

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

***REZUMATUL TEZEI
BOLILE INFLAMATORII REUMATICE CRONICE
ȘI ASPECTE ALE REPRODUCERII***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. IONESCU RUXANDRA

Student doctorand:

PĂUCĂ (MICU) MIHAELA COSMINA

București

2019

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate.....	3
Lista abrevierilor.....	4

CAPITOLUL 1. PARTEA GENERALĂ

BOLILE INFLAMATOARE REUMATICE ȘI FERTILITATEA..... 5

1.1 Artrita reumatoidă și spondilartritele 5

1.2 Relația bidirecțională sarcină – artrita reumatoidă..... 6

1.2.1 Activitatea artritei reumatoide în presarcină, sarcină și postpartum 6

1.2.2 Ecografia musculoscheletală și rolul ei în diagnosticul și monitorizarea pacienților diagnosticați cu artrită reumatoidă..... 8

1.2.3 Fertilitatea, fecunditatea, evoluția sarcinii, nașterii și a produșilor de concepție 8

1.3 Aspecte ale reproducerii la bărbați diagnosticați cu afecțiuni cronice reumatice 9

CAPITOLUL 2. PARTEA SPECIALĂ..... 11

2.1 Introducere..... 11

2.2 Proiect I. Impactul expunerii paterne la medicații utilizate în reumatologie 13

2.2.1 Metodologia de lucru..... 13

2.2.2 Rezultate și concluzii..... 13

2.3 Proiect II. Evoluția sarcinilor și a produșilor de concepție în cuplurile unde partenerii de sex masculin au fost expuși pe termen lung terapiilor blocante TNF alfa..... 14

2.3.1 Introducere și motivația temei de cercetare 14

2.3.2 Pacienti, metodologia de lucru și rezultate 15

2.3.3 Concluzii..... 18

2.4 Proiect III. Evaluarea fertilității la pacienți de sex masculin diagnosticați cu spondilită anchilozantă	19
2.4.1 Introducere, motivația cercetării și obiective	19
2.4.2 Pacienți, metodologia de lucru și analiza statistică	20
2.4.3 Rezultate și concluzii.....	20
 2.5 Proiect IV. Evaluarea ultrasonografică a gravidelor sănătoase versus populație feminină sănătoasă înafara sarcinii – un studiu prospectiv longitudinal axat pe studiul normalității	23
2.5.1 Introducere, motivația temei de cercetare și obiective	23
2.5.2 Pacienți, metodologia de cercetare și analiza statistică	24
2.5.3 Rezultate și concluzii.....	25
 2.6 Proiect V. Monitorizarea impactului bi-direcțional boală de bază – sarcină la paciențele diagnosticate cu artrită reumatoidă	28
2.6.1 Introducere, motivația cercetării și obiective	28
2.6.2 Pacienți, metodologia de lucru și analiza statistică	29
2.6.3 Rezultate și concluzii.....	29
2.6.3.1 Evoluția clinică a bolii în cursul sarcinii	30
2.6.3.2 Fertilitatea și fecunditatea la paciențele cu artrită reumatoidă	32
2.6.3.3 Evoluția sarcinii și nașterii la paciențele diagnosticate cu artrită reumatoidă.....	32
2.6.3.4 Evoluția produșilor de concepție	33
2.6.3.5 Evoluția bolii din perspectivă ultrasonografică	33
 Bibliografie selectivă.....	40

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

1. **Micu MC**, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs. What physicians should know. Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48(2): 343-355. ISI, Factor de impact 4.356, www.journals.elsevier.com
2. **Micu MC**, Fodor D, Micu R, Bolboaca SD, Ionescu R. Pregnant versus non-pregnant healthy subjects – a prospective longitudinal musculoskeletal ultrasound study concerning the spectrum of normality. *Med Ultrason* 2018, Vol. 20, no. 3, 319-327. ISI, Factor de impact 1.512, www.medultrason.ro
3. **Micu MC**, Micu R, Ionescu R. Fertility in men diagnosed with ankylosing spondylitis – a population based study. *Romanian Journal of Rheumatology* 2018; XXVII (2): 67-72. BDI, www.rjr.com.ro
4. **Micu MC**, Ostensen M, Bojincă V, Șerban O, Mihai M, Suța C, Ramazan A, Enache L, Bobircă A, Pățcaș S, Micu R, Ionescu R. Pregnancy outcome in couples with males exposed to long term anti-TNF alpha blocker therapies – a prospective study. *Journal of Rheumatology*, in press, ISI, Factor de impact 3.150, www.jrheum.org

LISTA ABREVIERILOR

- ACR – American College of Rheumatology
- AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene
- Anticorpi anti CCP – anticorpi anti peptid citrulinat
- APS – artropatia psoriazică
- AR – artrită reumatoidă
- cs DMARDs – conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs
- CS – corticoterapie
- DAS – Disease Activity Score
- DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs
- EULAR – European League Against Rheumatism
- FR – factor reumatoid
- LDA – „low disease activity”
- MTX – metotrexat
- PCR – proteina C reactivă
- SpA – spondilartrite
- SSZ – sulfasalazine
- TNF alfa – inhibitori factor de necroză tumorală alfa
- VSH – viteza de sedimentare a sângelui
- 5-ASA – derivați de acid 5 aminosalicilic

CAPITOL 1. PARTEA GENERALĂ

BOLILE INFLAMATOARE REUMATICE ȘI FERTILITATEA

1.1 ARTRITA REUMATOIDĂ ȘI SPONDILARTRITELE

Afecțiunile cronice de tip inflamator, de tipul artritei reumatoide și clasei spondilartritelor, au o frecvență destul de mare în populația generală, iar majoritatea pacienților, atât femei cât și bărbați sunt afectați în perioada reproductivă.

Dezvoltarea la nivel mondial a strategiilor și metodelor de investigații permite astăzi un diagnostic mai rapid, introducerea în stadii mai precoce a medicațiilor specifice și un control mai bun al bolii astfel încât dezideratul acestor pacienți de a avea copii sănătoși, a devenit realitate.

Din punct de vedere terapeutic lucrurile au evoluat în specialitatea reumatologie în mod spectaculos în ultimii 30 de ani. Astăzi avem un arsenal terapeutic eficient pe trebuie să îl manageriem corect atunci când ne aflăm în fața pacienților care își doresc copii în familie.

Dacă la sexul feminin avem deja în acest moment ghiduri de tratament care acoperă perioada de preconcepție, sarcină și alăptare, la sexul masculin dovezile mai importante în acest sens au fost publicate abia în ultimii 10-13 ani, pentru terapiile biologice intervalul fiind chiar mai scurt [1,2].

Artrita reumatoidă (AR, în nomenclatura veche definită ca poliartrita reumatoidă) este o afecțiune cronică de tip inflamator care afectează în mod tipic articulațiile mici și mijlocii, într-un tipar simetric. Manifestările de tip extra-articular pot face parte din tabloul clinic și cuprind în special afectări de tip hematologic, pulmonar, hepatic, ocular, vasculitic, cardiovascular, neurologic și cutanat [3]. Anticorpii anti peptid ciclic citrulinat (ac anti CCP) sunt specifici AR. Factorul reumatoid (FR) prezintă specificitate mai mică.

Mecanismele multiple (genetice și epigenetice) implicate în dezvoltarea bolii nu sunt încă pe deplin cunoscute și înțelese. Inițierea și derularea proceselor de tip inflamator și autoimun determină în final producerea de hiperplazie sinovială, leziuni structurale articulare și osoase uneori acompaniate de afectare extraarticulară uni sau multiorgan.

Spondilartritele (SpA) constituie un grup heterogen de artropatii cronice de tip inflamator caracterizate prin afectare musculo-scheletală axială și/ sau periferică la nivelul entezelor și la anumite sedii articulare. Grupul include spondilita anchilozantă (SA), artritele reactive, artrita psoriazică (APS), artritele enteropatice (AE), spondilartritele nediferențiate și artrita juvenilă [4].

Manifestările extra-articulare cuprind leziuni cutanate (psoriazis), enterale (diaree, caracteristice bolii Crohn și a rectocolitei ulcerative), oculare (conjunctivită, uveita anterioară), urinare (uretrită), cardiace (insuficiență aortică, bloc atrio-ventricular) [4].

Primul și cel mai important factor genetic identificat la pacienții cu SpA este antigenul de histocompatibilitate B 27 (HLA-B27, mai multe subtipuri). Alte gene importante care semnalează susceptibilitatea la acest grup de afecțiuni sunt non-B27 MHC și non-MHC [4].

Atât în cazul AR cât și a SpA există și se folosesc în practica medicală, criterii de clasificare cu utilizare în stadiile precoce, precum și criterii certe de diagnostic care implică prezența modificărilor imagistice (radiologice/RM), [5-11].

La ora actuală sunt în vigoare protocoale de tratament care au beneficiat de o revizuire recentă. În cazul AR, principiile de tratament sunt prezentate pe larg într-un format ghid elaborat în anul 2016 de un panel de experți EULAR care au formulat patru principii de bază și doisprezece recomandări adresate terapiilor cu DMARDs și corticoterapiei (CS), [12].

Protocoale de tratament farmacologic în SpA și APS au fost revizuite recent și implică terapii de tipul antiinflamatoarelor nonsteroidiene (AINS), analgezicelor, CS, cs DMARDs și bDMARDs [13-16].

1.2 RELAȚIA BIDIRECȚIONALĂ SARCINĂ – ARTRITA REUMATOIDĂ

1.2.1 Activitatea artritei reumatoide în presarcină, sarcină și postpartum

Sarcina reprezintă un model fiziologic de transformare a corpului viitoareii mame în direcția unor modificări adaptative, de tip hormonal și imunologic, în vederea asigurării condițiilor optime păstrării și dezvoltării fătului alogenic. În paralel cu aceste modificări adaptative, organismul matern trebuie să rămână imunocompetent în fața agresiunilor externe.

În cazul pacientelor diagnosticate cu AR s-a descris încă din 1938 de către doctorul Philip Hench o îmbunătățire spontană a activității bolii începând cu trimestrul I, cu atingerea unui maxim de ameliorare în trimestrul III, în 54-86% din cazuri [17,18].

Sarcina *per se* pare să aibă un efect de DMARD în evoluția AR. S-a demonstrat clar o reducere a consumului de medicație (AINS, DMARDs) în sarcină comparativ cu perioada preconcepție [19] și că aproximativ 50% din gravidele cu AR au un grad redus al activității (low disease activity, LDA) în sarcină chiar dacă au redus substanțial administrarea de terapie sau chiar dacă nu au mai beneficiat de terapie în cursul acesteia [20].

Activitatea AR din perioada de preconcepție s-a dovedit a fi factor de predicție pentru activitatea bolii în sarcină [21]. Evoluția în cursul unei sarcini însă, nu a fost demonstrată a fi predictor pentru evoluția unei sarcini ulterioare [20]. Apariția unei recăderi în perioada postpartum pare însă să fie predictor pentru recăderi subsecvente în alte sarcini [20-22]. În general, concepția unui copil în perioadă de activitate AR nu este însoțită de ameliorarea AR în sarcină și, în mod paradoxal, gravidele pot prezenta chiar recăderi ale bolii în sarcină [23]. Pacientele cu LDA în preconcepție mențin acest status și în cursul sarcinii iar cele care prezentau remisie în preconcepție (aproximativ 25%) rămân de obicei stabile.

În afară de tiparul binecunoscut de recăderi asociate perioadei postpartum (favorizat și de alăptarea nou născutului), în era terapiilor biologice se descriu recăderi chiar în cursul sarcinii la paciente care erau în tratament cu medicație biologică în preconcepție și care au sistat ulterior acest tip de medicație [24,25]. La aceste paciente, reinițierea blocantelor TNF alfa sau a CS ameliorează mult cursul bolii [24,25].

Măsurarea activității bolii se efectuează și în practica clinică într-o manieră tot mai standardizată. Astfel, în ultimii ani se utilizează o varietate de instrumente care se bazează pe diferite sisteme de numărare a articulațiilor, analize de laborator, scale de evaluare globală, scale de durere, scale care cuantifică oboseala, componenta fibromialgică, impactul psihologic etc [26]. Pentru pacientele diagnosticate cu AR gravide a fost validat scorul clinic DAS 28 cu 3 variabile (fără evaluarea globală a pacientei), acest fapt permitând compararea cu același sistem de cuantificare la paciente în afara sarcinii [19].

Deși este o manoperă de rutină, detectarea sinovitei prin palpare reprezintă o metodă subiectivă cu un acord moderat între diferiți evaluatori. Tenosinovita reprezintă o provocare și mai mare în practica medicală, comparativ cu cuantificarea articulară.

1.2.2 Ecografia musculoscheletală și rolul ei în diagnosticul și monitorizarea pacienților diagnosticați cu artrită reumatoidă

Metodele imagistice de înaltă rezoluție (ultrasonografia musculoscheletală și rezonanța magnetică) oferă astăzi o evaluare mult superioară examinării clinice a structurilor articulare și peri-articulare [27,28]. De fapt, există o corelație mai bună între informația obținută cu metode imagistice și parametri de inflamație iar acest fapt permite o evaluare mai bună a gradului de activitate al bolii [29].

Astfel, evaluarea ecografică a structurilor articulare și periarticulare în presarcină, sarcină și postpartum ar putea identifica mai repede pacientele expuse la recăderi în sarcină precum și postpartum. De asemenea, definirea spectrului normalității din punct de vedere imagistic USMS poate oferi o comparație mai fidelă între grupurile de paciente și cele de control. Până în prezent nu s-au efectuat studii de acest fel.

1.2.3 Fertilitatea, fecunditatea, evoluția sarcinii, nașterii și a produșilor de concepție

La pacientele diagnosticate cu AR s-a descris fertilitate scăzută în câteva dintre studii, acest parametru fiind impactat de boala în sine sau de medicația prescrisă pacientelor în mod cronic în perioada de preconcepție, de sfatul medical sau decizia personală de a reduce numărul de copii în cuplu [30].

Rata de infertilitate pare a fi mai mare la femeile diagnosticate cu AR în perioadă reproductivă decât la cele la care debutul s-a produs după ce copii erau deja născuți. De asemenea, proporția de nulipare este mai mare la femeile diagnosticate cu artrită cronică juvenilă comparativ cu populația generală [30].

Un interval mai mare între sarcini s-a remarcat la femeile diagnosticate cu AR după primul copil. Subfertilitate cu un timp prelungit între concepție și obținerea sarcinii (time to pregnancy, tTP) mai mare de 12 luni a fost descrisă în mai multe studii dintre care cel mai important este studiul danez, prospectiv, care a găsit subfertilitate în raport cu populația generală. La acest grup de paciente s-a identificat un procent mai mare de utilizare a terapiilor pentru creșterea fertilității. La subgrupul de paciente infertile s-au detectat într-un procent mai mare ac anti CCP și FR pozitivi și consum mai mare de AINS și CS [30].

Planingul preconceptual presupune evaluarea viitoarei mame preconcepție și ajustarea schemelor terapeutice în acord cu statusul de gravidă.

Scopul prescrierii terapiei (compatibile) este de a preveni sau suprima activitatea bolii la mamă și de a nu expune fătul la medicații cu potențiale efecte secundare [2]. Medicația utilizată în AR și compatibilă cu sarcina/alăptarea este descrisă pe larg în ghiduri recent publicate [2].

Evoluția sarcinilor la pacientele cu AR este caracterizată de o frecvență mai mare a avorturilor spontane, a nașterilor premature, feților mici pentru vârsta gestațională sau hipotrofici și nașterilor prin secțiune cezariană [31]. Rata de episoade de preeclampsie / eclampsie este similară cu cea din populația generală [32].

În ceea ce privește riscul de malformații, acesta este prezent în orice afecțiune atunci când terapia se bazează pe medicații teratogene [2]. În rest, studii publicate până în prezent nu au identificat un risc mai mare de malformații sau de afecțiuni congenitale la produșii de concepție proveniți din mame diagnosticate cu AR [31,32].

1.3 ASPECTE ALE REPRODUCERII LA BĂRBAȚI DIAGNOSTICAȚI CU AFECȚIUNI CRONICE REUMATOLOGICE

Fertilitatea este un concept de cuplu și reprezintă capacitatea naturală de a produce urmași. Fertilitatea masculină este o componentă a ratei de fertilitate în general și este dependentă de calitatea spermei precum și de dorința bărbatului de a avea urmași în familie [33]. Fertilitatea masculină se referă la capacitatea bărbatului de a obține o sarcină în cuplu și se raportează în principal la numărul de copii născuți în cuplu sau familie [33].

La ora actuală, nu există un parametru care să măsoare direct componenta masculină a fertilității. Între indicatorii biologici, calitatea și cantitatea spermei identifică în mod izolat componenta masculină a fertilității [33].

În ceea ce privește pacienții de sex masculin diagnosticați cu diverse afecțiuni cronice reumatologice de tip inflamator s-au identificat factori care impactează negativ fertilitatea. Astfel, se știe la ora actuală că activitatea crescută a bolii, expunerea cronică la medicații cu specific în tratarea acestor tipuri de afecțiuni, factori infecțioși, fumatul, consumul excesiv de alcool și stresul de orice tip pot impacta negativ spermatogeneza și funcția gonadală [34].

Până în prezent însă, nu sunt studii populaționale prospective sau retrospective care să cuantifice fertilitatea și fecunditatea masculină.

Analiza expunerii paterne la medicații utilizate în protocoalele de terapie destinate afecțiunilor cronice reumatologice de tip inflamator este un subiect de mare actualitate. Atenția este centrată pe medicații cu administrare cronică, susținută, pe termen lung, inclusiv perioada de preconcepție. Acest factor trebuie luat în discuție alături de alte cauze de expunere (din mediu) atunci când se realizează analiza cauzelor de infertilitate în cuplu la pacienți.

Mecanismele care stau la baza acțiunii medicațiilor asupra organismului bărbătesc sunt la nivel de sistem nervos central (SNC) cu impact subsecvent pe gonade, efect direct gonadotoxic, efect pe celulele spermatice și funcția sexuală [34].

Datele referitoare la expunerea paternă sunt încă puține și cele mai importante studii au fost publicate practic în ultimii 8-10 ani. La unele din medicații sunt disponibile studii efectuate pe model uman sau animal la subiecți de sex masculin. Pentru o parte semnificativă din medicații însă, recomandarea de utilizare la sexul masculin derivă din extrapolarea rezultatelor studiilor pe subiecți de sex feminin în sarcină. Astfel, rezultatele analizei articolelor de referință arată faptul că majoritatea medicațiilor utilizate în reumatologie sunt compatibile cu expunerea paternă, singurul medicament cert incompatibil cu expunerea paternă fiind Ciclofosfamida. Expunerea cronică la medicații rămâne totuși o problemă care necesită urmărire în perspectivă întrucât numărul copiilor proveniți din tați expuși la diferite terapii specifice afecțiunilor reumatologice, este mic la nivel mondial.

CAPITOL 2. PARTEA SPECIALĂ

2.1 INTRODUCERE

Lucrarea de față a pornit de la ipoteza că studierea diferitelor aspecte ale reproducerii la pacienții diagnosticați cu afecțiuni reumatologice cronice de tip inflamator este de mare actualitate, constituind un subiect „fierbinte” de dezbatere în ultimii ani.

Provocările acestui subiect sunt multiple în sensul studierii la ambele sexe a fertilității, posibil impactată de boală, de medicația specifică utilizată în tratarea acestor pacienți sau de factori psihologici, de urmărire a cursului sarcinilor obținute și a dezvoltării și stării de sănătate a produșilor de concepție.

De asemenea, un punct de atracție deosebit este reprezentat de evoluția artritei reumatoide la femeile gravide, sarcina fiind singurul model fiziologic în care apare o ameliorare a bolii într-un procent substanțial de cazuri. În contrast, postpartum asistăm la o reactivare a bolii, fenomen prezent de asemenea la un procent substanțial de paciente. Studierea acestui model de evoluție al bolii în perioada de sarcină și postpartum a ajutat la elucidarea în timp a unor mecanisme de funcționare adaptativă a sistemului imunitar și nu în ultimul rând la înțelegerea mai profundă a fenomenelor fiziopatologice din artrita reumatoidă.

Ecografia musculoscheletală s-a dovedit a fi superioară examinării clinice în detectarea mai ales a leziunilor de tip inflamator și oferă informații în timp real. Această metodă de investigație este considerată stetoscopul reumatologului și este tot mai frecvent utilizată în practica medicală în evaluarea pacienților cu artrită reumatoidă. Din această perspectivă, am considerat că este o provocare monitorizarea longitudinală (articulară și periarticulară) a gravidelor cu artrită reumatoidă.

În lumina acestor informații s-au conturat următoarele obiective ale lucrării de față:

1. Analiza și sinteza dovezilor existente cu privire expunerea paternă la medicații antireumatice din perspectiva impactului asupra fertilității și a produșilor de concepție. Elaborarea unui review al literaturii și sintetizarea într-un ghid cu recomandări pentru fiecare categorie de medicații. Acest tip de review/ghid destinat pacienților de sex masculin a lipsit din literatură la momentul înrolării în programul doctoral.
2. Elaborarea unui studiu prospectiv controlat multicentric care evaluează evoluția sarcinilor și a produșilor de concepție proveniți din cuplurile pacienților de sex masculin diagnosticați cu spondilită anchilozantă expuși pe termen lung la terapii biologice TNF alfa blocante, inclusiv în perioada preconcepție. Acest tip de studiu prospectiv a lipsit din literatură la momentul înrolării în programul doctoral.
3. Elaborarea unui studiu populațional în vederea evaluării fertilității la pacienții de sex masculin diagnosticați cu spondilită anchilozantă. Acest tip de studiu prospectiv a lipsit din literatură la momentul înrolării în programul doctoral.
4. Elaborarea primului studiu longitudinal, prospectiv controlat care a constatat în evaluarea articulară și periarticulară USMS la gravidele sănătoase versus femeii nongravidă sănătoase.
5. Elaborarea primului studiu longitudinal controlat de evaluarea clinică și USMS la gravidele diagnosticate cu artrită reumatoidă.

2.2 PROIECT I. IMPACTUL EXPUNERII PATERNE LA MEDICAȚII UTILIZATE ÎN REUMATOLOGIE

2.2.1 Metodologia de lucru

Pentru subiecții de sex masculin am inițiat o revizuire a întregii literaturi de specialitate. Metodele de căutare au fost în acord cu ghidul PRISMA. S-a efectuat o căutare a articolelor relevante pe model uman și animal, utilizând bazele de date PubMed, EMBASE, Cochrane, medicines.org.uk, ultima căutare în septembrie 2017. Adicional s-au colectat date de pe siturile originale FDA, EMA și companii farmaceutice.

2.2.2 Rezultate și concluzii

În urma analizei și prelucrării datelor extrase din cele mai relevante studii publicate pe model uman și animal, a rezultat o sinteză sub formă de „ghid” dedicat medicilor practicieni din specialitățile reumatologie, urologie, medicină reproductivă și medicină generală. Acest ghid pune la dispoziție într-o formă foarte ușor accesibilă datele de ultimă oră cu privire la medicația permisă (sau contraindicată) la pacienții de sex masculin diagnosticați cu afecțiuni reumatice care își exprimă dorința de a avea un copil în cuplu. De asemenea, ghidul cuprinde o enumerare și descriere amanunțită a concluziilor studiilor pivot publicate în literatură până în acest moment și care stau practic la baza recomandărilor formulate. Până la momentul finalizării și publicării acestui articol, nu au fost publicate ghiduri adresate strict subiecților de sex masculin.

Astfel, rezultatele analizei a 138 articole de referință arată faptul că majoritatea medicațiilor utilizate în reumatologie sunt compatibile cu expunerea paternă. Singurul medicament incompatibil cu expunerea paternă este Ciclofosfamida. Câteva aspecte mai noi trebuie subliniate în legătură cu câteva dintre medicații. În cazul Sulfasalazinei, dacă nu se obține sarcină în cuplu după 12 luni de relații sexuale neprotejate și nu s-au identificat alte cauze de infertilitate, trebuie luată în considerare oprirea terapiei cu 3 luni înainte de concepție și eventual înlocuire cu Mesalazină sau alți derivați 5-ASA. Pentru Leflunomidă, majoritatea experților opiniază pentru aplicarea procedurii de „wash-out” cu 3 luni anterior concepției. Medicațiile de tip Metotrexat și Micofenolat Mofetil, așa numite „cu potențial teratogen”, altele decât Ciclofosfamida, sunt în opinia majorității experților compatibile cu expunerea paternă [34].

Acest proiect s-a concretizat într-un articol de tip review care sintetizează date exclusiv adresate pacienților de sex masculin care beneficiază de terapii specifice specialității de reumatologie. Această sinteză are o valoare practică deosebită întrucât furnizează imediat practicienilor informații de bază necesare consilierii de cuplu.

Titlul articolului:

Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs. What physicians should know. Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48(2): 343-355. ISI, Factor de impact 4.356, www.journals.elsevier.com

2.3 PROIECT II. EVOLUȚIA SARCINILOR ȘI A PRODUȘILOR DE CONCEPȚIE ÎN CUPLURILE UNDE PARTENERII DE SEX MASCULIN AU FOST EXPUȘI PE TERMEN LUNG TERAPIILOR BLOCANTE TNF ALFA

2.3.1 Introducere și motivația temei de cercetare

În continuarea primului proiect, am dorit să contribuim cu o parte originală de studiu prospectiv multicentric românesc asupra copiilor născuți din tați expuși la terapii biologice. Aceste date lipsesc din literatură atât la nivel național cât și la nivel mondial, cel puțin în acest design de studiu prospectiv. Singurul studiu prospectiv de registru a fost publicat foarte recent (2018), a evaluat doar o singură medicație (Infliximab) și numai la pacienți diagnosticați cu boală Crohn.

Acest proiect pornește de la câteva premize importante și anume faptul că pacienții de sex masculin diagnosticați cu spondilită anchilozantă sau artropatie psoriazică sunt afectați de multe ori în cursul perioadei reproductive, iar controlul activității bolii se realizează inclusiv prin administrarea de terapii biologice.

Al doilea motiv este lipsa studiilor prospective controlate care să ofere o perspectivă asupra obținerii unei sarcini, evoluției sarcinilor și a produsului de concepție în cupluri cu expunere paternă îndelungată, inclusiv în perioada de preconcepție.

În ceea ce privește expunerea paternă, informațiile sunt încă destul de restrânse. Studiile mai relevante care evaluează fertilitatea masculină, obținerea și evoluția sarcinii

precum și evoluția produsului de concepție, în contextul expunerii paterne la medicații biologice, au fost sintetizate recent într-un articol review de către Micu și colaboratorii în anul 2017. Aceste studii precizează faptul că expunerea la medicații inhibitoare TNF alfa nu are impact negativ pe parametri descriși mai sus. Astfel, pacienții care efectuează acest tip de terapie au parametri spermatici comparabili cu populația generală iar datele de registru disponibile până în prezent în literatura de specialitate, nu demonstrează o rată mai mare de apariție a malformațiilor sau anomaliilor congenitale la descendenți față de populația generală [34].

Evoluția sarcinilor și dezvoltarea fetoilor, respectiv nașterea copiilor sunt similare cu cele din populația generală. Aprecierea impactului medicațiilor pe fertilitate se efectuează prin compararea spermogramelor pacienților expuși cu spermograme ale pacienților nonexpuși sau din populația generală însă aceste studii cuprind, în general, un număr mic de cazuri [35].

Registrele țărilor nordice au oferit date destul de consistente în ceea ce privește numărul de sarcini obținute și evoluția acestora însă analiza este una retrospectivă iar datele legate de administrarea precisă, ritmicitate și doza medicațiilor lipsesc. De asemenea, nu se pot obține date asupra gradului de activitate al bolii de bază [34,35].

2.3.2 Pacienți, metodologia de lucru și rezultate

În acest context, noi am conceput un studiu prospectiv, controlat în care au fost selectați pacienți cu expunere lungă, de peste 12 luni, la medicații blocante TNF alfa, inclusiv cu administrare în perioada de preconcepție. Lotul de control a fost reprezentat de populația generală.

Studiul efectuat este unul multicentric, a implicat șase centre din România și s-a desfășurat în perioada 2012-2017 (aprobarea comisiei de etică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca și a Spitalului Clinic de Recuperare Cluj-Napoca N683/20.12.2012 și N2394/3.04.2017. Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca a fost în colaborare cu Clinica Ginecologie I Cluj-Napoca, Centrul de Asistență Reproduserii din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca.

Datele demografice, expunerea la terapii de tip b DMARDs și dorința de a procrea sunt prezentate în Tabelul 2.1. Tabelul 2.2 sintetizează datele despre obținerea și evoluția sarcinilor și despre evoluția produșilor de concepție .

Dintr-un total de 202 de pacienți diagnosticați cu spondilartrite, s-au selectat prospectiv 27 pacienți diagnosticați cu spondilită anchilozantă (expuși la terapie cu Adalimumab, Etanercept, Infliximab) care au obținut ulterior 33 sarcini în cuplu. Sarcinile dorite au evoluat fără evenimente obstetricale patologice și în final s-au născut 30 de copii sănătoși. Cinci dintre pacienți au avut disponibilă și analiza parametrilor spermatici anterior și după expunere îndelungată la medicație (Adalimumab).

Tabel 2.1 Date demografice și legate de boală în grupul caz și grupul de control/cuplu

Parametru	Tați	Mame
rasă caucaziană	27 (100%)	27 (100%)
vârstă (ani) *	34.61 ± 5.51	29.58 ± 3.24
diagnostic ¶		
SA cu afectare axială	19 (70.37%)	0
SA cu afectare axială și periferică	8 (29.62%)	0
APS	0	1 (0.4%)
durata bolii (ani) *	10.64 ± 5.7	4
debut boală preconcepție ¶	27 (100%)	1 (0.4%) [^]
scoruri de activitate ale bolii preconcepție-remisie (BASDAI, DAPSA)	26 (96.29%)	N/A
blocante TNFalfa doză și expuneri ¶		
Adalimumab (Humira®, 40mg/2 săptămâni)	12 (36.4%)	0
Etanercept (Enbrel®, 50mg/1 săptămână)	14 (42.4%)	0
Infliximab (Remicade®, 5mg/kg/8 săptămâni)	7 (21.2%)	0
blocante TNFalfa durată (luni)*	42.58 ± 26.06	0
alte terapii ¶		
AINS ^δ	14 (43.8%)	1 (0.4%)
SSZ (+AINS)	0	0
MTX	0	0
tratamente de fertilitate	0	0
fumat ¶	3 (11.11%)	0
alcool (ocasional)¶	27 (100%)	0
expunere droguri ilicite ¶	0	0
expunere agenți toxici ¶	0	0
istoric infecții genitale ¶	0	6 (22.22%)
parotidită epidemică cu afectare testiculară la adolescent/adult ¶	0	-
varicocel ¶	0	-
alte comorbidități o ¶	0	0
dorința de a concepe	26 (96.29%)	N/A

* Date arătate ca și media și deviație standard (DS),DS– deiație standard; ¶ Date arătate ca N° (%); SA –spondilită anchilozantă; APS – artropatie psoriazică, ps; BASDAI – Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index, blocante TNFalfa – blocante factor de necroză tumoral alfa, AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene, SSZ – sulfasalazină; MTX – metotrexat; N° – număr, ^ debut APS la mama preconcepție, ^δ – expunere foarte rară la ve AINS (1-2 ori/lună), N/A – not available.

**Tabel 2.2. Evoluția sarcinilor și a produșilor de concepție
și distribuția pe grupuri**

Evoluția sarcinii/produs de concepție	Grup caz	Populație generală
N ^o sarcini o	33	12.142
tTP < 12 luni [¶]	32 (96.96%)	N/A
Născuți vii [¶]	30 (100%)	9667 (98.91%)
Moarte intrauterină (stillbirths) [¶]	0	107 (1.09%)
Vârsta gestațională la naștere (săptămâni)*	37.57 ± 1.01	N/A
Naștere la termen (≥ 37 săptămâni) [¶]	24 (80.0%)	8593 (88.9%)
Prematuritate (< 37 săptămâni) [¶]	6 (20.0%)	1074 (11.1%)
Tip de naștere [¶]		
vaginală	28 (93.33%)	9459 (97.87%)
secțiune cezariană	2 (6.66%)	208 (2.13%)
Scor APGAR	9.60 ± 0.67	N/A
Greutate la naștere (g)*	3390.67 ± 342.59	N/A
Greutate normală [¶]	30 (100%)	9566 (98.9%)
Hipotrofie fetală [¶]	0	52 (0.54%)
Mic pentru vârsta gestațională [¶]	0	49 (0.51%)
Avort spontan [¶]	0	1135 (9.35%)
Avort la cerere (săptămâna 8-9) [¶]	3 (10.0%)	1233 (10.15%)
Pre-eclampsie/Eclampsie [¶]	0	110 (1.13%)
Malformații [¶]	0	140 (1.43%)
Boli congenitale [¶]	0	18 (0.18%)

* Date arătate ca și media și deviație standard (DS), DS – deviație standard; [¶] Date arătate ca N^o (%); TTP – time to pregnancy achievement (interval de timp până la obținerea unei sarcini). Scorul APGAR se bazează pe formularea acronimului derivate de la: **A**ppearance, **P**ulse, **G**rimace, **A**ctivity, **R**espiration evaluation in the newborn; moarte *in utero* (stillbirths, deces între săptămânile 20-28 de gestație); avort spontan – pierdere de sarcină recunoscută clinic înainte de 20 de săptămâni, avort la cerere – avort nemedical, la cerere personală, efectuat legal până la 12 săptămâni de gestație. Greutatea normală este definită ca >2500g la termen. Hipotrofia fetală este definită ca < 2500g la termen, mici pentru vârsta gestațională sunt declarați feții cu greutate corporală și/sau lungime mai mică decât media cu > 2 DS (< - 2DS).

2.3.3 Concluzii

Astfel, prin rezultatele acestui studiu am reușit să aducem informații suplimentare, de importanță deosebită, legate de posibilitatea administrării fără restricție a terapiei biologice blocante TNF alfa la pacienți de sex masculin care doresc să procreze. Practic, aceste concluzii atestă faptul că aceste medicații se pot administra pe termen lung, inclusiv în perioada de preconcepție și postconcepție (de organogeneză fetală) fără ca fertilitatea masculină să fie afectată și fără ca să existe riscuri deosebite pentru produsul de concepție.

Rezultatele studiului de față aduc pentru prima dată date despre expunerea prospectivă la Adalimumab, respectiv Etanercept sub forma produselor originale (alături de expunerea la Infliximab). Singurul studiu de registru prospectiv publicat în 2018 a oferit doar date despre expunerea la Infliximab [36].

Suplimentar, am demonstrat pentru prima dată la un subset de pacienți ca succesiunea evenimentelor de obținere a unei sarcini în cuplurile acestor pacienți nu a fost impactată negativ. Identificarea parametrilor spermatici înainte și după expunere îndelungată la terapie cu blocante TNF alfa a arătat că terapia nu influențează negativ fertilitatea masculină. Obținerea sarcinilor s-a efectuat majoritar într-un interval de sub 12 luni, demonstrând fecunditate normală iar cursul sarcinii fost unul fiziologic. De asemenea, starea sănătății produșilor de concepție a fost foarte bună, practic nu s-au înregistrat malformații sau alte afecțiuni congenitale.

Proiectul de față s-a concretizat în elaborarea unui articol acceptat spre publicare în revista Journal of Rheumatology.

Titlul articolului:

Micu MC, Ostensen M, Bojincă V, Șerban O, Mihai M, Suța C, Ramazan A, Enache L, Bobircă A, Pățaș S, Micu R, Ionescu R. Pregnancy outcome in couples with males exposed to long term anti-TNF alpha blocker therapies – a prospective study. Journal of Rheumatology, in press, ISI, Factor de impact 3.150, www.jrheum.org.

2.4 PROIECT III. EVALUAREA FERTILITĂȚII LA PACIENȚI DE SEX MASCULIN DIAGNOSTICAȚI CU SPONDILITĂ ANCHILOZANTĂ

2.4.1 Introducere, motivația cercetării și obiective

O altă provocare a fost constituită de evaluarea fertilității masculine la pacienții diagnosticați cu spondilartrite și aflați în perioadă reproductivă.

Alterarea funcției de reproducere la pacienți cu afecțiuni cronice reumatologice de tip inflamator este legată de factori care depind de însăși boala prezentă, de terapiile medicamentoase utilizate cronic dar și de capacitatea pacienților de a se adapta la provocările bolii [37]. Fertilitatea masculină se referă la capacitatea de a produce o sarcină într-un cuplu cu parteneră fertilă și este reflectată în principal de numărul de copii născuți în cuplu sau familie [38]. Fecunditatea masculină este reprezentată de capacitatea biologică de reproducere și este considerată componentă a ratei de fertilitate. Măsurarea componentei pur masculine a fertilității este greu de realizat direct, însă există câțiva markeri utilizați în practica medicală precum și în studii.

Dintre indicatorii biologici importanți amintim calitatea și cantitatea spermei. Acești parametri sunt sintetizați în analiza parametrilor spermatici. Această evaluare s-a dovedit superioară altor markeri, precum profilul hormonal – hormon foliculostimulant (FSH), hormon luteinizant (LH) și inhibina B, în predicția concepției [37].

Studii de evaluare a timpului de obținere a unei sarcini (time to pregnancy, tTP) au identificat cupluri cu subfertilitate atunci când acest interval este de peste 12 luni. Intervalul de obținere a unei sarcini se corelează cu calitatea parametrilor spermatici și cu activitatea sexuală [37].

Studii care au luat în discuție pacienți cu diferite afecțiuni reumatologice s-au axat pe evaluarea parametrilor spermatici, a funcției gonadale, a eventualelor alterări testiculare și a identificării anticorpilor anti-spermă. Un efect negativ asupra spermatogenezei și a funcției gonadale par să aibă activitatea crescută a bolii, expunerea la medicații și factori infecțioși, abuzul de alcool și stresul [37].

Teoretic, o spermogramă normală reprezintă un parametru surogat pentru evaluarea unei fertilități normale. Mai departe, în contextul unei spermograme normale trebuie confirmată capacitatea de reproducere, prin obținerea unei sarcini în cuplu [35]. Infertilitatea afectează până la 12% din bărbați dar producția anormală de spermă reprezintă doar 50%

din totalul cauzelor posibile [35]. În absența analizei spermatice, este mai dificil de izolat componenta masculină a fertilității. Un parametru indirect este reprezentat de calcularea numărului mediu de copii în familie sau cuplu.

Până în acest moment nu s-au făcut studii populaționale cu evaluarea fertilității masculine în România și prin urmare nu se cunoaște dacă numărul de copii din familiile cu bărbatul afectat de o boală reumatologică cronică este mai mic decât în populația generală.

2.4.2 Pacienți, metodologia de lucru și analiza statistică

Obiectivul studiului de față a fost de a evalua mărimea familiilor la pacienți de sex masculin diagnosticați cu spondilită anchilozantă. La completarea chestionarelor au fost solicitați 122 pacienți de sex masculin diagnosticați cu SA dintre care 76 au fost recrutați pe baza acceptului de a răspunde întrebărilor chestionarului care a cuprins date demografice, despre boală și despre fertilitate. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Recuperare Cluj-Napoca, N 2394/3.04.2017. Consimțământul informat a fost semnat de către fiecare participant. Analiza statistică a datelor a utilizat testul Shapiro-Wilk pentru evaluarea normalității datelor. Analiza pentru variabilele continue și categorice a fost efectuată prin utilizarea elementelor de statistică descriptive iar rezultatele au fost exprimate ca medie $\pm$ deviere standard sau număr de cazuri și exprimare în procente. Testul Chi-pătrat cu o semnificație de 0.05 a fost utilizat pentru a compara cele două subgrupuri de pacienți. Analiza statistică s-a efectuat utilizând un program SPSS versiunea 22 și Microsoft Office Excel 2010.

2.4.3 Rezultate și concluzii

În total au fost analizate 76 de fișe aparținând la 76 pacienți care au avut în cuplu 99 copii. Un procent de 55.26% dintre pacienți a avut copii după debutul bolii și în acest subgroup s-au născut 58 de copii. Datele demografice, ale bolii, terapiile urmate de pacienți sunt prezentate în Tabelul 2.3.

Tabel 2.3. Datele demografice, parametri bolii, terapiile urmate de pacienți

Parametri în grupul caz	Valoare
Număr pacienți	76
SA cu afectare axială *	53[69.73]
SA cu afectare axială și periferică *	23[30.26]
Vârstă medie (ani, DS) ^	30±5.017
Status marital	
Căsătoriți *	72[94.73]
Necăsătoriți *	4 [5.26]
SA diagnosticată la momentul concepției (ani, DS) *	58[58.58]
Durata SA până la momentul concepției (ani, DS) ^	4±2.83
Fumători *	23[23.23]
AINS *	58[58]
SSZ *	5[5.26]
Decizie limitare familie ¶	14/41[33.33%]

* semnifică număr și procent, ^ semnifică valoare și deviație standard, ¶ semnifică p=0.02,
SA – spondilită anchilozantă, AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene, SSZ – sulfasalazina,
DS – deviație standard

Analiza detaliată a parametrilor de reproducere este sintetizată în Tabelul 2.4.

Tabelul 2.4. Analiza parametrilor de reproducere

Parametri reproducere	Grup pacienți SA în totalitate	Tați cu SA	Tați fără SA
Sarcini Nr [%]	111[100]	66[59.45]	45[40.54]
Copii Nr [%]	99[89.18]	58[58.58]	41[41.41]
Nr. copii/genitor masculin	1.32.	1.38.	1.2.
Avort la cerere Nr [%]	7[6.3]	4[3.6]	3[2.70]
Avort spontan Nr [%]	4[3.6]	3[2.70]	1[0.9]
Avort terapeutic Nr [%]	1[0.9]	1[0.90]	0[0.0]
tTP >12 luni	6[6.06]	3[5.17]	3[7.31]
Tratamente fertilitate Nr [%]	1[0.9]	1[0.9]	0[0.0]
Disfuncții erectile Nr [%]	0[0]	0[0.0]	0[0.0]
Libido scăzut Nr [%]*	27[35.52]	19[32.75]	8[34.78]

* p < 0.051, SA – spondilită anchilozantă, Nr – număr, tTP – time to pregnancy

În populația generală din România s-a înregistrat o scădere progresivă a numărului mediu de copii per familie, ajungând în anul 2013 la o valoare de 1.4, [39]. Aceste date sunt reprezentate în Figura 2.1.

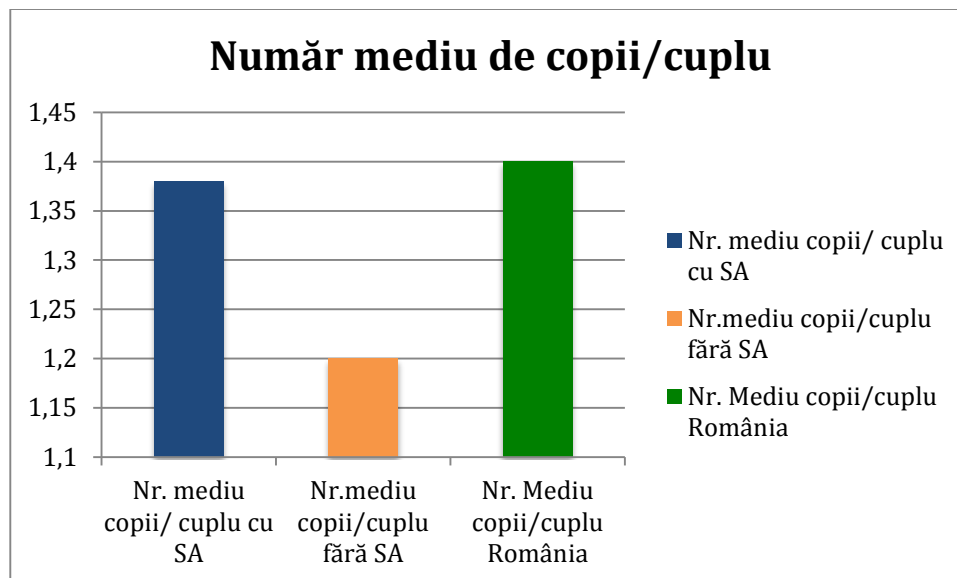


Figura 2.1 Numărul mediu de copii în cuplurile din cele 2 subgrupuri de pacienți cu SA și numărul mediu de copii în familii (România) după anul 2013

Evaluarea pacienților diagnosticați cu acest tip de patologie din perspectiva fertilității a adus rezultate și concluzii interesante cu privire la existența, în mod real, a unui număr mai mic de copii în familiile acestor pacienți comparativ cu populația generală (valoarea medie a numărului de copii pe familie 1.4) și a atras atenția pentru prima dată asupra impactului negativ, substanțial, determinat de factori psihologici asupra fertilității. Factorii clasici considerați cu potențial impact negativ asupra fertilității precum activitatea crescută a bolii și terapia cu Sulfasalazină nu au avut impact semnificativ statistic în lotul caz. De asemenea, acest studiu a semnalizat faptul că nu există diferențe de fertilitate la bărbații care sunt diagnosticați cu spondilită anchilozantă și care procrează după sau înaintea debutului clinic al bolii, [40].

Acest proiect s-a concretizat în publicarea unui articol cu titlul:

Micu MC, Micu R, Ionescu R. Fertility in men diagnosed with ankylosing spondylitis – a population based study. *Romanian Journal of Rheumatology* 2018; XXVII (2): 67-72. BDI, www.rjr.com.ro

2.5 PROIECT IV. EVALUAREA ULTRASONOGRAFICĂ A GRAVIDELOR SĂNĂTOASE VERSUS POPULAȚIE FEMININĂ SĂNĂTOASĂ ÎNAFARA SARCINII – UN STUDIU PROSPECTIV LONGITUDINAL AXAT PE STUDIUL NORMALITĂȚII

2.5.1 Introducere, motivația temei de cercetare și obiective

Parte din lucrarea de față este adresată pacientelor de sex feminin diagnosticate cu artrită reumatoidă și a fost axată pe evaluarea clinică, imagistică (ecografie musculo-scheletală) și din punct de vedere obstetrical a acestor paciente în cursul sarcinii.

În ceea ce privește analiza gravidelor diagnosticate cu artrită reumatoidă date suplimentare aduse de studii noi sunt bine venite. La nivel mondial numărul pacientelor cu artrită reumatoidă gravide este încă destul de redus și orice informație suplimentară legată de problemele de fertilitate, fecunditate, evoluția sarcinilor și a feților, tipul de naștere, este binevenită. De asemenea, monitorizarea clinică din perspectiva bolii de bază (în cursul sarcinii și postpartum) necesită confirmarea suplimentară a datelor publicate deja.

O altă motivație importantă care a stat la baza acestei lucrări a fost evaluarea din punct de vedere ecografic a structurilor articulare și periarticulare la gravidele cu artrită reumatoidă și a observa printr-o metodă mai obiectivă decât examinarea clinică, maniera în care boala produce modificări la acest nivel și dacă există posibilitatea de a anticipa recăderea postpartum în boală. Nu există încă studii de acest tip la nivel mondial.

În acest sens, pentru a cunoaște incidența eventualelor modificări imagistice la populație sănătoasă, am demarat inițial un studiu ecografic prospectiv controlat longitudinal la gravidele sănătoase versus femeii nongravidă sănătoase, aceste date lipsind din literatura de specialitate până în prezent.

Evaluarea ultrasonografică musculoscheletală a pacientelor cu afecțiuni reumatologice de tip inflamator și autoimun în timpul sarcinii și postpartum presupune cunoașterea, în primul rând, a „oglinzii” evaluării gravidelor sănătoase. Gravidele sănătoase vor constitui grupurile de control în aceste studii. Normalitatea sau spectrul normalității din perspectivă imagistică USMS nu este încă definită. Există preocupări la nivel internațional în acest sens însă studiile pe loturi mari de subiecți sunt încă în curs de derulare.

Sarcina induce modificări profunde în corpul matern, modificări dependente de etapa sarcinii. În evoluția sarcinii pot apare diverse simptome musculoscheletale, cu frecvență

variabilă iar uneori putem asista la debutul unei afecțiuni cronice reumatologice de tip inflamator [37].

Atunci când sarcina apare la o pacientă diagnosticată deja cu afecțiuni cronice de tip inflamator sau autoimun, aceasta poate impacta evoluția bolii. În cazul pacientelor diagnosticate cu AR, asistăm la unica situație fiziologică în care simptomele bolii se ameliorează la majoritatea pacientelor sau chiar se atinge remisia. Postpartum, de regulă apare recăderea și evoluție nefavorabilă, în lipsa medicației specifice.

Totuși un procent de cazuri nu evoluează spre ameliorare și necesită administrare de medicație și pe parcursul sarcinii pentru a asigura controlul bolii și a asigura o sarcină cu evoluție favorabilă/ normală [25]. În aceste cazuri, evaluarea activității bolii în sarcină trebuie să se bazeze pe buna cunoaștere a stării de normalitate la gravida sănătoasă, din punct de vedere osteoarticular.

Obiectivul principal al studiului de față a fost să evaluăm frecvența și distribuția leziunilor de tip imagistic (ultrasonografic, USMS) la gravidele clinic sănătoase. Obiectivul secundar a constat în identificarea acelui set de articulații și tendoane care sunt mai puțin sau de loc afectate în populația sănătoasă și care rămâne stabil în timp (în evoluția sarcinii).

2.5.2 Pacienți, metodologia de cercetare și analiza statistică

Analiza de față este un studiu prospectiv transversal și longitudinal controlat în care grupul caz a fost constituit din voluntare gravide sănătoase iar grupul control din femei non-gravide, cu vârstă similară (personal medical, rude). Studiul s-a desfășurat pe perioada aprilie 2016-mai 2018 și a constat în examinarea clinică și USMS a articulațiilor și structurilor periarticulare, respectiv tendoane. S-a obținut semnarea consimțământului informat, scris de către fiecare participantă. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Recuperare Cluj-Napoca, N 2395/2016.

Grupul caz (gravide sănătoase) a fost evaluat clinic și USMS longitudinal la 5 vizite consecutive (trei în cursul sarcinii și două vizite postpartum) iar grupul de control a avut doar o examinare clinică cuplată cu evaluarea USMS. S-au utilizat sisteme de scorizare fezabile pentru articulații mici și mari și pentru tenosinovită [41-43].

Toate modificările detectate la examinarea clinică și USMS au fost cuantificate la nivel de grupuri și s-a analizat distribuția. În plus s-a încercat elaborarea unui scor de „încărcare inflamatorie articulară” și „încărcare inflamatorie tendinoasă”, prin combinarea diferitelor

componente ale sinovitei (HS, C, PD) și cu includerea tuturor gradelor sau doar prin selectarea leziunilor cu grad mai mare decât 1. S-a calculat comparativ gradul de performanță a scorurilor în discriminarea față de grupul control.

Datele cantitative au fost testate pentru normalitate cu testul Shapiro-Wilk și exprimate ca medie și deviație standard sau medie și interval inter-cvartile (cvartila 1 și 3). Datele calitative au fost raportate ca și număr de cazuri și procente asociate intervalelor de confidență 95%. Testul Student-t a fost utilizat pentru compararea datelor cantitative distribuite normal, în ambele grupuri. În restul situațiilor, s-a aplicat testul Mann Whitney. Pentru asocierile în tabelele de contingență, s-a aplicat testul chi pătrat sau Fischer exact. Compararea frecvențelor în datele categorice în același grup s-a efectuat cu testul Z. Pentru analiza scorurilor articulare și tendinoase s-a folosit Metoda Mann-Whitney U Test și s-a efectuat curba ROC pentru a determina cea mai bună discriminare în cazul scorurilor aplicate tendoanelor. Analiza statistică s-a realizat cu programul Statistica 8 (StatSoft Inc, USA) și s-a considerat semnificativă statistic o valoare p mai mică decât 0.05. Reprezentările grafice au fost făcute în Excel.

2.5.3 Rezultate și concluzii

Grupul caz (gravide sănătoase, N=20) a fost evaluat clinic și USMS longitudinal la 5 vizite consecutive (trei în cursul sarcinii și două vizite postpartum) iar grupul de control (N=75) a avut doar o examinare clinică cuplată cu evaluarea USMS. În total au fost evaluate 46 sedii articulare și 24 unități tendinoase la fiecare subiect totalizând 920 articulații/480 situsuri tendinoase în grupul caz și 3450 articulații/ 1800 situsuri tendinoase la grupul de control. Sumarul și distribuția modificărilor de tip patologic la nivel articular și tendinos în scală gri, pe grupuri este reprezentată în Tabelul 2.5. Frecvența cea mai mare de afectare din punct de vedere USMS s-a înregistrat la nivelul articulațiilor MTF1-5, pumn iar cea mai mica la nivelul tendoanelor flexoare 2-5, articulațiilor MCF 2-5 și tendoanelor EUC. De asemenea, rezultatele studiului de față confirmă prezența de leziuni de tip inflamator în scală gri și Doppler cu grad mic la subiecți sănătoși. Expunerea la un cumul de factori hormonal, vasculari și biomecanici din sarcină a modificat leziunile detectate baseline, mai ales la nivelul compartimentelor tendinoase și a articulațiilor portante – genunchi (Tabel 2.6).

**Tabel 2.5. Sumarul și distribuția modificărilor de tip patologic
la nivel articular și tendinos în scală gri, pe grupuri**

	Grup control, n (%)	Grup caz, n (%)				
		Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	Vizita 4	Vizita 5
Articulații						
Pumn (RC,IC) ^a	57 (38.00)	8 (20.00)	8 (20.00)	8 (20.00)	8 (20.00)	11 (27.50)
MCF 1 ^a	4 (2.67)	0	0	0	0	0
MCF 2–5 ^b	21 (3.5)	0	0	0	0	0
IFP 1–5 ^c	17 (2.26)	0	0	0	0	0
MTF 1–5 ^a	333 (44.4)	66 (33.00)	66 (33.00)	71 (35.50)	72 (36.00)	76 (38.00)
Cot ^a	0	0	0	0	0	0
Genunchi ^a	16 (10.67)	0	10 (25.00)	37 (92.50)	38 (95.00)	0
Tibio-talar ^a	0	0	0	5 (12.50)	4 (10.00)	0
Talo-navicular ^a	0	0	0	0	0	0
Subtalar ^a	2 (1.33)	0	0	0	0	0
Șold ^a	0	0	0	3 (7.50)	3 (7.50)	1 (2.50)
Glenohumerală ^a	0	0	0	0	0	0
Tendoane						
C1–C5 ^c	1 (0.13)	1 (0.50)	1 (0.50)	15 (7.50)	15 (7.50)	1 (0.50)
F1–F5 ^c	1 (0.13)	0	0	0	0	0
TTP ^a	1 (0.67)	0	0	30 (75.00)	30 (75.00)	0
EUC ^a	1 (0.67)	1 (2.50)	1 (2.50)	1 (2.50)	1 (2.50)	1 (2.50)

MCF – articulații metacarpofalangiene, IFP – articulații interfalangiene proximale, MTF – articulații metatarsofalangiene, C1-C5 – compartimente tendoane extensoare mână, F1-F5 – tendoane flexoare digitale, TTP – tendon tibial posterior, EUC – tendon extensor carpi ulnaris tendon.^a n=150 pentru grupul de control, și n=40 pentru grupul caz; ^b n=600 pentru grupul de control și n=160 pentru grupul caz; ^c n=750 pentru grupul de control și n=200 pentru grupul caz.

**Tabel 2.6. Sumarul leziunilor identificate ultrasonografic
la nivel articular și tendinos pe grupuri, exprimate ca procent**

Leziune USMS	Grup caz					Control
	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	Vizita 4	Vizita 5	
Articulații						
HS	9.35 ^a [7.63–11.40]	9.35 ^a [7.63–11.40]	10.33 ^a [8.53–12.46]	10.43 ^b [8.62–12.57]	10.98 [9.12–13.16]	8.37 [7.64–9.16]
HS>grad1	0.76 ^c [0.37–1.56]	0.87 ^c [0.44–1.71]	1.20 ^c [0.67–2.13]	1.09 ^c [0.59–1.99]	0.87 ^c [0.44–1.71]	3.16 [2.71–3.68]
C	13.28 ^a [10.87–16.13]	14.84 [12.30–17.80]	20.31 [17.37–23.60]	20.31 [17.37–23.60]	14.53 ^a [12.01–17.47]	17.88 [16.40–19.46]
C>grad1	2.66 ^d [1.67–4.22]	5.47 [3.96–7.51]	12.50 ^d [10.16–15.29]	10.94 ^d [8.75–13.60]	3.75 [2.53–5.55]	4.67 [3.90–5.59]
Power Doppler	0 [0.00–0.42]	0.11 [0.02–0.62]	0.76 [0.33–1.52]	0.11 [0.02–0.62]	0.11 [0.02–0.62]	0.06 [0.02–0.17]
Osteofite	6.25 [4.62–8.40]	6.25 [4.62–8.40]	6.25 [4.62–8.40]	6.25 [4.62–8.40]	6.25 [4.62–8.40]	7.13 [6.16–8.22]
Tendoane						
HS+C	0.42 [0.12-1.51]	0.42 [0.12-1.51]	9.58 [7.26-12.66]	9.58 [7.26-12.66]	0.42 [0.12-1.51]	0.22 [0.09-0.57]
HS+C>grad1	0.00 [0.00-0.79]	0.00 [0.00-0.79]	2.92 [1.75-4.84]	2.92 [1.75-4.84]	0.00 [0.00-0.79]	0.00 [0.00-0.21]
Power Doppler	0.00 [0.00-0.79]	0.00 [0.00-0.79]	0.42 [0.00-1.67]	0.00 [0.00-0.79]	0.00 [0.00-0.79]	0.00 [0.00-0.21]

HS – hipertrofie sinovială, C – colecție

^a p<0.05 comparat cu grupul de control; ^b p=0.0516 comparat cu grupul de control;

^c p<0.005 comparat cu grupul de control; ^d p<0.03 comparat cu grupul de control, [] – interval de
confidență (IC) de 95% menționat în parantezele pătrate

Rezultatele obținute prin analiza scorurilor articulare arată faptul că monitorizarea longitudinală a sinovitei cu grad mai mare de 1 poate reprezenta un parametru de încredere atunci când se va dori monitorizarea unei gravide cu AR. Spre deosebire de acest fapt, scorizarea globală a patologiei de tip inflamator tendinoase în sarcină a arătat faptul că la gravide, componenta imagistică de tenosinovită/tenosinovită-like este frecventă și trebuie apreciată cu rezervă/prudență atunci când monitorizarea se face cu scoruri la nivel de pacient.

Cel mai important rezultat al studiului de față a fost demonstrarea absenței oricăror modificări imagistice la nivelul tendoanelor F2-F5 și articulațiilor MCF 2-5 în grupul caz, la

toate vizitele. Prezența sarcinii nu a influențat aceste articulații, evaluarea longitudinală arătând păstrarea acestui trend.

Identificarea articulațiilor/tendoanelor cu mai puține leziuni imagistice a creat posibilitatea detectării setului țintă pentru identificarea debutului unei efecțiuni de tip inflamator și monitorizare ulterioară. Acest set este reprezentat de articulațiile MCF 2-5, tendoanele flexoare F2-F5 și EUC [44].

Proiectul de față s-a concretizat în publicarea unui articol în revista Medical Ultrasonography Journal 2018. Este primul studiu longitudinal controlat care evaluează frecvența modificărilor ultrasonografice articulare și periarticulare de tip inflamator și structural la femei gravide sănătoase.

Titlul articolului:

Micu MC, Fodor D, Micu R, Bolboacă SD, Ionescu R. Pregnant versus non-pregnant healthy subjects – a prospective longitudinal musculoskeletal ultrasound study concerning the spectrum of normality. Med Ultrason 2018; 20(3):319-327.

2.6 PROIECT V. MONITORIZAREA IMPACTULUI BI-DIREȚIONAL

BOALĂ DE BAZĂ – SARCINĂ LA PACIENTELE DIAGNOSTICATE CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

2.6.1 Introducere, motivația cercetării și obiective

Influența sarcinii asupra artritei reumatoide precum și influența artritei reumatoide asupra sarcinii este un subiect care a suscitat o atenție deosebită în ultimii ani. Studii cu design prospectiv efectuate la gravidele diagnosticate cu AR atrag atenția asupra particularităților de evoluție a bolii pe parcursul sarcinii dar și postpartum și aduc date promițătoare vis a vis de posibilitatea obținerii unei sarcini care să parcurgă un traseu normal și care să se soldeze cu obținerea unor feți sănătoși [45]. Obiectivele studiului nostru au fost evaluarea impactului sarcinii asupra bolii, atât din perspectivă clinică cât și ultrasonografică și evaluarea impactului bolii asupra sarcinii din perspectiva analizei fertilității, fecundității, evoluției sarcinii, desfășurării nașterii și evoluției feților rezultați.

2.6.2 Pacienți, metodologia de lucru și analiza statistică

Metodologia de selecție a constat în recrutarea de paciente diagnosticate cu AR, aflate în evidența noastră, care erau monitorizate clinic, laborator și imagistic articular și periarticular și care au rămas însărcinate în acord cu planificarea unei sarcini. Pacientele care au prezentat debut de boală în timpul sarcinii sau care erau deja diagnosticate cu AR și au rămas gravide accidental, au fost luate de asemenea în evidență. Proiectul a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Recuperare Cluj-Napoca, N 2395/2/3.04.2017.

Au fost colectate date demografice, date care țin de boală și date care țin de evoluția sarcinii, nașterii și a produsului de concepție. Studiul prezent este de tip combinat prospectiv și retrospectiv, controlat, longitudinal. Practic, în viața reală, pacientele au fost monitorizate standardizat la fiecare vizită (analiza datelor prospective s-a făcut ulterior retrospectiv) însă recrutarea prospectivă inițiată doar în anul 2016, a inclus doar o parte din paciente. Grupul de control a fost constituit din paciente diagnosticate cu AR nongravide. Acest lot a fost evaluat într-un mod similar, clinic, laborator și imagistic, de 6 ori în dinamică corespunzând celor 6 vizite efectuate de pacientele gravide.

Analiza statistică a datelor a utilizat testul Shapiro-Wilk pentru evaluarea normalității datelor. Analiza pentru variabilele continue și categorice a fost efectuată prin utilizarea elementelor de statistică descriptive iar rezultatele au fost exprimate ca medie $\pm$ deviere standard sau număr de cazuri și exprimare în procente. Testul Chi-pătrat cu o semnificație de 0.05 a fost utilizat pentru a compara cele două subgrupuri de pacienți. Analiza statistică s-a efectuat utilizând un program SPSS versiunea 22 și Microsoft Office Excel 2010.

Elementele patologice decelate ultrasonografic au fost sumarizate ca și număr și procent per vizită. Pentru grupul caz s-a testat consistența modificărilor de tip patologic pentru vizitele 3 și 4 utilizând testul McNemar cu o semnificație la un nivel de 5%. Analiza statistică s-a realizat utilizând un program SPSS v.20 iar reprezentările grafice au fost realizate în programul Microsoft Excel.

2.6.3 Rezultate și concluzii

Dintr-un total de 43 cazuri de paciente diagnosticate cu artrită reumatoidă, am recrutat 21 de paciente (25 de sarcini/cazuri) care au fost monitorizate clinic, prin analize de laborator și imagistic, din punct de vedere a bolii de bază precum și din perspectiva sarcinii obținute.

Evoluția sarcinii a fost monitorizată integral la 22 din cazuri, 3 paciente fiind încă gravide în trimestrul 2 (două sarcini cu copil unic și una gemelară). Grupul de control a constatat în 12 paciente cu vârstă similară nongravide, diagnosticate cu AR.

2.6.3.1 Evoluția clinică a bolii în cursul sarcinii

Rezultatele legate de evoluția bolii arată o scădere a indicilor de activitate AR în trimestrul III, indiferent de gradul de activitate cu care pacienta se afla în momentul concepției (Figura 2.2). Practic, pacientele care s-au aflat în remisie sau cu grad mic de activitate (DAS 28 3v) al bolii în presarcină, au atins remisie în trimestrul III iar cele care au intrat active în sarcină, au atins un grad de activitate mic în trimestrul III. Un procent de 52.38% gravide au intrat în remisie în trimestrul 3, 14.28% au fost încadrate în LDA, restul rămânând în stadiu de boală activă.

Sarcina a funcționat la fel ca și o medicație de tip DMARD asupra evoluției bolii având efect maxim în trimestrul III. Acest rezultat este similar studiilor publicate până în prezent unde acest fenomen apare într-o proporție de 54-86% din gravide [19-21].

Postpartum, evoluția clinică a pacientelor a arătat reactivare într-un procent semnificativ de 62.5%. Pacientele care au avut câte 2 sarcini au prezentat evoluție a fost diferită în 50% din cazuri. Aceste rezultate sunt similare cu cele înregistrate într-un studiu prospectiv recent unde s-a demonstrat că evoluția primei sarcini nu este factor predictiv pentru sarcina subsecventă [20, 21].

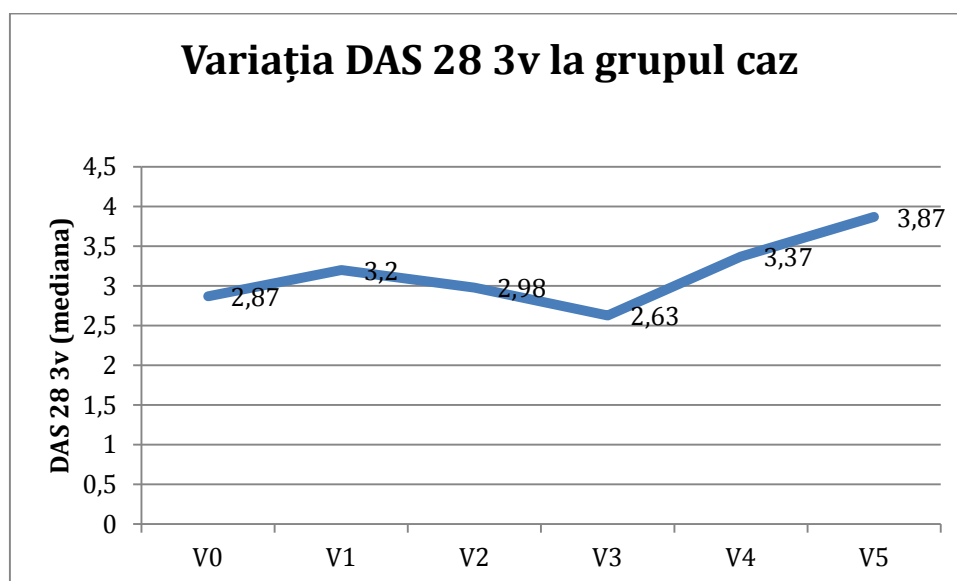


Figura 2.2. Reprezentare grafică a variației scorului de activitate
DAS 28 3v în grupul caz

La gravidele la care AR a debutat în sarcină, se identifică același trend dar în trimestrul III se ating doar valori DAS 28 3v care nu coboară în zona de LDA. Reactivarea postpartum este mai agresivă la această categorie de gravide, atingându-se valori de activitate mare, (Figura 2.3). Cu excepția unui caz, restul gravidelor care au avut debut de boală în sarcină, au rămas active pe toată perioada acesteia chiar dacă scorul de activitate a arătat totuși o tendință de scădere în trimestrul III.

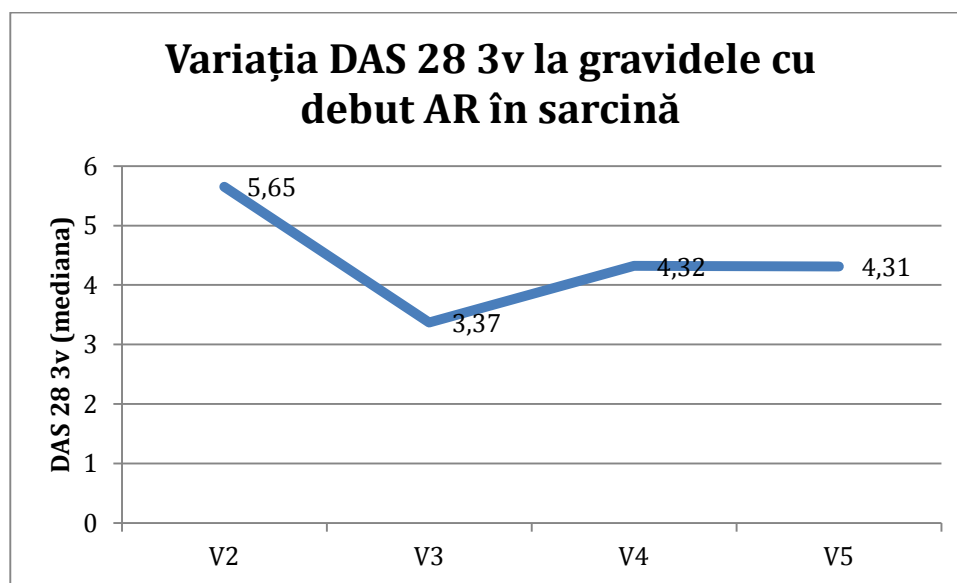


Figura 2.3. Reprezentare grafică a variației scorului de activitate DAS 28 3v în grupul caz la gravidele cu debut AR în sarcină

Figura 2.4 analizează trendul de evoluție a scorurilor de activitate comparativ în grupul caz și grupul de control. Trendul în grupul de control este descendent progresiv pe măsură ce controlul AR este obținut.

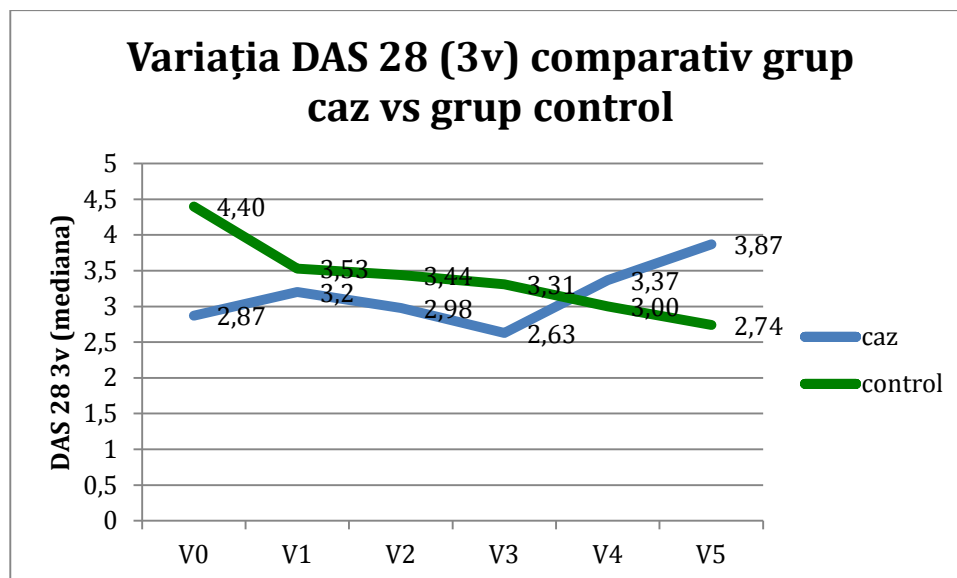


Figura 2.4. Reprezentare grafică comparativă a variației scorului de activitate DAS 28 3v în cele două grupuri

2.6.3.2 Fertilitatea și fecunditatea la paciențele cu artrită reumatoidă

Analiza factorilor care au putut influența fertilitatea arată în esență că în grupul caz mamele au avut o vârstă mai înaintată a mamelor la prima sarcină comparativ cu vârsta medie a mamelor în România iar 60% din sarcini au necesitat un interval mai mare de 12 luni de la decizie la concepție. Cincisprezece din 25 (60%) de cazuri au fost nulipare. Date publicate recent arată faptul că boala activă, nuliparitatea, consumul continuu de AINS și administrarea de doze de peste 7.5 mg/zi corticosteroizi, decizia de limitare a familiei se corelează cu fecunditate scăzută [42].

Paciențele care au prezentat o a 2-a sarcină au fost puține la număr iar intervalul temporal până la a doua sarcină a fost în medie de 3 ani, un interval mai mare decât intervalul mediu calculat pentru populația generală [46].

În literatură se descrie faptul că doar aproximativ 40% din paciențele diagnosticate cu AR primipare au mai avut un al 2-lea copil, comparativ cu populația generală unde, în același interval temporal 60% din femei au avut al 2-lea copil [45].

2.6.3.3 Evoluția sarcinii și nașterii la paciențele diagnosticate cu artrită reumatoidă

Un alt factor identificat ca fiind implicat în fertilitatea mai redusă a paciențelor cu AR este nașterea prin secțiune cezariană la prima sarcină [46]. În grupul caz, 6 (28.57%) din cazuri au beneficiat de secțiune cezariană, un procent mai mare decât cel înregistrat în populația generală (6-27%), indiferent de regiunea geografică analizată la nivel mondial

[44]. Nașterea s-a realizat pe cale vaginală în cazul a 15 (71.42%) paciente și prin secțiune cezariană pentru 6 (28.57%) dintre ele, acest ultim procent fiind mai mare decât cel în populația generală. În lotul nostru, doar în unul din cazuri a fost necesară secțiunea cezariană de urgență (eclampsie), în restul cazurilor actul s-a bazat strict pe decizia obstetricală (disproporție feto-pelvină). Acest rezultat este susținut și de alte studii care arată că acest risc este crescut de 1.4-2 ori față de populația generală. În aceste studii s-au identificat cauze diverse care au stat la baza acestei decizii: preeclampsia, naștere prematură, suferință fetală intrauterin, discordanța materno-fetală, dorința proprie [31]. Dacă s-a efectuat analiza nașterilor prin secțiune cezariană efectuată de urgență, în literatură s-a demonstrat faptul că incidența nașterii prin secțiune cezariană este similară la pacientele cu AR versus populația generală [46]. De asemenea rata de episoade de preeclampsie / eclampsie este similară cu cea din populația generală [47].

2.6.3.4 Evoluția produșilor de concepție

Prematuritatea în studiul nostru a avut o frecvență mică 1/20 (5%) nașteri comparativ cu alte studii care au identificat prematuritate atât la paciente diagnosticate cu AR după naștere dar și la paciente cunoscute cu AR la prima sarcină cât și în sarcinile subsecvente, comparativ cu grupurile de control [46]. Dacă prematuritatea se corelează cu activitatea bolii rămâne o problemă în curs de elucidare întrucât studiile actuale sunt contradictorii [46]. De asemenea, prematuritatea este corelată cu medicația de tip corticosteroid (cu doze de peste 10 mg/zi),[45]. Aceste corelații nu au putut fi demonstrate la pacientele cu AR care au fost în remisie sau LDA pe parcursul sarcinii [17]. De fapt, studiile publicate după anul 1999 nu mai confirmă diferențe de greutate la naștere între copii proveniți din pacientele cu AR și populația generală, acest trend fiind înregistrat și în studiul nostru [17].

În studiul de față, copii născuți nu au prezentat malformații congenitale sau afecțiuni neonatale care să fi implicat spitalizare prelungită în unitățile de neonatologie. Aceste rezultate sunt în concordanță cu alte studii publicate până în prezent și în care nu s-a identificat un risc mai mare de malformații sau de afecțiuni congenitale la produșii de concepție proveniți din mame diagnosticate cu AR [48].

2.6.3.5 Evoluția bolii din perspectivă ultrasonografică

Evoluția bolii din perspectivă ultrasonografică este un segment neexplorat până acum în literatură. Evaluarea MSUS longitudinală la gravide nu s-a realizat până acum în niciun studiu. Rezultatele comentate în această secțiune se referă la modificări de tip inflamator cu

grad ≥ 2 , modificări care prezintă relevanță din punct de vedere a reajustării deciziilor terapeutice [27].

Câteva din rezultatele obținute la această secțiune au atras atenția și anume că reactivare semnificativă din punct de vedere statistic se remarcă la analiza patologiei în scală gri decelate la nivelul tendoanelor flexoare ale degetelor mâinilor. Acest rezultat semnifică faptul că apariția unor noi sedii de inflamație la nivelul tendoanelor flexoare ale mâinilor în perioada postpartum este semnificativă pentru reactivare. De asemenea, diferențe semnificative din punct de vedere statistic la analiza componentei Doppler a sinovitei/tenosinovitei la trecerea dinspre trimestrul 3 de sarcină spre perioada postpartum se înregistrează doar la nivelul articulațiilor MCF 2-5. Acest rezultat atrage atenția asupra importanței decelării de noi modificări de semnal Doppler la nivelul articulațiilor MCF 2-5 ca fiind cel mai important sediu care semnalizează reactivarea (Tabel 2.7 și 2.8).

Tabel 2.7. Sumarul și distribuția leziunilor de tip inflamator (hipertrofie sinovială) la nivel articular și tendinos în grupul caz

	Caz baseline n/N (%)	Caz vizita 1 n/N (%)	Caz vizita 2 n/N (%)	Caz vizita 3 n/N (%)	Caz vizita 4 n/N (%)	Caz vizita 5 n/N (%)
Articulații						
RC, IC	21/30 (70.00)	28/40 (70.00)	29/42 (69.05)	29/42 (69.05)	29/42 (69.05) ^a	28/42 (66.67)
MCF 2–5	34/120 (28.33)	46/160 (28.75)	49/168 (29.71)	45/168 (26.79)	50/168 (29.76) ^b	47/168 (27.98)
IFP 1–5	13/150 (8.67)	15/200 (7.50)	15/209 (7.18)	13/209 (6.22)	16/209 (7.66) ^c	14/210 (6.67)
MTF 1–5	51/150 (34.00)	68/200 (34.00)	73/210 (34.76)	73/210 (34.76)	75/210 (35.71) ^d	74/210 (35.24)
Cot	3/30 (10.00)	5/40 (12.50)	3/42 (7.14)	2/42 (4.76)	3/42 (7.14) ^a	4/42 (9.52) 8/42
Genunchi	4/30 (13.33)	10/40 (25.00)	10/42 (23.81)	6/42 (14.29)	8/42 (19.05) ^e	(19.05)
TT	1/30 (3.33)	2/40 (5.00)	2/42 (4.76)	2/42 (4.76)	3/42 (7.14) ^a	1/42 (2.38)
TN	1/30 (3.33)	1/40 (2.50)	1/42 (2.38)	1/42 (2.38)	1/42 (2.38) ^a	1/42 (2.38)
ST	2/30 (6.67)	2/40 (5.00)	2/42 (4.76)	2/42 (4.76)	2/42 (4.76) ^a	2/42 (4.76)
Șold	0/29 (0.00)	0/39 (0.00)	0/42 (0.00)	1/42 (2.38)	1/42 (2.38) ^a	0/42 (0.00)
GH	0/30 (0.00)	0/40 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00)	2/42 (4.76) ^d	1/42 (2.38)
Tendoane						
C1–C5	4/149 (2.68)	7/198 (3.54)	7/210 (3.33)	13/210 (6.19)	15/210 (7.14) ^f	11/210 (5.24)
F1–F5	17/150 (11.33)	27/200 (13.50)	30/210 (14.29)	30/210 (14.29)	47/210 (22.38) ^g	32/210 (15.24)
TTP	7/30 (23.33)	10/40 (25.00)	11/42 (26.19)	15/42 (35.71)	19/42 (45.24) ^h	15/42 (35.71)
EUC	19/30 (63.33)	23/40 (57.50)	22/42 (52.38)	22/42 (52.38)	27/42 (64.29) ⁱ	23/42 (54.76)

Valorile P asociate testului Mc Nemar pentru comparația leziunilor patologice identificate la vizita 3 și vizita 4: ^a >0.999; ^b 0.227; ^c 0.375; ^d 0.500; ^e 0.687; ^f 0.791; ^g <0.0001; ^h 0.289; ⁱ 0.063.

RC – articulațiile radiocarpiană, IC – articulații intercarpiene, MCF – articulații metacarpofalangiene, IFP – articulații interfalangiene, MTF – articulații metatarsofalangiene, TT – articulații tibio-talare, TN – articulații talo-naviculare, ST – articulații subtalare, GH – articulații glenohumerale, C1-C5 – compartimente tendinoase extensoare, F1-F5 – tendoane flexoare digitale degete 1-5, TTP – tendonul tibial posterior, EUC – tendonul extensor ulnar al carpului.

Tabel 2.8. Sumarul și distribuția leziunilor de tip inflamator Power Doppler la nivel articular și tendinos în grupul caz

	Caz baseline n/N (%)	Caz visita 1 n/N (%)	Caz visita 2 n/N (%)	Caz visita 3 n/N (%)	Caz visita 4 n/N (%)	Caz visita 5 n/N (%)
Articulații						
RC, IC	2/30 (6.67)	6/40 (15.00)	5/42 (11.90)	2/42 (4.76)	7/42 (16.67) ^a	2/42 (4.76)
MCF 2–5	5/120 (4.17)	6/160 (3.75)	7/68 (4.17)	3/168 (1.79)	11/168 (6.55) ^b	2/168 (1.19)
IFP 1–5	4/150 (2.67)	5/200 (2.50)	5/209 (2.39)	3/210 (1.43)	3/210 (1.43) ^c	3/209 (1.44)
MTF 1–5	0/150 (0.00)	0/200 (0.00)	4/210 (1.90)	0/210 (0.00)	5/210 (2.38) ^d	0/210 (0.00)
Cot	0/30 (0.00)	0/40 (0.00)	1/42 (2.38)	1/42 (2.38)	1/42 (2.38) ^c	1/42 (2.38)
Genunchi	0/30 (0.00)	1/40 (2.50)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00) ^{n.a.}	1/42 (2.38)
TT	0/30 (0.00)	0/40 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00) ^{n.a.}	0/42 (0.00)
TN	0/30 (0.00)	0/40 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00) ^{n.a.}	0/42 (0.00)
ST	0/30 (0.00)	0/40 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00) ^{n.a.}	0/42 (0.00)
Șold	0/29 (0.00)	0/39 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00) ^{n.a.}	0/42 (0.00)
GH	0/30 (0.00)	0/30 (0.00)	1/42 (2.38)	1/42 (2.38)	0/42 (0.00) ^c	0/42 (0.00)
Tendoane						
C1–C5	2/150 (1.33)	5/200 (2.50)	7/210 (3.33)	6/210 (2.86)	9/210 (4.29) ^e	4/210 (1.90)
F1–F5	5/150 (3.33)	10/200 (5.00)	13/210 (6.19)	12/210 (5.71)	11/210 (5.24) ^c	10/210 (4.76)
TTP	0/30 (0.00)	0/40 (0.00)	0/42 (0.00)	2/42 (4.76)	1/42 (2.38) ^c	1/42 (2.38)
EUC	0/29(0.00)	0/38 (0.00)	0/40 (0.00)	0/42 (0.00)	0/42 (0.00) ^{n.a.}	0/42 (0.00)

Valorile P asociate testului Mc Nemar pentru comparația leziunilor patologice identificate la vizita 3 și vizita 4: ^a 0.125; ^b 0.021; ^c >0.999; ^d 0.063; ^e 0.375; n.a. not available.

RC – articulațiile radiocarpiană, IC – articulații intercarpiene, MCF – articulații metacarpofalangiene, IFP – articulații interfalangiene, MTF – articulații metatarsofalangiene, TT-articulații tibio-talare, TN – articulații talo-naviculare, ST-articulații subtalare, GH – articulații glenohumerale, C1-C5 – compartimente tendinoase extensoare, F1-F5 – tendoane flexoare digitale degete 1-5, TTP-tendonul tibial posterior, EUC – tendonul extensor ulnar al carpului.

Astfel putem formula următoarea ipoteză cum că pentru monitorizarea pacientelor cu AR grave sunt importante articulațiile MCF 2-5 din perspectiva monitorizării semnalului PD, și tendoanele flexoare F2-F5 (scală gri și Doppler).

Cea mai relevantă modificare longitudinală la grupul caz a fost reprezentată de evoluția PDUS la nivel articular care a avut un trend evident descendent în trimestrul 3 de sarcină și ascendant abrupt în prima perioadă postpartum, diferența de procent fiind aproape maximă aici (delta V4-V3 = 1.84%, p = 0.0097). Această diferență prezintă semnificație statistică pentru acest lot între vizitele V3 și V4 și în continuare între vizitele V4 și V5 (delta V5-V4 = 1.94, p= 0.0181).

Dintre toate sediile articulare, evaluarea Doppler a articulațiilor MCF 2-5 oferă cea mai bună orientare pentru eventuală reactivare sau evoluție spre remisie (Figura 2.5, Tabel 2.9).

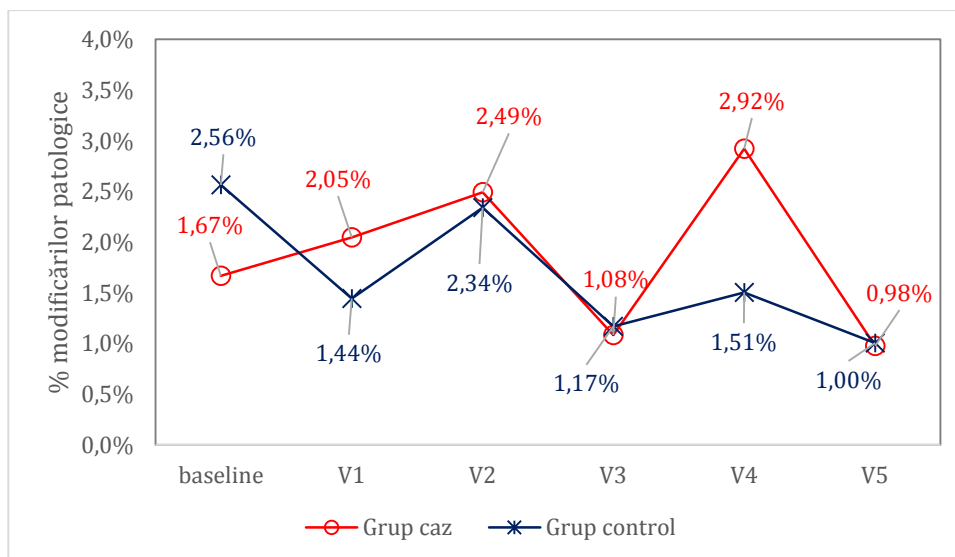


Figura 2.5. Trendul modificărilor patologice de tip Power Doppler la nivel articular/vizite în cele două grupuri

Tabel 2.9. Analiza semnificației statistice a variației componentei de semnal Doppler vascular la nivel articular între vizite

Articulații	V2-V1	V3-V2	V4-V3	V5-V4
Grup caz	0.44%	1.41%	1.84%	1.95%
Grup control	0.90%	1.17%	0.33%	0.50%
Nr grup caz	901	924	924	924
Nr grup control	611	598	598	598
Z	-1.113	-0.466	2.593	2.368
P	0.266	0.6413	0.0097	0.0181

Principalele concluzii ale tezei sunt următoarele:

Lucrarea de față aduce o serie de contribuții originale în ceea ce privește tema de cercetare dar și rezultatele obținute.

- ✓ Contribuie la stabilirea medicațiilor compatibile cu expunerea paternă în lumina cunoștințelor actuale și atrage atenția asupra medicațiilor contraindicate sau asupra acelor care încă nu au dovezi robuste pentru a putea fi administrate fără rezerve.
- ✓ Aduce dovezi pozitive în sprijinul recomandării ca medicația blocantă TNF alfa să poate fi continuată în schema de terapie a pacienților de sex masculin diagnosticați cu spondilită anchilozantă. Blocantele TNF alfa nu impactează negativ nici fertilitatea masculină și nici starea de sănătate a produșilor de concepție.
- ✓ Aduce informații care aruncă o lumină asupra fertilității în cuplurile unde genitorul masculin este diagnosticat cu spondilită anchilozantă și asupra factorilor care impactează negativ acest parametru. Fertilitatea la acest segment populațional este în mod real mai mică decât cea din populația generală iar factorii principali care determină scăderea fertilității sunt de ordin psihologic – decizia de a limita numărul de membrii în familie.
- ✓ Aduce, complementar datelor din literatură deja existente, informații despre fertilitate, evoluția sarcinilor și numărul acestora, naștere și starea de sănătate a produșilor de concepție la gravidele diagnosticate cu artrită reumatoidă. Astfel, informațiile obținute se pliază pe concluziile studiilor precedente arătând o scădere a fertilității, fecundității, prezenta unui număr mai mic de copii în familie, unui număr mai mare de nașteri prin secțiune cezariană și a procentului de prematuritate. De asemenea, rezultatele lucrării atestă că artrita reumatoidă are un efect de DMARD asupra bolii și că recăderile postpartum apar la un procent important de paciente. Aceste informații sunt susținute de rezultatele clinice și imagistice efectuate asupra lotului de paciente. De asemenea, s-au putut identifica sediile articulare predilecte fezabile unei monitorizări ecografice longitudinale la gravide.
- ✓ Contribuie și la definirea mai clară a spectrului imagistic al normalității. Informațiile obținute întreprind atenția asupra structurilor mâinii (tendoane flexoare, EUC și articulații MCF) ca fiind cele mai important de monitorizat la pacientele cu artrită reumatoidă.

Contribuția personală a constat în următoarele:

- ✓ Oferă specialiștilor o sinteză de actualitate, finalizată în anul 2018, asupra expunerii paterne la diferite medicații utilizate în specialitatea reumatologie.
- ✓ Oferă date complementare celor existente literatură despre expunerea paternă lipsită de riscuri la medicația blocantă TNF alfa de tip Remicade®, Enbrel®, Humira® într-un studiu care a realizat monitorizarea prospectivă, multicentrică a sarcinilor apărute în cuplurile pacienților de sex masculin diagnosticați cu spondilită anchilozantă, expuși pe termen lung la terapii blocante TNF alfa, inclusiv în perioada preconcepție.
- ✓ În continuare teza oferă date despre analiza fertilității masculine într-un studiu populațional, de tip interviu la pacinți diagnosticați cu SA. Rezultatele studiului arată prezența unui număr mediu de copii per familie mai redus față de populația generală, Factorii care au avut impact asupra fertilității masculine și care au fost identificați a avea semnificație statistică au fost decizia personală de a limita familia și scăderea apetitului sexual legat de prezența bolii. Acești factori psihologici au arătat a avea un rol mult mai important în reducerea fertilității masculine spre deosebire de alți factori, considerați din punct de vedere istoric a avea un impact mai mare (boala activă, tratamentul cu Sulfasalazină).
- ✓ Elaborarea unui studiul (primul) prospectiv controlat, longitudinal în care s-a realizat analiza datelor imagistice USMS la gravide sănătoase. Astfel s-a realizat o selecție a acelor articulații și tendoane care să demonstreze mai puține leziuni imagistice la femeile sănătoase și care să arate o mai mare stabilitate în timp. Aceste structuri identificate sunt: articulațiile MCF 2-5 și tendoanele flexoare ale degetelor și EUC.
- ✓ Analiza longitudinală a pacientelor gravide cu AR din punct de vedere clinic, USMS și obstetrical. Este primul studiu care evaluează din punct de vedere imagistic (USMS) evoluția bolii în sarcină la gravidele cu AR. Câteva rezultate se desprind din această secțiune și anume reactivarea semnificativă din punct de vedere statistic se remarcă la analiza patologiei în scală gri decelate la nivelul tendoanelor flexoare ale degetelor mâinilor precum și la componenta PDUS a sinovitei/tenosinovitei la trecerea dinspre trimestrul 3 de sarcină spre perioada postpartum la nivelul articulațiilor MCF 2-5. Acest rezultat atrage atenția asupra importanței decelării de noi modificări de semnal Doppler la nivelul articulațiilor MCF 2-5 ca fiind cel mai important sediu care semnalizează reactivarea.

- ✓ Astfel, pentru monitorizarea pacientelor cu AR gravide sunt importante articulațiile MCF 2-5 din perspectiva monitorizării semnalului PD, tendoanele flexoare F2-F5 (scală gri și PD) și eventual asociate colecției la nivelul genunchilor.
- ✓ Analiza separată a pacientelor care au rămas în remisie în perioada postpartum a evidențiat un procent extrem de mic de articulații și tendoane cu semnal PD pozitiv. Acest parametru a fost singurul care s-a corelat semnificativ cu gradul de activitate al bolii ($p= 0.002$).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 0:1–16.
2. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids, *Rheumatology* 2016; 55 (9): 1693–1697.
3. Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, Puxeddu I, Alunno A. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 175-184.
4. Terenzi R, Monti S, Tesei G, Carli L. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 1-14.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580-1588.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315–24.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:777–83.
8. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009 Oct; 68(10):1520-7.
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of Spondylo-Arthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:25–31.
10. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4):361-8.

11. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR study group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2665-73.
12. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
13. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 0:1–14.
14. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:490-498.
15. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:499–510.
16. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(5):1060–1071.
17. Ostensen M, Wallenius M. Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol* 2017; 11:122-127.
18. Hench P. The amelioration effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious) arthritis, fibrosis and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc* 1938; 13:161–7.
19. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1241-8.
20. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1219-27.
21. de Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:329-33.

22. Ince-Askan H, Hazes JM, Dolhain RJ. Is disease activity in rheumatoid arthritis during pregnancy and after delivery predictive for disease activity in a subsequent pregnancy? *J Rheumatol* 2016; 43:22-5.
23. Forger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Swiss – Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis, *SMW* 2012; 142:w13644.
24. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology* 2016; 151: 110-119.
25. Forger F. Treatment with biologics during pregnancy in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia* 2017; 55, 2: 57–58.
26. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36:729-40.
27. **Micu MC**, Fodor D. Concepts in monitoring the treatment in rheumatoid arthritis – the role of musculoskeletal ultrasound. Part I: synovitis. *Med Ultrason* 2015; 17 (3): 367-376.
28. **Micu MC**, Berghea F, Fodor D. Concepts in diagnosing, scoring, and monitoring tenosynovitis and other tendon abnormalities in patients with rheumatoid arthritis – the role of musculoskeletal ultrasound. *Med Ultrason* 2016; 18(3), 370-377.
29. Mandl P, Balint PV, Brault Y et al. Metrologic Properties of Ultrasound Versus Clinical Evaluation of Synovitis in Rheumatoid Arthritis Results of a Multicenter, Randomized Study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4):1272-82.
30. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:219-32.
31. De Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: Results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3196-206.
32. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93:302-7.
33. Olsen J, Ramlau-Hansen CH. Epidemiologic methods for investigating male fecundity. *Asian Journal of Andrology* 2014; 16:17–22.

34. **Micu MC**, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs – What physicians should know. Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2018; pii: S0049-0172(17)30747-3.
35. **Micu MC**, Micu R, Surd S, Gîrlovanu M, Bolboacă SD, Ostensen M. TNF- α inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(7):1250-5.
36. Lichtenstein GR, Feagan BG, Mahadevan U, et al. Pregnancy Outcomes Reported During the 13-Year TREAT Registry: A Descriptive Report. *Am J Gastroenterol* 2018. doi: 10.1038/s41395-018-0202-9.
37. Ostensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2017; 13, 485–493.
38. www.wikipedia.com, site accesat iulie 2018
39. <http://INS.ro> (sursă verificată în iunie 2018)
40. **Micu MC**, Micu R, Ionescu R. Fertility in men diagnosed with ankylosing spondylitis – a population based study. *Romanian Journal of Rheumatology* 2018; XXVII (2): 67-72. BDI, www.rjr.com.ro
41. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 955–962.
42. Hartung W, Kellner H, Strunk J, et al. Development and Evaluation of a Novel Ultrasound Score for Large Joints in Rheumatoid Arthritis: One Year of Experience in Daily Clinical Practice. *Arthritis Care & Research* 2012; 64 (5): 675-682.
43. Naredo E, d’Agostino MA, Wakefield RJ, et al; OMERACT Ultrasound Task Force. Reliability of a consensus based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1328-1334.
44. **Micu MC**, Fodor D, Micu R, Bolboaca SD, Ionescu R. Pregnant versus non-pregnant healthy subjects – a prospective longitudinal musculoskeletal ultrasound study concerning the spectrum of normality. *Med Ultrason* 2018, Vol. 20, no. 3, 319-327.
45. Ostensen M, Villiger P, Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmunity Reviews* 2012; A437–A446.
46. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Parity in patients with chronic inflammatory arthritides childless at time of diagnosis. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:202–7.

47. Ostensen M, Wallenius M. Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol* 2016; 11, Suppl S2:122-7.
48. Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Miscarriage and stillbirth in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42:1570-2.