

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE „IULIU HAȚIEGANU”
CLUJ-NAPOCA**

***LEZIUNILE TUBULOINTERSTIȚIALE -FACTOR DE
PROGNOSTIC ÎN GLOMERULONEFRITELE
CRONICE LA COPIL
-rezumat teză de doctorat-***

**Doctorand:
Chindriș Ana-Maria**

**Conducător științific
Prof. Dr. Nanulescu Mircea**

2010

Cuprins:

Partea I: Date actuale din literatură asupra leziunilor tubulointerstițiale asociate nefropatiei glomerulare la copil

1. Nefropatiile glomerulare ale copilului
2. Leziuni tubulointerstițiale asociate nefropatiei glomerulare
3. Nefrita tubulo-interstițială

Partea a-II-a: Studii personale asupra leziunilor tubulo-interstițiale asociate nefropatiei glomerulare la copil

1. Premize
2. Obiective
3. Metodologie
4. Rezultate
5. Discuții

Concluzii

Cuvinte cheie: leziuni tubulo-interstițiale, nefropatii glomerulare, nefrita tubulo-interstițială, copil, factori de prognostic

1.Introducere:

Leziunile tubulo-interstițiale asociate nefropatiilor glomerulare la copil reprezintă un important factor de prognostic. Modificările tubulo-interstițiale sunt consecutive celor glomerulare, constituind o altă entitate decât nefrita tubulo-interstițială. Nefrita tubulo-interstițială poate fi primară sau secundară în cadrul unor boli glomerulare, boli vasculare, boli obstructive renale, etc.

Incidența leziunilor tubulo-interstițiale asociate nefropatiilor glomerulare variază în funcție de aria geografică, criteriile și modul de diagnostic. Frecvența reală nu se cunoaște din cauza rezervelor în ceea ce privește efectuarea puncției biopsie renală, deși aceasta reprezintă metoda „gold standard” de diagnostic.

Cunoașterea incidenței, a mecanismelor de producere a leziunilor tubulo-interstițiale asociate nefropatiilor glomerulare, a impactului asupra evoluției, au un rol important în stabilirea prognosticului pe termen lung și strategiei terapeutice.

Importanța leziunilor tubulo-interstițiale în evoluția nefropatiilor glomerulare a fost studiată intens în ultimii ani, în special la adulți și s-a demonstrat că severitatea leziunilor tubulo-interstițiale asociate nefropatiilor glomerulare influențează nefavorabil prognosticul bolii. Aceste aspecte justifică alegerea acestui subiect ca teză de doctorat.

Teza a fost alcătuită din două părți: o parte generală, în care se face o trecere în revistă a datelor publicate în literatura de specialitate referitoare la nefropatiile

glomerulare, la leziunile tubulo-interstițiale asociate nefropatiilor glomerulare, la nefrita tubulointerstițială și o a doua parte în care sunt prezentate cercetările personale.

Un obiectiv principal al tezei a fost evaluarea impactului leziunilor tubulo-interstițiale asociate nefropatiei glomerulare asupra evoluției. Studiul a urmărit la grupul de copii cu nefropatii glomerulare la care s-a efectuat puncție biopsie renală incidența leziunilor tubulo-interstițiale, aspectul histologic, stabilirea unui scor de severitate al leziunilor tubulointerstițiale, impactul asupra evoluției acestor pacienți.

2. Partea generală a tezei face o trecere în revistă a principalelor aspecte din literatura de specialitate asupra nefropatiilor glomerulare și a leziunilor tubulo-interstițiale asociate nefropatiei glomerulare. Se fac referiri și asupra nefritei tubulo-interstițiale, cu scopul de a sublinia faptul că reprezintă o entitate separată față de leziunile tubulointerstițiale asociate nefropatiei glomerulare.

3. Partea de contribuții personale

Plecând de la premisele că leziunile tubulo-interstițiale asociate nefropatiilor glomerulare pot să contribuie la progresivitatea nefropatiilor glomerulare, am evaluat incidența leziunilor tubulointerstițiale asociate nefropatiilor glomerulare, aspectele histologice ale leziunilor tubulointerstițiale asociate nefropatiilor glomerulare, evaluarea impactului asupra evoluției nefropatiei glomerulare.

Lotul de studiu a fost reprezentat de un număr de 51 copii cu nefropatii glomerulare internați în Clinica Pediatrie III Cluj-Napoca în perioada 1992-2004 la care s-a efectuat puncție biopsie renală. Indicațiile efectuării puncției biopsie renală au fost: sindrom nefritic, sindrom nefrotic, hematurie izolată persistentă, retenție azotată la debut. Biopsia renală s-a efectuat prin tehnica percutanată, cu ghidarea acului de puncție prin ultrasonografie. Fragmentul de rinichi recoltat prin biopsie s-a prelucrat histologic, s-au utilizat colorațiile hematoxilină-eozină, trichrom, PAS, argentică. S-a considerat interpretabil histopatologic fragmentul de rinichi care conține cel puțin 10 glomeruli. Toate biopsiile renale efectuate au fost examinate la microscopul optic în Laboratorul de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic de Copii Cluj-Napoca. Protocolul de evaluare a biopsiei renale a cuprins următoarele date: numărul de glomeruli examinați, descrierea leziunilor glomerulare și diagnosticul histopatologic al glomerulopatiei, descrierea leziunilor tubulointerstițiale și precizarea gradului acestora (atrofie tubulară, fibroză, infiltrat inflamator, edem interstițial). Pentru aprecierea leziunilor TI s-a utilizat următorul scor: atrofie (0=absentă, 1= moderată, 2= severă), fibroza (0=absentă, 1= în focar, 2= difuză dar moderată, 3= severă), infiltrat inflamator (0=absent, 1= sub 20% din cortexul renal, 2= peste 20% din cortexul renal), edem interstițial (0= absent ,1= prezent). S-a calculat scorul leziunilor tubulo-interstițiale prin sumarea cifrelor acordate pentru fiecare leziune în parte: atrofie, fibroză, infiltrat inflamator, edem.

Formele histologice de nefropatie glomerulară în cadrul studiului nostru au fost : sindrom nefrotic cu leziuni minime glomerulare, glomerulonefrită mezangio-proliferativă, glomeruloscleroză focal-segmentară, glomerulonefrită membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă, glomerulonefrită cu proliferare epitelială, nefropatia IgA.

În funcție de prezența sau absența leziunilor tubulointerstițiale am alcătuit două grupe: grupul de studiu (A) format din copii cu nefropatie glomerulară și leziuni tubulo-interstițiale (25 copii) și grupul martor (B) format din copii doar cu leziuni glomerulare

(26 copii). Din cele două grupuri, au fost alcătuite perechi de copii. Fiecare pereche avea vârstă asemănătoare și același tip de leziune glomerulară. Un component al perechii avea leziuni TI, iar celălalt nu prezenta leziuni tubulointerstițiale. La aceștia am urmărit evoluția paramerilor clinici și răspunsul la corticoterapie la 6 respectiv 12 luni de la includerea în studiu.

Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de 12 luni, fiind evaluați parametrii clinici și de laborator: edemele, hematuria, proteinuria, tensiunea arterială, clearance-ul creatininic, ureea sanguină, răspunsul la corticoterapie la debut, la 6 luni, la 12 luni de la includerea în studiu. Răspunsul la corticoterapie a fost apreciat prin remisie completă, incompletă, recidive frecvente, corticorezistență, corticodependență.

Compararea datelor clinice și histologice între diverse grupe de pacienți a fost efectuată folosind testul Fisher. S-a stabilit pragul de semnificație ca fiind 0,05.

a) Caracteristicile grupului de pacienți la începutul studiului

Au fost incluși în studiu un număr de 51 copii cu nefropatii glomerulare internați în Clinica Pediatrie III Cluj-Napoca, cu vârsta cuprinsă între 2 ani 18 luni și 16 ani (cu o medie de $9,14 \pm 5$) și la care s-a efectuat puncție biopsie renală. Durata medie a evoluției anterior efectuării puncției biopsie renală a fost de $2,25 \pm 1,25$ luni. Indicațiile efectuării puncției biopsie renală au fost: sindrom nefritic, sindrom nefrotic, hematurie persistentă, retenție azotată. La acești pacienți au fost evaluați parametrii clinici (sindrom edematos, hipertensiune arterială, insuficiență renală, proteinurie, hematurie macroscopică și microscopică) la debut, la 6 respectiv 12 luni de urmărire.

La cei 51 copii s-au decelat la PBR următoarele tipuri de leziuni glomerulare: leziuni minime glomerulare (LMG) - 7 cazuri (14%), leziuni de glomerulonefrită mezangioproliferativă (GNMzP)- 18 cazuri (35%), leziuni de glomerulonefrită membranoproliferativă - 6 cazuri (12%), leziuni de glomerulonefrită membranoasă - 2 cazuri (4%), leziuni de glomeruloscleroză focal-segmentară - 13 cazuri (25%), leziuni de glomerulonefrită cu proliferare epitelială - 2 cazuri (4%), modificări în imunofluorescență de nefropatie IgA-3 cazuri (6%). Au fost decelate leziuni tubulointerstițiale asociate nefropatiilor glomerulare la 49% din copii. Am evaluat gradul modificărilor tubulointerstițiale (arofie tubulară, fibroză, infiltrat inflamator, edem interstițial) și am calculat un scor lezional. Cele mai severe leziuni tubulointerstițiale s-au înregistrat la cazurile cu leziuni de glomerulonefrită mezangioproliferativă, glomerulonefrită membrano-proliferativă, glomeruloscleroză focal-segmentară.

Dintre cei 51 copii s-a efectuat corticoterapie ca și tratament de primă intenție la 39 copii (76%). Dintre cei la care s-a efectuat tratament cortizonic s-a înregistrat corticosensibilitate la 67%, corticorezistență la 33%. La pacienții cu corticorezistență s-a asociat Ciclofosamidă sau tratament imunomodulator.

b) Evaluarea comparativă a cazurilor cu nefropatie glomerulară, grupate în funcție de prezența sau absența leziunilor tubulo-interstițiale

În funcție de prezența sau absența leziunilor tubulointerstițiale au fost alcătuite două grupe de pacienți: grupul format din copii cu nefropatie glomerulară asociată cu leziuni TI (grupul A -25 copii) și grupul format din copii doar cu leziuni glomerulare (grupul B- 26 copii). Am comparat cele două grupe de pacienți din punct de

vedere al parametrilor clinici. La grupul de pacienți cu nefropatie glomerulară asociată cu leziuni tubulointerstițiale am înregistrat mai frecvent hematurie macroscopică și retenție azotată. S-a constatat predominanța sexului masculin la cazurile de nefropatie glomerulară cu leziuni tubulointerstițiale asociate.

Am analizat tipurile de leziuni glomerulare la cele 2 grupe de pacienți. Se remarcă un număr mai mare de cazuri cu leziuni de glomerulonefrită mezangioproliferativă, glomerulonefrită membranoproliferativă, la copiii cu nefropatie glomerulară asociată cu leziuni tubulointerstițiale. La acest lot au fost înregistrate și cele 2 cazuri de glomerulonefrită cu proliferare epitelială. La grupul de copii cu nefropatie glomerulară fără leziuni tubulointerstițiale se remarcă un număr mai mare de cazuri de sindrom nefrotic cu leziuni minime glomerulare.

Am urmărit comparativ pe cele 2 grupe de pacienți evoluția parametrilor clinici după 6 respectiv 12 luni de la includerea în studiu. S-a evaluat eficiența tratamentului cortizonic. S-au constatat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește persistența proteinuriei după 6 respectiv 12 luni de la includerea în studiu la grupul de pacienți cu nefropatie glomerulară cu leziuni tubulointerstițiale asociate. Remisia completă a sindromului nefrotic în primele 4 săptămâni de tratament a fost semnificativ statistic mai mare la cazurile cu nefropatie glomerulară fără leziuni tubulointerstițiale asociate. Corticorezistența s-a înregistrat semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu nefropatie glomerulară cu leziuni tubulointerstițiale asociate.

S-au corelat valorile scorului de intensitate al leziunilor tubulointerstițiale cu valoarea creatininei sanguine. Prelucrarea statistică (testul Pearson) a evidențiat o relație inversă între scorul leziunilor tubulointerstițiale și clearance-ul creatininic.

c) Analiza perechilor cu același tip histologic de glomerulonefrită asociat sau neasociat cu leziuni tubulointerstițiale

Pentru fiecare formă histologică de GN au fost alcătuite perechi în funcție de prezența sau absența leziunilor tubulointerstițiale după design-ul de studiu caz control. Fiecare pereche include cazuri cu aceeași formă histologică de nefropatie glomerulară. Unul din cele două cazuri ale perechii asociază leziuni tubulointerstițiale iar cel de-al doilea nu prezenta leziuni TI. În limita posibilităților perechile au fost alcătuite din copii cu vârstă asemănătoare.

Astfel am format o pereche de copii cu leziune minimă glomerulară (LMG), cu sau fără leziuni TI, 5 perechi la copii cu leziuni de glomerulonefrită mezangioproliferativă, o pereche de copii cu glomeruloscleroză focal-segmentară, o pereche cu leziuni de glomerulonefrită membranoproliferativă. La aceste perechi am urmărit evoluția parametrilor clinici la 6 respectiv 12 luni de evoluție și răspunsul la corticoterapie. La perechea cu leziuni minime glomerulare am observat o evoluție mai severă a parametrilor clinici și absența remisiei complete după 4 săptămâni de corticoterapie la cazul cu leziuni tubulointerstițiale asociate.

La perechile cu glomerulonefrită mezangioproliferativă (GNMzP) am observat la 4 perechi de GNMzP cu leziuni TI asociate persistența edemelor după 6 respectiv 12 luni de la includerea în studiu precum și absența remisiei complete a sindromului nefrotic după 4 săptămâni de tratament comparativ cu perechile de GNMzP fără leziuni TI

asociate. La a 5-a pereche nu se constată diferențe în ceea ce privește evoluția și răspunsul la tratament la cazul de GN mezangioproliferativă cu leziuni TI asociată față de cazul fără leziuni TI asociate. La perechile cu leziuni de glomeruloscleroză focal-segmentară și glomerulonefrită membranoproliferativă evoluția nu a fost influențată de prezența leziunilor TI asociate.

d) Eficiența corticoterapiei în funcție de tipul de leziune glomerulară

Dintre cei 51 copii incluși în studiu, s-a administrat corticoterapie inițial la 39 dintre ei (76%). Ceilalți pacienți nu au urmat tratament cortizonic. La cazurile corticorezistente s-au asociat și alte medicamente: Ciclofosamidă, Levamisol.

Am analizat răspunsul la corticoterapie a cazurilor de nefropatie glomerulară **fără leziuni TI asociate** în funcție de tipul leziunilor histologice. La toți pacienții cu leziuni minime glomerulare s-a obținut remisie completă în primele 4 săptămâni de corticoterapie. În cazul nefropatiei glomerulare mezangioproliferative am înregistrat remisie completă în primele 4 săptămâni la 83%. La 17% dintre cazuri am înregistrat corticorezistență și recidive frecvente. La cazurile cu leziuni de glomeruloscleroză focal-segmentară s-a notat remisie completă în primele 4 săptămâni la 40%, corticosensibilitate la 80% din cazuri și corticorezistență la 20%.

Am analizat răspunsul la corticoterapie în funcție de **prezența leziunilor TI** la cazurile cu același tip de leziune glomerulară. Cele mai evidente modificări au fost la două grupe de leziuni glomerulare: leziuni de glomeruloscleroză focal-segmentară și leziuni de GN mezangioproliferativă. Astfel, la cazurile cu leziuni de glomerulonefrită mezangioproliferativă asociată cu leziuni tubulo-interstițiale am constatat remisie completă în primele 4 săptămâni de corticoterapie la 33% din pacienți, corticorezistență în același procent. În cazul copiilor cu leziuni de glomeruloscleroză focal-segmentară asociate cu leziuni tubulo-interstițiale nu am înregistrat nici un caz de remisie completă în primele 4 săptămâni de tratament, iar corticorezistența a fost notată la 100% din cazuri.

La lotul de copii cu leziuni de glomerulonefrită mezangioproliferativă am înregistrat corticorezistență într-un procent de două ori mai mare la cazurile care asociau leziuni tubulo-interstițiale, iar remisie completă în primele 4 săptămâni de tratament și după 4 luni s-a înregistrat într-o proporție de 33% din cazuri. La copiii cu glomeruloscleroză focal-segmentară am constatat corticorezistență la 100% la cei care asociau leziuni tubulo-interstițiale versus 20% la cei fără leziuni TI asociate ($p=0,02$). Nu am înregistrat remisie completă la cazurile cu GSFS care asociau leziuni TI.

Concluziile studiului nostru au fost:

1. La 49% dintre copiii cu nefropatie glomerulară la care s-a practicat biopsie renală au fost prezente leziuni tubulointerstițiale.
2. Am înregistrat un scor mai mare al leziunilor tubulointerstițiale în nefropatiile glomerulare cu aspect histologic de glomerulonefrită mezangioproliferativă, membranoproliferativă, glomeruloscleroză focal-segmentară.
3. La copiii cu glomerulopatii cu leziuni minime glomerulare, leziunile tubulointerstițiale s-au înregistrat mai rar.
4. Leziunile tubulointerstițiale s-au asociat mai frecvent cu forme histologice de nefropatie glomerulară la care evoluția naturală este mai puțin favorabilă (glomerulonefrită membrano-proliferativă, glomerulonefrită cu proliferare epitelială).

5. Fibroza și infiltratul celular inflamator la nivelul interstițiului au fost mai frecvent observate în glomerulopatiile cu potențial evolutiv sever.

6. La includerea în studiu, la grupul de copii la care nefropatia glomerulară se asocia cu leziuni tubulo-interstițiale s-a înregistrat mai frecvent hematuria macroscopică și retenția azotată.

7. În comparație cu nefropatiile glomerulare fără leziuni tubulointerstițiale, la grupul de copii cu glomerulopatii care asociau leziuni tubulointerstițiale:

- a) s-a înregistrat mai frecvent persistența sindromului hidropigen la controlul efectuat la 6 luni de la debut.
- b) a persistat mai frecvent proteinuria la controalele de la 6 și 12 luni.
- c) s-a înregistrat mai rar remisia completă în primele 4 luni de tratament.
- d) s-a constatat mai frecvent corticorezistența.

8. Funcția renală, testată prin clearance-ul creatininei s-a corelat invers cu scorul de intensitate al leziunilor tubulointerstițiale.

9. Remisia completă în primele 4 săptămâni s-a înregistrat la grupul de copii cu nefropatie glomerulară fără leziuni tubulointerstițiale într-un procent mult mai mare comparativ cu cei cu glomerulonefrită cu leziuni tubulointerstițiale.

10. La grupul de copii cu leziuni de glomerulonefrită cu leziuni tubulointerstițiale asociate s-a înregistrat corticorezistență într-un procent mai mare în comparație cu cei cu leziuni de glomerulonefrită fără leziuni tubulointerstițiale asociate.

11. La toți pacienții cu leziuni minime glomerulare s-a înregistrat remisie completă în primele 4 săptămâni de corticoterapie.

12. La pacienții cu glomerulonefrită mezangioproliferativă fără leziuni TI asociate am constatat prezența remisiei complete mai frecvent în primele 4 săptămâni și după 4 luni de tratament în comparație cu cazurile cu nefropatii glomerulare cu leziuni TI.

13. La pacienții cu leziuni de glomeruloscleroză focal-segmentară cu leziuni TI am constatat corticorezistență mai frecvent față de cazurile cu GSFS fără leziuni interstițiale asociate. Nu am constatat remisie completă la cei care asociau leziuni tubulointerstițiale.

CURRICULUM VITAE

Numele si prenumele : CHINDRIȘ ANA-MARIA

Numele părinților : TOADER IOAN
TOADER ANA

Locul și data nașterii : Rm Vâlcea, 01.10.1974

Adresa personală : Rm. Vâlcea, Str.Dr.Hacman nr 27

Cetățenie: română

Starea civilă : căsătorită

Studii gimnaziale : Școala Generală nr.10, Rm. Vâlcea

Liceu : Liceul Teoretic “Mircea cel Bătrân” (profil matematică-fizică), promoția 1993, Rm. Vâlcea , diploma de bacalaureat nr. 123/ 1993.

Universitate : Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină Cluj-Napoca, 1993-1999.

Absolventă a UMF “Iuliu Hațieganu”, Facultatea de Medicină Generală în 1999.

Licența: Licențiat în Medicină: Diploma de licență nr. 398/ 01.10.1999;

Titlul de DOCTOR-MEDIC în specialitatea de Medicină Generală.

Locul de muncă actual:

Spitalul Județean de Urgență Rm. Vâlcea, Secția Pediatrie

Specialitate pe bază de examen și concurs:

Rezident în specialitatea Pediatrie prin concurs de rezidențiat în 19.11.2000, București
Medic specialist în urma examenului de specialitate martie 2006 Cluj-Napoca

Specializări și calificări:

Competență în ultrasonografie generală –mai 2009

Doctorat:

Înmatriculată în 1 noiembrie 2004, conducător științific prof.dr. Mircea Nanulescu,
Teza cu titlul: “Leziunile tubulointerstițiale- factor de prognostic în glomerulonefritele cronice la copil”.

SPECIALIZĂRI OBȚINUTE PRIN CURSURI, STAGII ȘI SCHIMB DE EXPERIENȚĂ ÎN ȚARĂ ȘI STRĂINĂTATE:

In țară:

➤ Curs “ Actualități în cardiologia pediatrică” 03.-31.05 2001

- Curs “Capcane de diagnostic în pediatrie” 01.10.2002 - 30.06 2003
- Curs “Diagnosticul și tratamentul infecțiilor nespecifice pleuro-pulmonare” 27-28.02. 2004
- Curs “Bazele teoretice și practice ale electrocardiografiei pediatrice” 01-31.05 2004
- Curs “Nutriția copilului în situații speciale (nutriția parenterală totală, enteroparentală în boala diareică, malnutriție și obezitate)” 03.05-04.06 2005
- Curs “Resuscitare cardiorespiratorie pediatrică; stabilizare postresuscitare” 07-11.11 2005
- Curs “Ultrasonografie generală –modul I” 06.10.-14.11. 2008
- Curs “Ultrasonografie generală –modul II” 19.01.-27.02. 2009

ACTIVITATE PROFESIONALĂ

- Pregătire în cadrul programului de rezidențiat

LIMBI STRĂINE: engleza, scris-vorbit.

PARTICIPĂRI LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE

In țară:

- Al V-lea Congres Național de Pediatrie , Iași, 30.05-02.06. 2001
- Simpozionul “Utilitatea oligoelementelor în practica medicală. Eficiența dexpanthenolului în regenerarea cutanată. Tradiție și actualitate în tratamentul unor infecții digestive la copil “ Cluj-Napoca, 20.06 2002
- Simpozionul satelit “Chimioterapia modernă în psihiatria copilului și adolescentului“ Sibiu, 27-29.06. 2002
- A 25-a Conferință Națională de Neurologie și Psihiatrie Pediatrică, Sibiu, 27-29.06. 2002
- Al 3-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie Pediatrică, Cluj-Napoca 18-20.09.2002.
- Prima Conferință Națională “ Astmul bronșic la copil“, Cluj-Napoca, 10-12.04.2003
- Al 3-lea Congres Național de Nefrologie, Cluj-Napoca, 1-4.05.2003
- Conferința Națională “ Relația părinte-copil-educator din perspectiva psihiatrică și psiho-socială, Cluj-Napoca, 20-22.11.2003
- Simpozionul “ Desloratadina-o nouă abordare terapeutică a afecțiunilor cu componentă alergică-inflamatorie. Actualități și perspective“, Cluj-Napoca, 17.05.2004
- Simpozionul “Noi tendințe în bolile bronhoobstructive la copil“, Cluj-Napoca, 25.05.2004
- Al III-lea Simpozion Național de Boli Genetice, endocrine și de metabolism la copil“, Cluj-Napoca, 10-12.06.2004
- Simpozionul “Actualități în pediatrie“, Cluj-Napoca, 13-14.10.2004
- Masa rotundă “ Locul examenului ecografic în pediatrie“, Cluj-Napoca, 09.12.2004
- “ Meeting de Nefrologie Pediatrică“, Iași, 14-16.04.2005
- Intâlnirea Româno-Americană de Pediarie, Cluj-Napoca, 14-15.06.2005
- A doua Conferință Națională de Pneumologie Pediatrică “ Astmul bronșic. Infecții acute respiratorii la copil“, Cluj-Napoca, 16-18.06.2005

- Al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați, 28.09-01.10.2005
- Simpozionul “ Actualități în tratamentul diareei acute la copil“, Cluj-Napoca, 26.10.2005
- Simpozionul “Aparatul reno-urinar la copil- explorare ecografică“,Cluj-Napoca, 25.11.2005
- Simpozionul “Actualități în cardiologia pediatrică“, Cluj-Napoca, 06.12.2005
- Al 6-lea Congres Național de Pediatrie Socială “Medicina adolescentului“,Cluj-Napoca, 05-07.10.2006
- Conferința Națională de Pediatrie “Urgențe în pediatrie“, Brașov, 02-04.11.2006
- Zilele Medicale Vâlcene, Rm Vâlcea, 12-14.01.2007
- Primul Congres al Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică, Tg- Mureș, 26-28.04.2007
- A treia Conferință Națională de Pneumologie Pediatrică, Cluj-Napoca, 14-16.06.2007
- International Congress of Pediatrics, Sibiu,27-30.09.2007
- Simpozionul “ Impactul global al infecției cu Rotavirus.Profilaxia primară“, București, 20.11.2007
- Conferința Națională de Pediatrie, București, 27-29.03.2008
- Simpozionul “Actualități în patologia alergologică a copilului“,Craiova, 12-13.04.2008
- Al-XX-lea Congres al Societății Române de Pneumologie, Constanța, 29-31.05.2008
- Congresul Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică, Cluj-Napoca,16-18.09.2008
- Conferința Națională de Pediatrie “ Urgențe în pediatrie.Boli cronice în pediatrie“, București, 19-21.03.2009
- Conferința “Zilele Medicale Vâlcene“, Rm Vâlcea, 15-17.05.2009
- Conferința Națională de Pediatrie “ Urgențe în pediatrie.Boli cronice în pediatrie“, București, 19-20.03.2010

În străinătate:

Participare la “ European Respiratory Society Annual Congress “- Viena,12-16.09.2009

LUCRĂRI PUBLICATE:

- 1.Chindris A.M, Campean D. Tulburarea fobic-anxioasă în cadrul hipertiroidismului-prezentare de caz. Revista Societății de Neurologie și Psihiatrie pentru copii și adolescenți din România, 2002, 5, 26-28.
- 2.ChindrisA.M., Chereches –Panta P. Toma C.,Gal A., Nanulescu V.M. Dinamica sensibilității la antibiotice a agenților etiologici ai infecției urinare la copil. Revista de Economie și Administrație Sanitară, Cluj-Napoca, 2003, 33, 51-53.
- 3.Butnariu A, Giurgiu D, Chindris A.M..Sindromul Marfan în trei generații consecutive. Actualități diagnostice. Jurnalul Român de Pediatrie, Cluj-Napoca, 2005,vol IV,20-25.
- 4.Butnariu A, Schmidt N, Chindris A.M., Giurgiu D, Leucuta A: Asociere malformativă inedită: anomalie cardiacă și auriculară cu sindrom Parry Romberg. Revista de anatomie si embriologie clinica Cluj, 2005, 1, 37-39.

5. Butnariu A, Chindris A.M., Giurgiu D, Leucuta A. Corelația dintre febră și severitatea clinică a bronșiolitei acute. *Pneumologia*, 2005,3.
6. Butnariu A, Chindris A.M., Giurgiu D. Sindromul de activare macrofagică în artrita idiopatică juvenilă forma sistemică. *Rev. Med Chir. Soc. Med Iași*, 2005, vol 109, nr.4, supl 2.
7. Butnariu A, Motica O, Chindris A.M. Sindroame alergice alimentare controversate și regimurile lor dietetice. *Rev. Med Chir. Soc. Med Iași*, 2005, vol 109, nr.4, supl 2.
8. Butnariu A, Chindris A.M., Neamt C., Motica O. Aspecte terapeutice și evolutive în atacul astmatic sever. *Rev. Med Chir. Soc. Med Iași*, 2005, vol 109, nr.4, supl 2.
9. Chindris A.M., Gheban D., Nanulescu V.M. Implicațiile prognostice ale leziunilor tubulointerstițiale asociate nefropatiei glomerulare. *Pediatru.ro.*, 2008, nr.9, anul IV, 36-39.
10. Chindris A.M., Gheban D., Nanulescu V.M. Leziunile tubulointerstițiale asociate glomerulonefritelor cronice la copil- factor de prognostic. *Revista de Economie și Administrație Sanitară, Cluj-Napoca*, 2008, vol 49-50, 9-13.
11. Chindris A.M., Nanulescu V.M. Factori de cronicizare în nefropatiile glomerulare la copil. *Revista de Economie și Administrație Sanitară, Cluj-Napoca*, 2008, vol 49-50, 5-8.
12. Chindris A.M., Gheban D., Nanulescu V.M. Nefrita tubulointerstițială asociată nefropatiei glomerulare la copil. *Cluj Medical*, 2009, nr 1, vol 82, 74-78.

MEMORIU DE ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Subsemnata Chindriș Ana-Maria, absolventă a Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, promoția 1999, am început activitatea de cercetare științifică în cadrul Clinicii Pediatrie III Cluj-Napoca, unde am fost repartizată ca și medic rezident în specialitatea pediatrie.

Din noiembrie 2004 am început pregătirea doctoratului cu tema “Leziunile tubulointerstițiale-factor de prognostic în glomerulonefritele cronice la copil” sub conducerea științifică a d-lui Prof. Dr. Mircea Nanulescu. Cercetarea științifică în cadrul tezei de doctorat a inclus în studiul clinic un număr de 51 copii cu nefropatie glomerulară la care, în scop diagnostic, s-a efectuat puncție renală. Biopsia renală s-a efectuat pe cale percutană, utilizându-se ghidajul ecografic pentru a crește șansa obținerii unui fragment renal interpretabil și pentru a reduce riscul unor accidente corelate cu tehnica biopsiei. Interpretarea histologică a descris leziunile glomerulare în funcție de care s-a formulat diagnosticul histologic de glomerulonefrită. Leziunile tubulointerstițiale au fost analizate după un protocol care cuantifică, în funcție de un scor, intensitatea atrofiei, fibrozei, infiltratului inflamator, edemului.

În funcție de prezența sau absența leziunilor tubulointerstițiale au fost alcătuite două loturi: bolnavi cu glomerulopatie care asociau leziuni tubulointerstițiale (lotul de studiu) și bolnavi cu glomerulopatie fără leziuni tubulointerstițiale (lotul martor). În paralel au fost alcătuite perechi de bolnavi cu aceeași formă histologică de glomerulonefrită, un component al perechii cu leziuni tubulointerstițiale și celalalt cu interstițiul indemn. Evaluarea parametrilor clinici și bioumorali s-a efectuat la includerea în studiu, după 6 și respectiv 12 luni. La cele două loturi s-au urmărit: prezența și

intensitatea edemelor, hematuriei, proteinuriei, valoarea tensiunii arteriale, clearancelui creatininic, ureei sanguine și eficiența corticoterapiei. Corelarea intensității leziunilor tubulointerstițiale în funcție de scorul histologic cu valorile clearancelui creatininic a evidențiat o corelație inversă și semnificativă statistic ($r = -0,55$). Analiza perechilor alcătuite după criteriul identității formei histologice de glomerulopatie, perechi în care un caz prezenta leziuni tubulointerstițiale în timp ce celălalt avea interstițiul îndemn, a evidențiat o evoluție mai puțin favorabilă la copiii la care nefropatia glomerulară asocia leziuni tubulointerstițiale. Constatarea leziunilor tubulointerstițiale pe fragmentul de rinichi recoltat prin biopsie de la un bolnav cu glomerulonefrită este predictivă pentru o evoluție mai puțin favorabilă și impune o terapie mai „agresivă”.

În noiembrie 2006 am participat ca și investigator pentru orașul Rm Vâlcea în campania “Împreună pentru sănătatea copiilor” organizată de Societatea Română de Pediatrie și Secția de Pneumologie Pediatrică a Societății Române de Pneumologie. Rezultatele obținute în urma acestor cercetări au fost comunicate de către colectivele de cercetare în cadrul unor manifestări științifice naționale și internaționale.

**University of Medicine and Pharmacy
“Iuliu Hatieganu”
Cluj-Napoca, Romania
Faculty of Medicine**

Chindris Ana-Maria

DOCTORATE THESIS

-Abstract-

**Tubulointerstitial lesions – the prognostic factor in chronic
glomerulopathies in children**

**SCIENTIFIC DIRECTOR,
Prof. Dr. Mircea Nanulescu**

Contents:

**Part I: Current data from the literature on the tubulointerstitial lesions
in glomerular nephropathy to children.**

1. Glomerular nephropathy to children
2. Tubulointerstitial lesions in glomerular nephropathy
3. Tubulointerstitial nephritis

**Part II: Personal studies about tubulointerstitial lesions in glomerular
nephropathy in children.**

1. Background
2. Aim
3. Methods
4. Results
5. Discussion

Conclusions

Key words: tubulointerstitial lesions, glomerular nephropathy, tubulointerstitial nephritis, children, prognostic factors.

1.Introduction:

Tubulointerstitial lesions in glomerular nephropathy to children is an important prognostic factor. Tubulointerstitial changes are consecutive to glomerular lesions, constituting an other entity than tubulointerstitial nephritis. Tubulointerstitial nephritis may be primary or secondary in glomerular disease, vascular disease, obstructive renal disease, etc.

The incidence of tubulointerstitial lesions associated with glomerular nephropathy varies according to geographical area and the diagnostic criteria. Actual frequency is unknown because the fear to performing renal biopsy, although this is the “gold standard” method for diagnosis.

Knowledge the incidence, the mechanisms of tubulointerstitial lesions associated with glomerular nephropathy, the impact on development, have an important role in establishing long-term prognosis and improving treatment options.

The importance of tubulointerstitial lesions in evolution of glomerular nephropathy has been studied in recent years, particularly in adults and it was demonstrated that the severity of tubulointerstitial lesions associated with glomerular nephropathy affect the prognosis of the disease. This observation justifies the choice of this subject as the doctoral thesis.

The doctoral thesis was composed in two parts: the general part with the most important aspects of the tubulointerstitial lesions and glomerular nephropathy published in the literature, and a second part with the results of personal researches.

An important aim of this doctoral thesis was to evaluate the role of tubulointerstitial lesions associated with glomerular nephropathy to prognosis. To the group of children with glomerular nephropathy at which performed renal biopsy we followed the incidence of tubulointerstitial lesions, the histological aspects, a severity score of tubulointerstitial lesions, the impact assessment on the evolution of these patients.

2. The general part of the thesis is an literature review to glomerular nephropathy and tubulointerstitial lesions associated with glomerular nephropathy. References was made also to the tubulointerstitial nephritis, a separate entity from tubulointerstitial lesions associated with glomerular nephropathy

3. The personal researches

Based on the assumptions that tubulointerstitial lesions associated with glomerular nephropathy can contribute to the progression of glomerular nephropathy, we evaluated the incidence, the histological aspects and the impact assessment on the evolution of glomerular nephropathy.

The study group was represented by 51 children with glomerular nephropathy hospitalized in the 3rd Pediatric Clinic of Cluj-Napoca during 1992-2004 in which renal biopsy was performed. Kidney biopsies were performed in all children with nephritic syndrome, nephrotic syndrome, persistent isolated hematuria, renal failure. Renal biopsy was performed by percutaneous technique, with ultrasound guidance of needle biopsies.

Kidney specimens were stained with hematoxylin-eosin, Masson trichrome and silver staining. It was considered interpretable the specimen containing at least 10 glomeruli. All renal biopsies were performed on microscopic examination in the Laboratory of Pathologic Anatomy of the Children's Hospital in Cluj-Napoca. Evaluation of renal biopsy fragments included the following: number of glomeruli, histopathologic diagnosis of glomerulopathies, description of tubulointerstitial lesions and their degree (tubular atrophy, fibrosis, inflammatory infiltrate, interstitial edema).

Tubulointerstitial lesions were quantified using the following score: tubular atrophy (0 = absent, 1 = moderate, 2 = severe), interstitial fibrosis (0 = absent, 1 = focal, 2 = diffuse but moderate, 3 = severe), interstitial cell infiltrates (0 = absent, 1 = less than 20% of renal cortex, 2 = over 20% of renal cortex), interstitial edema (0 = absent, 1 = present). We calculated the score of tubulointerstitial damage by summing the notes given for each lesion in part: atrophy, fibrosis, inflammatory infiltrate, edema.

Histological forms of glomerular nephropathy in our study were: nephrotic syndrome with minimal change disease, mesangioproliferative glomerulonephritis, focal and segmental glomerulosclerosis, membranous glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis, IgA nephropathy.

Depending on the presence or absence of tubulointerstitial lesions we formed two groups: study group (A)-children with glomerular nephropathy and tubulointerstitial lesions (25 children) and control group (B) - children with glomerular lesions (26 children). We made pairs of children with similar age and type of glomerular lesion. One component of pair have tubulointerstitial lesions and the other haven't tubulointerstitial lesions. We followed the clinical profile and response to corticotherapy at 6 and 12 months after enrollment.

Mean follow-up was 12 months. We evaluated the clinical and laboratory parameters: edema, hematuria, proteinuria, blood pressure, creatinine clearance, urea, responsive to steroids at the time of biopsy, 6 months and 12 months later. Responsive to steroids was complete remission, partial remission, frequent relapses, corticoreistant, steroid-dependent. Comparison of clinical and histological data between different groups of patients were performed using Student's t-test. It was considered significant a p value of < 0.05 .

a) Characteristics of patients group at the time of biopsy

We included in our study 51 children with glomerular nephropathy. These children were hospitalized in the 3rd Pediatric Clinic of Cluj-Napoca during 1992-2004. Renal biopsy was performed to all these children. Mean age was 9.14 ± 5 (2 years 18 months and 16 years). Median duration of signs of renal disease before biopsy was 2.25 ± 1.25 months. The indications of renal biopsy were: nephritic syndrome, nephrotic syndrome, persistent hematuria, renal failure. To these patients we evaluated clinical parameters (edematous syndrome, hypertension, renal failure, proteinuria, macroscopic and microscopic haematuria) at the time of biopsy, 6 months and 12 months of follow-up.

Renal biopsy to these 51 children showed nephrotic syndrome with minimal change disease -7 cases (14%), mesangioproliferative glomerulonephritis- 18 cases (35%), focal and segmental glomerulosclerosis-13 cases (25%), membranous

glomerulonephritis-2cases(4%), membranoproliferative glomerulonephritis – 6 cases (12%), crescentic glomerulonephritis - 2 cases (4%), IgA nephropathy- 3 cases (6%). Tubulointerstitial lesions associated to glomerular nephropathy were seen in 49% cases. We evaluated the degree of tubulointerstitial changes (tubular atrophy, interstitial fibrosis, interstitial inflammatory cell infiltration, interstitial edema) and calculated a lesional score. The most severe tubulointerstitial lesions were found in mesangioproliferative glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis and focal- segmental glomerulosclerosis.

To these 51 children, 39 children (76%) were received corticosteroids as initial therapy. To those who made steroids treatment we found steroid-responsive to 67% and corticoresistance to 33%.In those with corticoresistance we associated cyclophosphamide or immunomodulating treatment.

b) Comparative evaluation of cases with glomerular nephropathy, grouped by presence or absence of tubulointerstitial lesions

According to the presence or absence of tubulointerstitial lesions we made two groups: children with glomerular nephropathy associated with tubulointerstitial lesions (group A -25 children) and children with glomerular lesions without tubulointerstitial lesions (group B- 26 children). We analysed the clinical parameters. In the group of patients with glomerular nephropathy associated with tubulointerstitial lesions we found more frequently macroscopic hematuria and renal failure. We found the predominance of male in cases with glomerular nephropathy associated with tubulointerstitial lesions.

We analyzed the types of glomerular lesions in this two groups of patients. We found more cases with mezangioproliferative glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis in children with glomerular nephropathy associated to tubulointerstitial lesions. In this group we found two cases of crescentic glomerulonephritis. In those with glomerular nephropathy without tubulointerstitial lesions we found more cases of nephritic syndrome with minimal change diseases.

Between 2 groups (group A and group B) we compared the evolution of clinical parameters to 6 and 12 months after enrollment. We evaluated the response to steroids treatment. Persistence of proteinuria were significantly after 6 and 12 month of follow-up in patients with glomerular nephropathy associated with tubulointerstitial lesions. Complete remission of nephrotic syndrome in the first four weeks of treatment was significantly higher in cases with glomerular nephropathy without tubulointerstitial lesions. Corticoresistance occurred significantly more frequently in patients with glomerular nephropathy with tubulointerstitial lesions.

We correlated the score of tubulointerstitial lesions with plasma creatinine value. We found an inverse relationship between tubulointerstitial injury score and creatinine clearance (Pearson's test).

c) The analysis of pairs with the same histological type of glomerulonephritis associated or not associated with tubulointerstitial lesions

For each form of glomerulonephritis we made pairs according to the presence or absence of tubulointerstitial lesions. Each pair includes two cases with the same histological form of glomerular nephropathy. One of the cases had tubulointerstitial lesions and the second did not involve tubulointerstitial injuries.

We made one pair of children with minimal change disease (MCD), with or without tubulointerstitial lesions, five pairs with mesangioproliferative glomerulonephritis, one pair of focal-segmental glomerulosclerosis, one pair with membranoproliferative glomerulonephritis. We followed clinical parameters to 6 and 12 months of follow-up and response to steroids treatment. In pair with minimal change disease we noticed the absence of complete remission after four weeks of steroids in case with tubulointerstitial lesions associated.

To pairs with mesangioproliferative glomerulonephritis we found to four of them edema persistence in cases with glomerular nephropathy associated with tubulointerstitial lesions after 6 and 12 months to follow-up and the absence of complete remission of nephrotic syndrome after 4 weeks of steroids treatment. To one pair is not found differences in the development and treatment response.

To pairs with focal-segmental glomerulosclerosis and membranoproliferative glomerulonephritis the evolution was not influenced by the presence of tubulointerstitial lesions associated.

d) The efficiency of steroids therapy in function of the type of glomerular injury

To the 51 children enrolled in our study, 39 of them (76%) received corticotherapy as initial therapy. The rest of patients did not received steroids treatment. In corticoresistance cases were associated other drugs: Cyclophosphamide, Levamisole.

We analyzed the response to steroids in cases of glomerular nephropathy without tubulointerstitial lesions, according to the type of histological lesions. In all patients with minimal change disease achieved complete remission within 4 weeks of steroids. In cases with mesangioproliferative glomerulonephritis we found complete remission within 4 weeks to 83%. In 17% cases we found corticoresistance and frequent relapses to steroids treatment. In cases with focal-segmental glomerulosclerosis we noted complete remission within four weeks to 40% and corticoresistance to 20%.

We analyzed the response of steroids treatment according to presence of tubulointerstitial lesions in cases with the same type of glomerular lesion. The most obvious changes were found in two groups of glomerular lesions: focal-segmental glomerulosclerosis and mesangioproliferative glomerulonephritis. Thus, in cases with mesangioproliferative glomerulonephritis associated with tubulointerstitial lesions we found complete remission in the first four weeks of steroids in 33% patients and corticoresistance in the same percent. In children with focal-segmental glomerulosclerosis associated with tubulointerstitial lesions none of cases was in complete remission within 4 weeks and corticoresistance was noted in 100% cases.

In the group of children with mezangioproliferative glomerulonephritis we found corticoresistance in twice as high than in cases with tubulointerstitial lesions associated. The complete remission within 4 weeks of treatment and after 4 months was recorded in 33% cases. In children with focal- segmental glomerulosclerosis, we found corticoresistance in 100% cases with tubulointerstitial lesions associated versus 20% in those without TI lesions ($p = 0.02$). We haven't found complete remission in cases with GSFS and tubulointerstitial associated injuries.

Conclusions of our study were:

1. To 49% of children with glomerular nephropathy in which renal biopsy was performed we found tubulointerstitial lesions.
2. We recorded a higher score of tubulointerstitial lesions in mezangioproliferative glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, focal-segmental glomerulosclerosis.
3. We found less frequently tubulointerstitial lesions in children with minimal change disease.
4. Tubulointerstitial lesions were more frequently associated with histological types of glomerular nephropathy in which the natural evolution is less favorable (membranoproliferative glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis).
5. Interstitial fibrosis and interstitial inflammatory cell infiltrate were more frequently found in glomerulopathy with severe evolution.
6. At the beginning of our study, the group of children with glomerular nephropathy associated with tubulointerstitial lesions occurred more frequently macroscopic hematuria and renal failure.
7. To the group of children with glomerular nephropathies associated with tubulointerstitial lesions we found:
 - a) edema persistence occurred more frequently to 6 months of follow-up.
 - b) proteinuria persisted more frequently to 6 and 12 months of follow-up.
 - c) complete remission was less found within 4 months.
 - d) corticoresistance was found more frequently.
8. The score of tubulointerstitial lesions correlated with creatinine clearance showed an inverse relationship (Pearson's test).
9. Complete remission within four weeks has been more frequently in the group of glomerular nephropathy without tubulointerstitial lesions than those with tubulointerstitial lesions.
10. To the group of glomerulonephritis with tubulointerstitial lesions we found more frequently corticoresistance than in group without tubulointerstitial lesions associated.
11. In all patients with minimal change disease we found complete remission in the first four weeks of steroids treatment.
12. In patients with mezangioproliferative glomerulonephritis without tubulointerstitial lesions we found more frequently complete remission within 4 weeks and 4 months after treatment compared with cases associated with tubulointerstitial lesions.
13. In patients with focal-segmental glomerulosclerosis with tubulointerstitial lesions we frequently found corticoresistance than in cases without tubulointerstitial lesions. We haven't found complete remission to those with tubulointerstitial lesions associated.

CURRICULUM VITAE

Name Surname : CHINDRIS ANA-MARIA

Parents : TOADER IOAN
TOADER ANA

Birth date and place of birth : Rm Valcea, 1 october 1974

Citizenship: Romanian

Marital status: married

Address : Rm Valcea, Str. Dr. Hacman nr 27, Romania
Tel: 0728977871

Education:

- Gimnazial school- General School No.10, Rm Valcea
- “Mircea cel Bătrân” Highschool Rm Valcea (mathematics-physics major), graduation 1993,
- “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy, Faculty of Medicine Cluj-Napoca, 1993-1999

Employment: Rm Valcea Emergency Hospital, Department of Pediatrics

Professional activity:

Pediatrics residency by exam in 19.11.2000, București
Specialist in Pediatrics since March 2006

Specialization: certified in general ultrasound-may 2009

PhD:

Enroled at 01.11.2004, scientific coordinator prof.dr. Mircea Nanulescu.
Thesis: “Tubulointerstitial lesions-the prognostic factors in chronic glomerulopathies in children”.

Postgraduate courses:

- “ News in pediatric cardiology” 03.-31.05 2001
- “Pitfalls of diagnosis in pediatric” 01.10.2002 - 30.06 2003
- “Diagnosis and treatment of nonspecific pleural and pulmonary infections” 27-28.02. 2004
- “Theoretical and practical aspects of pediatric electrocardiography” 01-31.05 2004
- “Child nutrition in special cases (total parenteral nutrition, enteroparenteral nutrition in diarrheal disease, malnutrition and obesity)” 03.05-04.06 2005
- “Pediatric cardiopulmonary resuscitation”07-11.11 2005

- “General ultrasonography - mode I” 06.10.-14.11. 2008
- “General ultrasonography – mode II” 19.01.-27.02. 2009

Languages: English

Published papers:

- 1.Chindris A.M, Campean D. Phobic-anxiety disorder in hyperthyroidism –case report. Society of Neurology and Psychiatry Magazine for children and adolescents in Romania, 2002, 5, 26-28.
- 2.ChindrisA.M., Chereches –Panta P. Toma C.,Gal A., Nanulescu V.M. Dynamics of sensitivity to antibiotics of causative agents of urinary infection in children. Journal of Health Economics and Administration, Cluj-Napoca, 2003, 33, 51-53.
- 3.Butnariu A, Giurgiu D, Chindris A.M.Marfan syndrome in three consecutive generation.Current diagnosis. Romanian Journal of Pediatrics,Cluj-Napoca, 2005,vol IV,20-25.
- 4.Butnariu A, Schmidt N, Chindris A.M., Giurgiu D, Leucuta A: Malformative unique combination : heart and ear anomaly with Parry Romberg syndrome. The Anatomy and Embriology Journal, Cluj-Napoca, 2005, 1, 37-39.
- 5.Butnariu A, Chindris A.M., Giurgiu D, Leucuta A. Correlaion between fever and clinical severity of acute bronchiolitis. Pneumology, 2005,3.
- 6.Butnariu A, Chindris A.M., Giurgiu D. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Rev.Med Chir.Soc.Med Iași,2005, vol 109,nr.4, supl 2.
- 7.Butnariu A, Motica O, Chindris A.M. Controversial food allery syndrome and their dietary regimes. Rev. Med Chir.Soc .Med Iași, 2005, vol 109, nr.4, supl 2.
- 8.Butnariu A, Chindris A.M., Neamt C., Motica O. Therapeutic and evolutive aspects in severe asthma attack. Rev. Med Chir.Soc .Med Iași,2005, vol 109,nr.4, supl 2.
- 9.Chindris A.M., Gheban D., Nanulescu V.M. Prognosis implications of glomerular nephropathy associated with tubulointerstitial lesions. Pediatru.ro., 2008,nr.9, anul IV, 36-39.
- 10.Chindris A.M., Gheban D., Nanulescu V.M. Tubulointerstitial lesions associated with chronic glomerulonephritis in children. Journal of Health Economics and Administration, Cluj-Napoca, 2008, vol 49-50, 9-13.
- 11.Chindris A.M., Nanulescu V.M. The chonicity factors in chronic glomerulonephritis in children. Journal of Health Economics and Administration, Cluj-Napoca, 2008, vol 49-50, 5-8.
- 12.Chindris A.M., Gheban D., Nanulescu V.M. Tubulointerstitial nephritis associated with glomerular nephropathy in children. Clujul Medical, 2009, nr 1, vol 82,74-78.