

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

*Afectarea vasculară periferică în sclerodermia
sistemică*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC
PROF. DR. VICTOR STOICA

DOCTORAND
ANA MARIA GHEORGHIU (GHERGHE)

2019

CUPRINS

1. Introducere, ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	3
2. Metodologia generală a cercetării.....	4
3. Aplicații emergente ale capilaroscopiei semicantitative și cantitative în sclerodermia sistemică – review al literaturii.....	7
3.1 Introducere.....	7
3.2 Capilaroscopia periunghială calitativă în ScS.....	7
3.3 Dezvoltarea metodelor NFC semicantitative și cantitative pentru diagnosticarea precoce a ScS.....	7
3.4 NFC semicantitativă și cantitativă ca instrument de stratificare a riscurilor și de măsurare a rezultatelor în ScS.....	8
3.5 Metode de evaluare semicantitativă și cantitativă a NVC.....	8
3.6 NFC și stratificarea riscului pentru leziunile ischemice digitale.....	8
3.7 NFC ca obiectiv (outcome) primar în studiile ScS.....	10
3.8 Concluzii.....	10
4. Studiu pilot: Fiabilitate excelentă a capilaroscopiei periunghiale semicantitative la pacienții cu ScS.....	11
4.1 Introducere.....	11
4.2. Pacienți și metode.....	11
4.3. Rezultate.....	12
4.4. Discuții și concluzii.....	14
5. Numărul mediu de capilare se asociază cu activitatea bolii la reevaluarea de 6 luni și cu supraviețuirea la pacienții cu ScS.....	14
5.1 Introducere.....	14
5.2 Pacienți și metode.....	14
5.3 Rezultate.....	15
5.4 Discuții și concluzii.....	18
6. O variantă românească a scalei funcționale Cochin de dizabilizate a mâinii (CHFS) și CHFS prescurtată (CHFS-6) la pacienții cu ScS – validitate, reproductibilitate, capacitate discriminativă și sensibilitate la schimbare.....	18
6.1 Introducere.....	19
6.2 Pacienți și metode.....	19
6.3 Rezultate.....	20
6.4 Discuții și concluzii.....	21
7. Factori asociați cu activitatea profesională la pacienții cu ScS.....	22
7.1 Introducere.....	22
7.2 Pacienți și metode.....	22
7.3 Rezultate.....	23
7.4 Discuții și concluzii.....	24
8.1 Concluzii generale.....	24
8.2 Contribuții personale	25
9. Bibliografie (selectivă).....	27
10. Lucrări (selective) publicate în perioada studiilor doctorale.....	29

1. Introducere, ipoteza de lucru și obiectivele generale

Sclerodermia sistemică (ScS) este una dintre cele mai complexe boli autoimune, afectând aproape toate organele și sistemele, și colagenoza cu cea mai mare mortalitate. Diagnosticul precoce al bolii și identificarea factorilor de prognostic negativ au o importanță majoră.

Afectarea vasculară periferică este cel mai frecvent prima manifestare a bolii. Metoda de elecție pentru evaluarea afectării vasculare periferice este capilaroscopia periunghială (NFC). Modificările capilaroscopice se asociază cu caracteristicile bolii, în special cu un risc crescut de a dezvolta ulcerații digitale sau cu o activitate mai înaltă a bolii. În plus, afectarea vasculară periferică în sclerodermia sistemică poate avea un impact psihologic important asupra pacienților, ducând la depresie sau anxietate. Alături de afectarea cutanată și articulo-tendinoasă, afectarea vasculară poate duce la impotență funcțională marcată, impactând funcția mâinilor, activitățile de zi cu zi ale pacienților sau chiar activitatea profesională.

În ciuda progreselor științifice din ultimii ani, impactul afectării vasculare periferice este departe de a fi suficient de bine cunoscut. Din acest motiv, lucrarea de față își propune să investigheze asocierea afectării vasculare periferice cu caracteristicile bolii, în special potențialul de predictor al modificărilor capilaroscopice, cât și să aprofundeze impactul afectării vasculare periferice asupra capacității funcționale a pacienților, referindu-se aici la funcția mâinilor și la capacitatea de muncă în sclerodermia sistemică.

Teza cuprinde două părți; prima este o parte generală în care sunt prezentate aspecte actuale ale clasificării, patofiziologiei, afectării clinice și tratamentului bolii, iar a doua parte este contribuția personală la cercetarea în domeniul afectării vasculare periferice din sclerodermia sistemică.

Partea specială cuprinde cinci proiecte de cercetare (un review al literaturii și patru studii observaționale):

1. Aplicații emergente ale capilaroscopiei semi-cantitative și cantitative în sclerodermia sistemică – review al literaturii

2. Studiu pilot: Fiabilitate excelentă a capilaroscopiei periunghiale semi-cantitative la pacienții cu sclerodermie sistemică

3. Numărul mediu de capilare măsurate la capilaroscopia periunghială se asociază cu activitatea bolii și cu supraviețuirea la reevaluare la pacienții cu sclerodermie sistemică

4. O variantă românească a scalei funcționale Cochin de dizabilizate a mâinii (CHFS) și CHFS prescurtată (CHFS-6) la pacienții cu sclerodermie sistemică – validitate, reproductibilitate, capacitate discriminativă și sensibilitate la schimbare

5. Factori asociați cu activitatea profesională la pacienții cu sclerodermie sistemică

2. Metodologia generală a cercetării

Primul proiect din contribuția personală este un review al literaturii în privința NFC semicantitative și cantitative în ScS. Celelalte patru sunt studii clinice observaționale; acestea au fost efectuate pe cohorta de pacienți cu ScS a centrului EUSTAR 100 din cadrul Spitalului Clinic “Dr. Ion Cantacuzino”. Toți pacienții incluși în studiile din această teză îndeplineau criteriile de clasificare a sclerodermiei sistemice American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR / EULAR) 2013 (1) sau criteriile ACR 1980 (2).

În review-ului de literatură sunt revizuite modificările capilaroscopice specifice ScS. În acest scop, s-a efectuat o căutare de literatură în baza de date PubMed a articolelor care cuprind date de capilaroscopie. Aceste articole au fost apoi revizuite și împărțite în date despre evaluarea calitativă și cantitativă sau semicantitativă capilaroscopică, precum și asocierile capilaroscopiei cu caracteristicile bolii și beneficiile fiecărui tip de evaluare.

Primul studiu observational din teză este un studiu clinic pilot de capilaroscopie periunghială în câmp larg, pentru care s-a folosit Stereomicroscopul Olympus SZX7 (Figura 2.1). A fost evaluat întreg patul vascular de la degetele 2-5 ale ambelor mâini și s-a înregistrat câte o fotografie NFC per deget la mărirea 40x (exemple la capitolul dedicat studiului).

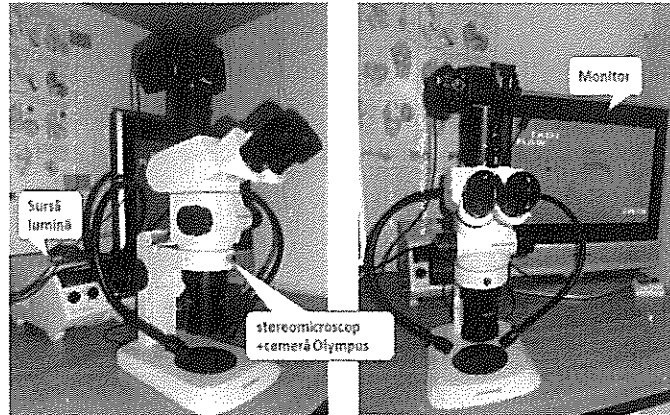


Figura 2.1 Stereomicroscopul Olympus SZX7 utilizat în studiul pilot

Al doilea studiu al tezei a fost legat tot de evaluarea NFC. Pentru acest studiu s-a folosit un microscop Dino-Lite Premier Digital Microscope, care a fost achiziționat în cadrul proiectului de cercetare QUANTICAP (“Dezvoltarea unei metode videocapilaroscopice cantitative pentru evaluarea longitudinală a pacienților cu sclerodermie sistemică”), finanțat prin grantul UEFIS-CDI PN-II-PT-PCCA-2013-4 și realizat în parteneriat cu societatea Optoelectrica 2001 SA, director de proiect Dr. Carmen-Marina Mihai, la care am fost membru de proiect. Partenerul din proiect, societatea Optoelectrica 2001 SA a proiectat și realizat o lentilă specială (Figura 2.2 a.), care asigură contactul microscopului cu pielea și optimizează claritatea imaginii capilaroscopice.

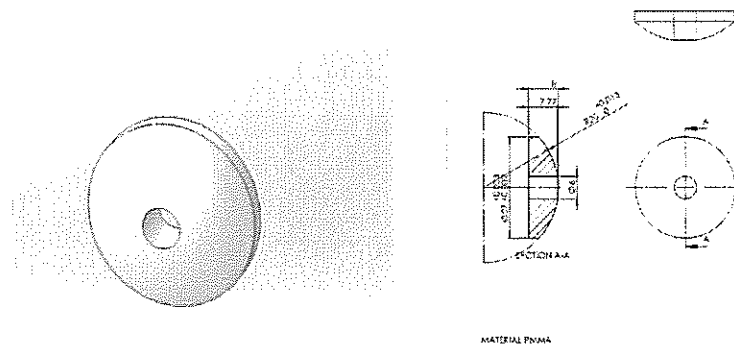


Figura 2.2 a. Lentila realizată de societatea Optoelectrica 2001 S.A. pentru microscopul Dino-Lite Premier Digital Microscope utilizat în studiul de videocapilaroscopie

Ca și în studiul precedent, a fost evaluat întreg patul vascular de la degetele 2-5 ale ambelor mâini. De data aceasta, au fost însă obținute câte 4 fotografii la mărirea de 200x pentru fiecare deget, obținând astfel câte 32 imagini per pacient, care au fost ulterior analizate de 2 evaluatori independenți (exemple la capitolul dedicat studiului). La aproximativ 6 luni de la prima evaluare, a fost efectuată o reevaluare completă pentru o parte importantă (80%) dintre pacienți.

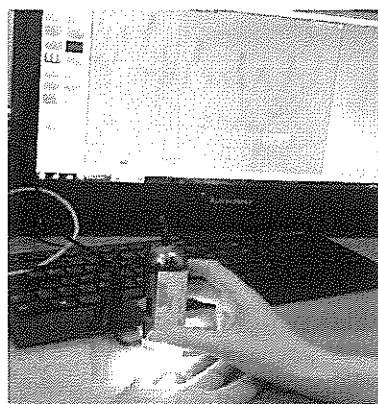


Figura 2.2 b. Sistemul videocapilaroscopic format din microscopul Dino-Lite Premier Digital Microscope și lentila specială creată de societatea Optoelectronica 2001 SA

Al treilea și al patrulea studiu sunt legate de influența afectării vasculare periferice asupra capacității funcționale a pacienților cu ScS, respectiv asupra funcției mâinilor, pentru care s-a validat Scala funcțională Cochin de dizabilitate a mâinilor (CHFS) (3,4), și asupra statutului de angajare (ES), inclusiv pensionarea precoce (ER), pentru care s-a folosit un chestionar specific de capacitate a muncii.

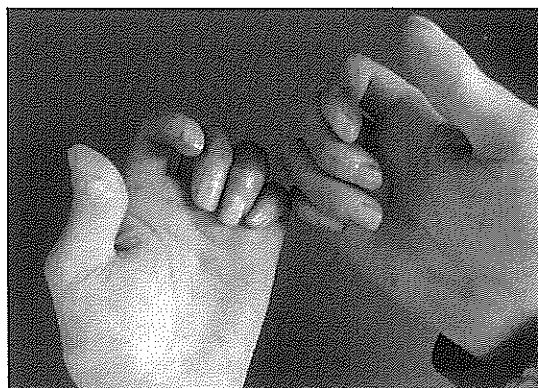


Figura 2.3 Exemplu de afectare a mâinilor – anchilozes în flexie, ulceratii digitale

3. Aplicații emergente ale capilaroscopiei semicantitative și cantitative în sclerodermia sistemică – review al literaturii

3.1 Introducere

Sclerodermia sistemică (ScS) este din ce în ce mai mult considerată ca fiind o boală vasculară (5). În cele mai multe cazuri, fenomenul Raynaud (RP) este primul simptom al ScS și este în mod obișnuit asociat cu anomalii morfologice capilare, NFC fiind un instrument esențial de diagnostic pentru ScS (6). Aplicarea capilaroscopiei ca instrument de urmărire în ScS este totuși o chestiune de cercetare.

3.2 Capilaroscopia periunghială calitativă în ScS

Patternul tipic de tip "sclerodermic" NFC a fost definit la microscopie în câmp larg (WFSM) prin asocierea capilarelor mărite (bucle simetric dilatate, cu un diametru total al buclei mai mare de 4 ori mai mare decât normal) și pierderea capilară (7).

Prin utilizarea videocapilaroscopiei periunghiale (NVC), Cutolo și colaboratorii au definit trei tipuri diferite de pattern sclerodermic: "precoce", "activ" și "tardiv" (8). Prezența unui număr mic de capilare gigante și microhemoragii definește "patternul precoce". Un număr mare de capilare gigantice, asociate cu microhemoragii frecvente și o pierdere moderată de capilare, sunt caracteristicile "patternului activ". Patternul "tardiv" asociază pierderea severă a capilarelor cu zone avasculare extinse, întreruperea arhitecturii normale a capilarelor, forme frecvente "anormale"; microhemoragiile și megacapilarele sunt de obicei absente sau puține (8). Mai multe studii au arătat că patternurile Cutolo sunt asociate cu activitatea și severitatea bolii.

3.3 Dezvoltarea metodelor NFC semicantitative și cantitative pentru diagnosticarea precoce a ScS

Primele abordări NFC semicantitative și cantitative au fost vizate ca instrumente de diagnostic, utile pentru a identifica ScS precoce. Grupul condus de Maricq a fost printre primele care a efectuat NFC semicantitativ prin evaluarea pe o scală de 4 grade (0-3) a gradului de mărire capilară și a nivelului pierderii capilare în toate degetele ambelor mâini (7).

Mai mult, câteva metode cantitative cu scopul de a distinge pacienții cu ScS foarte timpuriu de cei cu RP primar, au inclus măsurători detaliate ale dimensiunilor buclelor în rândul capilar distal (9). Densitatea liniară capilară a fost măsurată prin numărarea buclelor capilare în rândul distal de capilare și raportând valoarea medie pe milimetru liniar.

3.4 NFC semicantitativă și cantitativă ca instrument de stratificare a riscurilor și de măsurare a rezultatelor în ScS

Utilizarea NFC la pacienții deja diagnosticați cu ScS este nu este standardizată în prezent. Dezvoltarea unei măsurări NFC semicantitative sau cantitative ar putea oferi un instrument valoros pentru a prezice riscul de complicații vasculare și pentru a evalua activitatea și severitatea bolii în ScS (10). Identificarea predictorilor pentru progresia bolii este o prioritate în ScS, deoarece ar permite stratificarea riscului pacienților și gestionarea clinică și terapeutică adaptată ulterior.

3.5 Metode de evaluare semicantitativă și cantitativă a NVC

Grupul condus de Maurizio Cutolo a dezvoltat o metodă NVC semicantitativă bazată pe evaluarea pe o scală de 4 grade (0-3) de 6 parametri: capilare dilatate inegal, capilare gigantice, pierderi capilare, alterarea microarhitecturii capilare, microhemoragii și ramificații capilare. Acest scor a condus la prima măsurătoare compozită NVC, care reprezintă valorile medii pentru trei din cei șase parametri examinați pe degetele II-V bilateral - pierderea capilarelor, dezorganizarea matricei micro-vasculare și ramificațiile capilare – într-un "scor de evoluție a microangiopatiei" variind de la 0 la 9 (11). O evoluție ulterioară a acestei evaluări semicantitative NVC a menținut doar 4 din cei 6 parametri inițiali (capilare gigante, densitate capilară, micro-hemoragii și ramificații capilare).

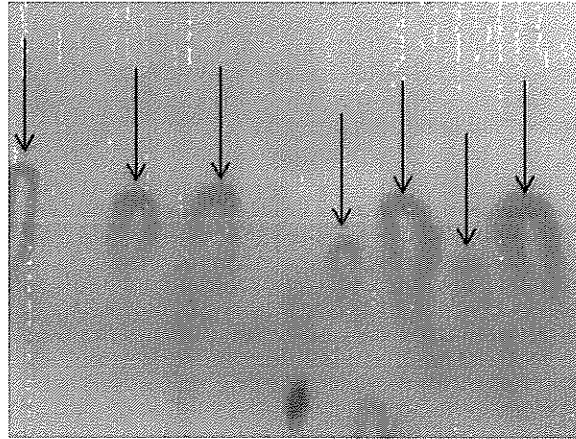
Mai recent, în cadrul studiului multicentric CAP, evaluarea semicantitativă a fost înlocuită cu o metodă cantitativă, numărând toate microhemoragiile și toate capilarele, capilarele dilatate inegal, capilarele gigantice și formele anormale în rândul distal. Studiul CAP a concluzionat în principal că simpla numărătoare a capilarelor este suficientă pentru a monitoriza progresia sclerodermiei și a validat sugestiile anterioare.

Recent, s-a arătat că un scor (mNEMO) (Figura 3.1 b.), realizat pe baza numărului total de micro-hemoragii și a capilarelor gigantice observate la un subiect (12), se corelează substanțial cu activitatea bolii în ScS, măsurată conform scorului Grupului european de studiu pentru sclerodermie (ESSG).

3.6 NFC și stratificarea riscului pentru leziunile ischemice digitale

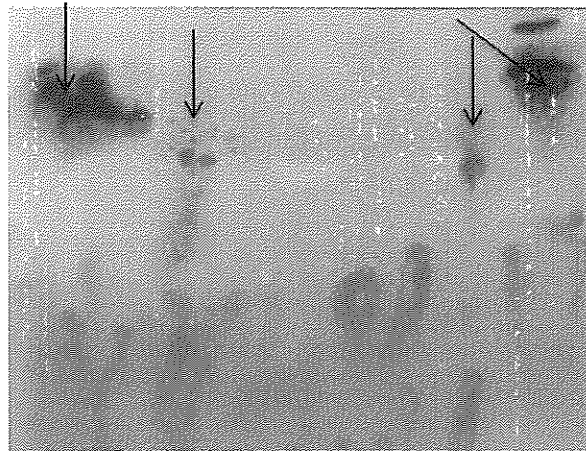
Scăderea densității capilare a fost asociată cu riscul de UD. Mai mult, patternul "tardiv" NVC este predictor independent pentru apariția DU (13).

Într-un studiu prospectiv, un indice capilaroscopic de risc pentru dezvoltarea ulcerărilor cutanate (CSURI) (Figura 3.1 a.) a avut o valoare predictivă mare pentru apariția DU în decurs de 3 luni de evaluare capilaroscopică. Metoda este ilustrată în Figura 3.1 a.



200x

a. scorul CSURI. $D (\mu\text{m}) \times M/N^2$, unde N cel mai mic număr de capilare din rândul distal dintr-o singură imagine NVC (imaginea cu cel mai mic N din 8 degete examinate), D diametrul maxim apical și M este numărul de megacapilare (imaginea cu cel mai mare M din 8 degete examinate). În imagine sunt 7 capilare în rândul distal, dintre care 4 sunt capilare gigantice.



200x

b. scorul mNEMO. Numărul total de MHE de la 8 degete pentru fiecare pacient este definit ca scorul NEMO (numarul de microhemoragii).

Figura 3.1 Exemple de NVC cantitative (videocapilaroscopie, mărire 200x), după (14) (imagini din colecția centrului EUSTAR 100)

Folosind CSURI, valoarea ratei de sedimentare a eritrocitelor (ESR) și istoricul de DU, a fost elaborată o diagramă de predicție care permite clasificarea pacienților în 4 categorii de risc pentru apariția DU, de la scăzut la foarte ridicat (15). Limitarea importantă a acestei metode este absența capilarelor gigantice pe NVC la aproximativ 40% dintre pacienți (16). În plus, folosind numărul de capilare gigantice la pătrat confirmă faptul că adevăratul factor strategic din formulă este de fapt numărul de capilare.

În studiul longitudinal, prospectiv, multicentric CAP (17), numărul de capilare la degetul mijlociu al mâinii dominante, numărul de DU la prima vizită și prezența ischemiei digitale critice la prima vizită au fost factori de risc pentru dezvoltarea noilor DU.

3.7 NFC ca obiectiv (outcome) primar în studiile ScS

Este încă o chestiune de cercetare. Pentru a-și defini rolul ca obiectiv primar, abordarea cea mai conservatoare ar fi aplicarea filtrului OMERACT, care include trei componente cheie: adevăr (validitatea, conținutul și criteriul constructul), discriminare (fiabilitatea, sensibilitatea la schimbare și capacitatea discriminativă ca răspuns la terapie) și fezabilitate. Există mai multe studii care demonstrează aceste caracteristici, însă trebuie confirmate în studii longitudinale mari, multicentrice.

3.8 Concluzii

NFC semicantitative și în special cantitative sunt instrumente promițătoare pentru evaluarea prognosticului bolii și adaptarea tratamentului în ScS. Cu toate acestea, pentru a fi acceptate ca instrumente pentru activitatea sau severitatea bolii în studiile clinice sau pentru a deveni ajutoare pentru luarea deciziilor clinice, ele au nevoie de o evaluare suplimentară în studiile longitudinale și în special în studiile clinice randomizate. Având în vedere dovezile, cea mai fezabilă metodă cantitativă NFC este evaluarea numărului mediu de capilare per milimetru liniar, iar domeniul cel mai studiat de aplicabilitate este predicția noilor UD.

4. Studiu pilot: Fiabilitate excelentă a capilaroscopiei periunghiale semicantitative la pacienții cu sclerodermie sistemică

4.1 Introducere și obiective

NFC semicantitativă reprezintă un instrument promițător pentru evaluarea activității și severității ScS, cu toate acestea nu există încă un consens asupra anormaliilor capilaroscopice și felului cum ar trebui analizate (10). Scopul acestui studiu monocentric pilot a fost de a investiga fiabilitatea evaluării calitative și semicantitative a evaluării NFC între doi evaluatori și test-retest pentru fiecare evaluator într-o cohortă de pacienți cu ScS.

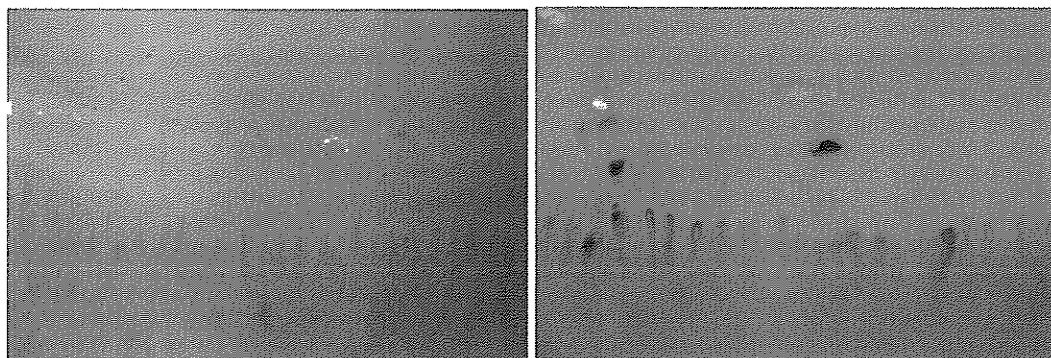
4.2 Pacienți și metode

Au fost incluși în studiu 48 de pacienți consecutivi cu ScS din centrul EUSTAR 100, evaluați în perioada 10 august 2015 - 19 ianuarie 2016. Au fost examinate și 16 persoane sănătoase, selectate printre personalul clinicii noastre. Au fost examinate NFC degetele 2 - 5 ale ambelor mâini la mărire 40x. Doi evaluatori independenți au evaluat: megacapilare, microhemoragii, capilare ramificate, dezorganizare și densitate capilară pe milimetru liniar. Fiecare anomalie a fost observată ca prezentă / absentă (analiză calitativă) și evaluată semicantitativ pe o scală de la 0 la 3 unde: 0 = absent, 1 = <33% alterare, 2 = 33-66% alterare și 3 = 66% alterare (11). NFC calitativă a fost realizată prin clasificarea fiecărui pacient ca având aspect NFC "normal" sau "anormal"; acestea din urmă au fost clasificate în continuare ca având un pattern Cutolo (18) "precoce", "activ", "tardiv", "normal" și "neclasificabil". Fiecare rater a reevaluat imaginile NFC a 10 pacienți selectați (imagini NFC cu vizibilitate bună la prima evaluare).

Analiza statistică

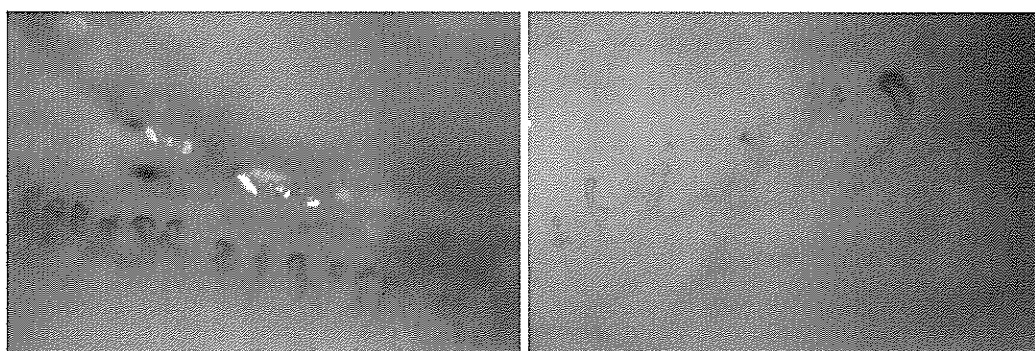
Datele semicantitative au fost analizate prin calcularea scorului mediu pentru anomalii. Au fost calculate și două combinații: capilare gigantice + microhemoragii = surogat pentru activitatea vasculară; dezorganizare + ramificații = surogat pentru leziuni vasculare. Variabilele au fost analizate pentru fiecare deget și pentru toate degetele prin însumarea scorurilor (separat pentru fiecare parametru). Acordul interobservator / intraobservator a fost evaluat prin coeficientul Kappa al lui Cohen pentru variabilele calitative și prin coeficienții de corelație intraclass (ICC) pentru valorile medii ale scorurilor anormale. Acordul intraevaluator al datelor semicantitative a fost analizat utilizând testul alpha al lui Cronbach. Diferențele în scorurile

dintre pacienții cu / fără ulceratii digitale (DU) și cu / fără tratamentul cu Bosentan au fost analizate prin regresie logistică.



a. aspect capilaroscopic normal.

b. pattern sclerodermic precoce



c. pattern sclerodermic activ

d. pattern sclerodermic tardiv

Figura 4.1 Capilaroscopii efectuate cu Stereomicroscopul Olympus SZX7 în studiul pilot; mărire 40x

4.3 Rezultate

Au fost înregistrate 512 de imagini, dintre care 384 au aparținut pacienților cu ScS. Toți controlii au avut imagini normale.

Evaluarea anomaliilor într-o manieră calitativă (aspect normal / anormal sau patternuri Cutolo) a arătat un acord interevaluator moderat (coeficientul $k < 0,7$). Pentru evaluarea NFC semicantitativă, fiabilitatea interevaluator a variat de la bună la excelentă pentru valorile medii ale scorurilor anormale ale tuturor degetelor examinate (coeficienții ICC 0,745 până la 0,897) și a fost excelentă pentru scorul de activitate vasculară (coeficient ICC de 0,923) și combinațiile de anomalii coeficientul de 0,918) (Tabelul 4.1).

Tabel 4.1 Evaluarea semicantitativă a fiecărei anomalii capilaroscopice (pe o scală 0-3) – media pe toate cele 8 degete examinate: fiabilitatea interevaluator prin ICC

Parametru	Coefficient de corelație intraclasă (ICC)	Interval de încredere 95%
Microhemoragii	0,897	0,74 – 0,95
Capilare gigantice	0,885	0,71 – 0,95
Capilare ramificate	0,804	0,49 – 0,92
Dezorganizare	0,745	0,37 – 0,89
Densitate	0,866	0,65 – 0,94
Scor activitate vasculară	0,923	0,81 – 0,97
Scor leziune vasculară	0,918	0,78 – 0,96

Atunci când scorurile au fost evaluate pentru fiecare deget, fiabilitatea interevaluator a variat de la bună până la excelentă pentru scorurile medii ale anomaliilor și, de asemenea, pentru combinațiile de activitate vasculară și leziune vasculară (coeficienții ICC 0,781-0,867 pentru scorurile medii ale anomaliilor și 0,713 până la 0,856 pentru combinații), în timp ce pentru evaluările calitative fiabilitatea interrater a fost mult mai slabă (coeficienții $k < 0,7$).

Fiabilitatea intraevaluator a fost bună până la excelentă pentru valorile medii ale scorurilor anormalităților și a combinațiilor de activitate și de daună la toate degetele și la fiecare deget pentru ambii evaluatori (Tabelul 4.2); pentru evaluarea calitativă, numai unul dintre evaluatori a avut un bun acord test-retest (rezultatele nu au fost prezentate). Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește scorurile NFC între pacienții cu istoric DU sau tratamentul cu Bosentan (rezultatele nu au fost prezentate).

Tabelul 4.2 Evaluarea semicantitativă a fiecărei anomalii capilaroscopice (pe o scală 0-3): fiabilitatea intraevaluator prin Cronbach's alfa; după (19)

	Cronbach's alpha Evaluator 1	Cronbach's alpha Evaluator 2
Microhemoragii	1,00	0,992
Capilare gigantice	0,981	0,628
Capilare ramificate	0,976	0,986
Dezorganizare	0,966	0,990
Densitate	0,996	0,933
Scor activitate vasculară	0,990	0,837
Scor leziune vasculară	0,980	0,992

4.4 Discuții și concluzii

Evaluarea NFC semicantitativă are o fiabilitate excelentă inter- și intrarater, și este superioară față de evaluarea calitativă NFC. Dintre toate datele semicantitative, indicii compoziți pentru activitatea bolii microvasculare și leziunea microvasculară au avut cele mai bune rezultate de fiabilitate, atât cu ICC, cât și cu Cronbach's alpha > 0,9. Aceste rezultate reprezintă un pas important spre dezvoltarea NFC semicantitativă ca măsură de evaluare a bolii microvasculare asociate cu ScS.

Înregistrarea unei singure imagini per deget a făcut analizele calitative și semicantitative mai ușoare și mai rapide, menținând în același timp o fiabilitate satisfăcătoare.

Limitările a studiului au fost experiența diferită în NFC a cititorilor (unul dintre ei fiind student medical) și imposibilitatea utilizării aceleiași metode statistice la evaluarea fiabilității evaluării calitative și semicantitative.

5. Numărul mediu de capilare se asociază cu activitatea bolii la reevaluarea de 6 luni și cu supraviețuirea la pacienții cu sclerodermie sistemică

5.1 Introducere

Scăderea densității capilare este asociată cu prezența ischemiei digitale severe la 6-12 luni de urmărire (20). Scopul acestui a fost de a cerceta asocierile numărului mediu de capilare pe NFC, evaluate în trei moduri diferite, cu caracteristici ale bolii, cum ar fi afectarea vasculară periferică (ulcere digitale (DU)) sau istoricul de DU), activitatea bolii (măsurată prin scorul de activitate a bolii European Scleroderma Study Group (EScSG) (21)) și supraviețuirea în cohorta de pacienți cu ScS a centrului EUSTAR 100.

5.2 Pacienți și metode

Șaizeci și opt de pacienți cu ScS au fost înrolați prospectiv din mai până în decembrie 2016, dintre care 54 au fost reevaluați la 6 luni. Starea de supraviețuire a fost investigată la toți pacienții la pînă la 12 luni după încheierea studiului. Au fost examinate 8 degete (II pînă la V ale ambelor mâini) prin NFC la mărirea 200x și au fost salvate 4 imagini pentru fiecare deget. Imaginile NFC au fost evaluate independent de 2 evaluatori, fiecare scorând numărul mediu de

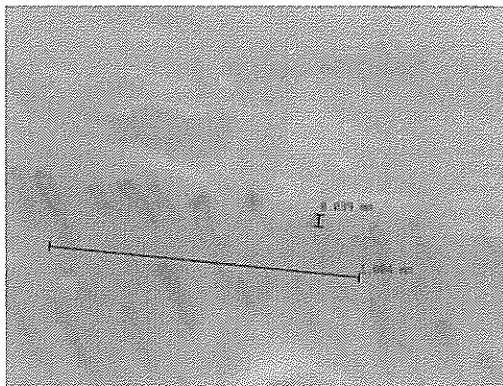
capilare: la toate degetele (N), la degetul al treilea al mâinii dominante (dN3) și la degetul al patrulea deget al mâinii ne-dominante (ndN4) pentru fiecare pacient. dN3 și ndN4 au fost alese pe baza datelor din literatura de specialitate. A fost realizată și evaluarea NFC calitativă, clasificând pacienții în patternurile Cutolo ('precoce', 'activ', 'tardiv', 'NFC normal' sau 'neclasificabil în vreun pattern). Activitatea bolii a fost evaluată prin scorul EScSG 2003 (21).

Analiza statistică

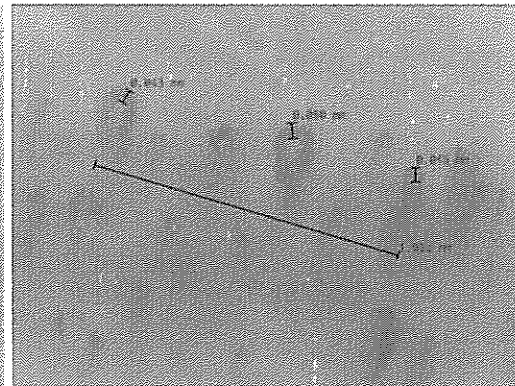
Diferențele dintre scorurile medii ale capilarele, respectiv dintre patternurile Cutolo, între pacienții cu și fără DU au fost evaluate prin testul Mann-Whitney U, respectiv Pearson chi square. Regresia liniară a fost utilizată pentru a testa asocierile dintre numărul mediu de capilare și patternurile Cutolo la prima vizită și activitatea bolii la 6 luni de urmărire, în timp ce regresia logistică a fost utilizată pentru identificarea factorilor de risc capilaroscopici pentru mortalitate la evaluarea de pînă la 12 luni.

5.3 Rezultate

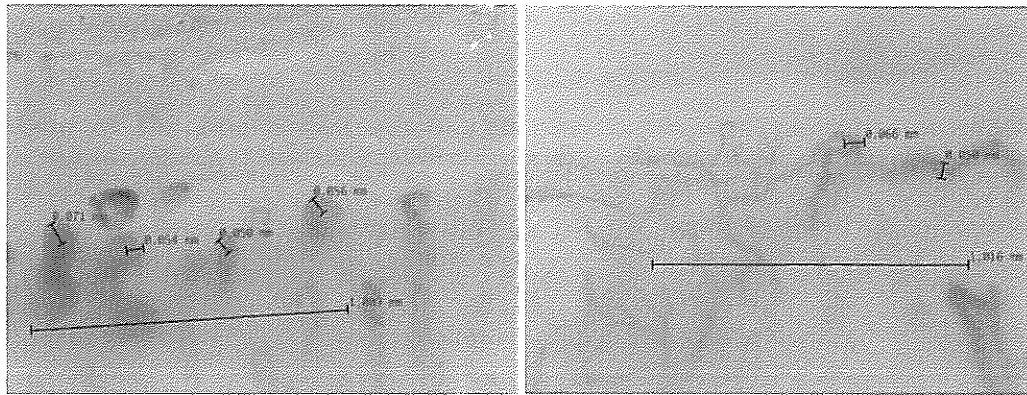
Au fost incluși 7 bărbați / 61 de femei, cu o vârstă medie (SD) de 52,9 (11,0) ani și durata bolii de la primul simptom non-Raynaud de 9,2 (7,1) ani; 69,1% au avut un istoric de DU. În total, 2176 imagini de capilaroscopie au fost evaluate la prima vizită și 1728 la vizita de urmărire de la 6 luni.



a. aspect capilaroscopic normal



b. pattern sclerodermic precoce



c. pattern sclerodermic activ

d. pattern sclerodermic tardiv

Figura 5.1 Capilaroscopii efectuate în studiul de videocapilaroscopie; mărire 200x

Numărul mediu de capilare per milimetru pentru toate degetele (N) a fost cuprins între 3,4 și 9,1, cu o medie (SD) de 5,6 (1,7) pentru evaluatorul 1, respectiv 3,3 și 8,9, 5,2 (1,4) pentru evaluatorul 2; scorurile medii pentru dN3 și ndN4 au avut valori similare și au fost similare între cei doi evaluatori.

Analiza datelor transversale

La prima vizită, pacienții cu antecedente de DU au avut scoruri medii capilare semnificativ mai mici la analiza pentru evaluatorul 1, vs. pacienții care nu au prezentat niciodată DU. Deși a existat o tendință spre semnificație a numărului mediu de capilare pentru toate degetele (N), $p = 0,09$, această diferență nu a atins semnificația statistică la analiza pentru evaluatorul 2.

Tabelul 5.1 Diferențele dintre numărul mediu sau capilarele la pacienții cu și fără istoric de DU

	Istoric de DUs interval; medie (SD)	Fără istoric de DUs interval; medie (SD)	p*
N evaluator 1	3.4-8.6; 5.04 (1.4)	3.4-9.1; 6.4 (1.8)	0.016
dN ₃ evaluator 1	2.5-9.8; 4.9 (1.8)	2.3-10.3; 6.2 (2.3)	0.033
ndN ₄ evaluator 1	2.0-9.0; 4.8 (1.5)	2.5-11.5; 6.0 (2.1)	0.017
N evaluator 2	3.5-7.9; 5.0 (1.1)	3.3-8.9; 5.7 (1.7)	0.09
dN ₃ evaluator 2	2.8-9.3; 5.0 (1.5)	2.8-8.3; 5.6 (1.9)	0.23
ndN ₄ evaluator 2	2.5-9.0; 5.2 (1.3)	3.5-9.3; 5.6 (1.6)	0.45

*Mann-Whitney U test; N = numărul mediu de capilare din toate degetele, dN3 = numărul mediu de capilare din al treilea deget al mâinii dominante, ndN4 = numărul mediu de capilare din al patrulea deget al mâinii ne-dominante

Nicio diferență nu a fost găsită pentru vreunul dintre cei 2 evaluatori în ce privește patternurile Cutolo la pacienții cu și fără istoric de DU, deși a existat o tendință pentru semnificația statistică, $p = 0,07$, pentru evaluatorul 1 (test chi pătrat, datele nu sunt prezentate). Nu a fost găsită nicio asociere cu alte caracteristici ale bolii la prima vizită.

Analiza datelor longitudinale

În analiza de regresie liniară ajustată pentru vârstă, sex și istoric de DUs, N și dN3 pentru evaluatorul 2 au fost asociate invers cu scorul EScSG la 6 luni de urmărire (tabelul 5.2). În plus, a existat o tendință de semnificație pentru dN3 pentru evaluatorul 1 și ndN4 pentru evaluatorul 2. Patternurile Cutolo nu au fost semnificativ asociate cu activitatea bolii la reevaluarea de 6 luni pentru niciun evaluator. Nu am găsit nici o asociere sau niciun număr mediu de referință sau capilare cu caracteristici separate ale bolii la monitorizare. Nu s-a găsit diferențe între numărul mediu de capilare la prima vizită și DU incidente după 6 luni de monitorizare.

Tabelul 5.2 Asocieri între numărul mediu de capilare la nivelul inițial și scorul activității bolii EScSG la 6 luni de follow-up

Predictori	B (95% CI)	p
N evaluator 1	-0.03 (-0.40, 0.34)	0.866
dN3 evaluator 1	-0.23 (-0.47, 1)	0.056
ndN4 evaluator 1	-0.11 (-0.34, 0.12)	0.346
N evaluator 2	-0.45 (-0.834, -0.07)	0.022
dN3 evaluator 2	-0.33 (-.62, -0.03)	0.032
ndN4 evaluator 2	-0.27 (-0.57, 0.02)	0.070

Regresie liniară ajustată în funcție de vârstă, sex și istoric de DU; variabilă dependentă scorul activității bolii EScSG; N = numărul mediu de capilare la toate degetele, dN3 = numărul mediu de capilare la cel de-al treilea deget al mâinii dominante, ndN4 = numărul mediu de capilare la al patrulea deget al mâinii non-dominante, EScSG = European Scleroderma Study Study Group Scoruri (21);

În regresia logistică ajustată pentru vârstă și sex, un număr mai mic de capilare la degetul 4 al mâinii nedominante (ndN4) a fost asociat cu supraviețuire mai scăzută, cu un raport OR (95% interval de încredere) de 0,40 (0,16, 0,97) pentru evaluatorul 1 și 0,31 (0,10, 0,92) pentru evaluatorul 2. Patternurile Cutolo nu au fost asociate cu supraviețuirea în analiza datelor oricărui evaluator. Cauzele de deces includ afectarea pulmonară interstițială (2 cazuri), aritmii cardiace (3 cazuri), infarct mezenteric, ocluzie intestinală și neoplazie esofagiană (câte un caz).

10.4 Discuții și concluzii

Un număr mediu scăzut de capilare per milimetru la prima vizită este asociat cu un istoric de DUs și cu o activitate mai înaltă a bolii și scăderea supraviețuirii la vizitele de urmărire. Există diferențe semnificative ale tuturor scorurilor capilare medii între pacienții cu și fără istoric de DU la prima vizită, sugerând faptul că acestea ar putea fi utilizate alternativ în funcție de context (adică scorul mediu total per pacient într-un context de cercetare și scorul mediu pe deget în practica clinică). Nu am găsit asocieri cu dezvoltarea de DU la 6 luni de urmărire. Mai mult, nu am găsit nicio altă asociere prin regresie liniară sau logistică cu caracteristici ale bolii la momentul inițial analizate individual. Cu toate acestea, când caracteristicile bolii au fost incluse într-un indice compozit, cum este EScSG, am găsit că numărul mediu de capilare s-a asociat cu activitatea bolii la reevaluarea de 6 luni.

În cele din urmă, am constatat că un număr mediu de capilare scăzut la degetul inelar al mâinii nedominante a fost asociat invers cu riscul de deces într-o analiză de regresie logistică, ajustată pentru vârstă și sex. Rezultatele noastre pot sugera, de fapt, că vasculopatia este un marker-surogat pentru acești pacienți cu o boală mai severă.

În **concluzie**, într-o cohortă dintr-un singur centru, numărul mediu de capilare, în special numărul mediu total per pacient, are o performanță bună în discriminarea dintre pacienții cu și fără istoric de DU, și în detectarea activității crescute a bolii și scăderea supraviețuirii la vizitele de urmărire.

6. O variantă românească a scalei funcționale Cochin de dizabilizate a mâinii (CHFS) și CHFS prescurtată (CHFS-6) la pacienții cu sclerodermie sistemică – validitate, reproductibilitate, capacitate discriminativă și sensibilitate la schimbare

6.1 Introducere

Implicarea mâinilor este observată foarte frecvent la pacienții cu ScS și are o cauzalitate complexă, în care foarte importantă este afectarea microvasculară (22). Scala funcțională Cochin de dizabilitate a mâinilor (CHFS), sau Duruoz Hand Index, este un chestionar auto-administrat conținând 18 întrebări, structurate în 5 categorii distincte, concepute pentru a evalua funcția mâinii în activități de bucătărie, îmbrăcat, igienă personală, birou și alte activități

generice (3,23). Fiecare întrebare este marcată de la 0 (fără dificultate) la 5 (imposibil de completat), însumând un scor total de minim 0 până la maxim 90. CHFS a fost conceput să fie completat rapid (aproximativ 3 minute). Recent, a fost dezvoltată și validată o formă scurtă de CHFS care cuprinde 6 itemi (CHFS-6) într-o cohortă de pacienți cu ScS (24), dar nu are validare externă. CHFS-6 este format din 6 întrebări marcate, de asemenea, de la 0 (fără dificultate) la 5 (imposibil de completat), structurate în 3 categorii distincte: bucătărie, îmbrăcat și altele, cu un scor maxim de 30, interval 0-30. Niciunul dintre cele două chestionare nu a fost validat anterior la pacienții români.

Obiectivul studiului a fost traducerea și validarea CHFS și a noului CHFS-6 într-o cohortă de pacienți români cu ScS.

6.2 Pacienți și metode

Au fost incluși 70 pacienți consecutivi cu ScS în perioada 10 octombrie 2014-16 iunie 2016. Traducerea în limba română a CHFS a fost realizată de o echipă formată din 2 reumatologi și un student la Medicină. CHFS a fost administrat preliminar la 5 pacienți din Clinică.

Pacienții au completat chestionarele CHFS și SHAQ, precum și testul de Mobilitate a mâinilor în Sclerodermie (HAMIS), în timpul unei vizite de rutină în centrul nostru EUSTAR. Raza de mișcare a degetelor a fost, de asemenea, măsurată folosind 3 tipuri de evaluare: extensia degetului (FE), distanța deget - palmă (FTP) și diferența lor aritmetică (Δ FTP).

Analiza statistică

Consistența internă (măsură a fiabilității), a fost evaluată pentru toți 70 de pacienți pentru CHFS total, respectiv CHFS-6, iar pentru categoriile lor s-a folosit Cronbach's alfa, în timp ce reproductibilitatea test-retest a fost testată utilizând coeficienții de corelație intra-clasă (ICC) la 38 pacienți (**Pasul 1**). CHFS a fost corelat cu SHAQ, HAMIS și cele 3 măsurători ale mișcărilor degetului (coeficienții de corelație ai lui Spearman) (validitatea constructului). A fost comparată distribuția CHFS și CHFS-6 între diferite subseturi de pacienți folosind testul Mann-Whitney U (capacitatea discriminativă). În plus, CHFS-6 a fost corelat cu CHFS (**Pasul 2**). Treizeci și cinci de pacienți au avut a doua evaluare la o medie (deviație standard, SD) de 8,1 (3,0) luni. Printre aceștia, au existat 8 pacienți care au avut ScS cu afectare cutanată difuză precoce și progresivă, și a putut fi evaluată sensibilitatea la schimbare a CHFS și a CHFS-6 (prin mărimea efectului (effect size, ES) (Cohen's d) și media standardizată a răspunsului (standardized response mean, SRM)) (**Pasul 3**).

6.3 Rezultate

Au fost 63/70 de pacienți de sex feminin, cu o vârstă mediană \pm IQR de 53.0 ± 21.0 ani.

CHFS a avut un scor median \pm IQR de 17.5 ± 34.0 , interval (0-71) (interval posibil 0-90) la prima evaluare și 25.0 ± 37.0 , interval 0-73 la următoarea vizită, în timp ce CHFS-6 a avut un scor median \pm IQR de 5.0 ± 11.3 , interval 0-25 (interval posibil 0-30) la prima vizită, și 8.0 ± 13.0 , interval 0-24 la vizita de urmărire.

Pasul 1: Reproducibilitatea test-retest a CHFS și a CHFS-6 a fost; consistența internă a fost, de asemenea, foarte bună (Tabelul 6.1).

Tabel 6.1 Reproducibilitatea test-retest și validitatea internă a CHFS și CHFS-6 (Pasul 1, 38 pacienți, respectiv 70 pacienți)

Categorii CHFS	CHFS ICC, N=38	CHFS-6 ICC, N=38	CHFS Cronbach's alpha, N=70	CHFS-6 Cronbach's alpha, N=70
Bucătărie	0.980	0.983	0.851	0.810
Îmbrăcat	0.870	0.937	0.803	0.517
Igiena personală	0.940	-	0.812	-
Birou	0.930	-	0.807	-
Altele	0.960	0.920	0.746	0.641
Total	0.980	0.984	0.960	0.897

CHFS= scala Cochin de dizabilitate a mâinii; ICC= coeficientul de corelație intraclasă

Pasul 2: Validitatea constructului CHFS și CHFS-6 a fost dovedită prin corelații moderate până la puternice cu HAMIS, SHAQ și cu cele 3 măsurători ale mișcării degetelor (FE, FTP, Δ FTP) (Spearman's rho 0.48-0.82, $p < 0.001$ pentru CHFS, respectiv 0,51-0,76, $p < 0.001$ pentru CHFS-6). Corelarea CHFS-6 cu CHFS a fost foarte bună (r . Spearman 0.96, $p < 0.001$).

Au existat diferențe semnificative statistic între pacienții cu și fără: istoric de UD, istoric de artrită, contractură de flexie a degetelor și afectare cutanată difuză (prin testul Mann-Whitney U), care dovedesc capacitatea discriminativă a CHFS și a CHFS-6 (Tabelul 6.2).

Tabel 6.2 Validitatea constructului și capacitatea discriminativă a CHFS și CHFS-6 (Pasul 2, 70 pacienți)

Variabile	CHFS		CHFS-6	
	(Spearman's rho)	p	(Spearman's rho)	p
SHAQ	0.817	<0.001	0.762	<0.001
HAMIS	0.747	<0.001	0.748	<0.001
FE mediu	-0.560	<0.001	-0.599	<0.001
FTP mediu	0.482	<0.001	0.508	<0.001
Δ FTP	-0.609	<0.001	-0.637	<0.001
CHFS	-	-	0.960	<0.001
Istoric de UD*		0.047	-	0.041
Istoric de artrită*		<0.001	-	<0.001
Contracturi articulare*		<0.001	-	<0.001
dcScS*	-	0.046	-	0.036

*Mann-Whitney U test; SHAQ= chestionarul de evaluare a stării de sănătate în sclerodermie; HAMIS = testul de mobilitate a mâinilor în sclerodermie; FE = extensia degetului; FTP = distanța deget-palmă; Δ FTP=FE-FTP; UD=ulcere digitale; dcScS=afectare cutanată difuză

Pasul 3: Sensibilitatea la schimbare a fost moderată până la bună, cu un SRM de 0.8 și ES de 0.4 pentru CHFS și SRM de 1.1 și ES 0.6 pentru CHFS-6, dovedind o bună performanță a CHFS și CHFS-6 pentru detectarea cu exactitate a modificărilor la pacienții cu dizabilitate a mâinii.

6.4 Discuții și Concluzii

CHFS este un instrument valid și util pentru evaluarea dizabilității complexe a mâinilor din ScS (11). Studiul nostru este primul care validează CHFS în limba română.

Versiunea românească a CHFS a avut o consistență internă și o fiabilitate test-retest excelente. Coroborând validitatea constructului a CHFS, am găsit corelații bune cu SHAQ, precum și cu HAMIS și corelații moderate cu măsurătorile antropometrice. În plus, CHFS a avut o bună capacitate de a diferenția între grupurile de pacienți cu și fără: istoric de UD, artrită și contracturi în flexie a mâinii / degetelor, precum și între pacienții cu afectare cutanată difuză și limitată, toate aceste rezultate susținând capacitatea sa discriminativă.

CHFS a fost o măsură sensibilă pentru a detecta modificări auto-raportate ale stării clinice, care în final poate influența decizia terapeutică.

Noua formă scurtă cu 6 itemi (CHFS-6), de asemenea a avut performanțe bune în cohorta noastră. CHFS ar putea fi scurtat la acest chestionar cu 6 itemi, cu doar o pierdere minimă de informații, menținând o validitate internă bună și, de asemenea, validitatea constructului bună

cu corelații bune cu SHAQ și HAMIS. CHFS-6 a avut corelații moderate cu măsurătorile antropometrice și o bună capacitate de a diferenția între grupurile de pacienți cu și fără istoric de UD, artrită și, respectiv, contracturi articulare, precum și între afectarea cutanată difuză și limitată. CHFS-6 a avut sensibilitatea la schimbare bună, similar cu CHFS. Versiunea mai scurtă CHFS-6 reușește deci să păstreze elementele care acoperă un o gamă largă de trăsături.

Limitările studiului sunt numărul relativ redus de pacienți cu dcScS precoce incluși în analiza sensibilității la schimbare și neluarea în considerare a tratamentului în analiza statistică din cauza variabilității medicamentelor și dozelor, precum și disponibilitatea recentă a bosentanului pentru prevenția UD în țara noastră pe durata studiului.

În **concluzie**, CHFS și forma scurtă CHFS-6 sunt fiabile, valide, sensibile la schimbare și instrumente ușor de utilizat pentru evaluarea afectării mâinilor la pacienții cu ScS. Putem observa un beneficiu substanțial pentru utilizarea CHFS în studiile clinice și CHFS-6 în practica clinică, pentru a evalua severitatea afectării mâinilor în ScS.

7. Factori asociați cu activitatea profesională la pacienții cu sclerodermie sistemică

7.1 Introducere

Capacitatea de muncă reprezintă o parte importantă în viața adulților. Manifestările clinice ale ScS, precum UD, mobilitatea redusă a mâinilor sau fatigabilitatea au un impact major în viața pacienților cu ScS, care destul de des sunt nevoiți să își schimbe locul de muncă sau să se pensioneze anticipat. Obiectivul acestui studiu este de a evalua statutul de angajare (ES), inclusiv pensionarea precoce (ER), precum și asocierile ES cu caracteristici demografice și de boală și cu chestionare legate de starea de sănătate a pacienților.

7.2 Pacienți și metode:

Au fost incluși în studiu pacienți consecutivi cu ScS examinați în centrul EUSTAR 100 în perioada 11.2011-11.2016, care erau sub vârsta de pensionare în țara noastră. Pacienților li s-a cerut să raporteze ultima lor ocupație și cerințele locului de muncă. De asemenea, au fost adunate informații despre habitat, nivelul de învățământ - inferior (învățământ primar, gimnazial și școală comercială) și superior (liceu sau universitate), date legate de boală conform recomandărilor EUSTAR și 2 chestionare legate de starea de sănătate (SHAQ și CHFS).

Analiza statistică

Asocierile dintre ES și potențiali predictorii, cum ar fi educația, starea socio-economică, trăsăturile bolii și chestionarele legate de sănătate) au fost testate folosind regresia logistică ajustată pentru vârstă și sex.

7.3 Rezultate

Au fost incluși 66 de pacienți, dintre care 8 au fost bărbați (12.1%), cu o vârstă medie +/- SD de 49.1 +/- 9.3 ani.

Folosind regresia logistică ajustată pentru vârstă și sex, educația superioară s-a dovedit a fi important asociată cu rămânerea în activitate profesională (proporție (95% interval de încredere) (OR (95% CI)) 9.0 (1.5, 52.4), în timp ce condițiile de muncă (muncă manuală, stres) nu au avut nicio influență asupra statutului de angajare. Lipsa UD (prezent sau istoric) a fost de asemenea puternic asociată cu activitatea profesională (OR (95% CI)) 7.4 (1.8, 30.2). În plus, a existat o tendință spre semnificație pentru dcScS și contracturile articulare (OR (95% CI), 3.9 (0.9, 17.4), p 0.079, respectiv 0.3 (0.6, 1.1), p 0,073). Nu s-au găsit asocieri semnificative ale caracteristicilor bolii, cum ar fi mRSS și testele funcționale pulmonare sau chestionare legate de sănătate (SHAQ, DHI) cu statutul de angajare (Tabelul 7.1).

Tabel 7.1 Asocieri ale caracteristicilor bolii cu statutul de angajare (regresie logistică ajustată pentru vârstă și sex)

	OR (95% CI)	p
Educație superioară	9.5 (1.6, 54.8)	0.01
Muncă manuală	0.6 (0.98, 3.4)	0.23
Efort neuropsihologic	1.1 (0.3, 3.5)	0.85
dcScS	3.9 (0.9, 17.4)	0.08
Contracturi articulare	0.3 (0.6, 1.1)	0.07
FVC	1.0 (0.9, 1.1)	0.12
Lipsa UD (vreodată)	7.4 (1.8, 30.2)	0.01
SHAQ	0.9 (0.9, 1.0)	0.52
DHI	0.9 (0.9, 1.0)	0.45

dcScS = sclerodermie sistemică cu afectare cutanată difuză; FVC = capacitatea vitală forțată; UD = ulcere digitale; SHAQ = chestionar pentru evaluarea stării de sănătate în sclerodermie; DHI = indexul funcțional Duruoz; OR= proporție (odds ratio); CI= interval de încredere

12.4 Discuții și concluzii

Am constatat o dizabilitate de muncă importantă și pensionare timpurie din cauza ScS și am arătat că educația și afectarea vasculară periferică (UD) pot influența dacă pacientul rămâne activ profesional sau se pensionează timpuriu. În studiul nostru, pacienții care au un nivel superior de învățământ (liceu sau universitate), sau nu au avut niciodată UD au tendința de a rămâne angajați mai mult timp și au un handicap de muncă mai mic.

A existat o tendință pentru semnificația statistică ($p=0,079$) a asocierii dintre afectarea cutanată difuză și pensionarea anticipată, dar considerăm că din cauza numărului relativ redus de pacienți, nu s-a atins pragul semnificației statistice. Asocierea contracturilor articulare cu pensionarea anticipată a arătat, de asemenea, o tendință spre semnificație statistică ($p = 0,073$).

Limitarea studiului este lipsa de date publice disponibile pentru pensionarea precoce în populația generală.

În **concluzie**, ScS este asociat cu handicap de muncă substanțial și pensionare precoce. Completarea învățământului superior, definit ca liceu sau universitate, și lipsa UD în istoric au fost important asociate cu rămânerea în câmpul muncii.

8.1 Concluzii generale

Review al literaturii.

- NFC semicantitative și în special cantitative sunt instrumente promițătoare pentru evaluarea prognosticului bolii și adaptarea tratamentului în ScS.
- Pentru a fi acceptate ca instrumente pentru activitatea sau severitatea bolii în studiile clinice sau pentru a deveni ajutoare pentru luarea deciziilor clinice, necesită evaluare suplimentară în studii longitudinale și clinice randomizate.
- Cea mai fezabilă metodă cantitativă NFC este evaluarea numărului mediu de capilare per milimetru liniar, iar domeniul cel mai studiat de aplicabilitate este predicția noilor UD.

Studiul 1 pilot

- NFC semicantitativă are o fiabilitate foarte bună intra- și interevaluator

- Indicii compoziți pentru activitatea bolii microvasculare și leziunea microvasculară au cele mai fiabile rezultate

Studiul 2 de videocapilaroscopie

- Numărul mediu scăzut de capilare per milimetru la prima vizită este asociat cu un istoric de UD
- Numărul mediu scăzut de capilare per milimetru la prima vizită este asociat cu o activitate mai înaltă a bolii (EScSG) la reevaluarea de 6 luni
- Numărul mediu scăzut de capilare de la degetul inelar al mâinii nedominante se asociază cu scăderea supraviețuirii la vizitele de urmărire
- Deși nu am putut ajunge la un consens asupra celei mai bune modalități de a evalua numărul mediu de capilare, am găsit multiple asocieri cu activitatea și severitatea ScS pentru fiecare tip de evaluare, care confirmă importanța numărării capilarelor

Studiul 3 validarea CHFS

- CHFS diferențiază între grupurile de pacienți cu și fără: istoric de UD, artrită și contracturi în flexie a mâinii / degetelor, afectare cutanată difuză și limitată
- CHFS are o bună sensibilitate la schimbare
- Noua formă scurtă cu 6 itemi (CHFS-6) are performanțe bune, cu doar o pierdere minimă de informații

Studiul 4 capacitatea muncii

- Există o dizabilitate de muncă importantă și pensionare timpurie din cauza ScS
- Pacienții care nu au avut niciodată UD rămân angajați mai mult timp
- Un nivel superior de învățământ (liceu sau universitate), a fost asociat cu un nivel mai mare de angajare și continuarea activității profesionale

8.2 Contribuții personale

Cele patru studii împreună cu review-ul de literatură, realizează o imagine complexă a afectării vasculare periferice din ScS, de la implicațiile directe (asocierile modificărilor capilaroscopice cu apariția ulcerărilor digitale sau cu activitatea bolii; fiabilitatea evaluării capilaroscopice) la cele indirecte, dar la fel de importante (influența afectării vasculare periferice asupra capacității funcționale a pacienților cu sclerodermie sistemică).

Review-ul de literatură privește aplicațiile capilaroscopiei semi-cantitative și cantitative în ScS și a fost publicat în *Microvascular Research*, jurnal cu factor de impact 2.604. Studiul pilot de capilaroscopie a investigat fiabilitatea evaluării calitative și semicantitative a evaluării NFC și a fost publicat în *Revista Română de Reumatologie*, acreditată CNCSIB B+, în timp ce studiul de validare a chestionarului CHFS a fost publicat în *Journal of Clinical Rheumatology*, jurnal cu factor de impact 1.897. Celelalte două studii (de videocapilaroscopie și capacitatea muncii sunt în curs de publicare).

Toate cele patru studii clinice au fost realizate pe aceeași cohortă de pacienți cu sclerodermie sistemică a centrului EUSTAR (EUropean Scleroderma Trials and Research) 100 din cadrul Spitalului Clinic “Dr. Ion Cantacuzino”, o cohortă inițiată în anul 2006, odată cu afilierea centrului la grupul EUSTAR și care a crescut la peste 100 de pacienți în prezent, cu vizite periodice în centru, reprezentând o contribuție importantă a cercetării românești la progresele realizate în studiul ScS. Am contribuit la această creștere a centrului EUSTAR 100, fiind responsabilă, sub coordonarea doamnei doctor Carina Mihai, conducătoarea centrului, de recrutarea și evaluarea acestor pacienți din 2010 până în prezent.

În plus, această perioadă de studii doctorale a reprezentat oportunitatea de a avea colaborări în proiecte internaționale (coautor al următoarei ediții din 2020 a cursului online EULAR (European League Against Rheumatism) de sclerodermie sistemică, membru al grupului de tineri cercetători Young Investigators Group din cadrul EUSTAR), de a fi coautor al unor articole publicate în reviste de prestigiu (*Vasodilators and low dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic sclerosis: Results of the DeSScipher inception cohort study*, publicat recent în *Annals of the Rheumatic Diseases*, sau *The use of patient-reported outcome instruments in clinical trials of systemic sclerosis*, acceptat pentru publicare în *Journal of Scleroderma and Related Diseases*), sau sunt în stadii avansate de elaborare (*Digital Ulcer Debridement in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review*, submis) și de a câștiga timp de 3 ani succesiv premii ale Societății Române de Reumatologie (SRR) pentru lucrări prezentate la Congresul SRR (2015-2017) și, respectiv, ale Societății Române de Medicină Internă (SRMI) pentru lucrări prezentate la Congresul Național de MI (2017-2019).

9. Bibliografie (selectivă)

1. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737–47.
2. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980 May;23(5):581–90.
3. Duruoz MT, Poiraudeau S, Fermanian J, Menkes CJ, Amor B, Dougados M, et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol.* 1996 Jul;23(7):1167–72.
4. Brower LM, Poole JL. Reliability and validity of the Duruoz Hand Index in persons with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 2004 Oct;51(5):805–9.
5. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subset in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug;65(8):1953–62.
6. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1(3):195–205.
7. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum.* 1981 Sep;24(9):1159–65.
8. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155–60.
9. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EF, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis.* 1996 Aug;55(8):507–12.
10. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Smith V. Capillaroscopy as an outcome measure for clinical trials on the peripheral vasculopathy in ssc-is it useful? *Int J Rheumatol.* 2010;2010:1–6.
11. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun;67(6):885–7.
12. Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E, Maglione W, Polosa R, Afeltra AM V, et al. Nailfold videocapillaroscopy micro-haemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Oct;16(5):462.
13. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, Almeida I, Almeida R, Aguas A, et al. Endothelial Dysfunction and Nailfold Videocapillaroscopy Pattern as Predictors of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: a Cohort Study and Review of the Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Oct;49(2):240–52.
14. Mihai C, Smith V, Dobrota R, Gheorghiu AM, Cutolo M, Distler O. The emerging application of semi-quantitative and quantitative capillaroscopy in systemic sclerosis. *Microvasc Res.* 2018 Jul;118:113–20.

15. Manfredi A, Sebastiani M, Carraro V, Iudici M, Bocci M, Vukatana G, et al. Prediction risk chart for scleroderma digital ulcers: a composite predictive model based on capillaroscopic, demographic and clinico-serological parameters. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;59(2):133–43.
16. Walker UA, Jaeger VK, Bruppacher KM, Dobrota R, Arlettaz L, Banyai M, et al. Prospective evaluation of the capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis patients in clinical practice: a longitudinal, multicentre study. *Arthritis Res Ther.* 2018 Oct;20(1):239.
17. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016 Oct;68(10):2527–39.
18. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Jun;19(3):437–52.
19. Gheorghiu AM, Oneață R, Dobrotă R, Soare A, Macovei L, Milicescu M, Sasu M, Gorga M, Sfrenț-Cornățeanu R, Bojincă M, Stoica V MC. Excellent Reliability of Semi-quantitative Nailfold Capillaroscopy in Patients with Systemic Sclerosis – a Pilot Study. *Rom J Rheumatol.* 2016;XXV(4):194–8.
20. Smith V, De Keyser F, Pizzorni C, Van Praet JT, Decuman S, Sulli A, et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):180–3.
21. Valentini G, D'Angelo S, Della Rossa A, Bencivelli W, Bombardieri S. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. Vol. 62, *Annals of the rheumatic diseases.* England; 2003. p. 904–5.
22. Mouthon L. [Hand involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med.* 2013 Dec;42(12):1616–26.
23. Poiraudou S, Chevalier X, Conrozier T, Flippo RM, Liote F, Noel E, et al. Reliability, validity, and sensitivity to change of the Cochin hand functional disability scale in hand osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2001 Aug;9(6):570–7.
24. Levis AW, Harel D, Kwakkenbos L, Carrier M-E, Mouthon L, Poiraudou S, et al. Using Optimal Test Assembly Methods for Shortening Patient-Reported Outcome Measures: Development and Validation of the Cochin Hand Function Scale-6: A Scleroderma Patient-Centered Intervention Network Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Nov;68(11):1704–13.

10. Lucrări (selective) publicate pe perioada studiilor doctorale

A. Capitole Cărți

1. Briceag AF, **Gheorghiu AM**, Mihai C. Terapia biologică în sclerodermia sistemică. În: Practica Medicală pentru studenții la medicină – cazuri clinice. Editura All, 2018. Coordonatori Diaconu CC, Găman MA. p. 110-118

B. Articole publicate in extenso

1. Mihai C, Distler O, **Gheorghiu AM**, Constantin PI, Dobrota R, Jordan S, Smith V, Hachulla E, Henes J, Siegert E, Vettori S, Müller-Ladner U, Matucci Cerinic M, Allanore Y and EUSTAR collaborators. Incidence and risk factors for gangrene in patients with systemic sclerosis from the EUSTAR cohort. Accepted for publication in Rheumatology on October 16, 2019
2. Pauling JD, Caetano J, Campochiaro C, De Luca G, **Gheorghiu AM**, Lazzaroni MG, Khanna D, on behalf of the EUSTAR Young Investigator Group. The utilization of patient-reported outcome instruments in systemic sclerosis clinical trials. Accepted for publication in the Journal of Scleroderma and Related diseases on October 4, 2019
3. **Gheorghiu AM**, Gyorfı H, Capota R, Matei A, Oneață R, Bojincă M, Stoica V, Mihai C. Reliability, validity, and sensitivity to change of the Cochin Hand Functional Disability Scale (CHFS) and testing the New 6-Item CHFS in Systemic Sclerosis. J Clin Rheumatol 2019 Nov. [Epub ahead of print]
4. Vrâncianu CA , Sandu C, Georgescu L, Dinescu D, Ancuța I, Bojincă M, **Gheorghiu AM**. Sclerodermie sistemică sau manifestare paraneoplazică? Internal Medicine 2019 vol. XVI No. 3 – www.srmi.ro 10.2478/inmed-2019-0069.
5. Valentini G, Huscher D, Riccardi A, Fasano S, Irace R, Messiniti V, Matucci-Cerinic M, Guiducci S, Distler O, Maurer B, Avouac J, Tarner IH, Frerix M, Riemekasten G, Siegert E, Czirják L, Lóránd V, Denton CP, Nihtyanova S, Walker UA, Jaeger VK, Del Galdo F, Abignano G, Ananieva LP, **Gherghe AM**, Mihai C, Henes JC, Schmeiser T, Vacca A, Moiseev S, Foeldvari I, Gabrielli A, Krummel-Lorenz B, Rednic S, Allanore Y, Müeller-Ladner U. Vasodilators and low-dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic

- sclerosis: results of the DeSSciper inception cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1576-1582. Doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215486. Epub 2019 Aug
6. Mihai C, Smith V, Dobrota R, **Gheorghiu AM**, Cutolo M, Distler O. The emerging application of semi-quantitative and quantitative capillaroscopy in systemic sclerosis. *Microvasc Res*. 2018 Jul;118:113-120. Doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.004. Epub 2018 Mar 12. Review. PubMed PMID: 29544760.
 7. Soare A, Weber S, Maul L, Rauber S, **Gheorghiu AM**, Lubber M, Houssni I, Kleyer A, von Pickardt G, Gado M, Simon D, Rech J, Schett G, Distler JHW, Ramming A. Cutting Edge: Homeostasis of Innate Lymphoid Cells Is Imbalanced in Psoriatic Arthritis. *J Immunol*. 2018 Feb 15;200(4):1249-1254. Doi:10.4049/jimmunol.1700596. Epub 2018 Jan 12. PubMed PMID: 29330320.
 8. Soare A*, **Gheorghiu AM***, Aramă V, Bumbăcea D, Dobrotă R, Oneață R, Pintilie S, Milicescu M, Ancuța I, Martin A, Sasu M, Ciofu C, Macovei L, Stoica V, Bojincă M, Mihai C. Risk of active tuberculosis in patients with inflammatory arthritis receiving TNF inhibitors: a look beyond the baseline tuberculosis screening protocol. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2391-2397. Doi:10.1007/s10067-017-3916-y. Epub 2017 Nov 17. PubMed PMID: 29150737. *contribuție egală, cu drept de prim-autor
 9. **Gheorghiu AM**, Oneață R, Bojincă M, Dobrota R, Soare A, Macovei L, Milicescu M, Sasu M, Gorga M, Sfrent-Cornateanu R, Stoica V, Mihai C. Excellent Reliability of Semi-quantitative Nailfold Videocapillaroscopy Assessment in a Systemic Sclerosis Cohort – a Pilot Study. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2016; 25 (4): 194-8.
 10. **Gherghe AM**, Ramiro S, Landewé R, Mihai C, van der Heijde D. Association of the different types of radiographic damage with physical function in patients with rheumatoid arthritis : analysis of the RAPID trials. *RMD Open*. 2016 Mar 11 ;2(1) :e000219. Doi : 10.1136/rmdopen-2015-000219. eCollection 2016.
 11. **Gherghe AM**, Dougados M, Combe B, Landewé R, Mihai C, Berenbaum F, Mariette X, Wolterbeek R, van der Heijde D. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study – results from the ESPOIR and DESIR cohorts. *RMD Open* 2015;1:1 e000128 doi:10.1136/rmdopen-2015-000128

12. Gorga M, Mihai C, Soare A, Dobrota R, **Gherghe AM**, Stoica V. A Romanian version of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *Clin Exp Rheumatol*, 2015 Vol.33, N°4, Suppl.91 – 61-7
13. Gorga M, Soare A, **Gherghe AM**, Dobrota R, Mambet C, Mihai C. Pilot study on soluble (pro)renin receptor in systemic sclerosis. *Romanian Journal of Rheumatology* 2015, vol. XXIV(2): 108-13

C. Prezentări la congrese internaționale și naționale

1. Vrâncianu CA , Sandu C, Georgescu L, Dinescu D, Ancuța I, Bojincă M, **Gheorghiu AM**. Sclerodermie sistemică sau manifestare paraneoplazică? *Internal Medicine* 2019 vol. XVI No. 3 – www.srmi.ro 10.2478/inmed-2019-0069. *Second prize for clinical case and oral presentation at the Romanian Internal Medicine Congress, Caciulata, April 2019.*
2. **Gheorghiu AM**, Oneata R, Radu A, Briceag A, Draganescu C, Vrâncianu C, Magda S, Constantinescu T, Soare A, Dobrota R, Ancuta I, Ciofu C, Macovei L, Milicescu M, Sasu M, Enuica A, Linte O, Stan G, Comanescu B, Necsoiu T, Bojinca M, Stoica V, Mihai C. Mean number of capillaries is associated with disease activity at 6 months follow-up in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*, volume 77, supplement Suppl, year 2018, page A744. *Poster presentation at the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2018, Amsterdam, Olanda*
3. **Gheorghiu AM**, Sfrent-Cornateanu R, Marta D, Bojinca M, Magda S, Constantinescu T, Soare A, Dobrota R, Macovei L, Stoica V, Bara C, Mihai C. Nailfold capillaroscopy changes reflect endothelial activation and injury in patients with systemic sclerosis. *Poster Tour presentation at the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress, Madrid, Spain. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl2): 626*
4. Dobrota R, Becker M, Fligelstone K, Fransen J, Kennedy A, Allanore Y, Carreira P, Czirjak L, Denton C, Hesselstrand R, Sandqvist G, Kowal-Bielecka O, Matucci Cerinic M, Mihai C, **Gheorghiu A**, Müller-Ladner U, Vonk M, Heiberg T, Distler O. The EULAR systemic sclerosis impact of disease (ScleroID) score – a new patient-reported outcome measure for patients with systemic sclerosis – preliminary results from the ongoing validation study. *Poster presentation at the European League Against*

- Rheumatism (EULAR) Congress 2018, Amsterdam, Olanda; Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl2): 1286*
5. **Gheorghiu AM**, Vrancianu C, Draganescu C, Oneata R, Macovei L, Sasu M, Milicescu M, Olteanu O, Speriatiu M, Bojincă M, Stoica V, Mihai C. Risk factors for early retirement in systemic sclerosis. *Poster presentation at the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress, Madrid, Spain. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl2): 435*
 6. **Gheorghiu AM**, Garaiman A, Radu A, Soare A, Aramă V, Bumbăcea D, Dobrotă R, Oneata R, Pintilie S, Milicescu M, Ancuta I, Martin M, Sasu M, Ciofu C, Macovei L, Stoica V, Bojinca M, Mihai C. Risk of active tuberculosis in patients with inflammatory arthritis receiving TNF-inhibitors. *Poster presentation at the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress, Madrid, Spain. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl2): 1032*
 7. **Gheorghiu AM**, Drăgănescu C, Dobrota R, Vrancianu C, Oneata R, Radu A, Olteanu O, Speriatiu M, Mihai C. An instrument for quantification of disease impact in systemic sclerosis: preliminary data from an international project. *First Prize for an original paper and Oral presentation at the Romanian Internal Medicine Congress, Caciulata, March 2017*
 8. **Gheorghiu AM**, Gyorfı H, Capotă R, Matei A, Oneață R, Macovei L, Milicescu M, Sasu M, Bojincă M, Stoica V, Mihai C. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change of the New 6-Item Duruoz Hand Index in Systemic Sclerosis. *Poster presentation at the American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting, Washington DC, 2016; Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).*
 9. **Gheorghiu AM**, Oneață R, Macovei L, Milicescu M, Sasu M, Gorga M, Bojincă M, Stoica V, Mihai C. Excellent Reliability of Semiquantitative Nailfold Capillaroscopy Assessment in a Systemic Sclerosis Cohort – a Pilot Study. *Poster presentation at the American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting, Washington DC, 2016; Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).*
 10. **Gheorghiu AM**, Gyorfı H, Capotă R, Matei A, Oneață R, Olteanu O, Speriatiu M, Macovei L, Milicescu M, Sasu M, Bojincă M, Stoica V, Mihai C. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change of the New 6-Item Duruoz Hand Index in Systemic Sclerosis. *Poster presentation and Poster prize at the 23rd Romanian Congress of Rheumatology, Bucharest, 2016.*

11. **Gherghe AM**, Gyorfi H, Capotă R, Matei A, Oneață R, Olteanu O, Speriatu M, Macovei L, Milicescu M, Sasu M, Bojinca M, Stoica V, Mihai C. Reliability, validity, and sensitivity to change of the Duruoz hand index in systemic sclerosis. *Poster presentation at the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress, London 2016. Ann Rheum Dis* 2016; 75(Suppl2): 745
12. Șerbănoiu DC, Antohi MA, Croitoru GA, Tilișcan C, **Gherghe AM**, Bădiță D, Mihai C, Aramă SS. Orienting treatment of dental diseases in patients with rheumatoid arthritis under treatment with infliximab, etanercept, adalimumab. *The 15th edition of the International Dental Medicine for students "stuDENT March 2016. First prize*
13. A. Soare, **A.M. Gherghe**, R. Dobrota, M. Gorga, A. Radu, R. Oneata, S. Pintilie, S. Magda, T. Constantinescu, R. Jurcut, M. Sasu, L. Macovei, M. Milicescu, I. Ancuta, V. Stoica, M. Bojinca, C. Mihai. Changes in characteristics of the first presentation in patients with systemic sclerosis – a sign of improving awareness. *Poster presentation and poster prize at the 4th World Scleroderma Congress, Lisbon, February 2016*
14. **Gherghe AM**, Matei AE, Györfi AH, Soare A, Dobrota R, Sasu M, Macovei L, Ancuța I, Ciofu C, Milicescu M, Bojinca M, Stoica V, Mihai C. Increased Incidence of Tuberculosis Among Systemic Lupus Erythematosus Patients – Should Tuberculosis Screening at Diagnosis be the Next Step? *Poster presentation at the American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting, San Francisco, 2015. Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).
15. **Gherghe AM**, Matei AE, Györfi AH, Soare A, Dobrota R, Sasu M, Macovei L, Ancuța I, Ciofu C, Milicescu M, Bojinca M, Stoica V, Mihai C. Increased Incidence of Tuberculosis Among Systemic Lupus Erythematosus Patients – Should Latent Tuberculosis Screening be the Next Step? *Poster presentation and best poster prize at the Romanian Congress of Rheumatology, Bucharest, Sept 2015.*
16. Antohi MA, Croitoru GA, Mihai C, Soare A, **Gherghe AM**, Bădiță D, Piperea-Șianu D, Aramă ȘS. Analysis of hematological parameters in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis secondary to biologic TNF- α inhibitors. *Poster and 3rd Prize at the 6th International Congress and 32nd National Congress of Physiopathology, Iasi, May 2015*

