

6. Gates S, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH, Lamb SE. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*2008;336:130-3.
7. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 2009
8. Kochar MS. Management of postural hypotension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:457-62.
9. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr. Soc* 1999;47:30.
10. Leading Causes of Injury Deaths by Age Group Highlighting Unintentional Injury Deaths, United States – 2007(Source: National Center for Health Statistics (NCHS), National Vital Statistics System. Produced by: Office of Statistics and Programming, National Center for Injury Prevention and Control, CDC.)
11. Logan PA, Coupland CAC, Gladman JRF, Sahota O, Stoner-Hobbs V, Robertson K, et al. Community falls prevention for people who call an emergency ambulance after a fall: randomised controlled trial. *BMJ*2010;340:c2102.
12. Pit SW, Byles JE, Henry DA, Holt L, Hansen V, Bowman DA. A quality use of medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomised controlled trial. *Med J Aust*2007;187:23-30.
13. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J. Med* 2003;348:42-9.
14. Whitehead C, Wundke R, Crotty M, Finucane P. Evidence-based clinical practice in falls prevention: a randomised controlled trial of a falls prevention service. *Aust Health Rev*2003;26:88-97.

ASPECTE ALE MANIFESTĂRILOR PULMONARE IN CADRUL BOLII MIXTE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Felicia Lupașcu-Volentir*, Liliana Groppa, Anatolie Negară*,
Natalia Blaja-Lisnic*, Gabriela Șoric***

*Laboratorului Științific de Gerontologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

**Catedra Medicină Internă nr.1 a FR și SC a Universității de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Summary

Pulmonary manifestations of connective tissue disease include both vascular and interstitial involvement. While the evaluation of dyspnea in connective tissue disease is essentially the same as in an otherwise healthy dyspneic patient, there are certain autoimmune diseases in which routine screening for interstitial or pulmonary vascular disease is warranted by a high incidence of these complications. In particular, systemic sclerosis and mixed connective tissue disease are so often complicated by interstitial lung disease (in our study ILD; approximately 24 of patients with MCTD and almost of whole group with SS-96%).

Rezumat

Manifestările pulmonare din maladiile autoimune ale țesutului conjunctiv includ implicările vasculare și interstițiale. Evaluarea dispneei este primordială din cadrul bolilor difuze ale țesutului conjunctiv din cauza riscului crescut al acestor complicații. Un deosebit interes, îl are BMȚC (boala mixtă a țesutului conjunctiv) și sclerodermia sistemică (SS) care se complică frecvent cu boala interstițială pulmonară (în studiul nostru, pneumofibroza interstițială difuză a alcătuit 24% pentru bolnavii cu BMȚC comparativ cu lotul SS – 96%).

Actualitatea

BMȚC reunește o combinație de date clinice majore, similare cu cele din lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermie sistemică (SS), poliomiiozită și artrită reumatoidă (AR) [8]. De rând cu aceasta, în BMȚC există modificări serice specifice, definite prin titruri înalte de anticorpi antinucleari circulanți pentru antigenul ribonucleoproteină nucleară U₁RNPn-70 kd care participă activ în *processing*-ul ARN-ului. Pacienții prezintă titruri înalte de Ac anti-U₁RNPn-70 kd în perioada de acutizare a bolii, în remisiune constatându-se lipsa acestora. Semnele specifice ale BMȚC, în opinia, autorilor Rayes H.A., et al. (2002) sunt fenomenul Raynaud, edemul *difuz* al falangelor, artrita, miozita/mialgia, hipertensiune pulmonară (HTP), boala interstițială pulmonară (BIP), disfuncția ventriculară stângă cu implicare miocardică [7]. La descrierea inițială a BMȚC, Sharp G., Irvin W.S., Tan E.M. et al. (1972), au considerat că BMȚC este un sindrom în care nu se atesta artrita, bolile renale și pulmonare. Studiile ulterioare, însă, nu au susținut această idee, în special, în aspectele pulmonare, care au fost constatate în 25-85% cazuri de BMȚC. Tabloul clinic al BMȚC evoluează diferit – semnele clinice, ca fenomenul Raynaud și hipomotilitatea esofagiană diminuează, pe când HTP și disfuncția pulmonară persistă de-a lungul tratamentului [5].

Manifestările pulmonare sunt frecvent decelate la pacienții cu BMȚC și pot evolua asimptomatic pe durată mare de timp. Ele se prezintă prin pneumopatie interstițială, HTP, pleurezii, pneumonie de aspirație, accidente tromboembolice, vasculită pulmonară, alveolită hemoragică, precum și manifestare a infecțiilor pulmonare severe [2; 6]. Autorii Shimojima Y., Ishii W., Hineno A. et al. (2004) consideră că dezvoltarea pneumoniei interstițiale în cadrul bolii poate fi de origine virală [9].

Fibroza pulmonară interstițială deține un potențial mare pentru agravarea evoluției bolii și se exprimă prin dispnee progresivă, tuse uscată și prezența modificărilor radiologice cu infiltrate reticulare bazale bilaterale [Botnaru, 2007]. HRCT pune în evidență BIP și opacități *în sticlă mată* în 67 și 48-78% cazuri, respectiv.

Hipertensiunea pulmonară (HTP), rară la debut și destul de frecventă în evoluția bolii prezintă principala cauză de mortalitate în BMȚC și se datorează, mai mult, leziunilor vasculare proliferative, decât fibrozei interstițiale [Bull, 2005]. Incidența HTP se estimează la 20-30% cazuri, iar nivelul anticorpilor anticardioplipinici, trombomodulinei și factorului Willebrand (FW) corelează cu gradul de afectare pulmonară în BMȚC [Vegh, 2006].

Prezența HTP este asociată cu unele manifestări clinice și paraclinice, care impun o evaluare suplimentară a funcției respiratorii: dispnee progresivă de efort și fatigabilitate, disfuncție ventriculară dreaptă, pulsații sistolice pe marginea stângă a sternului, accentuarea zgomotului 2 la artera pulmonară (la auscultație), hipertrofie ventriculară dreaptă (ECG) și dilatare a arterei pulmonare (radiografie pulmonară) [Benett, 2008].

Scopul prezentei lucrări constă în studierea particularităților aparatului respirator la bolnavii cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv.

Material și metode

În studiu au fost incluși 125 bolnavi de sex feminin cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv, printre care 50 cu BMȚC, diagnosticul fiind confirmat în baza criteriului Sharp, 1972 [Sharp, 1972], 25 – SSD, 25 – LES și 25 - AR, diagnostic confirmate conform criteriilor ARA (American Rheumatism Association), care au fost examinați în secția de reumatologie a Spitalului Clinic Municipal Sfânta Treime în baza Catedrei Medicină Internă nr.1 FR și SC în perioada anilor 2005-2008. Toți pacienții au fost examinați conform unui program unic complex, care a inclus: acuzele, anamneza bolii, datele habituale, imagistice și calitatea vieții conform chestionarului HAQ.

Semnele clinice ale bolilor au fost apreciate calitativ: 0 – absență, 1 – prezență. Nivelul indicilor și gradul de variabilitate au fost prezentate prin media aritmetică și deviația standard (pachetul de soft STATISTICA 7.0, SUA).

Rezultate și discuții

La examinarea clinică a aparatului respirator, datele anamnestice și cele ale examenului obiectiv la pacientele BMȚC sunt adesea estompate și insuficiente pentru a ne permite să facem concluzii exhaustive cu privire la clinica bolii. Acest fenomen este atenționat de mulți clinicieni din domeniu, care menționează că afectarea aparatului respirator la pacienții BMȚC, adesea nu este însoțită de manifestări clinice evidente [Bodolay, 2005]. Din aceste considerente, bolnavele au fost investigate prin radiografie pulmonară, tomografie computerizată spiralată și spirometrie.

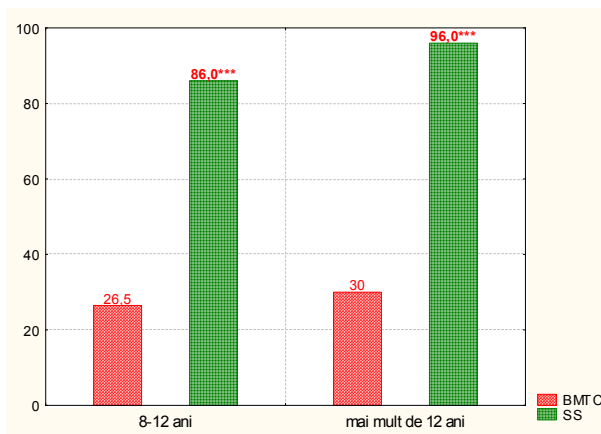
Prin cercetarea schimbărilor radiologice în perioada de stare a bolii (tab. 1) s-a constatat că pneumofibroza interstițială difuză (PID) s-a manifestat (prin evaluarea absență/prezență: 0/1) cel mai frecvent în cazul SS (0,96±0,07), apoi în BMȚC (0,24±0,06). Fibroza pulmonară interstițială deține un potențial mare pentru agravarea evoluției bolii și se exprimă prin dispnee progresivă, tuse uscată și prezența modificărilor radiologice cu infiltrate reticulare bazale bilaterale [3]. Fibroza regională *pulmoni în fagure de miere* s-a atestat cu incidență redusă doar în cazul SS (0,04±0,04). Totodată, incidența PID (Fig. 1) a fost mai înaltă în SS, decât în BMȚC.

Tabelul 1

Schimbările radiologice în perioada de stare a bolii, %

Indici $x \pm m_x$	BMȚC, n=50	Loturi de control		
		LES, n=25	SS, n=25	AR, n=25
Pneumopatie interstițială difuză (PID)	0,24±0,06	0,00**	0,96±0,07**	0,00**
Fibroza regională <i>pulmoni în fagure de miere</i>	0,00	0,00	0,04±0,04	0,00
Bronșită cronică	0,30±0,06	0,36±0,01	0,00**	0,16±0,07
Lipsa afectării pulmonare	0,46±0,07	0,64±0,10	0,00**	0,84±0,09

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ – deosebiri cu suport statistic



*** $p \leq 0,001$ – deosebire cu suport statistic

Fig. 1. Incidența PID în BMȚC comparativ cu SS, funcție de durata bolii, %

Spirografia reprezintă metoda de înregistrare a volumelor pulmonare în timpul efectuării unor manevre respiratorii. Testele de ventilație pulmonară la bolnavele cu pneumopatie interstițială difuză, demonstrează un defect ventilator restrictiv. Spre deosebire de alți parametri funcționali, care în stadiile inițiale ale bolii au încă valori normale (volum, indici de elasticitate pulmonară), descreșterea DL_{CO} apare scăzută. De aceea, indiciul este considerat un test cu sensibilitate și specificitate înaltă, care poate fi anormal chiar și în absența modificărilor clinice și radiologice [5].

Prin cercetarea schimbărilor spirometrice (tab. 2) în perioada manifestă a bolii s-a constatat că în cazul BMȚC cel mai frecvent are loc restricția moderată (0,56±0,10; $p \leq 0,05$),

similară după incidență cu cea din SS. Incidența crescută a restricției severe s-a atestat doar la lotul SS ($0,44 \pm 0,10$; $p \leq 0,05$).

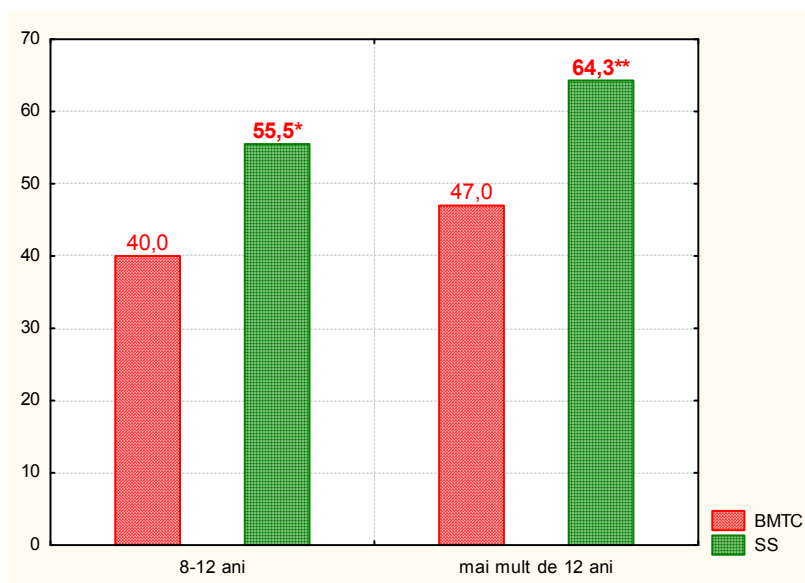
Tabelul 2

Schimbările spirometrice în perioada manifestă a bolii

Indici $x \pm m_x$	BMȚC, n=50	Loturi de control		
		LES, n=25	SS, n=25	AR, n=25
Parametri normali	$0,22 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,09$	0,00	$0,60 \pm 0,10$
Restricție moderată	$0,56 \pm 0,10$	$0,28 \pm 0,09^*$	$0,56 \pm 0,10$	$0,20 \pm 0,08^*$
Restricție severă	$0,22 \pm 0,06$	$0,04 \pm 0,04^*$	$0,44 \pm 0,10^*$	$0,20 \pm 0,08$

* $p \leq 0,05$ – deosebire cu suport statistic

HTP (rară la prezentare, și 23% în evoluția bolii) prezintă principala cauză de mortalitate în BMȚC și este datorată mai frecvent leziunilor vasculare proliferative, decât fibrozei interstițiale [4; 11].



* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ – deosebiri cu suport statistic

Fig. 2. Incidența (%) HTP la bolnavele BMȚC și SS, funcție de durata maladiei

În cercetările noastre (Fig. 2), s-a constatat că după 8-12 ani de suferință, incidența HTP a fost de 40% pentru lotul BMȚC și 55,5% – SS, iar după mai mult de 12 ani: 47,0% în BMȚC și 64,3% - în SS ($p \leq 0,05$). În cazul loturilor cu LES și AR, nu s-au atestat cazuri de HTP. Lipsa afectării pulmonare s-a atestat cu frecvență semnificativă în cazul AR ($0,84 \pm 0,09$), apoi LES ($0,64 \pm 0,10$) și BMȚC ($0,46 \pm 0,07$).

Concluzii

1. Manifestările pulmonare sunt frecvent decelate la pacienții cu Boală mixtă a țesutului conjunctiv și pot evolua asimptomatic pe durată mare de timp.
2. Prin cercetarea schimbărilor radiologice în perioada desfășurată a bolii s-a constatat că pneumofibroza interstițială difuză s-a manifestat (prin evaluarea absență/prezență: 0/1) cel mai frecvent în cazul SS – 96%, apoi în BMȚC – 0,24%.
3. Examinarea schimbărilor spirometrice în perioada manifestă a bolii a demonstrat că în cazul BMȚC mai frecvent s-a atestat restricția moderată ($0,56 \pm 0,10$; $p \leq 0,05$), similară după incidență cu cea din SS ($0,56 \pm 0,10$; $p \leq 0,05$), iar restricția severă - cu incidență redusă, doar în BMTC ($0,22 \pm 0,06$; $p \leq 0,05$).

4. Afectarea pulmonară, marcată de manifestarea pneumopatiei interstițiale difuze, s-a manifestat cu incidență crescută la bolnavele cu Sclerodermie sistemică ($0,96 \pm 0,07; p \leq 0,01$).
5. Calitatea vieții pacienților evaluați prin chestionarul HAQ este mult mai severă în SSD și LES, decât în BMȚC, fapt determinat de agresivitatea pronunțată a primelor 2 maladii.

Bibliografie

1. BENETT R.M. Clinical manifestations of mixed connective tissue disease: *In Up To Date*, Axford J.S.(SE), Grene J.M. (DE) Up To Date, MAY, 2008.
2. BODOLAY E., SZEKANECZ Z., DŢVŢNYI K. et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *J Rheumatol*, 2005, Vol. 44, Nr. 5, p. 656-661.
3. BOTNARU V. Evaluarea funcțională respiratorie // Chișinău, 2007, 100 p.
4. BOTNARU V. Bolile aparatului respirator // Chișinău, 2001, 638 p.
5. BULL T.M., FAGAN K.A., BADESCH D.B. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin N Am*, 2005, Vol. 31, p. 451-464.
6. GIROD C.E., SCHWARZ M.I. The lung in mixed connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 1999, Vol. 20, Nr. 2, p. 99-108.
7. RAYES H.A., AL-SHEIKH A., AL DALAAN A. et al. Mixed connective tissue disease: The king faisal specialist hospital experience. *Ann Saudi Med*, Jan-Mar 2002, Vol. 22, Nr. 1-2, p. 43-46.
8. SHARP G.C., IRVIN W.S., TAN E.M. et al. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med*, 1972, Vol. 52, Nr. 2, p. 148-159. www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~oG55S_q6B_QV8G
9. SHIMOJIMA Y., ISHII W., HINENO A. et al. Mixed connective tissue disease with interstitial pneumonia in HTLV-1 carrier: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*, 2004, Vol. 23, Nr. 6, p. 548-551.
10. VEGH J., SZODORAY P., KAPPELMAYER J. et al. Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Immunol*, 2006, Vol. 64, Nr. 1, p. 69-76.
11. VENABLES P.J.W. Mixed connective tissue disease // In *Rheumatology*, Third Edition. Hochberg M.C., Silman J.A., Smolen, J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H. (Eds), Rheumatology Online. 2005 Elsevier: 1574-1577.