti

In January 1921, in Balti, Hospital of Contagious Diseases no. 5 and local ambulance of the 2<sup>nd</sup> Division were working since 1918, in own location with 52 beds. Because these were formations designated for war, it was decided to found a garrison budgetary hospital, in order to provide medical aid for the troops that stationed in the area.

In such a manner, on 1<sup>st</sup> of April 1921, in the structure of the Hospital of Contagious Diseases no. 5, the Military Hospital Balti was founded as a garrison hospital of second category, under the lead of major Vasiliu Gheorghe.

When it was founded, it had 80 beds, divided into two services: medical (30 beds) and surgical (50 beds).

In Balti, in 1920, a garrison pharmacy existed, that was renting a place in town. During the same year, the pharmacy moved into the Hospital of Contagious Diseases no. 5, and when the Military Hospital Balti was founded, it became the pharmacy of the hospital. Aside the chief of the hospital, the personnel consisted of: 2 doctors, captain pharmacist, 1 second lieutenant administrator, 1 major sergeant and sergeants, 4 caporals, 30 soldiers.

Even if until 1924 the Military Hospital Balti was considered a garrison hospital of second category, it had a big flow of patients, because it served both the division and other units located in the region of Balti and Soroca. In 1924, it had 1450 of hospitalized patients.

The hospital had an inappropriate building and an insufficient number of beds for the bigger number of patients. This is the reason why part of the patients were evacuated to the Military Hospital Iasi and Ophthalmology Infirmary Frumoasa (Iasi). Evacuations to Iasi were motivated by the need of X-rays in order to settle a diagnosis, as the hospital did not have radiological equipment.

In 1924-1926, the hospital did not have service of contagious diseases, reason why this type of patients were evacuated to Iasi. In 1937, the hospital continued to have 80 beds and was considered a “division” hospital (Division no. 16), being of second category.

Since October 1940, the hospital was evacuated to Targu Ocna, where it continued its activity.

### Military hospital Ismail

In Ismail, from early years of Moldova, there was a building called “hospital”, where Moldovan soldiers or frontier soldiers were treated. Alexandru cel Bun and Stefan cel Mare used it as a place where people are treated of body and soul diseases.

Until 1812, the Ismail hospital continued to work, even with patients with cholera. When the Turkish people con-



fie acei de graniță. Alexandru cel Bun și Ștefan cel Mare au folosit-o după nevoile și cunoștințele vremurilor ca locaș, unde se „mântuiau” oștenii de „boale trupești și sufletești”.

Bolnița Ismail a funcționat până în 1812. Aici se internau li bolnavii de holeră. Când turcii au pus stăpânire pe malul stâng al Dunării, au păstrat clădirea bolnavilor, deoarece și-au construit în Cetatea Ismail un spital și geamie. În 1812, clădirea era refăcută, s-a înconjurat cu un zid înalt de 3 m și s-a înzestrat cu tot ce trebuie. În anul 1854, spitalul ostășesc a servit regimentelor de linie pentru vindecarea bolnavilor militari. La acest spital, în 1864, au fost evacuați răniții și bolnavii români, poloni și turci după bătălia de la Coștangalia. Alexandru I. Cuza a dat ordin de îmbunătățiri în urma vizitei ce a făcut-o bolnavilor.

În anul 1878, spitalul s-a reorganizat. S-a construit un întreg rând de camere izolate pentru boli contagioase. S-a construit și un pavilion complet izolat pentru boli de ochi, cameră pentru autopsii și baie.

La 1 august 1918, după alipirea Basarabiei, s-a înființat Spitalul Militar de garnizoană Ismail (cu 50 de paturi), care asigura medical Divizia a 5-a.

În februarie 1922, deoarece nu erau trupe în Ismail, s-a ordonat desființarea spitalului.

În luna octombrie 1923 s-a stabilit definitiv la Ismail Divizia a 12-a, care avea în localitate 2625 de ostași. La aceștia, s-au mai adăugat marinarii de pe vasele aflate în porturile din apropiere, ale căror asistență medicală se asigura de o infirmierie.

La 9 octombrie 1926, s-a aprobat reînființarea spitalului de garnizoană din Ismail, care a funcționat în vechiul local.

La 24 noiembrie 1932, s-a înființat „Asociația științifică a ofițerilor sanitari” din garnizoană. Spitalul a funcționat până în anul 1938.

### Spitalul militar Orhei

A fost înființat la 16 august 1918, cu 100 de paturi. Era improvizat într-o veche cazarmă, fără instalații sanitare. La acest spital erau internați și bolnavi civili. Spitalul avea 6 saloane pentru bolnavi, o sală de operații, o sală pentru pansamente, o cameră de triaj.

Până în anul 1920, au fost spitalizați 3673 de bolnavi, dintre care, 838 de civili. S-au acordat 16.486 de consultații gratuite și au fost operați 195 de bolnavi. La 1 aprilie 1924, spitalul a fost desființat [8].

După integrarea statală, în perioada incipientă s-au păstrat particularitățile administrative de până la Unire, dar au fost integrate în cele caracteristice statului român.

Județul a fost împărțit în plase, în care erau câteva voloste. La rândul lor, volostele au fost împărțite în comune și sate. În fruntea județului se afla prefectul, a plasei – subprefectul (ulterior – pretorul), iar în comune – primarul. Uneori și în satele mari, deși nu erau centre de comună, se afla primarul. În anul 1925, zemstvele și volostele au fost lichidate.

Pentru stoparea anarhiei din Basarabia, care era alimentată puternic din stânga Nistrului, în luna mai 1918 a fost constituită Brigada 3 jandarmi, în frunte cu colonelul Racoviță.

quered the left bank of the Danube river, they respected the building of the patients because the Ismail Citadel had a hospital and a mosque. In 1812 the building was renewed, was surrounded by a 3 meters high fence and was equipped with all the necessary. In 1854, the civil hospital provided medical help for the military. To this hospital, Romanian, Polish and Turkish wounded and patients were evacuated after the battle from Costanglia. Alexandru I. Cuza ordered to improve the hospital.

In 1878 the hospital was reorganized. A line of isolated wards was built for contagious diseases. A completely isolated pavilion was built for ophthalmological patients, an autopsy room and a bathroom as well.

On 1<sup>st</sup> of August 1918, after Bessarabia joined, Ismail garrison Military Hospital was founded (50 beds) and provided medical aid to Division no. 5.

In February 1922 the hospital was dismissed, as no troops were in Ismail.

In October 1923, Division no. 12, which has 2625 soldiers in the region, settled definitively in Ismail. Besides them, there were marine soldiers from local ports. Their medical aid was covered by paramedics.

On 9<sup>th</sup> of October, the re-foundation of the garrison hospital from Ismail was approved and worked at their old premises.

On 24<sup>th</sup> of November the Scientific Society of sanitary officers was formed. The hospital functioned until 1938.

### Military hospital Orhei

It was founded on 16<sup>th</sup> of August 1918, with 100 beds. It was improvised in an old barrack, without any sanitary installations. This hospital also admitted civil patients as well. The hospital had 6 wards for patients, one operating room, one room for bandages, and one sorting room.

Until 1920, 3673 patients were hospitalized, among them 838 were civils. A number of 16,486 of free consultations were given and 195 patients underwent surgery. On 1<sup>st</sup> of April 1924 the hospital was closed [8].

After state integration, at the beginning, former administrative peculiarities remained, but new characteristics of the Romanian state were integrated.

Counties divided into districts, which were composed of several “voloste”. Volosts were divided into communes and villages. The head of the county was the prefect. The head of the district was the subprefect (and eventually the pretor), and the head of the commune was the mayor. Sometimes, even though big villages were not commune centers, they were governed by the mayor. In 1925 zemstva-s and volost-s were liquidated.

In order to stop anarchy in Bessarabia, which was strongly sustained from the left side of the Dniestr River, in May 1918, Brigade no. 3 of gendarmes was founded, with its chief – colonel Racovita. The headquarter of the Brigade was in Chisinau, and one campaign was dislocated at Balti and was divided into platoons, sections and gendarmes’ stations.

On 20<sup>th</sup> of June 1918, General Artur Voitoianu, by Royal Order, was designated to be the commissar of the Brigade. He called the population for counseling on the same day. On

Sediul brigăzii era la Chișinău, iar o companie era dislocată la Bălți și era împărțită pe plutoane, secții și posturi de jandarmi.

La 20 iunie 1918, prin Decret Regal, comisar al Brigăzii a fost numit generalul Artur Voitoianu, care, în aceeași zi, a chemat populația la conciliere. La 10 iulie 1918 comisarul Artur Voitoianu și colonelul Racoviță au emis un ordin prin care cereau ca toți acei care posedau arme erau obligați se le predea autorităților în timp de 30 de zile [14].

Prin aceste măsuri operative, autoritățile române au reușit să prevină în Basarabia luptele interne însoțite de mari pierderi de vieți omenești, pierderi și distrugerii materiale și să amelioreze, totodată, starea sanitar-epidemiologică.

O problemă cu totul deosebită în Basarabia, după Primul Război Mondial și Marea Unire, la rând cu alte maladii contagioase, a fost conjunctivita granuloasă (trahomul). Această maladie contagioasă cronică, care, prin numărul mare de afectați, cât și prin pericolul pe care îl prezenta pentru populația civilă și efectivele militare, a constituit o problemă majoră de sănătate publică (de rând cu sifilisul și tuberculoza – maladii caracteristice războiului și sărăciei).

Pentru acordarea asistenței medicale bolnavilor militari și civili, au fost elaborate și puse în aplicare o serie de măsuri cu caracter profilactic și curativ, care prevedeau înființarea spitalelor pentru ochi, izolarea și tratarea bolnavilor și sporirea cunoștințelor cadrelor medicale despre această maladie. Un rol important în activitate dată i-a revenit medicului maior dr. V. Dinulescu, care a organizat în anul 1918 spitale de ochi la Ungheni, Bălți (800 de paturi), Chișinău (1000 de paturi) și Cernăuți (400 de paturi).

În spitalul de ochi Bălți, în perioada 1918-1920, au fost acordate consultații și tratament spitalicesc la peste 15 mii de bolnavi militari și civili, dintre care, 1336 – pentru copiii orfani de război. În spitalul de ochi din Chișinău s-a înființat și un serviciu de consultații gratuite pentru populația săracă. Doctorul V. Dinulescu a format la Chișinău, în spitalul pe care îl conducea, o adevărată școală pentru medicii basarabeni [8].

Pentru combaterea trahomului, o atenție sporită a fost acordată de către medicii militari și civili mediului școlar, cât și Azilului orfanilor de război, iar ulterior și altor instituții de învățământ, fabrici, ateliere și închisori. Colaborarea dintre medicii militari și cei civili pe teritoriul Basarabiei pentru combaterea trahomului și altor maladii contagioase a ameliorat semnificativ situația epidemică precară.

## Concluzii

1) Serviciul sanitar militar român, fiind constituit odată cu armata, prin activitățile lui cu caracter uman, a salvat viețile omenești în Războiul de Eliberare Națională și a avut o contribuție esențială la edificarea Statului Național Român modern. Iar în Primul Război Mondial, cadrele medicale militare au dat dovadă de eroism și sacrificiu în salvarea vieților omenești, exemplu demn pentru generațiile viitoare de medici.

2) Profesorul general de divizie, doctor Carol Davila a rămas în istoria medicinei românești drept o personalitate eminentă care a pus bazele serviciului sanitar civil și militar, precum și cele ale învățământului medical și medico-militar.

the 10<sup>th</sup> of June 1918, commissar Artur Voitoianu and colonel Racovita, emitted an ordonnance that obliged everyone who possessed a gun to return it to the authorities in 30 days [14].

These internal operative measures, the Romanian authorities could prevent internal battles, save lives, prevent material losses and ameliorate the sanitary and epidemiological status.

A special problem in Bessarabia, after WWI and the Great Union, alongside with contagious diseases was the granular conjunctivitis (trachoma). This chronic contagious disease represented a major problem for public health for civil population and military effective though its huge number of affected people (also syphilis and tuberculosis – diseases characteristic for wars and poverty).

In order to offer civil and military patients medical aid, a series of prophylactic and therapeutic measures were elaborated and implemented. These measures included foundation of ophthalmological hospitals, isolation and treatment of patients, increasing level of knowledge of medical staff.

An important role during this activity was played by major doctor V. Dinulescu, who organized in 1918 ophthalmological hospitals in Ungheni, Balti (800 beds), Chisinau (1000 beds) and Cernauti (400 beds).

During 1918-1920, in the ophthalmological hospital from Balti, over 15 thousand consultations and treatment were provided to military and civil patients, among them 1336 orphan children. The ophthalmological hospital from Chisinau established a service of free consultations for families with low income. Doctor V. Dinulescu, organized inside the hospital he was running, a true medical school for bessarabian doctors [8].

In order to prevent this disease, special attention was paid by military and civil doctors in schools, shelter for orphan children and later to other teaching institutions, fabrics, workshops and prisons.

This collaboration focused on trachoma control of military and civil doctors in Bessarabia improved the poor epidemic situation of these diseases.

## Conclusions

1) Romanian Military Sanitary Service was established together with the army and through its human activities, it saved lives during the war and had essential contribution in building the modern National Romanian State. During WWI, military medical staff acted heroically and sacrificed in order to safe human lives, an example full of dignity to follow for the following generations of doctors.

2) Professor, general of the division, doctor Carol Davila remained in the history of Romanian medicine as an eminent personality that has laid the foundation of civil and military sanitary service and medical, medical-military education.

3) Military effective of the Romanian army that interfered in Bessarabia (as requested from *Sfatul Tarii* of the Government of Moldavian Republic in 1918), together with local policemen, have succeeded in stopping of the chaos and crimes that dominated as a result of Russian revolution in 1917 and its consequences in the provinces of the empire.

3) Efectivele militare ale armatei române care au intervenit în Basarabia la cererea Sfatului Țării și Guvernului Republicii Moldovenești în luna ianuarie 1918, împreună cu milițiile locale, au reușit să oprească haosul și fărâdelegile care dominau, ca rezultat al revoluției ruse din anul 1917 și a consecințelor acesteia în provinciile imperiului.

4) Activitatea Serviciului Sanitar Militar român în Basarabia, după Marea Unire, sub conducerea inspectorului general medic pentru Basarabia, Nicolae Vicol, în comun cu organele locale, au ameliorat starea sanitar-epidemiologică nesatisfăcătoare preexistentă și au constituit un sistem al ocrotirii sănătății civil și militar, care a activat cu succes în perioada interbelică.

### Declarație de conflict de interese

Nimic de declarat.

4) Activity of the Romanian Military Sanitary Service in Bessarabia, after the Great Union, under control of the general medical inspectorate and Nicolae Vicol, together with local institutions, improved the sanitary and epidemiological situation and build a health system, both on military and civil levels that functioned with success during the interbelic period.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

### Referințe / references

1. Strichea V. Repere istorice privind înființarea și organizarea serviciului medical militar. *Revista medicală militară*, 2007; CX (4): 85-86.
2. Ionescu C. Medicina de război în atenția unor personalități medicale române (1914-1917). *Revista de medicină militară*, 1990; 4: 311-317.
3. Alexandrescu V. Istoria Militară a Poporului Român. Vol. V, Ed. Militară, București, 1988, 935 p.
4. Berthelot H. 80 de ani după misiunea franceză în România. Ed. Universității, București, 1997, 120 p.
5. Dumitraș V., Dediu I., Cârstea N. Managementul sanitar în campanie. Chișinău, 2009, 256 p.
6. Vintonic V., Ghimiș M., Șaptefrați M., Moldovan V. Profilaxia și combaterea bolilor infecțioase. București, 1982, 303 p.
7. Drăgușin I. Medicina militară în trecut, prezent și viitor. *Revista de medicină militară*, 1992; 3-4: 99-105.
8. Sanda Gh. Istoria medicinei militare românești. Ed. Fundația General maior dr. C. Zamfir. București, 1996, 738 p.
9. Buzatu Gh. Basarabia și iar Basarabia. *Revista de istorie militară*, 1995; 4-5: 31-35.
10. Ciobanu V. Congresul militarilor basarabeni din 1917. *Oastea Moldovei*, 2017; 11 (634): 19-21.
11. Halippa N. P. Basarabia: un secol de ocupație. *Revista de istorie militară*, 1990; 6: 4-5.
12. Zidaru M. Operații ale armatei române pentru restabilirea ordinii în sudul Basarabiei (ianuarie-februarie 1918). *Revista de istorie militară*, 1997; 1(41):6-11.
13. Stoica L. Serviciul sanitar al Armatei Române în perioada 1914-1919. Teză de doctor în științe istorice. Chișinău, 2012, 196 p.
14. Chirtoagă I. Cetireni (monografia unui sat de răzeși). Chișinău, 2007, 502 p.



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Terapiile bazate pe celule stem în pemfigus acantolitic: sinteză de literatură

Olga Macagonova<sup>1\*</sup>, Gheorghe Muset<sup>2</sup>, Adrian Cociug<sup>1</sup>, Viorel Nacu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Catedra de dermatovenerologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 21.08.2017

Data acceptării spre publicare: 19.01.2018

### Autor corespondent:

Olga Macagonova, doctorand

Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: macagonovaolga@yahoo.com

REVIEW ARTICLE

## Stem cell based therapies in acantholytic pemphigus: review article

Olga Macagonova<sup>1\*</sup>, Gheorghe Muset<sup>2</sup>, Adrian Cociug<sup>1</sup>, Viorel Nacu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of tissue engineering and cell cultures, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chair of dermatovenerology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 21.08.2017

Accepted for publication on: 19.01.2018

### Corresponding author:

Olga Macagonova, PhD fellow

Laboratory of tissue engineering and cell cultures

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: macagonovaolga@yahoo.com

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu sunt suficient de bine sistematizate beneficiile, limitările și efectele pe termen scurt și lung ale terapiei cu celule stem în tratamentul pemfigusului acantolitic.

### Ipoteza de cercetare

Identificarea efectelor terapeutice ale celulelor stem, administrate pacienților cu pemfigus acantolitic refractar în evidența științifică publicată.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rolul terapeutic al celulelor stem la pacienți cu pemfigus acantolitic refractar nu este, deocamdată, suficient elucidat. Concluziile sunt controversate, iar evidența științifică – insuficientă. Sunt necesare studii suplimentare în domeniu.

### What is not known yet, about the topic

There are not sufficiently well systematized the benefits, limitations and effects of short-term and long-term stem cell therapy in the treatment of acantholytic pemphigus.

### Research hypothesis

Identification of therapeutic effects of stem cells administered to patients with refractory acantholytic pemphigus in published scientific evidence.

### Article's added novelty on this scientific topic

The therapeutic role of stem cells in patients with refractory acantholytic pemphigus is not yet sufficiently identified. Conclusions are controversial, and scientific evidence – insufficient. Additional studies are needed in the field.

### Rezumat

**Introducere.** Transplantul de celule stem poate avea un potențial rol terapeutic la pacienții cu pemfigus acantolitic, refractar la terapia convențională. Nu este evaluat, deocamdată, raportul risc/beneficiu al acestei abordări. Anumite concluzii s-ar putea formula după efectuarea unei sinteze de literatură din rarele cazuri publicate.

**Material și metode.** Materialul a fost sintetizat în baza studiilor randomizate, cazuri clinice, publicate în ultimii 15 ani, care au avut scopul de a elucida efectele terapiei cu celule stem în

### Abstract

**Introduction.** Stem cell transplantation may have a potential therapeutic role in patients with acantholytic pemphigus, refractory to conventional therapy. The risk/benefit ratio of this approach is not yet assessed. Some conclusions could be drawn after a literature synthesis in the rare published cases.

**Material and methods.** The material was synthesized in the base of randomized clinical trials published over the past 15 years to elucidate the effects of stem cell therapy in acantholytic pemphigus. In this synthesis have been included ac-



pemfigusul acantolitic. În această sinteză, au intrat publicațiile accesibile în limba engleză, identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *Pub Med*.

**Rezultate.** După transplantarea celulelor stem, a fost observată remisia clinică, iar leziunile cutanate au început să regreseze. O biopsie cutanată repetată a fost efectuată după clearance-ul leziunilor, care a arătat absența cavităților buloase și dispariția depunerilor de IgG. Durata monitorizării pacienților a fost de  $8,0 \pm 0,4$  (extreme 7,6-8,8) ani. Nu s-a observat dezvoltarea maladiei "grefa împotriva gazdei" la niciun pacient. Efectele adverse înregistrate au fost: pirexia, alergia, infecția și creșterea enzimelor, care au răspuns la medicamente antipiretice și anti-histaminice.

**Concluzii.** (1) Sunt necesare mai multe experimente *in vivo* din cauza numeroaselor discrepante cu datele *in vitro*. (2) Trebuie definite condițiile de reglementare și cele tehnice, care vor permite dezvoltarea unor studii clinice în perspectivă, care, posibil, vor identifica subpopulațiile semnificative ale MSC și markerii celulelor stem pentru proprietățile regenerative sau imunoreglatorii, precum și noi mecanisme de acțiune. (3) Analiza potenței celulelor stem mezenchimale *in vitro* sau *in vivo*, orientează la utilizarea MSC pre-stimulate, stimulate sau primate.

**Cuvinte cheie:** pemfigus acantolitic, tratament, celule stem.

## Introducere

Pemfigusul acantolitic este o afecțiune buloasă a pielii și mucoaselor, de origine autoimună și cauză necunoscută. Evoluția gravă se caracterizează histopatologic prin vezicule intraepidermice acantolitice, iar imunopatologic – prin prezența în tegumente și în serul bolnavilor a autoanticorpilor de tip IgG, direcționați împotriva unor structuri de pe suprafața keratinocitelor (desmozomi și/sau molecule de adeziune keratinocitară). În anul 1860, Hebra F. și Kaposi M., au diferențiat pemfigusul de celelalte afecțiuni buloase, iar Besnier E. (1904) a descris toate aspectele clinice, caracteristice maladiei [1]. Printr-o analiză internă, efectuată în anul 2015 la Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile din Chișinău, au fost relevate date privind importanța medico-socială a pemfigusului acantolitic. Incidența bolii variază între 0,4 și 1,6 la 100.000 de locuitori, în funcție de populația studiată. Boala afectează egal ambele sexe. Vârsta medie de debut este de 50-60 de ani, cu variații foarte mari. S-au descris cazuri la sugari, copii mici și vârstnici. Pemfigusul este o boală rară, constituind aproximativ 1% din cazurile internate în serviciile dermatologice. Morbiditatea totală prin pemfigusuri acantolitice în Republica Moldova la 100.000 populație constituie: 2010 – 1,8 cazuri; 2011 – 1,9 cazuri; 2012 – 1,9 cazuri; 2013 – 2,3 cazuri; 2014 – 2,2 cazuri. Înainte de epoca corticoterapiei, majoritatea cazurilor erau mortale, durata de supraviețuire fiind de până la doi ani. De-a lungul anilor, s-a utilizat terapia cu corticoizi, citostatice și imunosupresoare, cu avantajele și dezavantajele lor. Contraindicațiile corticoterapiei trec, însă, pe plan secundar în cazul pemfigusului vulgar, care netratat, evoluează spre deces în 1-2 ani de la debut

cesibile English publications, identified by the *Google Search* engine and *Pub Med* databases.

**Results.** After the stem cell transplantation was observed clinical remission, and the skin lesions have begun to regress. A repeated skin biopsy was performed after the lesion clearance, which showed the absence of bullous cavities and the disappearance of IgG deposits. Patient monitoring duration was  $8.0 \pm 0.4$  (extremes: 7.6-8.8) years. No "graft versus host" disease development has been observed in any patient. The adverse effects were: pyrexia, allergy, infection and increased enzymes, which responded to antipyretic and antihistamine drugs.

**Conclusions.** (1) Several *in vivo* experiments are required due to numerous incompatibilities with *in vitro* data. (2) Regulatory and technical conditions should be defined which will allow for the development of prospective clinical trials which will likely identify significant subpopulations of MSC and stem cell markers for regenerative or immunoregulatory properties as well as new mechanisms of action. (3) Analysis of the potency of mesenchymal stem cells *in vitro* or *in vivo* targets the use of pre-stimulated, stimulated or primate MSCs.

**Key words:** acantholytic pemphigus, treatment, stem cells.

## Introduction

Acantholytic pemphigus is a bullous disease of the skin and mucosa of the autoimmune origin and the unknown cause. Serious evolution is characterized histopathologically by acantholytic intraepidermic vesicles, and immunopathologically – by the presence of IgG autoantibodies in the skin and serum of the patients directed against structures on the surface of keratinocytes (desmosomes and/or keratinocyte adhesion molecules). In 1860, Hebra F. and Kaposi M. differentiated the pemphigus from other bullous conditions, and Besnier E. (1904) described all the clinical aspects of the disease [1]. An internal analysis, carried out in 2015 at the Hospital of Dermatology and Communicable Diseases in Chisinau, revealed data on the medical-social importance of acantholytic pemphigus. The incidence of the disease varies between 0.4 and 1.6 per 100.000 people, depending on the studied population. The disease affects both sexes equally. The average age of onset is 50-60 years, with very large variations. Cases have been described in infants, young children and the elderly. Pemphigus is a rare disease, accounting for about 1% of the cases hospitalized in dermatological services. Total morbidity through acantholytic pemphigus in the Republic of Moldova to 100.000 population is: 2010 – 1.8 cases; 2011 – 1.9 cases; 2012 – 1.9 cases; 2013 – 2.3 cases; 2014 – 2.2 cases. Before the corticosteroid era, most cases were fatal, with a survival time of up to two years. Over the years, corticoid, cytostatic and immunosuppressive therapy has been used, with their advantages and disadvantages. Contraindications to corticosteroid therapy, however, are secondary to unpredictable vulgar pemphigus, which develops to death within 1-2 years of onset [2]. In pa-

[2]. La pacienții care abandonează tratamentul cu corticosteroizi, speranța de viață se reduce semnificativ [2]. Ultima dintre elaborări este tratamentul cu celule stem al pemfigusului acantolitic. Datele studiilor reflectă unele ipoteze, privind eficacitatea celulelor stem în tratamentul acestei maladii. Din aceste motive, în lucrarea de față, ne-am propus să oferim o informație și o analiză sistematizată a literaturii, referitoare la rolul celulelor stem în tratamentul pemfigusului acantolitic.

### Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea publicațiilor științifice identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *Pub Med* după cuvintele cheie: "pemphigus", "treatment", "transplantation", "stem cell", "bone marrow", "umbilical cord blood", "adipous tissue", "effectiveness". Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: lucrările publicate până în decembrie 2016, articole în engleză. Au fost selectate articole originale de cercetare, efectuate în condiții clinice, preclinice și experimentale).

După examinarea titlurilor articolelor obținute, au fost selectate doar lucrările care conțineau informații relevante despre eficacitatea celulelor stem în pemfigus. De asemenea, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte surse potențial semnificative scopului trasat. Informația a fost sistematizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra rolului celulelor stem în tratamentul pemfigusului. La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articole care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizionare, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

### Rezultate

În rezultatul prelucrării informației identificate de motorul de căutare *Google Search*, din bazele de date *Pub Med* și *Springer Link*, conform criteriilor de căutare, au fost găsite 192.034 de articole care abordează tematica celulelor stem și rolul lor în tratamentul pemfigusurilor acantolitice. După analiza primară a titlurilor, 52 de articole au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată. După trecerea lor repetată în revistă, au fost selectate, în cele din urmă, 6 publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au intrat 10 publicații. În total, au fost descrise 27 de cazuri de pemfigus acantolitic, refractare la administrarea de steroizi, care au beneficiat de tratament cu celule stem.

În rezultatul sistematizării datelor literaturii, pentru tratamentul pacienților s-au utilizat următoarele grefe celulare:

- celule stem din măduvă osoasă (n=23);
- celule stem hematopoietice din sânge periferic (n=2);
- celule stem din sângele ombilico-placentar (n=1);
- celule mezenchimale derivate din țesut adipos (n=1).

Pacienții, implicați în studiile menționate, au prezentat rezistență la terapia convențională cu glucocorticoizi și agenți imunosupresori: prednisolon oral (4 mg/kg/zi) și cefalexină (60 mg/kg/zi), ciclosporină (5 mg/kg/zi) și azatioprină

tients who undergo corticosteroid treatment, life expectancy is significantly reduced [2]. The last of the elaborations is the treatment of stem cells of acantholytic pemphigus. Study data reflect some hypotheses regarding the effectiveness of stem cells in treating this disease. For these reasons, in the present paper, we intend to provide information and a systematic analysis of the literature on the role of stem cells in the treatment of acantholytic pemphigus.

### Material and methods

In order to achieve the goal, the search for scientific publications identified by the *Google Search* engine and the *Pub Med* databases were searched for "pemphigus", "treatment", "transplantation", "stem cell", "bone marrow", "umbilical cord blood", "adipose tissue", "effectiveness". For the advanced selection of the bibliographic sources, the following filters were applied: papers published until December 2016, articles in English. Were selected the original research articles performed in the clinical, preclinical, experimental conditions.

After the reviewing the titles of the articles obtained, were selected only the works containing the relevant information on the stem cell efficacy in pemphigus. The bibliography of the selected articles has also been studied in order to find other sources of significance for the purpose. The information was systematized, highlighting the main aspects of the contemporary vision of the role of stem cells in the treatment of pemphigus. In need, the additional sources of the information have been consulted in order to specify some notions. The duplicate publications, articles that were inconsistent with the purpose of the work, and which were not accessible for the viewing, were excluded from the list of the publications generated by the search engine.

### Results

As a result of processing the information identified by the *Google Search* engine, 192.034 articles dealing with stem cell themes and their role in the treatment of acantholytic pemphigus have been found in *Pub Med* and *Springer Link* databases, according to the search criteria. After the primary analysis of titles, 52 articles were potentially relevant to the synthesis. After their review, six publications relevant to the purpose were finally selected. Ten publications entered the final bibliography of the paper. In total, 27 cases of stent-refractory acantholytic pemphigus have been described and treated with stem cells.

As a result of the systematization of the literature data, the following cellular grafts were used for the treatment of patients:

- bone marrow stem cells (n=23);
- peripheral hematopoietic stem cells (n=2);
- umbilical-placental stem cells (n=1);
- mesenchymal cells derived from adipose tissue (n=1).

Patients enrolled in the above studies showed the resistance to the conventional therapy with the glucocorticoids and immunosuppressive agents: oral prednisolone (4 mg/kg/day) and cephalexin (60 mg/kg/day), cyclosporine (5 mg/kg/day)

**Tabelul 1.** Sinteza literaturii studiate despre cazurile de pemfigus acantolitic, refractar la administrarea de steroizi.**Table 1.** *Synthesis of the studied literature on cases of acantholytic pemphigus, refractory to steroid administration.*

Autorii, anul <i>Authors, year</i>	Parametrii studiului <i>Study parameters</i>	Rezultate relevante <i>Important results</i>
Aruna V. et al. (2012)	Clinic prospectiv, randomizat, experimental <i>Clinically prospective, randomized, experimental</i> (n=11)	Regresia leziunilor cutanate după primele 12 ore de la transplant. Noi leziuni – mai mici în dimensiuni și intensitate. Stoparea apariției noilor leziuni la 6 luni după tratament. Dispariția leziunilor și depunerilor de IgG la biopsie. <i>Regression of skin lesions after the first 12 hours after transplant.</i> <i>New lesions – smaller in size and intensity.</i> <i>Stopping new lesions 6 months after treatment.</i> <i>The disappearance of lesions and deposits of IgG at biopsy.</i>
Suslova I. et al. (2010)	Prezentare de caz <i>Case presentation</i> (n=1)	F 35 de ani, cu pemfigus vulgar sever, rezistent la tratament timp de 1 an. Rezolvare după transplant de măduvă osoasă. <i>F 35 years old with severe vulgar pemphigus, resistant to treatment for 1 year. Solving after bone marrow transplant.</i>
Wang M. et al. (2017)	Clinic prospectiv, randomizat, experimental <i>Clinically prospective, randomized, experimental</i> (n=12)	Monitorizare după transplant timp de 80 de luni. Rata de supraviețuire: 92% (11/12). Rata de remisie completă: 75% (9/12). <i>Post-transplant monitoring for 80 months.</i> <i>Survival rate: 92% (11/12).</i> <i>Full remission rate: 75% (9/12)</i>
Sun L. et al. (2015)	Prezentare de caz <i>Case presentation</i> (n=1)	Negativarea titrului de anticorpi la 6 săptămâni după transplantul celulelor stem autologe hematopoietice. Monitorizare timp de un an: remisie completă clinică, biologică, serologică. <i>Negative antibody titration 6 weeks after transplantation of hematopoietic autologous stem cells.</i> <i>One year monitoring: complete clinical, biological, serological remission.</i>
Van Golos et al. (2015)	Prezentare de caz <i>Case presentation</i> (n=1)	Remisie clinică incompletă după transplantul de celule stem mezenchimale din sângele ombilical. <i>Incomplete clinical remission after mesenchymal stem cell transplantation in umbilical cord blood.</i>
Han S. et al. (2015)	Prezentare de caz preclinic la câine <i>Preclinic case presentation in dog</i> (n=1)	Caz de pemfigus foliaceu. Administrare i.v. (21 de injecții timp de 20 de luni) de celule stem mezenchimale, derivate din țesut adipos (ATMSCs), care supraexprimau citotoxina CTLA-4. Regresie simptomatică după prima injecție. Abandonarea azatioprinei și reducerea dozei de prednisolon oral. <i>Case of pemphigus folium. Administration i.v. (21 injections for 20 months) of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue (ATMSCs) that overexpressed the CTLA-4 cytotoxin. Symptomatic regression after the first injection. Abandonment of azathioprine and dose reduction of oral prednisolone.</i>

(2 mg/kg/zi). Diagnosticul de pemfigus a fost făcut pe baza rezultatelor clinice, histologice, citologice, biochimice și imunofluorescente. Celulele stem din sângele periferic au fost mobilizate cu ciclofosamidă, factor de stimulare a coloniilor de granulocite și rituximab, și au fost perfuzate celule stem CD<sub>34</sub> autologe purificate.

Transplantul hematopoietic cu celule stem autologe a condus la reconstituirea sistemului imunitar, fapt monitorizat prin citometrie în flux. Glucocorticoidul anulat imediat după transplant.

După transplantarea celulelor stem a fost evidențiată remisia clinică, leziunile cutanate au început să regreseze. Într-o perioadă de timp, erupția noilor leziuni a devenit mai mică, atât ca număr, dar și intensitate. O biopsie cutanată repetată a fost efectuată după vindecarea leziunilor, care a arătat absența cavităților buloase și dispariția depunerilor de IgG. Perioada maximă de urmărire a fost de 8,0±0,4 (extreme 7,6-8,8) ani. Fenomenul de "grefă împotriva gazdei" (GVHD) nu a fost constatat la niciun pacient. Rata de supraviețuire a fost de

and azathioprine (2 mg/kg/day). The diagnosis of pemphigus was based on the clinical, histological, cytological, biochemical and immunofluorescence outcomes. The peripheral blood stem cells were mobilized with cyclophosphamide, granulocyte colony stimulating factor and rituximab, and were infused purified autologous CD<sub>34</sub> stem cells.

Hematopoietic autologous stem cell transplantation led to the reconstruction of the immune system, which was monitored by flow cytometry. Glucocorticoid canceled immediately after transplantation.

After the stem cell transplantation, clinical remission has been highlighted, the skin lesions have begun to regress. Over a period of time, the new lesion eruption has become smaller in number and intensity. A repetitive skin biopsy was performed after the lesion clearance, showing the absence of the bullous cavities and the disappearance of IgG deposits. The maximum follow-up was 8.0±0.4 (extremes: 7.6-8.8) years. The "graft versus host" phenomenon (GVHD) was not found in any patient. Survival rates were 96% (26/27), and clinical

96% (26/27), iar cea de remisiune clinică – de 89% (24/27). Efectele adverse observate au fost pirexia, alergii, infecția și creșterea enzimelor, care au răspuns la antipiretice și antihistaminice. S-a documentat un singur deces de sepsis, complicat cu insuficiență multiplă de organe la 2 luni după transplantarea celulelor hematopoietice stem autologe.

## Discuții

Celulele stem mezenchimale (MSC) sunt, acum, cunoscute pentru a prezenta nu numai multipotența celulelor stem, ci și proprietățile lor robuste antiinflamatorii și regenerative. După teste preclinice *in vitro* și *in vivo*, MSC autologe și alogene au fost aplicate într-o serie de condiții patologice, mediate imun. Datele actuale sugerează că MSC nu numai că pot înlocui țesuturile bolnave dar, de asemenea, exercită mai multe efecte trofice, regenerative și antiinflamatorii [8]. Efectele imunosupresive, induse de transplantul celulelor stem mezenchimale, par să aibă o perspectivă clinică. În primul rând, MSC-urile sunt slab imunogene datorită lipsei de HLA-DR și a exprimării scăzute a moleculelor MHC de clasa I [8]. S-a demonstrat că MSC au proprietăți imunomodulatoare *in vitro*. În plus, MSC nu exprimă proteinele CD<sub>80</sub> și CD<sub>86</sub> [8], care sunt molecule co-stimulatoare a activării celulelor T și a supraviețuirii lor. Lipsa de HLA-DR, CD<sub>80</sub> și CD<sub>86</sub> sugerează că MSCs nu provoacă respingere acută și sunt potrivite pentru terapia bazată pe celule alogene. În al doilea rând, celulele mezenchimale de origine ombilico-placentară (UC-MSCs) posedă proprietăți imunosupresoare *in vitro* și *in vivo*. Efectul imunosupresiv al UC-MSCs este mediat de factori solubili și de contactul celulă-celulă. PGE<sub>2</sub>, galectina-1 și HLA-G<sub>5</sub> sunt eliberate din MSC și servesc drept factori eficienți ai imunosupresiei [9, 10].

## Concluzii

1) Transplantul de celule stem ar avea perspectivă terapeutică la pacienții cu pemfigus refractar. Sunt necesare, însă, mai multe experimente *in vivo* din cauza numeroaselor discrepanțe cu datele *in vitro*.

2) Trebuie definite condițiile de reglementare și cele tehnice, care vor permite dezvoltarea unor studii clinice în perspectivă, care, posibil, vor identifica subpopulațiile semnificative ale MSC și markerii celulelor stem pentru proprietățile regenerative sau imunoreglatorii, precum și noi mecanisme de acțiune.

3) Analiza potenței celulelor stem mezenchimale *in vitro* sau *in vivo*, orientează la utilizarea MSC pre-stimulate, stimulate sau primate.

## Declarația conflictului de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

## Contribuția autorilor

OM a propus conceptul și desing-ul studiului, a efectuat selecția literaturii și a contribuit la elaborarea și redactarea textului manuscrisului. GhM, AC și VN au efectuat o analiză critică și au ajutat la redactarea manuscrisului. Aprobarea versiunii finale a manuscrisului a fost citită și aprobată de către toți autorii.

cal remission – 89% (24/27). The side effects observed were pyrexia, allergy, infection and increased enzymes, which responded to antipyretics and antihistamines. Was documented one single sepsis death, complicated with multiple organ failure 2 months after transplantation of hematopoietic autologous stem cells.

## Discussion

Mesenchymal stem cells (MSC) are known, now, to present not only stem cell multipotency, but also their robust anti-inflammatory and regenerative properties. After *in vitro* and *in-vivo* preclinical assays, were applied autologous and allogeneic MSCs in a series of immune mediated conditions. Current data suggest that MSC can not only replace diseased tissues but also exert more trophic, regenerative and anti-inflammatory effects [8]. MSC has been shown to have immunomodulatory properties *in vitro*. In addition, MSC does not express CD<sub>80</sub> and CD<sub>86</sub> [8] proteins, which are co-stimulating molecules of T-cell activation and their survival. The lack of HLA-DR, CD<sub>80</sub> and CD<sub>86</sub> suggests that MSCs do not cause acute rejection and are suitable for allogeneic cell therapy. Second, mesenchymal stem cells (UC-MSCs) possess immunosuppressive properties *in vitro* and *in vivo*. The immunosuppressive effect of UC-MSCs is mediated by soluble factors and cell-to-cell contact. PGE<sub>2</sub>, galectin-1 and HLA-G<sub>5</sub> are released from MSC and serve as effective factors for immunosuppression [9, 10].

## Conclusion

1) Stem cell transplantation would have a therapeutic perspective in patients with refractory pemphigus. However, several *in vivo* experiments are necessary due to numerous discrepancies with *in vitro* data.

2) Should be defined regulatory and technical conditions, which will allow the development of prospective clinical trials, that will likely identify significant subpopulations of MSC and stem cell markers for regenerative or immunoregulatory properties as well as new mechanisms of action.

3) Analysis of the potency of mesenchymal stem cells *in vitro* or *in vivo* targets the use of pre-stimulated, stimulated or primate MSCs.

## Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interests.

## Author's contribution

OM proposed the concept and design of the study, carried out the selection of the literature and contributed to the elaboration and drafting of the text of the manuscript. GhM, AC, and VN performed a critical analysis and adjusted the text of the manuscript. The approval of the “ready-for-print” version of the manuscript has been read and approved by all authors.



**Referințe/ references**

1. Bologna J. *Dermatology*, 2nd ed., 2008; p. 383-385.
2. Diaconu J. *Tratat de terapie dermatovenerologică. Viața Medicală Românească, București, 2002; 856 p.*
3. Aruna V, Vanikar A. et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in pemphigus vulgaris: a single-center experience. *Indian Journal of Dermatology*, 2012; 57 (1): 9-11.
4. Suslova I, Theodoropoulos D. et al. Pemphigus vulgaris treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following non-myeloablative conditioning. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.*, 2010; 14 (9): 785-788.
5. Menglei W., Can C., Jing S., Xuebiao P. Qifa L., Liang H. et al. Application of autologous hematopoietic stem cell transplantation for pemphigus. *International Journal of Dermatology*, 2017; 56 (3): 296-301.
6. Sun L., Sun J., Zeng K. et al. Autologous peripheral hematopoietic stem-cell transplantation in a patient with refractory pemphigus. *Frontiers of medicine*, 2008; 2 (2): 191-194.
7. Han S., Kim H., Kim K. et al. CTLA-4 overexpressing adipose tissue-derived mesenchymal stem cell therapy in a dog with steroid-refractory pemphigus foliaceus. *BMC Vet. Res.*, 2015; 11 (1): 49.
8. Figueroa F, Carrion F, Villanueva S, Khoury M. Mesenchymal stem cell treatment for autoimmune diseases: a critical review. *Biol. Res.*, 2012; 45: 269-277.
9. Weiss M., Anderson C., Medicetty S. et al. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells*, 2008; 26: 2865-2874.
10. Chamberlain G., Fox J., Ashton B., Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 2007; 25: 2739-2749.



## PREZENTARE DE CAZ

## Endometrioza cicatricei postoperatorii complicată cu hemoragie externă: prezentare de caz

Sergiu Zaharia<sup>1</sup>, Ana Mișina<sup>3</sup>, Igor Mișin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” și Laboratorul de chirurgie hepato-bilio-pancreatică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Secția de ginecologie chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Data depunerii manuscrisului: 14.02.2018

Data acceptării spre publicare: 05.03.2018

### Autor corespondent:

Sergiu Zaharia, doctorand

Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: zaharia71@mail.ru

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Deocamdată, nu există criterii exacte de diagnostic și tratament pentru endometrioza cicatricei postoperatorii (ECP), bazate pe evidență științifică. Actualmente, aprecierea calității vieții pacientelor se efectuează doar în cazul endometriozei peritoneale, nu și în cel al cicatricei postoperatorii.

### Ipoteza de cercetare

Prezentare de caz clinic rar: endometrioza cicatricei postoperatorii, complicată cu hemoragie externă.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost menționată importanța metodelor imagistice (ultrasonografia + dopplerografia, tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică) în stabilirea preoperatorie a diagnosticului de endometrioza a cicatricei postoperatorii precum și rolul examenului imunohistochimic, cu aprecierea expresiei anticorpilor monoclonali (CD10, ERα, PR, CK7, KI-67, vimentin) pentru confirmarea definitivă a ECP.

### Rezumat

**Introducere.** Endometrioza clasic este definită ca prezența țesutului endometrial glandular și stromal în afara cavității uterine. Diagnosticarea preoperatorie a endometriozei cicatricei postoperatorii (ECP) este foarte dificilă, în majoritatea cazurilor fiind confundată cu un infiltrat al cicatricei postoperatorii, cu tumori benigne sau maligne, abces ligatural,

## CASE REPORT

## Endometriosis of the postoperative scar, complicated with external bleeding: case report

Sergiu Zaharia<sup>1\*</sup>, Ana Misina<sup>3</sup>, Igor Misin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chair of surgery no. 1 “Nicolae Anestiadi” and Laboratory of hepato-biliary-pancreatic surgery, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Department of surgical gynecology, Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 14.02.2018

Accepted for publication on: 05.03.2018

### Corresponding author:

Sergiu Zaharia, PhD fellow

Chair of surgery no. 1 “Nicolae Anestiadi”

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: zaharia71@mail.ru

### What is not known yet, about the topic

At the moment, there are no exact criteria for diagnosis and treatment for endometriosis of the postoperative scar (EPS), based on scientific evidence. Nowadays, quality of life assessment of patients is done only in cases of peritoneal endometriosis and not in cases of endometriosis of the postoperative scar.

### Research hypothesis

Presentation of a rare case: endometriosis of the postoperative scar, complicated with external bleeding.

### Article’s added novelty on the scientific topic

It has been mentioned the importance of imagistic methods (ultrasonography + Doppler, computed tomography, MRI) in preoperative diagnosis settlement of endometriosis of the postoperative scar as well as the role of immune-histo-chemical exam with monoclonal anti-bodies expression (CD 10, ERα, PR, CK7, KI-67, vimentin) in order to confirm the diagnosis of EPS.

### Abstract

**Introduction.** Classical endometriosis is defined as glandular and stromal tissue present outside the uterine cavity. Preoperative diagnosis of endometriosis of the postoperative scar (EPS) is very difficult and in most cases it is confused with an infiltrate of the postoperative scar, with malignant or benign tumors, abscess, granuloma, postoperative hernia. EPS com-

granulom, hernie postoperatorie. ECP complicată cu hemoragie externă se prezintă ca extrem de rară, prin ce se explică numărul mic de rapoarte în literatura de specialitate.

**Material și metode.** Prezentarea cazului clinic propriu. Analiza bazei de date Pub Med pe perioada anilor 1987-2017 a inclus cuvintele cheie (*MeSH Terms*): „bleeding”, „caesarean section scar endometriosis”, „abdominal wall endometriosis”, „scar endometriosis”, „abdominal wall endometrioma”. Identificate 10 cazuri.

**Rezultate.** Prezentăm un caz de ECP, complicat cu hemoragie externă, comparat cu celelalte cazuri similare, descrise până acum în literatură.

**Concluzii.** Sinteza literaturii științifice anglo-saxone constată că hemoragia externă din nodulul endometrial al cicatricii postoperatorii este un fenomen rar, descris, mai frecvent, după operația cezariană și intervențiile endoscopice. Diagnosticul preoperator al ECP este foarte dificil, deoarece simulează, frecvent, un spectru larg de formațiuni tumorale benigne și maligne, fapt care cere un diagnostic diferențial complex. Investigațiile imagistice (USG + dopplerografia, TC, IMR) au o importanță relevantă în stabilirea preoperatorie a diagnosticului de ECP și contribuie la alegerea tacticii chirurgicale corecte.

**Cuvinte cheie:** endometrioza cicatricii postoperatorii, endometrioza cicatricii postoperatorii după operația cezariană, endometrioza cicatricii, hemoragie.

## Introducere

Clasic, endometrioza este definită ca prezența țesutului endometrial glandular și stromal în exteriorul cavității uterine [1]. Incidența endometriozei cicatricii postoperatorii (ECP) după operații cezariene variază de la 0,03% până la 1,08% [2]. Simptomatologia tipică se manifestă prin prezența formațiunii de volum în proiecția cicatricii postoperatorii, dureri ciclice care se intensifică înaintea și în timpul ciclului menstrual, cu mărirea formațiunii în volum, sincrone cu menstruația [3, 4]. Endometrioza cicatricii postoperatorii, asociată cu hemoragie externă din nodul endometrial propriu zis, este extrem de rar descrisă în literatura științifică prin cazuri clinice unice. Conform arhivelor bazei de date *PubMed*, până în prezent, în lume au fost descrise doar 10 cazuri [5-14]. În acest context, se prezintă un caz clinic excepțional – endometrioza cicatricii postoperatorii cu hemoragie externă.

## Material și metode

A fost efectuată analiza retrospectivă a treizeci și patru de cazuri de endometrioza a cicatricii postoperatorii, tratate în Secția de ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului și în Secțiile de chirurgie ale Institutului de Medicină Urgentă între anii 1991-2017. Dintre toate cazurile de ECP, numai unul singur a fost asociat cu hemoragie din nodulul endometrial. Analiza bazei de date *PubMed* pe perioada anilor 1987-2017 a inclus cuvintele cheie (*MeSH Terms*): „bleeding”, „caesarean section scar endometriosis”, „abdominal wall endometriosis”, „scar endometriosis”, „abdominal wall endometrioma”.

plificată cu hemoragie externă este foarte rară, ceea ce este explicat de faptul că doar câteva cazuri sunt descrise în literatură.

**Material and methods.** Presentation of case report. Data base search in PubMed, on a range between years 1987-2017 using the following key-words: “bleeding”, “caesarean section scar endometriosis”, “abdominal wall endometriosis”, “scar endometriosis”, “abdominal wall endometrioma”. There were 10 cases identified.

**Results.** We present a case of EPS, complicated with external bleeding, compared with other similar cases, described in literature.

**Conclusions.** Anglo-Saxon scientific literature synthesis states that external hemorrhage from the endometrial nodule of the postoperative scar is a rare phenomenon, described most often following caesarian section or endoscopic interventions. Preoperative diagnosis of EPS is very difficult, because it simulates a large number of tumoral formations, both benign and malign, fact that implies a complex differential diagnosis. Imagistic investigations (US + Doppler, CT, MRI) have a relevant importance in order to set a preoperative diagnosis of EPS and contributes to correct decision making.

**Key words:** endometriosis of the postoperative scar, endometriosis of the postoperative scar after caesarian section, scar endometriosis, hemorrhage.

## Introduction

Classically, endometriosis is defined as the presence of glandular and stromal tissue outside the uterine cavity [1]. Incidence of endometriosis of postoperative scar (EPS) following caesarian section varies between 0.03% and 1.08% [2]. Typical symptoms are: volume formation in the projection of the postoperative scar, cyclical pain that intensifies before and during menstruation with volume enlargement which synchronizes with menstruations [3, 4]. Endometriosis of postoperative scar, associated with external bleeding from the endometrial nodule itself, is extremely rare, described in literature as unique cases. According to *PubMed* data base, until now, only 10 cases were described in the world [5-14]. In this context, we present an exceptional clinical case – endometriosis of the postoperative scar with external hemorrhage.

## Material and methods

Retrospective analysis has been made of 34 cases of endometriosis of postoperative scar, treated in the department of surgical gynecology from the Institute of Mother and Child and in the department of surgery from the Institute of Emergency Medicine during 1991-2017. Out of all cases of EPS, only one case was associated with hemorrhage from the endometrial nodule. Analysis from PubMed data base during 1987-2017 included the following key words (*MeSH Terms*): “bleeding”, “caesarian section scar endometriosis”, “abdominal wall endometriosis”, “scar endometriosis”, “abdominal wall endometrioma”.

Studiul histologic a fost efectuat utilizând blocuri de parafină. Pentru stabilirea diagnosticului de ECP, drept criteriu a servit examenul histologic (colorația H&E, Van Gizon). Examenul imunohistochemic a constat în: aprecierea expresiei CD10 cu anticorpi monoclonali de șoarece (Clone 56C6, DAKO®, Danemarca); expresia receptorilor de progesteron (PR) – cu anticorpi monoclonali de șoarece (Clone PgR636, DAKO®, Danemarca); la studierea expresiei receptorilor de estrogeni  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ), au fost utilizați anticorpi monoclonali de șoarece (Clone 1D5, DAKO®, Danemarca); expresia CK 7 – anticorpi monoclonali de șoarece (diluare 1:50, Clone OV-TL 12/30, DAKO®, Danemarca); expresia vimentinei – cu folosirea anticorpilor monoclonali de șoarece (Clone V9, DAKO®, Danemarca); aprecierea expresiei Ki-67 s-a efectuat cu utilizarea anticorpilor monoclonali de șoarece (Clone MIB-1, DAKO®, Danemarca).

În scopul estimării prevalenței și intensității expresiei PR și ER- $\alpha$ , s-a utilizat scorul Allred D. et al. (1998), calculat prin formula:

$$\text{Total Score (TS)} = \text{Proportion Score (PS)} + \text{Intensity Score (IS)}$$

unde, TS=0, 2-8; Proportion Score (PS): 0 (expresie sau colorație absentă); 1 punct (>0 până la 1/100); 2 puncte (>1/100 până la 1/10); 3 puncte (>1/10 până la 1/3); 4 puncte (1/3 până la 2/3); 5 puncte (>2/3 până la 1). Intensity Score (IS): 0 (negativ) – expresie sau colorație absentă; 1 punct – expresie sau colorație slabă; 2 – expresie sau colorație medie; 3 – expresie sau colorație pronunțată.

Pentru aprecierea calității vieții pacientelor cu ECP în perioada preoperatorie și cea postoperatorie, a fost aplicat chestionarul standardizat *Endometriosis Health Profile* (EHP-5).

### Prezentarea de caz

Pacientă de 32 de ani, internată în mod programat în Secția de ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului. Diagnosticul la spitalizare: „*Endometrioza cicatricei postoperatorii*”. Anamneza ginecologică-obstetricală: ciclul menstrual de la 14 ani, regulat, eliminări moderate, cu durata 5/30 zile. Sarcină unică, finalizată cu operație cezariană, efectuată în mod programat în 2010. În antecedente, endometrioza genitală absentă. La intervalul de patru ani postoperator, în regiunea cicatricei postoperatorii, a apărut o formațiune ovoidă de culoare brună, cu dureri și hemoragii externe, sincrone cu ciclul menstrual. Examenul obiectiv general a constatat o stare generală satisfăcătoare. Pacienta supraponderală, afebrilă. Indexul masei corporale de 25,3 kg/m<sup>2</sup>. Examenul obiectiv local: în regiunea cicatricei postoperatorii (incizie mediană inferioară), treimea ei inferioară, se determină o formațiune ovoidală de 4,0×4,0 cm, cu hiperpigmentație și fistulizare externă, dureroasă la palpare, cu eliminări seroase. Mai sus, la o distanță de 10 cm, se determină încă o formațiune de 1,5×1,5 cm (Figura 1).

Examenul paraclinic: grupul sanguin 0(I)Rh<sup>+</sup>; analiza generală a sângelui: hemoglobina – 125 g/l, eritrocite – 4,3×10<sup>12</sup>/l, leucocite – 6,0×10<sup>9</sup>/l, VSH – 6 mm/oră; analiza biochimică: proteina totală – 87 g/l, bilirubina totală – 18,3 μmol/l, bili-

The histological study was performed using paraffine blocks. For diagnosis establishment of EPS, the histological exam served as a criteria (H&E coloration, Van Gizon coloration). The immune-histo-chemical exam consisted of: evaluation of CD10 expression with mice monoclonal antibodies (Clone 56C6, DAKO®, Denmark); expression of progesterone receptors (PR) – with mice monoclonal antibodies (Clone PgR636, DAKO®, Denmark); expression of estrogen receptors  $\alpha$  – with mice monoclonal antibodies (dilution 1:50, Clone OV-TL 12/30, DAKO®, Denmark); vimentin expression – with mice monoclonal antibodies (Clone V9, DAKO®, Denmark); expression of Ki-67 – with mice monoclonal antibodies (Clone MIB-1, DAKO®, Denmark).

In order to estimate prevalence and intensity of PR and ER- $\alpha$  expression – Allred D. et al. (1998) score was used, which was calculated using the formula:

$$\text{Total score (TS)} = \text{Proportion Score (PS)} + \text{Intensity Score (IS)}$$

where, TS=0, 2-8; Proportion score (PS): 0 (absent expression or coloration); 1 point (>0 to 1/100); 2 points (>1/100 to 1/10); 3 points (>1/10 to 1/3); 4 points (1/3 to 2/3); 5 points (>2/3 to 1). Intensity Score (IS): 0 (negative) – absent expression or coloration; 1 point – weak coloration or expression; 2 – medium coloration or expression; 3 – intense coloration or expression.

In order to evaluate quality of life of patients with EPS in the pre and postoperative period, standard questionnaire *Endometriosis Health Profile* (EHP-5) was used.

### Case report

Patient, aged 32, was admitted in a scheduled manner to Institute of Mother and Child, in the Surgical Gynecology Department, with the diagnosis of “*endometriosis of the postoperative scar*”. Obstetrical and gynecological history: menstrual cycle from the age of 14, regular, moderate intensity, duration 5/30 days. Unique pregnancy, finalized through C-section in 2010. Absent history of genital endometriosis. At 4 years period after the C-section, in the postoperative scar, an oval-shaped formation appeared, dark colored, with symptoms of pain and external bleeding during menstruation. At physical exam patient was in satisfactory general state, overweight, no fever, BMI 25.3 kg/m<sup>2</sup>. Local inspection: inferior median incision scar, in its inferior third part an oval-shaped formation is determined 4.0×4.0 cm with hyperpigmentation and external fistulae, painful at palpation, with serous discharge. Above this formation, at a 10 cm distance, another formation is determined 1.5×1.5 cm in size (Figure 1).

Paraclinical exam: 0 (I) Rh positive blood type; total blood count: hemoglobin – 125 g/l, red blood cells 4.3×10<sup>12</sup>/l, leucocytes 6.0×10<sup>9</sup>/l, ESR – 6 mm/h; biochemistry: total protein – 87 g/l, total bilirubin 18.3 μmol/l, conjugated bilirubin 7.4 mmol/l, free bilirubin – 10.9 μmol/l, ALAT – 24.4 U/l, ASAT – 26.4 U/l, blood glucose – 5.5 μmol/l, CA-125 – 22.3 UI/ml (reference values 0-35). Ultrasound exam + Doppler, in the third inferior part of the scar 2 nonhomogeneous formations were determined, hypo echogenic, with heterogeneous con-



rubina conjugată – 7,4  $\mu\text{mol/l}$ , bilirubina liberă – 10,9  $\mu\text{mol/l}$ , alanin-aminotransferaza – 24,4 U/l, aspartat-aminotransferaza – 26,6 U/l, glucoza serică – 5,5  $\mu\text{mol/l}$ , CA-125 – 22,3 UI/ml (valori de referință: 0-35 UI/ml). La examenul ultrasonografic (USG) + dopplerografie, în treimea inferioară a cicatricei postoperatorii s-au determinat două formațiuni neomogene, hipocogene, cu contur heterogen, de dimensiuni 48,7×37,6 mm și 15,0×15,0 mm, cu vascularizare la periferie și în centrul formațiunii, cu gradul 2 de intensitate (Figurile 2, 3).

S-a intervenit chirurgical sub protecția anesteziei epidurale, prin abord median, cu înlăturarea cicatricei vechi. La explorarea intraoperatorie, s-au determinat două formațiuni de dimensiuni 50,0×40,0 mm și 15,0×15,0 mm, situate în zona subcutană, aderată intim de aponevroză. A fost efectuată excizia *en bloc* a formațiunilor, cu reconstrucția ulterioară a peretelui abdominal cu suturi de polipropilen (Figura 4).



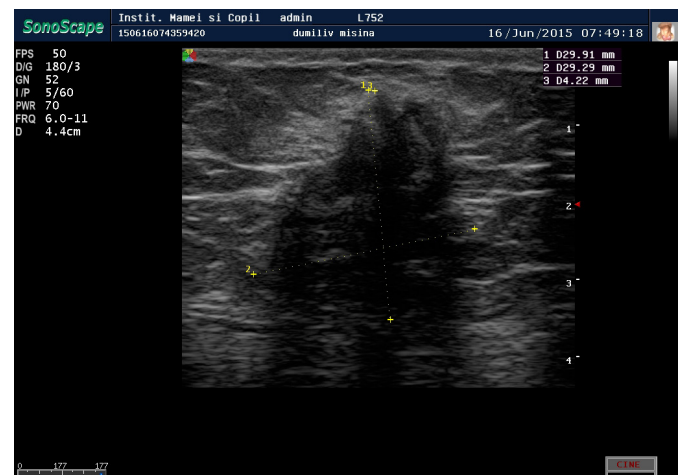
**Fig. 1** Endometriom al cicatricei postoperatorii cu fistulizare externă.

**Fig. 1** Endometrioma of the postoperative scar with external fistulae.

tour, sized 48.7×37.6 mm and 15.0×15.0 mm, with central and peripheral vascularization, of grade 2 intensity (Figures 2, 3).

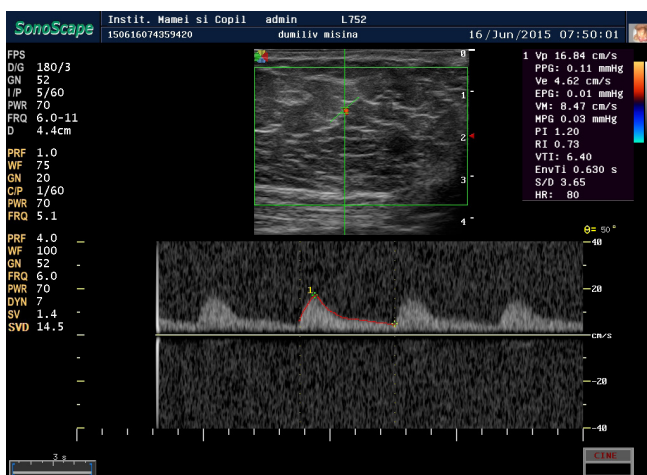
Surgery was performed under epidural anesthesia, median approach, with removal of the scar. At exploration during surgery, 2 volume formations were determined, sized 50.0×40.0 mm and 15.0×15.0 mm, situated sub-cutaneously, that adhered to the aponeurosis. *En bloc* excision was performed, with subsequent reconstruction of the abdominal wall with propylene sutures (Figure 4).

Endometriosis diagnosis of the postoperative scar was confirmed at the histological examination by presence of cytogenic stromal and endometrial glandular tissue. Histological exam revealed endometrial-like structures, expressed by a mixed morphological picture, stromal glandular and pseudo nodular tissue arranged in vast strips, frequently complicated with fibrillar conjunctive component (Figure 5).



**Fig. 2** USG: formațiune hipocogenă a peretelui abdominal.

**Fig. 2** USG: hypo echogen formation of the abdominal wall.



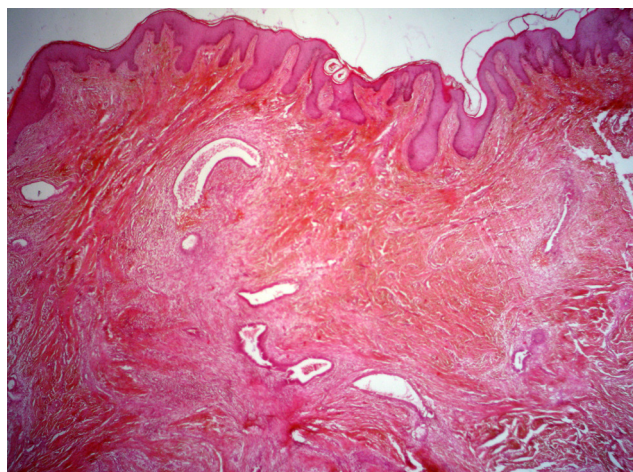
**Fig. 3** Dopplerografie: vascularizare aferentă periferică a formațiunii endometriale.

**Fig. 3** Dopplerography: afferent vascularization of the endometrial formation.



**Fig. 4** Macropreparat: endometriom bifocal (\*).

**Fig. 4** Macroscopy: bifocal endometrioma (\*).



**Fig. 5** Endometrioză micro-macrofocală în plaga cicatriceală cutanată (colorație H&E,  $\times 75$ ).  
**Fig. 5** Micro-macrofocal endometriosis in the skin scar (H&E coloration,  $\times 75$ ).

Diagnosticul de endometrioză a cicatricei postoperatorii a fost confirmat la examenul histologic prin prezența glandelor endometriale și a stromei citogene. La examenul histologic s-au determinat structuri endometrioid, manifestate printr-un tablou morfologic mixt, glandular stromal pseudo nodular și stromal în fâșii vaste, frecvent complicat cu componentul conjunctiv fibrilar (Figura 5).

Examenul imunohistochimic: CD10 – colorație difuză a membranei stromei citogene în jurul glandei endometriale (+++) (Figura 6). Receptorii de progesteron (PR) – colorație intensă a nucleului glandei endometriale și a celulelor stromale – 90%. Allred Score – 7 (Proportion Score – 5, Intensity Score – 2). Receptorii de Estrogen (ER) – colorație nucleară a celulelor glandelor epiteliale și a celulelor stromale (99%); Allred Score – 5 (Proportion Score – 4, Intensity Score – 1), KI-67 – 10%. Vimentin – colorație difuză a membranei stromei citogene în jurul glandei (+++).

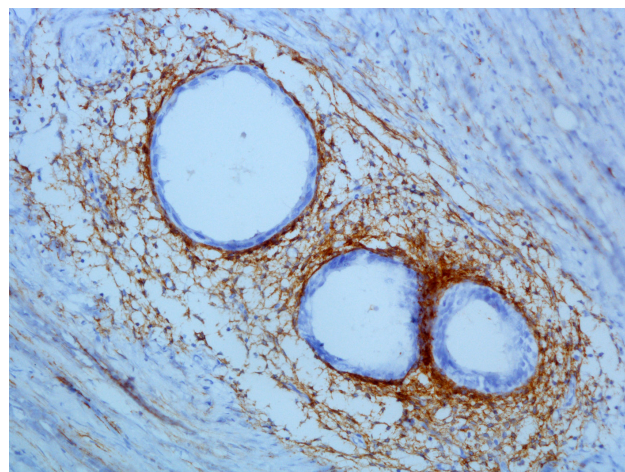
Calitatea vieții, conform EHP-5, a fost cotate preoperator la 19 puncte, postoperator – la 8 puncte. Supraveghere postoperatorie timp de un an, fără recidivă.

## Discuții

Endometrioza cicatricei postoperatorii, asociată cu hemoragie din nodulul endometrial, este o formă rar întâlnită a endometriozei extragenitale, descrisă în literatura de specialitate prin cazuri clinice unice. Sumarul tuturor cazurilor respective, identificate în baza de date PubMed, sunt prezentate în Tabelul 1.

Loh S. *et al.* (2017), au descris 29 de cazuri de endometrioză ombilicală primară, înregistrate între anii 2000-2016. Dintre acestea, 8 cazuri au fost complicate cu hemoragie externă. Totuși, cazurile respective descrise au fost bazate pe revista literaturii de limbă engleză și coreeană [15].

Până în prezent, etiologia și patogenia endometriozei extragenitale este neelucidată. Există mai multe ipoteze și teorii: implantare mecanică, transplantare metaplastică prin celule ce-



**Fig. 6** Imunohistochimia (CD-10): expresia difuză a membranei stromei citogene în jurul glandei (DAB  $\times 10$ ).  
**Fig. 6** Immune histochemistry (CD-10): diffuse expression of the stromal cytogenic membrane around the gland (DAB  $\times 10$ ).

Immune-histo-chemical exam: CD10 – diffuse coloration of the stromal cytogenic membrane around the endometrial gland (+++) (Figure 6). Progesterone receptors (PR) – intense coloration of the nucleus of the endometrial gland and stromal cells – 90%. Allred score – 7 (Proportion Score – 5, Intensity Score – 2). Estrogen Receptors (ER) – nuclear coloration of the epithelial cells and stromal cells (99%). Allred Score – 5 (Proportion Score – 4, Intensity Score – 1), KI-67 – 10%. Vimentin – diffuse coloration of the cytogenic stromal membrane around the gland (+++).

Quality of life, according to EHP-5, was evaluated as being 19 points preoperatively and 8 points – postoperatively. One year follow-up, no relapse.

## Discussion

Endometriosis of the postoperative scar, associated with bleeding from the endometrial nodule, is a rare type of extra-genital endometriosis, described in specialty literature as unique clinical cases. The total number of cases, identified in the PubMed database is summarized in Table 1.

Loh S. *et al.* (2017), described 29 cases of primary umbilical endometriosis, registered between 2000 and 2016. Out of them, 8 were associated with external bleeding. Although, the described respective cases were based on English and Korean literature review [15].

Until now, etiology and pathogenesis of extra-genital endometriosis is unclear. Several hypothesis and theories exist: mechanical implantation, metaplastic transplantation through celomic cells, exogenous spreading, genetic and immunologic [6, 16]. Nowadays, most spread theories of EPS development are mechanical implantation and metaplastic theory through celomic cells [3, 17]. The mechanism of mechanical implantation consist of direct inoculation of endometrial tissue into the postoperative scar during a surgical manipulation on the uterus [18]. Prevalence of EPS following C-sections favors this theory, because this surgery



lomice, răspândire exogenă, genetică, imunologică [6, 16]. Actualmente, cele mai răspândite teorii de dezvoltare ale ECP sunt: cea a implantării mecanice și teoria metaplaziei prin celule celomice [3, 17]. Mecanismul implantării mecanice constă în inocularea directă a țesutului endometrial în cicatricea postoperatorie în timpul unei manipulații chirurgicale pe uter [18]. Predominarea ECP după operațiile cezariene este în favoarea acestei teorii, deoarece intervenția respectivă favorizează implantarea [19]. Teoria metaplaziei celomice explică apariția ECP din celulele mezenchimale primitive, care au trecut etapa de metaplazie [20].

ECP se manifestă clinic prin prezența formațiunii în proiecția cicatricei postoperatorii sau țesuturilor adiacente, durere simultană cu ciclul menstrual, care diferă de la caz la caz ca intensitate și prezența, în anamneză, a operației cezariene [21]. Cazurile de ECP, asociate cu hemoragie externă din formațiunea proiectată în cicatricea postoperatorie, sunt extrem de rare [5-14]. Melendez J. *et al.* (2009), a descris un caz de hemoragie masivă, de până la 500 ml, din ECP, simultan cu ciclul menstrual; pacienta a beneficiat de hemotransfuzie preoperatorie [5]. Simptomatologia clasică a endometriozei cicatricei postoperatorii este durerea ciclică, sincronă cu ciclul menstrual, cu extinderea în volum a formațiunii în această perioadă [21]. Însă, totodată, sunt descrise numeroase cazuri de ECP asimptomatică, fapt ce complică stabilirea preoperatorie a diagnosticului [16, 17]. În majoritatea cazurilor, diagnosticul este stabilit la examenul histopatologic [18, 19].

Actualmente, tot mai des se menționează importanța metodelor imagistice în depistarea preoperatorie a ECP. Tabloul ultrasonografic al ECP constituie o formațiune rotundă sau ovoidă, hipoecogenă, cu contur hiperecogen neregulat [22]. Ultrasonografia cu dopplerografie apreciază gradul de vascularizare al formațiunii, fiind în corelație cu dimensiunile focarului endometriotic, însă, corelația respectivă este remarcată, preponderent, la dimensiunile mari [23]. Tomografia computerizată (TC) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) evidențiază, în mod avantajos, anatomia formațiunii tumorale din țesuturile moi și structurile adiacente, arătând clar gradul de răspândire al formațiunii, fapt ce ajută la alegerea tacticii chirurgicale adecvate [22, 23].

Transformarea malignă a ECP este extrem de rară, însă foarte agresivă, manifestată prin următoarele forme histopatologice: adenocarcinom, carcinom endometroid, sarcom, carcinom cu celule clare, carcinom papilar seros, cistadenocarcinom [4, 24]. O analiză sistematică a literaturii asupra cazurilor raportate de malignizare a ECP constată amplificarea fenomenului, mai ales, în ultimii ani, probabil, din cauza creșterii numărului de operații cezariene și a altor intervenții chirurgicale ginecologice-obstetricale, dar și datorită atenției sporite a medicilor din diferite specialități față de această entitate [25]. Tratamentul de bază este chirurgia extinsă și chimioterapia adjuvantă sau radioterapia, prognosticul, însă, fiind rezervat. În deosebi, în cazul carcinomului cu celule clare, prognosticul este întotdeauna negativ [24, 25].

Metoda de tratament a ECP este conservativă și chirurgicală. Tratamentul conservativ este bazat pe dependența hormonală a focarelor endometriale ectopice și include preparate estrogenice, progestative, antagoniști GnRH. Eficiența clinică a

favoră implantation [19]. The theory of celomic metaplasia explains EPS formation from primitive mesenchymal cells that passed the stage of metaplasia [20].

EPS is clinically manifested by presence of volume formations close to the postoperative scar or near tissues, pain during menstruations, which differ from case to case in intensity and history of C-section [21]. Cases of EPS, associated with external bleeding from the formation projected into the postoperative scar are extremely rare [5-14]. Melendez *et al.* (2009) described one case of massive hemorrhage, around 500 ml, from EPS, simultaneously with menstruation; patient underwent blood transfusion preoperatively [5]. Classic symptoms of EPS is cyclical pain, synchronized with menstruations, with enlargement of the formation in this period [21]. Although, many cases of asymptomatic EPS are described, fact that complicates preoperative diagnosis establishment [16, 17]. In most of the cases, diagnosis is established at histological examination [18, 19].

Nowadays, more frequently importance of imagistic methods is mentioned in preoperative revealing of EPS. Ultrasound picture of EPS is described as a round or oval structure, hypo echogenic, with irregular hyper echogenic contour [22]. Ultrasonography with dopplerography reveals the grade of vascularization of the structure, often correlated with the size of the endometric center, especially in structures of big sizes [23]. CT and MRI reveals very well the anatomy of the tumoral structure with soft tissues and adjacent tissues as well, showing the degree of spreading, fact that helps to choose the surgical tactics [22, 23].

Malignant transformation of EPS is extremely rare, but very aggressive, manifested through the following forms: adenocarcinoma, endometrial carcinoma, sarcoma, carcinoma with clear cells, papillary serous carcinoma, cystadenocarcinoma [4, 24]. A systematic literature review on malignization of EPS reveals amplification of the phenomena, especially in the past years, probably due to the increasing number of C-sections and other obstetrical and gynecological operations, and due to increased attention from specialists regarding this entity [25]. First line treatment is extensive surgery, adjuvant chemotherapy or radiotherapy, but the prognosis is poor, especially in cases of clear cell carcinoma which has a negative prognosis in most of the cases [24, 25].

Treatment methods of EPS are: conservative and surgical. Conservative treatment is based on hormonal dependency of the ectopic endometrial foci and includes estrogen drugs, progestogens, GnRH antagonists. Clinical efficiency of the respective drugs are doubtful, them being able only to prevent clinical bleeding [26]. Today, surgical treatment is considered the elective method in treatment and prevention of malignization of EPS [2, 4, 6, 26]. Surgical treatment consists of *en bloc* excision, outrunning 5-10 mm the margins of healthy tissue, and to keep the integrity of the formation [2, 4, 8, 9, 15, 26]. Relapse after surgical treatment is rare, favoring factors are considered large dimensions >5 cm of the endometrioma and incomplete or non-adequate excision [4, 18, 19, 26].

**Table 1.** Sinteza cazurilor de endometrioză a cicatricii postoperatorii, asociată cu hemoragie, publicate în literatura anglo-saxonă între anii 1998-2017.

**Table 1.** *Synthesis of cases of endometriosis of the postoperative scar, associated with bleeding, published in Anglo-Saxon literature between 1998-2017.*

Autor <i>Author</i>	Vârsta, ani <i>Age, y.o.</i>	Diagnostic <i>Diagnosis</i>	Antecedente chirurgicale <i>Previous interventions</i>	Manifestări clinice <i>Clinical manifestations</i>	Tratament <i>Treatment</i>
Liang C. <i>et al.</i> (1998) <sup>6</sup>	NR	ECP EPS	Operație cezariană <i>C-section</i>	formațiune de volum în regiunea plăgii postoperatorii, dureri ciclice, hemoragii <i>volume structure in the postoperative scar region, cyclic pain, bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Rosina P. <i>et al.</i> (2008) <sup>12</sup>	38	EO OE	Laparoscopie <i>Laparoscopy</i>	formațiune de volum în reg. ombilicală, dureri severe, hemoragii ciclice <i>volume structure in the umbilical region, severe pain, cyclic bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Melendez J. <i>et al.</i> (2009) <sup>5</sup>	28	ECP EPS	Operație cezariană <i>C-section</i>	formațiune de volum în regiunea plăgii postoperatorii, dureri ciclice, hemoragii <i>volume structure in the postoperative scar region, cyclic pain, bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Weng C. <i>et al.</i> (2011) <sup>11</sup>	37	EO OE	Laparoscopie <i>Laparoscopy</i>	hemoragii ciclice, formațiune de volum în regiunea ombilicală <i>cyclic bleeding, volume structure in the umbilical region</i>	Excizie <i>Excision</i>
Uzunçakmak C. <i>et al.</i> (2013) <sup>10</sup>	50	ECP EPS	Operație cezariană <i>C-section</i>	formațiune de volum în regiunea plăgii postoperatorii, dureri ciclice, hemoragii <i>volume structure in the postoperative scar region, cyclic pain, bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Khamechian T. <i>et al.</i> (2014) <sup>8</sup>	NR	ECP EPS	Operație cezariană <i>C-section</i>	formațiune de volum în regiunea plăgii postoperatorii, dureri ciclice, hemoragii <i>volume structure in the postoperative scar region, cyclic pain, bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Uçar M. <i>et al.</i> (2015) <sup>14</sup>	NR	ECP EPS	Operație cezariană <i>C-section</i>	formațiune de volum în regiunea plăgii postoperatorii, dureri ciclice, hemoragii <i>volume structure in the postoperative scar region, cyclic pain, bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Andrade M. <i>et al.</i> (2016) <sup>9</sup>	42	EO OE	Apendectomie laparoscopică <i>Laparoscopic appendectomy</i>	formațiune de volum în regiunea ombilicală, dureri, hemoragii ciclice <i>volume structure in the umbilical region, severe pain, cyclic bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Ramesh B. <i>et al.</i> (2016) <sup>13</sup>	35	EO OE	Laparoscopie <i>Laparoscopy</i>	formațiune de volum ombilicală, dureri, hemoragii ciclice <i>volume structure in the umbilical region, pain, cyclic bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Malutan A. <i>et al.</i> (2017) <sup>7</sup>	NR	ECP EPS	Operație cezariană <i>C-section</i>	formațiune de volum în regiunea plăgii postoperatorii, dureri ciclice, hemoragii <i>volume structure in the postoperative scar region, cyclic pain, bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>
Cazul prezentat <i>Actual case</i>	32	ECP EPS	Operație cezariană <i>C-section</i>	formațiune de volum în regiunea plăgii postoperatorii, dureri ciclice, hemoragii <i>volume structure in the postoperative scar region, cyclic pain, bleeding</i>	Excizie <i>Excision</i>



medicamentelor respective este îndoielnică, ele fiind apte doar de a preveni hemoragiile ciclice [26]. În prezent, intervenția chirurgicală este considerată metoda de elecție în tratamentul și prevenirea malignizării ECP [2, 4, 6, 26]. Tratamentul chirurgical constă în excizia *en bloc*, devansând cu 5-10 mm marginile țesuturilor sănătoase, cu păstrarea integrității tumorii [2, 4, 8, 9, 15, 26]. Recidiva după tratamentul chirurgical este rară, drept factori favorizanți fiind suspectate dimensiunile endometriomei >5 cm și excizia incompletă sau neadecvată [4, 18, 19, 26].

### Concluzii

Sinteza literaturii științifice anglo-saxone constată că hemoragia externă din nodulul endometrial al cicatricei postoperatorii este un fenomen rar, descris, mai frecvent, după operația cezariană și intervențiile endoscopice. Diagnosticul preoperator al ECP este foarte dificil, deoarece simulează, frecvent, un spectru larg de formațiuni tumorale benigne și maligne, fapt care cere un diagnostic diferențial complex. Investigațiile imagistice (USG + dopplerografia, TC, IMR) au o importanță relevantă în stabilirea preoperatorie a diagnosticului de ECP și contribuie la alegerea tacticii chirurgicale corecte.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Conceptia și design-ul studiului: SZ, AM, IM; achiziția de date: SZ, AM, IM; analiza și interpretarea datelor: IM, AM, SZ; elaborarea manuscrisului: SZ; revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală importantă: AM, IM. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Conclusions

Scientific Anglo-Saxon literature synthesis states that external bleeding of the endometrial nodule from the postoperative scar is a rare phenomenon, described more often C-section and endoscopic interventions. Preoperative diagnosis establishment of EPS is very difficult, because it simulates, frequently a large spectrum of benign and malign tumoral structures, fact that requires a complex differential diagnosis. Imagistic investigations (US + dopplerography, CT, MRI) have a relevant importance in preoperative establishment of the diagnosis of EPS and contributes to the choice of surgical tactic.

### Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

### Authors' contribution

The concept and design of the study: SZ, AM, IM; data acquisition: SZ, AM, IM; analysis and data interpretation: IM, AM, SZ; manuscript elaboration: SZ; significant review of the manuscript, with important intellectual involvement: AM, IM. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### Referințe / references:

1. Grigore M., Socolov D., Pavaleanu I., Scripcariu I., Grigore A., Micu R. Abdominal wall endometriosis: an update in clinical, imagistic features, and management options. *Med. Ultrason.*, 2017; 29; 19 (4): 430-37.
2. Cöl C., Yilmaz E. Cesarean scar endometrioma: case series. *World J. Clin. Cases*, 2014; 2 (5): 133-6.
3. Lopez-Soto A., Sanchez-Zapata M., Martinez-Cendan J., Ortiz Reina S., Bernal Mañas C., Remezal-Solano M. Cutaneous endometriosis: presentation of 33 cases and literature review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2018; 221: 58-63.
4. Mișin I., Gladun E., Mișina A. Endometrioza peretelui abdominal anterior. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale)*, 2010; 3 (26): 99-105.
5. Melendez J., Ayinde O., Bhatia R., Yoong W. Severe anaemia due to bleeding from caesarean section scar endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2009; 29 (3): 259-60.
6. Liang C., Liou B., Tsai C., Chen T., Soong Y. Scar endometriosis. *Int. Surg.*, 1998; 83 (1): 69-71.
7. Malutan A., Simon I., Ciortea R., Mocan-Hognogi R., Ducea M., Mișu D. Surgical scar endometriosis: a series of 14 patients and brief review of literature. *Clujul Med.*, 2017; 90 (4): 411-415.
8. Khamechian T., Alizargar J., Mazoochi T. 5-year data analysis of patients following abdominal wall endometrioma surgery. *BMC Womens Health*, 2014; 14 (1): 151.
9. Andrade M., de Freitas C., Câmara S., Vieira J. Umbilical nodule with cyclical bleeding: a case report and literature review of atypical endometriosis. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2016; 2016: 7401409.
10. Uzunçakmak C., Gültaş A., Özçam H., Dinç K. Scar endometriosis: a case report of this uncommon entity and review of the literature. *Case Rep. Obstet. Gynecol.*, 2013; 2013: 386783.

11. Weng C., Yang Y. Images in clinical medicine. Villar's nodule – umbilical endometriosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364 (21): e45.
12. Rosina P, Pugliarello S., Colato C., Girolomoni G. Endometriosis of umbilical cicatrix: case report and review of the literature. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2008; 16 (4): 218-21.
13. Ramesh B., Chaithra T., Gupta P, Prasanna G. Anterior abdominal wall scar endometriosis: an enigma. *J. Obstet. Gynaecol. India*, 2016; 66 (Suppl. 2): 636-638.
14. Uçar M., Şanlıkan F, Göçmen A. Surgical treatment of scar endometriosis following Cesarean section, a series of 12 cases. *Indian J. Surg.*, 2015; 77 (Suppl. 2): 682-6.
15. Loh S., Lew B., Sim W. Primary cutaneous endometriosis of umbilicus. *Ann. Dermatol.*, 2017; 29 (5): 621-625.
16. Khachani I., Filali Adib A., Bezaad R. Cesarean scar endometriosis: an uncommon surgical complication on the rise? Case report and literature review. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2017; 2017: 8062924.
17. Zhang J, Liu X. Clinicopathological features of endometriosis in abdominal wall: clinical analysis of 151 cases. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2016; 43 (3): 379-83.
18. Vellido-Cotelo R., Muñoz-González J., Oliver-Pérez M., de la Hera-Lázaro C., Almansa-González C., Pérez-Sagaseta C., Jiménez-López J. Endometriosis node in gynaecologic scars: a study of 17 patients and the diagnostic considerations in clinical experience in tertiary care center. *BMC Womens Health*, 2015; 15: 13.
19. Agarwal A., Fong Y. Cutaneous endometriosis. *Singapore Med. J.*, 2008; 49 (9): 704-9.
20. Pas K., Joanna S., Renata R., Skreć A., Barnaś E. Prospective study concerning 71 cases of caesarean scar endometriosis (CSE). *J. Obstet. Gynaecol.*, 2017; 37 (6): 775-778.
21. Rindos N., Mansuria S. Diagnosis and management of abdominal wall endometriosis: a systematic review and clinical recommendations. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2017; 72 (2): 116-122.
22. Yarmish G., Sala E., Goldman D., Lakhman Y., Soslow R., Hricak H., Gardner G., Vargas H. Abdominal wall endometriosis: differentiation from other masses using CT features. *Abdom. Radiol. (NY)*, 2017; 42 (5): 1517-1523.
23. Francica G., Scarano F., Scotti L., Angelone G., Giardiello C. Endometriomas in the region of a scar from Cesarean section: sonographic appearance and clinical presentation vary with the size of the lesion. *J. Clin. Ultrasound.*, 2009; 37 (4): 215-20.
24. Mihailovici A., Rottenstreich M., Kovel S., Wassermann I., Smorgick N., Vaknin Z. Endometriosis-associated malignant transformation in abdominal surgical scar: a PRISMA-compliant systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96 (49): e9136.
25. Zaharia S. Transformarea malignă a endometriozei cicatricei postoperatorii. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei (Ştiinţe Medicale)*, 2015; 4 (49): 73-77.
26. Buvnariu N., Bişiu N., Maier A., Cobelschi C., Boieriu L., Cârstocea R. Endometrioza de perete abdominal: prezentare de caz. *Jurnal Medical Braşovean*, 2014; 1: 102-105.

## IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

## Anomalii traheobronșice și infecții asociate

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Oxana Munteanu<sup>1\*</sup>, Alexandru Toma<sup>2</sup>, Ruslan Pretula<sup>1,2</sup>, Irina Voloșciuc<sup>1</sup>, Dumitru Chesov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 16.02.2018

Data acceptării spre publicare: 16.03.2018

### Autor corespondent:

Oxana Munteanu, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de pneumologie și alergologie

Departamentul medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

Pacient 68 de ani, nefumător, tușitor cronic, se adresează pentru agravarea simptomelor respiratorii pe parcursul ultimului an prin sporirea expectorației muco-purulente (până la 50 ml/zi), periodic cu miros fetid, progresarea dispneei și asteniei, inapetență, scădere ponderală aproximativ 8 kg, transpirații nocturne. La examenul obiectiv – tegumentele palide, cașexie (IMC 15,8 kg/m<sup>2</sup>), hipocratism digital. Anamnezic tratat timp de 6 luni pentru tuberculoză pulmonară 11 ani în urmă (anul 2006 – BAAR negativ, cultură negativă). Tomografia plană, prezentată în Figura 1 A, a fost efectuată la finalizarea tratamentului antituberculos.

### Întrebări:

- 1) Identificați modificările prezente în Figura 1 A și forma de tuberculoză pulmonară, conform leziunilor imagistice.
- 2) Descrieți leziunile identificate pe radiografia din Figura 1 B și formulați o listă de diagnostic diferențial, ținând cont de evoluția leziunilor pulmonare în următorii 4 ani (radiografia din Figura 1 C).
- 3) Ce modificări de căi aeriene (inclusiv, congenitale) pot fi identificate în Figurile 2 A-E?
- 4) Ce boală caracterizează semnele imagistice prezente în lobul superior pe dreapta din Figurile 2 F-I și care este tratamentul recomandat?

## IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

## Tracheobronchial abnormalities and associated infections

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Oxana Munteanu<sup>1\*</sup>, Alexandru Toma<sup>2</sup>, Ruslan Pretula<sup>1,2</sup>, Irina Volosciuc<sup>1</sup>, Dumitru Chesov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of pneumology and allergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>„Timofei Mosneaga” Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 16.02.2018

Accepted for publication on: 16.03.2018

### Corresponding author:

Oxana Munteanu, PhD, assoc. professor

Division of pneumology and allergology

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

A 68-year-old gentleman, nonsmoker, known to suffer of chronic cough, was consulted for one-year progressive worsening of his respiratory symptoms expressed by increasing amount of purulent sputum (up to 50 ml a day), episodically foul smelling, progressive dyspnea and asthenia, poor appetite, weight loss (~8 kg) and night sweats. Physical examination revealed pale skin, cachexia (IMC 15.8 kg/m<sup>2</sup>) and finger clubbing. Eleven years prior he was treated for microbiologically negative pulmonary tuberculosis. Standard tomography presented in Figure 1 A was obtained at the completion of the TB treatment course.

### Questions:

- 1) Which are the imaging lesions and corresponding type of pulmonary tuberculosis present on the standard chest tomogram in Figure 1 A?
- 2) Describe the lesions in Figure 1 B and give the list of differential diagnosis, considering the changes of the imaging abnormalities 4 years later (Figure 1 C).
- 3) What airways anomalies (congenital inclusively) could be detected on Figures 2 A-E?
- 4) What disease is suggested by the abnormalities in the upper right lung lobe in figure 2 F-I and what treatment could be recommended?

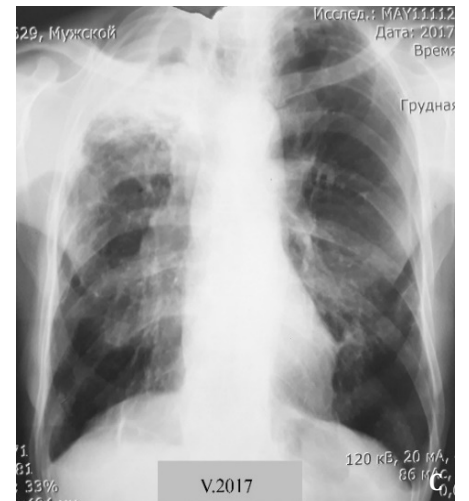


Fig. 1 (A, B, C).

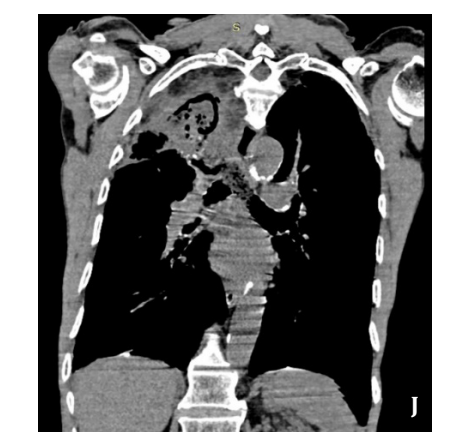
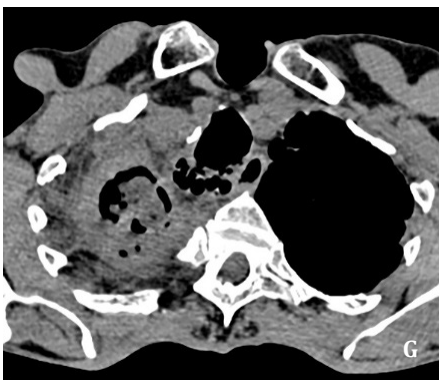
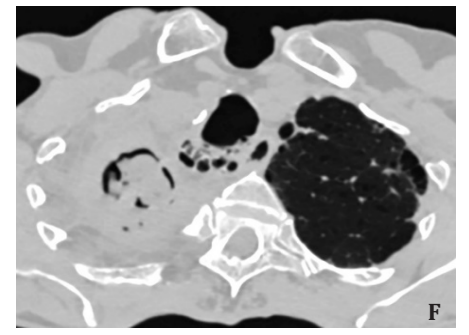
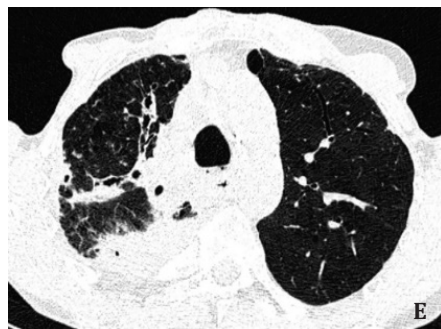
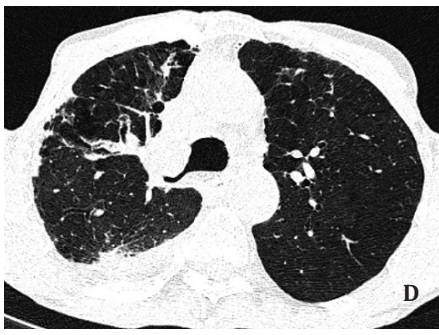
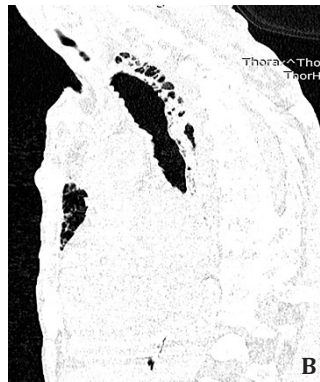


Fig. 2 (A-I).



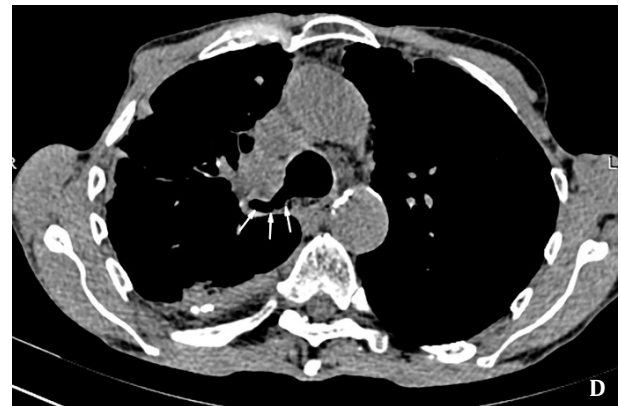
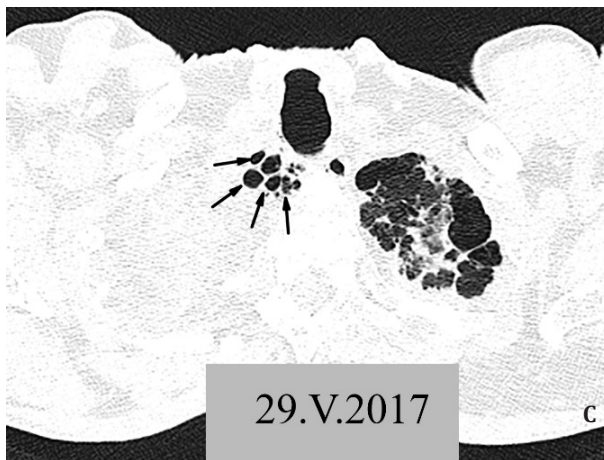
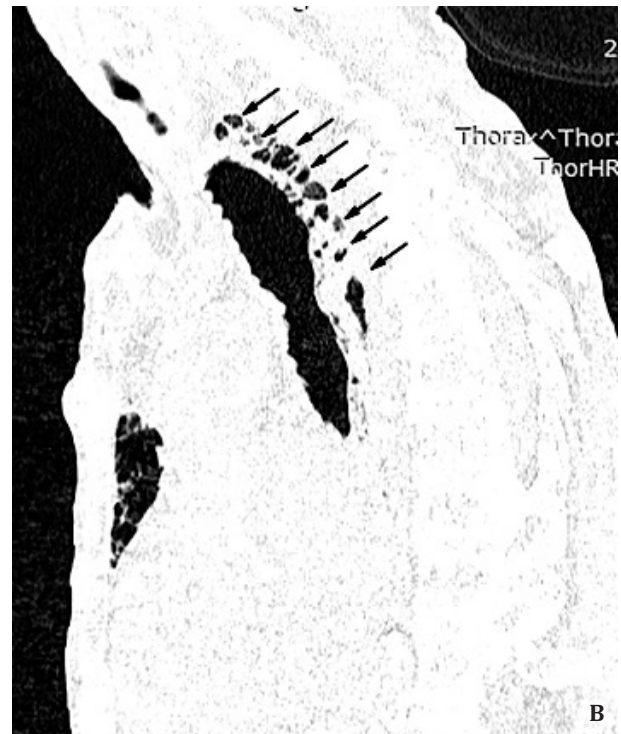
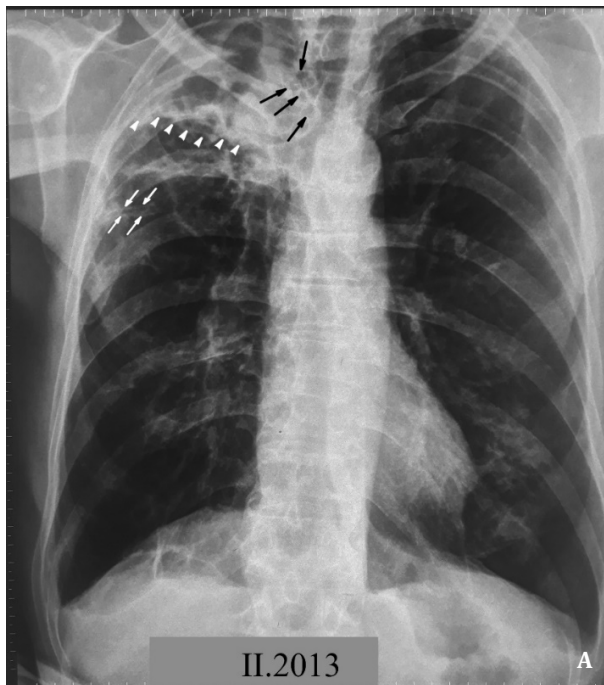


Fig. 3 (A, B, C, D).

### Răspunsuri:

1) În câmpul de opacitate din lobul superior drept se determină o hipertransparență cu contur burjonat, fără nivel hidro-aeric - cavitate (sindromul cavitărilor este definit prin prezența uneia sau mai multor imagini radiotransparente ce traduc o pierdere de substanță în interiorul unor opacități sau la nivelul parenchimului pulmonar sănătos [1]). Cavitatea cu pereți groși, înconjurată de o zonă de fibroză și tracțiunea traheii spre dreapta este sugestivă pentru tuberculoza fibrocavitărilor [2, 3].

2) Hilul drept ascensionat, tracțiunea traheii spre dreapta. Lobul superior drept micșorat în dimensiuni, în special, din contul segmentului 1 (vârfuri de săgeți în Figura 3 A), ocupat în întregime de o *cavernă* reziduală gigantică. În plus, se atestă manifestările sindromului de hiperinflație (hipertransparența câmpurilor pulmonare, lărgirea spațiilor intercostale, aplatizarea hemidiafragmelor, aspectul „cord în picătură»), formațiuni

### Answers:

1) Cavitary lesion of the upper right lobe given by an irregularly shaped zone of hyperlucency without air-fluid level, surrounded by an area of lung consolidation (a cavity is defined as one or multiple areas of hyperlucency, which expressed loss of lung parenchyma, surrounded by an area of consolidation or normal lung tissue [1]). A thick wall cavity with adjacent fibrosis and right side traction of the trachea is suggestive for cavitary fibrotic tuberculosis [2, 3].

2) The right hilum is pulled up and trachea is displaced to right. The right upper lobe is reduced in volume mainly by reduction of the first segment (white arrowhead Figure 3 A) which is substituted by a huge cavity. Additionally, there could be seen signs of lung hyperinflation (hyperlucency of the lung fields, enlargement of the intercostal space, flattening of the diaphragm, tear-drop heart) and multiple cystic lesions on the right side from trachea (black arrows, Figure 3 A). Tram-track

chistice multiple paratraheal pe dreapta (săgeți negre, Figura 3 A). Semnul „șinelor de tramvai” (săgeți albe, Figura 3 A), ca și manifestare a bronșiectaziilor, este determinat de dilatarea lumenului și îngroșarea pereților bronhiilor. Totalitatea leziunilor reprezintă, cel mai probabil, sechelele tuberculozei suportate în anul 2006 – „sindrom posttuberculos» [3]. „Sindroamele posttuberculoase” sunt grevate de numeroase complicații: reactivare micobacteriană, suprainfecție cu floră nespecifică sau fungi (ex., aspergilom intracavitar), hemoptizii prin ruperea vaselor de neoformație de la nivelul cicatricilor fibroase, rareori, malignizare la nivelul zonelor de metaplasie pavimentoasă. Caverna poate fi în legătură cu o bronhie de drenaj, la nivelul căreia, eventual, se pot evidenția leziuni de tuberculoză bronșică. Obstrucția bronhiei poate duce la aspectul radiologic de cavitate plină, ce ar impune diagnosticul diferențial cu pneumonia necrozantă și abces pulmonar după evacuare, cancerul pulmonar primitiv excavat și suprainfectat, chistul hidatic rupt și evacuat parțial, bronșiectaziile saciforme, chisturile aeriene suprainfectate sau bule de emfizem suprainfectate [3].

3) Traheocele (săgeți negre – Figurile 3 B, 3 C), bronhie traheală (săgeți albe – Figura 3 D), bronșiectazii cilindrice și varicoase.

4) Aspergiloză pulmonară cronică. Aspergilomul pulmonar („*fungus ball*”) se prezintă ca o masă neomogenă, ovoidă, înconjurată de o zonă aerică hipertransparentă (halou aeric, semilună aerică), situată în centrul cavității posttuberculoase restante cu marginile îngroșate, burjonate. Embolizarea arterelor bronșice se aplică ca o soluție temporară pentru controlul hemoptiziei, iar rezecția chirurgicală (clasică sau prin toracoscopie videoasistată) prezintă tratamentul definitiv pentru pacienții cu funcție pulmonară păstrată. Instilarea amfotericinei B în interiorul cavității este utilizată mai des în cazurile complicate cu hemoptizie [4].

## Discuții

Bronhia traheală, cu o incidență de 0,1-2% din populație [5], de cele mai multe ori este găsită întâmplător în timpul unei bronhoscopii sau tomografii. Mai des bronhia traheală își are originea din peretele din dreapta al traheii. Sunt cunoscute 3 tipuri de malformații pentru bronhia traheală: dislocată, adevărată și supranumerară. O bronhie „dislocată” implică o localizare cranială anomală a bronhiei lobului superior pe dreapta sau a bronhiilor segmentare ale acestuia (mai des, cea a segmentului apical). Atunci când bronhia lobului superior pe dreapta își are originea de la trahee (ca și în cazul prezentat), bronhia principală dreaptă este bronhia intermediară (alimentând lobul mediu și lobul inferior), iar malformația este numită „*bronhie traheală adevărată*” sau „*bronhie porcină*” (*pig bronchus*), aceasta fiind anatomia normală la porc. Dacă bronhia ce își are originea de la trahee alimentează doar segmentul apical, atunci bronhia principală dreaptă va avea aspect obișnuit, doar că bronhia lobului superior va fi bifurcată, alimentând segmentul anterior și posterior. Această malformație este numită „*bronhie traheală apicală*” sau „*bronhie dislocată*” [6].

sign (white arrows, Figure 3 A) suggestive for bronchiectasis, expressed by enlarged diameter and thickening of the bronchial walls. The complexity of the described lesions represents advanced post tuberculosis sequelae, also known as “post-tuberculosis syndrome” [3]. Post-tuberculosis syndrome bears an increased risk for multiple complications: reemergence of the active disease, superinfection by bacteria or fungi (e.g., aspergilloma), hemoptysis due to rupture of the vessels from neovascularized fibrotic scars, malignant transformation of the metaplastic zones. Post-tuberculosis cavity could be in direct connection with a draining bronchus in which signs of past bronchial tuberculosis could be found. Obstruction of the bronchus could lead to radiological appearance of filled cavity that implies differential diagnosis with necrotizing pneumonia or lung abscess, in case of the partial cavity drainage. Primary cavitating lung cancer, partially drained hydatid cyst, saccular bronchiectasis, infected air cysts or emphysematous bullae, also should be considered for differential diagnosis [3].

3) Traheocele (black arrow – Figures 3 B, 3 C), tracheal bronchus (white arrows – Figure 3 D), cylindrical and varicose bronchiectasis.

4) Chronic pulmonary aspergillosis. Pulmonary aspergilloma (fungus ball) is a nonhomogeneous ovoid mass, surrounded by a zone of hyperlucency (air halo, air crescent) localized in the central part of a preexisting cavity with thick irregular wall. Embolization of the bronchial artery could be used as a temporary solution for management of hemoptysis, at the same time surgical resection (standard one or by video-assisted thoracoscopy) could serve as radical treatment for patient with preserved lung function. Intracavitary amphotericin B instillation is used for patients with hemoptysis [4].

## Discussion

Tracheal bronchus has an incidence of 0.1-2% and could be occasionally detected by bronchoscopy or tomography [5]. Commonly the tracheal bronchus emerges from the right wall of the trachea. Three types of the tracheal bronchus have been described: displaced, “true” and supernumerary. A displaced bronchus refers to an abnormal cranial arising of the upper right bronchus or its segmental branches (more often of the apical segment). In case when upper right bronchus emerges from trachea (as in our case), the intermediate bronchus has appearance of the main right bronchus (feeding the intermediate and lower right lobes) and a such malformation is known as “*true tracheal bronchus*” or “*pig bronchus*”, due to similitude with pig trachea normal anatomy. If the bronchus that emerge from trachea fed only the apical segment, then the right main bronchus has a typical appearance, excepting the fact that the bronchus of the upper lobe is dichotomized, and feed the anterior and posterior segments. This type of anomaly is known as apical tracheal bronchus [6].

Tracheocoele, or acquired tracheal diverticulum, results from mucosal herniation through weak points of the tracheal wall, most commonly in the right posterolateral segment of trachea (98%) usually at the level of the thoracic inlet. That could happen secondary to chronic obstructive disease, recur-

Traheocelele, sau *diverticuli traheali dobândiți*, rezultă din hernierea mucoasei traheale prin punctele slabe (frecvent localizate pe partea postero-laterală dreaptă a traheii, la nivelul aperturii toracice – 98%), ca urmare a bolilor obstructive cronice, infecțiilor recurente ale glandelor mucoase traheale, cu obstrucția ducturilor subiacente, traumatismului, injuriilor cauzate de ventilația cu presiuni mari, traheostomiei prelungite [7]. Pereții *diverticuilor traheali congenitali* au o structură similară cu peretele traheii (mucoasă, strat muscular și strat cartilagos), pe când peretele diverticuilor dobândiți îl formează doar stratul mucoasei.

Diagnosticarea diverticuilor se reușește prin fibrobronhoscopie și tomografie computerizată a toracelui.

Pe lista de diagnostic diferențial trebuie considerate și alte etiologii ale formațiunilor chistice aeriice de la nivelul aperturii toracice, precum ar fi chisturile limfoepiteliale, laringocele, faringocele, chisturi bronhogene, emfizem paraseptal apical sau bule emfizematoase [8].

Cavernele tuberculoase largi cronicizate (prin absența tratamentului sau cu eșec la tratament) se pot suprainfecta cu floră nespecifică (în special, germeni Gram negativi sau anaerobi) sau cu fungi (*Aspergillus*). Prezența bronșiectaziilor preexistente sau secundare leziunilor de tuberculoză bronșică favorizează suprainfecția. Aspectul clinic al expectorației se modifică, acesta luând caracterul expectorației din supurațiile cronice – sputa este în cantitate mai mare, se elimină pe tot parcursul zilei, adeseori, cu un caracter fetid, se stratifică, devine hemoptoică, „murdară” [3].

Depistarea unui număr tot mai mare de cazuri de aspergiloză a sistemului respirator se datorează atât perfecționării metodelor de diagnosticare, cât și sporirii prevalenței bolilor pulmonare cronice și a utilizării tot mai largi a tratamentelor sistemice cu citostatice, glucocorticoizi, a terapiilor biologice țintite. Spectrul de afecțiuni cauzate de *Aspergillus spp.* este variat și reunește sub denumirea generică de *aspergiloze* mai multe entități [4, 9, 10]. Tabloul clinic-radiologic al aspergilozei depinde, în mare măsură, de numărul și virulența fungilor inhalați, de integritatea țesutului pulmonar, dar și de statutul imun al pacientului, astfel încât, doar o minoritate din cei expuși vor dezvolta patologia pulmonară [11].

Se identifică 3 grupuri de aspergiloză bronhopulmonară, cu mai multe forme clinice în fiecare grup [12]:

- 1) Aspergiloza alergică
  - Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA);
  - Astmul bronșic sever cu sensibilizare fungică (ASSF);
- 2) Aspergiloza pulmonară cronică
  - Aspergilomul simplu (AS);
  - Nodul Aspergillus (NA);
  - Aspergiloza pulmonară cronică cavitară (APCC);
  - Aspergiloza pulmonară cronică fibrozantă (APCF);
  - Aspergiloza pulmonară subacută invazivă (APSI);
- 3) Aspergiloza pulmonară acută
  - Aspergiloza pulmonară acută invazivă (APAI).

Aspergilomul este o masă localizată de fungi *Aspergillus*, mucus și detrit celular; are un potențial redus de invazie tisulară. Se dezvoltă, cel mai des, într-o cavitate pulmonară pre-existentă, determinată de tuberculoză, sarcoidoză sau

rent infections of the tracheal mucous glands with obstruction of the gland ducts, trauma, high pressure injuries, prolonged tracheostomy [7]. The wall structure of congenital diverticulum is similar to that of the trachea, containing smooth muscles, cartilage and respiratory epithelium, in opposite the wall of the acquired diverticulum consists only of mucosa layer.

Diverticulum diagnosis could be easily confirmed by bronchoscopy or chest computer tomography (CT).

Other causes of air containing lesions at the level of the thoracic inlet such as lympho-epithelial cysts, laryngocoele, pharyngocoele, bronchogenic cysts, apical paraseptal emphysema or emphysematous bullae should be considered for differential diagnosis [8].

Large persistent tuberculosis cavities could get superinfected by bacteria (in specially, by Gram-negative or anaerobes) or fungi (*Aspergillus*). Pre-existent or post-tuberculosis bronchiectasis favor superinfection as well. Sputum features could change and resemble to that in chronic suppuration – large volume, continuous expectoration, frequently with foul smell and even bloody [3].

Detection of a continuously increasing number of respiratory aspergillosis is caused by better diagnostic methods as well as an increased prevalence of chronic respiratory disease and a larger prescription of systemic cytostatic drugs, steroids and molecular target medicines. Spectrum of diseases caused by *Aspergillus spp.* include several conditions [4, 9, 10]. Clinical and imaging presentations of aspergillosis depend a lot of number and virulence of the inhaled fungi, integrity of the lung tissue, but also of the immune status of the person, so far only a small number of those exposed will develop the disease [11].

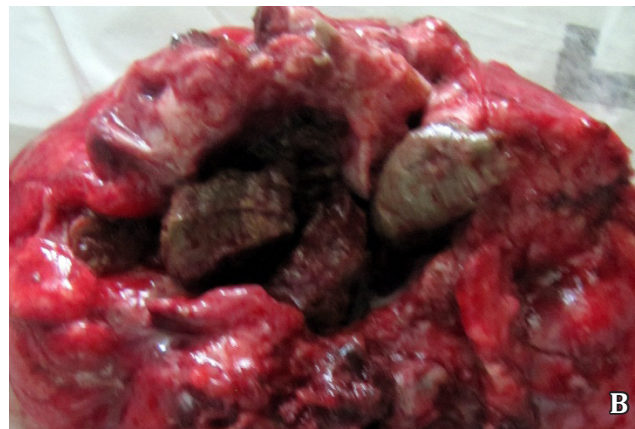
Three main types (with several subtypes) of pulmonary aspergillosis has been described [12]:

- 1) Allergic aspergillosis
  - Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA);
  - Severe bronchial asthma with hypersensitization to fungi (SASF);
- 2) Chronic pulmonary aspergillosis
  - Simple aspergilloma (SA);
  - Aspergillus Nodule (AN);
  - Chronic cavitory pulmonary aspergillosis (CCPA);
  - Chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA);
  - Subacute invasive aspergillosis (SAIA);
- 3) Acute pulmonary aspergillosis
  - Acute invasive pulmonary aspergillosis (AIPA).

Aspergilloma is a localized mass of aspergillus hyphae, mucus and cellular detritus, with a reduce potential for invasion. Usually appears in a pre-existing lung cavity caused by tuberculosis, sarcoidosis or bronchiectasis [4]. Could be an independent condition or could be seen in other forms of chronic pulmonary aspergillosis excepting Aspergillus Nodule.

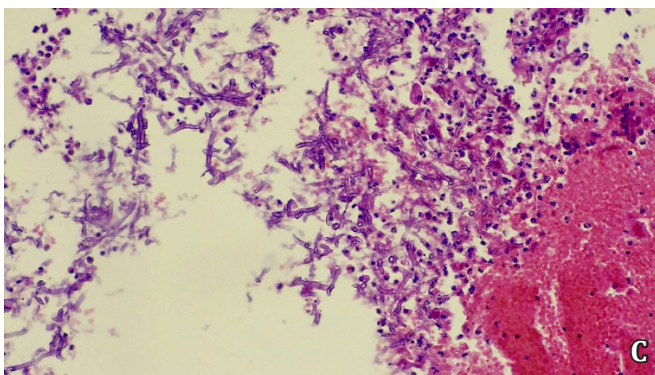
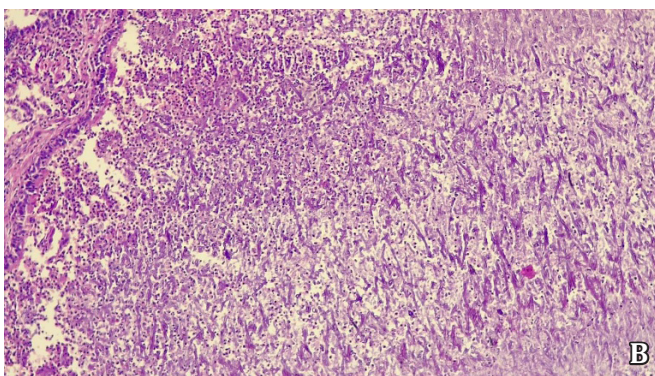
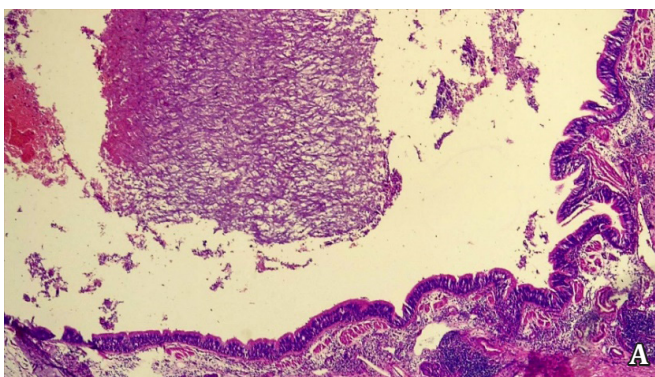
Simple aspergilloma is an amorphous fungal mass localized in a singular lung cavity radiologically stable during at least 3 years, in an immunocompetent person with immunological or microbiological evidence of *Aspergillus spp.* infection. Usually there are no symptoms or they are minimal.





**Fig. 4** (din colecția Dr. Toma A.) Pacientă de 28 de ani, cu lobectomie de lob superior pe dreapta pentru aspergilom și hemoptizii importante.  
**A.** HRCT pulmonară pune în evidență o cavitate gigantică cu pereți subțiri și prezența maselor miceliene în interiorul cavității, reprezentate, radiologic, ca o opacitate intracavitară reniformă, contur mamelonat în lobul superior pe dreapta.  
**B.** Aspectul macroscopic al lobului excizat cu evidențierea maselor fungice de culoare cenușie în interiorul cavității.

**Fig. 4** (Curtuosity of Dr. Toma A.) A 28 year-old lady, with right upper lobe resection for aspergilloma and recurrent episodes of massive haemoptysis.  
**A.** Chest HRCT showing a huge cavity in the upper right lobe, with thin wall and fungal kidney shaped mycelium masses inside.  
**B.** Gross morphology of the resected lobe with grey colored fungal masses inside of the cavity.



**Fig. 5** (colecție Dr. Pretula R.)  
**A.** În lumenul bronșic conglomerat fungic "fungus ball" (colorație H-E).  
**B.** Miceliu de *Aspergillus* cu reacție inflamatorie în lumen și peretele bronșic (colorație H-E).  
**C.** *Aspergillus*, imagine de detaliu: hife de grosime uniformă cu ramificație unghiulară, spori (colorație H-E).

**Fig. 5** (Curtuosity of Dr. Pretula R.)  
**A.** Fungal mass in bronchial lumen (fungus ball) (H-E staining).  
**B.** *Aspergillus* mycelium and inflammatory infiltrate in bronchial wall and lumen (H-E staining).  
**C.** *Aspergillus*, zoomed view: V branched hyphae of uniform thickness, spores (H-E staining).



bronșiectazii [4], dar se observă și în alte forme de aspergiloză pulmonară cronică, cu excepția nodulului aspergilotic.

Aspergilomul simplu (AS) reprezintă o masă amorfă fungică, localizată într-o cavitate pulmonară unică, cu dovadă serologică sau microbiologică pentru *Aspergillus spp.*, la un pacient imunocompetent. Simptomele sunt absente sau minime și nu prezintă evoluție radiologică timp de cel puțin 3 luni.

Aspergiloza pulmonară cronică cavitara (APCC) prezintă una sau mai multe cavități pulmonare (cu pereții groși sau subțiri), conținând unul sau mai multe aspergiloame sau material intraluminal neregulat, cu confirmare serologică sau microbiologică a prezenței *Aspergillus spp.*, cu simptome semnificative pulmonare sau sistemice și cu progresare radiologică (cavități noi, infiltrate pericavitare sau fibroză în creștere), observate pe parcursul a cel puțin 3 luni. În APCC netratată, cavitățile pulmonare se extind, se contopesc, pot forma infiltrate perilezionale sau aspergiloame tranzitorii. Clinic, este foarte dificil să diferențiezi aspergilomul simplu de aspergiloza pulmonară cronică cavitara sau de aspergiloza pulmonară cronică fibrozantă, motiv care îndreptățește utilizarea termenului de *aspergiloză pulmonară cronică* [4].

Tabloul clinic al tuberculozei pulmonare și al APC este asemănător, iar stabilirea diagnosticului necesită un șir de investigații bacteriologice și serologice. Confirmarea serologică a aspergilozei se face prin identificarea IgG anti-*Aspergillus* sau a precipitinelor, care vor fi pozitive în circa 90% din cazuri la persoanele cu aspergiloame detectate prin CT toracelui [12].

Pentru pacienții cu hemoptizii repetate sau amenințătoare de viață, chirurgia poate fi tratamentul curativ prin evitarea extinderii și ameliorarea supraviețuirii. Cele mai frecvente intervenții chirurgicale la pacienții cu APC sunt lobectomiile (Figura 4), pulmonectomiile, cavernostomiile și toracoplastiile. Un succes mai mare se obține la pacienții cu o funcție pulmonară păstrată și leziuni localizate. La cei cu o funcție pulmonară compromisă, patologii pulmonare cronice severe asociate și la vârstnici, este raportată o mortalitate și morbiditate postoperatorie mai mare [4]. APC, histologic, este caracterizată de inflamație cronică, necroză tisulară și inflamație granulomatoasă, dar fără invazie sau cu invazie minimă (Figura 5). Hifele sunt, mai des, observate în interiorul cavităților, decât în parenchimul înconjurător. Cavitățile pot fi unice sau multiple, cu peretele subțire sau gros. Îngroșarea pleurei este observată adeseori.

Administrarea terapiei antifungice sistemice durează minim 6 luni. Itraconazol sau voriconazol *per os* asigură, în majoritatea cazurilor, stabilizarea clinică a pacientului, prevenirea hemoptiziilor masive, fibrotizării și transformării APCC în APFC (în 60-70% din cazuri). Amfotericina B sau echinocandinele, ca terapie intravenoasă, pot fi utile la pacienții care nu tolerează sau sunt rezistenți la tratamentul de bază. Amfotericina B are un risc sporit de dezvoltare a insuficienței renale acute [4, 12, 13].

#### Declaratia de conflict de interese

Nimic de declarat.

Chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) is defined by one or more lung cavities (with thick or thin walls) which contain one or more aspergilloma or irregular intracavitary masses, with immunological or microscopical evidence of *Aspergillus ssp.* infection, with significant pulmonary or systemic symptoms and radiological progression (new cavities, surrounding infiltrates or fibrosis) observed during at least 3 years. In case of untreated CCPA the cavities tend to extend, merge, and lead to infiltration of the adjacent lung tissue or transient aspergilloma. By clinical features it is very difficult to differentiate CCPA of SA or CFPA, that why the term of chronic pulmonary aspergillosis is accepted to be used to describe any of these three conditions [4]. Clinical signs of pulmonary tuberculosis and CPA are similar, so far final diagnosis requires a series of bacteriological and serological tests. Serological confirmation of aspergillosis rely on positive anti-*Aspergillus* IgG and positive precipitins, that are positive in about 90% of cases with aspergilloma on CT [12].

In patients with recurrent or life-threatening hemoptysis, surgery could be a radical treatment approach which stops extension of the disease and improve survival. The most common surgical interventions in patients with CPA are lobectomy (Figure 4), pneumonectomy, cavernostomy and thoracoplasty. Better results are achieved in patient with preserved lung function and localized disease. Compromise lung function, severe chronic pulmonary comorbidities and older age are associated with a higher postoperative mortality and morbidity rate [4]. Histological examination in CPA reveals chronic inflammation, tissue necrosis and granulomatous inflammation but no invasion or only minimal one (Figure 5). Hyphae are more commonly seen inside the cavities, than in the surrounding parenchyma. Cavities could be single or multiple with thin or thick walls. Pleural thickening is commonly described.

When it is required systemic anti-fungal drugs should be prescribed for at least 6 months. Oral Itraconazole or Voriconazole lead to clinical stabilization in the majority of the cases, prevention of massive hemoptysis, fibrosis and transformation of CCPA in CFPA (in 60-70% of the case). Intravenous amphotericin B have an increased risk of acute renal failure [4, 12, 13].

#### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

**Referințe / references**

1. Botnaru V, Cebotari A, Margine D. ș. a. Semiologia radiologică a toracelui. Chișinău, 2005; 400 p.
2. Botnaru V, Chesov D., Corlateanu A. ș. a. Pneumologia. Chisinău, 2009; 732 p.
3. Jimborean G., Ianosi E. Pneumologie. Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară. Târgu Mureș, 2010; 156 p.
4. Godet C., Philippe B., Laurent F., Cadranel J. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration: international review of thoracic diseases*, 2014; 88 (2): 162-74.
5. McLaughlin F., Strieder D., Harris G. et al. Tracheal bronchus: association with respiratory morbidity in childhood. *J. Pediatr.*, 1985; 106 (5): 751-755.
6. Munteanu O., Onea L., Botnaru V. Bronhia traheală – cauză rară de bronșiectazii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2016; 1 (50): 366-8.
7. Grassi R., Rea G., Scaglione M. et al. Imaging of tracheoceles: report of three cases and review of the literature. *La Radiologia Medica*, 2000; 100 (4): 285-7.
8. Djamouri F., Le Pimpec Barthes F., Pheulpin G. et al. Air-filled cysts of tracheal origin: nosological problems and actual frequency. *Revue des maladies respiratoires*, 2002; 19 (4): 523-6.
9. Kousha M., Tadi R., Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 2011; 20 (121): 156-74.
10. Barnes P. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2006; 20 (3): 545-61.
11. Smith N, Denning D. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *The European respiratory journal*, 2011; 37 (4): 865-72.
12. Denning D., Cadranel J., Beigelman-Aubry C., Ader F., Chakrabarti A., Blot S. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *The European respiratory journal*, 2016; 47 (1): 45-68.
13. Godet C., Alastruey-Izquierdo A., Flick H. et al. A CPAnet consensus statement on research priorities for chronic pulmonary aspergillosis: a neglected fungal infection that requires attention. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2018; 73 (2): 280-286.

# Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

## Ghidul autorului

### Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

### Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

### Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

## Instructions for Authors

### Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

### Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

### Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

#### Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

#### Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

#### Permisuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodușă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

#### Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

#### Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

#### Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

#### Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

#### Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

#### Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

#### Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

#### Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

#### Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image – one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

#### Structure of the manuscript

*Moldovan Journal of Health Sciences* follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.



### Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

### Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
  - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
  - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
  - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

### Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori individuali. În ca-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

### Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
  - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
  - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
  - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

### The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

**Note:** To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special

zul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

**Notă:** Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(\*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii\*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilierarea autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilierarea se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii<sup>1</sup>)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

**Din pagină nouă:**

**Rezumatul**

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

**Cuvintele cheie**

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

**Înregistrarea trialului clinic**

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomised Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

(\*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii\*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii<sup>1</sup>)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

**From new page:**

**Abstract**

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

**Key words**

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

**Registered clinical trial**

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

**From new page:**

**Introduction**

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;

**Din pagină nouă:****Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

**Material și metode**

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

**Rezultate**

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redade concis și logic, cu accentuarea celor noi.

**Discuții**

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

**Concluzii**

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

**Abrevieri**

Folosii numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

**Material and methods**

“Materials and methods” section should present în sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. În the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown în parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be include. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

**Results**

Results and discussion should be presented în separate sections. Authors must present results în a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared în this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

**Discussion**

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

**Conclusions**

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented în the “Results” section.

**Abbreviations**

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time în the manuscript. Abbreviations în the figures and tables will be explained în legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

**Declaration of conflict of interests**

Following publication, persons or organizations involved în the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented în the manuscript. În accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

**For financial conflicts of interest**

- specify whether any organization has financial relationship with research presented în the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually in-

### Declarația de conflict de interes

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interes pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind Conflictele de interes, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la Conflictele de interes, se vor lua în considerație:

#### Pentru Conflicte de interes financiare

- specificați dacă vreo organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interes.

#### Pentru Conflicte de interes non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interes non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

### Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială concepției, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la

involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;

- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the author (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;
- indicate if there are any other conflicts of interest.

#### For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

### Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

**Note:** Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

### Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be



acuratețea sau integritatea lucrării vor investiga și rezolvate în mod corespunzător.

**Notă:** Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

### Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

### Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

**Tabelul 1.** Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: \* – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legendele și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

### Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

**Table 1.** Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: \* – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher’s exact test.

Legends and notes will be placed under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cited the source below the table.

### Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and placed in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)

## Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permișiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

## Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

## Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [ ], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

## Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

## Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

## References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [ ], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

## References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

### ○ Journal article reference

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belii A., Cobăletchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur periopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66. "

### ○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „*In press*” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. Belii A., Cobălețchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur perioperative. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belii A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referință la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

**Pentru precizări și informații suplimentare:**

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Redactor-șef  
tel: +373 79579474  
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

○ *Web reference*

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010”.

**For more details, please contact:**

Adrian Belii, PhD, university professor  
Editor-in-chief  
tel: +373 79579474  
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

## SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

**Autorii (nume, prenume complet, semnătură):**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_

Locul și data: \_\_\_\_\_

**Datele de contact ale autorului corespondent:**

Instituția: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Adresa: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

tel./fax: \_\_\_\_\_

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: [editor.mjhs@usmf.md](mailto:editor.mjhs@usmf.md)



## DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: \_\_\_\_\_

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

**Contribuția autorilor:**

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belfi, Gh. Rojnovceanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

**Categoria 1**

Conceptia și design-ul studiului: \_\_\_\_\_;

Achiziția de date: \_\_\_\_\_;

Analiza și/sau interpretarea datelor: \_\_\_\_\_.

**Categoria 2**

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: \_\_\_\_\_;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: \_\_\_\_\_.

**Categoria 3**

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

\_\_\_\_\_;

\_\_\_\_\_.

**Mulțumiri:**

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea non-autorilor.

\_\_\_\_\_.

**Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:***(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)***Numele autorului (tipărit)****Semnătura autorului****Data**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md