

ANALIZA MORBIDITĂȚII CARDIOVASCULARE ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ

Liliana Groppa, Liudmila Gonța, Eugeniu Russu

Departamentul Medicină Internă, Clinica medicală № 5, Reumatologie și Nefrologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Analysis of cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis is a seronegative spondyloarthritis with a 5-20% prevalence among psoriatics. Spondyloarthritides are associated with increased cardiovascular risks, which can only partly be explained by traditional risk factors. Recent studies have highlighted that the chronic, systemic inflammatory condition of patients with spondyloarthritides may be involved in the development of cardiac and vascular pathologies. Early diagnosis of cardiovascular pathology can prevent complications and significantly improve the prognosis in these patients.

Key words: seronegative spondyloarthritis, psoriatic arthritis, cardiovascular risk.

Rezumat

Artrita psoriazică – reprezintă spondiloartrită seronegativă care se întâlnește la 5 – 20% dintre pacienții cu psoriazis. Spondiloartritele se asociază cu riscuri cardiovasculare înalte, care pot fi explicate doar parțial prin factorii de risc tradiționali. Studiile recente au demonstrat impactul procesului inflamator cronic sistemic asupra patologiei cardiovasculare. Diagnosticul precoce a afecțiunilor cardiovasculare poate preveni complicații și ameliora prognosticul pentru acești pacienți.

Cuvinte chee: spondiloartritele seronegative, artrita psoriazică, risc cardiovascular

Introducere

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie articulară asociată psoriazisului, cele două afecțiuni putând evolua simultan pe fundalul unei capacități proliferative accentuate a celulelor din sinovie și tegument. Artrita psoriazică afectează 0,3-1% din populație, este de regulă seronegativă și intră în grupul de spondiloartropatii seronegative [1]. Această nozologie prezintă o incidență mare a afectărilor extraarticulare. Actualmente, artrita psoriazică este considerată o patologie inflamatorie cronică sistemică, ale cărei componente extrascheletice sunt de cele mai dese ori subestimate. O valoare importantă în tabloul clinic al artritei psoriazice ocupă manifestările sistemice cardiovasculare, care în majoritatea cazurilor, determină prognosticul și dictează tactica ulterioară de tratament.

S-au acumulat dovezile ce demonstrează că pacienții cu această patologie sunt supuși riscului de apariție a afecțiunilor cardiovasculare. Afectarea sistemului cardiovascular în cadrul artritei psoriazice se întâlnește în 18-22% cazuri și clinic se manifestă prin prezența la bolnavi a dispneei, palpitațiilor cardiace, durerilor în regiunea cordului de diferită intensitate, care sunt cauzate de dezvoltarea aortitei, miocarditei, pericarditei sau miocardiodistrofiei [1,2]. În consecință, la bolnavii cu artrita psoriazică pot fi depistate diferite dereglări de ritm și de conducere. În cazul unei evoluții grave a artritei psoriazice, cu un sindrom inflamator autoimun pronunțat poate să se dezvolte insuficiența valvei aortice (7% cazuri), aceasta fiind mai rară în comparație cu afectarea valvei aortice din spondiloartrita anchilozantă. Miocardita la astfel de bolnavi, conform datelor literaturii, se consideră afectarea cordului ce se exprimă prin dereglări de ritm și conducere, schimbări difuze ale miocardului înregistrate la ECG, dilatarea cavităților cordului, care pot fi apreciate la persoanele cu activitate înaltă a procesului inflamator sistemic [3]. Badokin și coautorii au raportat cazuri de afectare a aparatului valvular la astfel de pacienți

(defectele valvei mitrale, aortice și valvulopatii combinate au fost diagnosticate la 15,9, 18,2 și 5,7% respectiv). Histologic se depistează îngroșarea valvelor mitrale și aortice cu depozitarea calcinatelor mici. Aceste schimbări patologice se localizează pe stratul intern al valvelor, ce contribuie la păstrarea relativă a structurii endocardului. La examen EchoCG frecvent se depistează hipertrofia miocardului ventricular, modificarea vitezei de relaxare și contractibilității miocardului, disfuncția diastolică, patologia aparatului valvular, regurgitarea aortică, prolaps valvei mitrale și tricuspide. La fel, la 51,3% de cazuri a fost diagnosticată aortita în asocieră cu sacroileită avansată. Dilatarea arcului aortei, indurația pereților, focare de îngroșare pe peretele posterior mai frecvent se întâlnesc la bolnavi cu artrita psoriazică varianta axială, dar simptomatologia cardiacă coincide cronologic cu acutizarea sindromului articular cu afectarea tegumentară și periferică [1,3]. Sunt descrise cazuri de pericardită (18%), însă necesită de menționat faptul, că conform datelor literaturii doar la 2% dintre pacienții cu manifestări extraarticulare cardiace din artrita psoriazică prezintă date clinice pentru pericardită. Pericardita psoriazică se caracterizează cu evoluție subclinică și este diagnosticată preponderent accidental la examen radiografic a cutiei toracice sau EchoCG [5,6,7].

Un studiu recent a identificat 3066 pacienți cu artrita psoriazică, care au constituit baza de date în funcție de vârstă, sex, localizarea și durata psoriazisului. Coeficienții de prevalență a afecțiunilor cardiovasculare periferice (1:6), insuficienței cardiace congestive (1:5), aterosclerozei (1:4), cardiopatiei ischemice (1:3), accidentelor cerebrovasculare (1:3) și hipertensiunii arteriale (1:3) au fost mai mari la pacienții cu artrita psoriazică, decât în grupul de control. În ce privește hipertensiunea arterială, infarctul miocardic și angina pectorală de efort prevalența a fost considerabil sporită la contingentul cu artrita psoriazică decât în grupul de control cu indicii standardizati de prevalență 1:9; 2:57 și 1:97 respectiv [4,6].

Dafna Gladman și coautorii în studiul lor din 2009 al pacienților cu artrita psoriazică, care a inclus 648 de pacienți, cu durata medie de monitorizare de 8,3 ani au evidențiat hipertensiune arterială la 206 de bolnavi, infarct miocardic la 50 persoane, angina pectorală de efort la 33 pacienți, accidente cerebrovasculare la 8 și insuficiența cardiacă congestivă la 12 persoane. În total 227 de bolnavi au prezentat una din nozologiile enumerate, corespunzând unei prevalențe de 35%. S-a observat prevalența sporită a hipertensiunii arteriale, infarctului miocardic și anginei pectorale (indicii standardizați de prevalență au constituit 1:9; 2:6 și 2:0 respectiv) [1,6].

Două studii recente au demonstrat o frecvență sporită a aterosclerozei subclinice, exprimate prin disfuncție endotelială și o îngroșare intima-media a arterei carotide la pacienții cu artrita psoriazică fără afecțiuni cardiovasculare atestate clinic sau factori clasici de risc cardiovascular. Prezintă interes faptul că, acești autori nu au găsit nici o asocieră între gravitatea stării aparatului locomotor și evoluția aterosclerozei subclinice. În cele două studii nu s-au oferit datele despre afectarea tegumentelor cu psoriazis [7,9]. Psoriazisul sever s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru infarctul miocardic conform unui studiu a pacienților cu psoriazis [5]. Posibil, impactul artritei psoriazice ca afecțiunii inflamatorii cronice sistemice și frecvența sporită a factorilor tradiționali de risc cardiovascular la astfel de pacienți explică incidența sporită a evenimentelor cardiovasculare [4,6]. Printre factorii de risc a cardiopatiei ischemice sunt factori modificabili, cum ar fi fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, nivelul ridicat de lipoproteine cu densitate joasă și nivelul scăzut de lipoproteine cu densitate înaltă, obezitate, mod de viață sedentar și factorii nemodificabili cum ar fi apoproteina B, lipoproteinele Lp (a), fibrinogenul, proteina C reactivă, molecula de adeziune intercelulară solubilă 1, homocisteină, inhibitor al activatorului plasminogenului și matrix-metaloproteinaza 3 care pot avea un rol în apariția afecțiunilor cronice inflamatorii. Factorii tradiționali Framingham, nivelul elevat de trigliceride și prezența diabetului zaharat s-au dovedit a fi indicii care prognozează morbiditatea cardiovasculară [8,10].

Inflamația cronică sistemică cu nivelul permanent majorat al citokinelor proinflamatorii și celulelor imune, după părerea savanților, poate duce la disfuncție endotelială și formarea plăcii aterosclerotice. Interleukina 6 și factorul de necroză tumorală α poate, de asemenea, induce

sinteza hepatică a proteinei C-reactive, care reprezintă un indicator seric al procesului inflamator asociat afecțiunilor cardiace [2].

Preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) pot, de asemenea, contribui la dezvoltarea patologiei cardiace. AINS contribuie la majorarea valorilor tensiunii arteriale și la promovarea trombozei prin inhibarea COX-2. Pacienții de o vârstă mai înaintată cărora li se administra rofecoxib au fost supuși riscului crescut de insuficiența cardiacă congestivă. Glucocorticoizii, chiar dacă posedă efect antiinflamator, pot duce la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, hiperglicemiei și la apariția unui profil lipidic aterogen [8]. Metotrexatul afectează nivelul homocisteinelor care reprezintă un factor de risc pentru ateroscleroză. În psoriazis au fost documentate dereglări în sistemul de coagulare, fibrinoliză și nivele ridicate de homocisteine [2].

Material și metode

Studiul nostru a inclus 47 de bolnavi cu artrita psoriazică, care au fost investigați în secția reumatologie a IMSP SCM "Sf.Treime" în perioada anilor 2009-2010. Toți pacienții internați au fost investigați complex pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru aprecierea gradului de afectare a aparatului cardiovascular. Pentru confirmarea diagnosticului de artrita psoriazică s-au aplicat criteriile de diagnostic CASPAR (2006), fiind complectate prin examen radiologic al articulațiilor afectate și a coloanei vertebrale, scintigrafia scheletului în regimul corp integru, consultația dermatologului la necesitate. Investigațiile de laborator au inclus: analiza generală de sânge și urina, glucoza plasmatică (profilul glicemic), hemoglobina glicozilată (la necesitate), lipidograma, proteina C-reactivă, fibrinogenul, coagulograma desfășurată, clasele imunoglobulinelor A, M și G, CIC.

Determinarea severității și extinderii psoriazisului tegumentar s-a efectuat utilizând scorul PASI (Psoriasis Area Severity Index). Aprecierea activității bolii s-a calculat conform scorului DAS-28 (Disease Activity Score). Chestionarul HAQ (Health Assessment Questionnaire) a servit pentru elucidarea capacității funcționale. Diagrama SCORE a predispus analizarea factorilor de risc: vârsta, sexul, tabagismul, hipertensiunea arterială și hipercolesterolemia și aprecierea riscului a evenimentelor cardiovasculare pe 10 ani.

Pacienții incluși în studiu au fost supuși unor investigații instrumentale: electrocardiograma în 12 derivații standarde, EchoCG+Doppler, stres-test cu efort fizic dozat, monitorizarea Holter în 24-48 ore a ECG.

Criteriile de excludere din studiu: vârsta până la 18 și după 60 ani, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială dezvoltate până la debutul maladiei, dislipidemii congenitale, valvulopatii congenitale și reumatismale dobândite confirmate, ciroza hepatică, obezitatea ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), tratament de durată cu GCS (> 1 lună) sau $> 1 \text{ mg/kg/corp}$ (timp de 2 săptăm).

Rezultate și discuții

Studiul a inclus 47 de bolnavi cu artrita psoriazică (29 femei, 18 bărbați), vârsta medie a constituit $43,7 \pm 1,23$ ani, durata bolii $8,7 \pm 1,08$ ani (Tabelul 1).

La 5 bolnavi diagnosticul de artrita psoriazică s-a stabilit până la debutul psoriazisului tegumentar.

Studiul nostru a evidențiat 29 bolnavi cu hipertensiune arterială (gradul II – 19 persoane, gradul III – 10 bolnavi), angina pectorală (gradul II – 7, gradul III – 4 pacienți), infarct miocardic suportat în antecedente s-a determinat la 3 pacienți, anamnestical de accidentele cerebrovasculare s-a înregistrat la 2 pacienți, insuficiența cardiacă congestivă la 9 persoane (Tabelul 1).

S-a observat o corelare semnificativă între durata artritei psoriazice și valorile majorate a tensiunii arteriale și disfuncție diastolică a ventriculului stâng. Posibil, hipertensiunea arterială la astfel de pacienți explică parțial incidența sporită a disfuncției diastolice a ventriculului stâng și poate fi cauza principală a insuficienței cardiace. Patofiziologia insuficienței cardiace la pacienții cu fracție de ejeție în limitele normei poate fi heterogenă, dar în majoritatea cazurilor este cauzată preponderent de disfuncție diastolică.

Hipertrofia ventriculului stâng demonstrată în studiul nostru la bolnavii cu artrita psoriazică poate fi asociată cu valorile crescute a tensiunii arteriale. Dar aceste observații necesită investigații suplimentare pentru confirmarea faptului că tensiunea arterială majorată la bolnavii cu artrita psoriazică contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și hipertrofia ventriculului stâng. Hipertensiunea arterială predispune la moartea subită cauzată de hipertrofia ventriculară stângă. Riscul morții subite în prezența hipertrofiei ventriculului stâng după părerea unor autori este comparabil cu cardiopatie ischemică și insuficiența cardiacă. Semnele hipertrofiei ventriculului stâng detectate la examen EchoCG reprezintă factor de risc adițional și permit a preveni moarte subită la acești pacienți.

Tabelul 1. Caracteristica pacienților cu artrita psoriazică în dependență de patologia cardiovasculară și unii factori de risc cardiovascular.

Indicii	Pacienții cu artrita psoriazică (n=47)	
Vârsta, ani	43,7±1,23	
Durata bolii, ani	8,7±1,08	
IMC, kg/m ²	23,4±1,01	
HTA	29 (61,7%)	
TAs, mm Hg	145±1,12	
TAd, mm Hg	92,3±0,98	
Istoric familial de patologie cardiovasculară	39 (82,9%)	
CPI, angină pectorală	11 (23,4%)	
Infarct miocardic în antecedente	3 (6,3%)	
Accident vascular cerebral în antecedente	2 (4,25%)	
Insuficiență cardiacă (III-IV NYHA)	9 (19,1%)	
Insuficiența valvei aortice gradul	II	7 (14,9%)
Insuficiența valvei aortice gradul	III	4 (8,5%)
Insuficiența valvei mitrale gradul	II	6 (12,7%)
Insuficiența valvei mitrale gradul	III	3 (6,3%)
Prolaps de valvă mitrală	8 (17%)	
Tabagism	21 (44,68%)	

Cercetarea aparatului valvular a permis nouă de a determina afectarea valvei aortice la 11 pacienți (insuficiența gr. II – 7 pacienți, gr.III – 4 pacienți), valvei mitrale la 17 pacienți (insuficiența gr. II – 6 bolnavi, gr.III – 3 bolnavi, prolaps de valvă mitrală mai mare 5mm – la 8 persoane). Este important de menționat că prolapsul de valvă mitrală poate cauza apariția diverselor dereglări de ritm și de conducere, moarte subită, regurgitare mitrală severă, iar ulterior insuficiența cardiacă.

În studiul nostru noi n-am găsit corelări între manifestările clinice cardiovasculare, datele EchoCG cu scorul PASI.

Cercetările recente au elucidat impactul inflamației cronice sistemice asupra patogenezei aterosclerozei accelerate observate la pacienții cu artrita psoriazică. Dislipidemia s-a constatat la 61,7% din bolnavi (Tabelul 2).

Cel mai alterat s-a găsit LDL-colesterol, fapt dovedit și de alte studii contemporane, el fiind considerat cel mai agresiv component al colesterolului, care determină modificări funcționale patologice ale endoteliului prin stimularea LDL și producerea a radicalilor liberi.

Studiului nostru relevă riscul cel mai înalt al evenimentelor cardiovasculare conform diagramului SCORE cu risc CV de 5% pentru următorii 10 ani la 42% pacienți (Figura 1). La astfel de pacienți pentru aprecierea gradului de ateroscleroză ar fi benefică determinarea indicelui intima-media a arterei carotide.

Tabelul 2. Caracteristica dereglărilor metabolismului lipidic la pacienții cu artrita psoriazică.

Indicii	Pacienții cu artrita psoriazică (n=47)
Dislipidemie	35 (74,46%)
Colesterol total, mmol/l	5,72±0,15
Colesterol >5,0 mmol/l	35 (74,46%)
TG, mmol/l	1,92±0,09
TG >2,0 mmol/l	9 (19,1%)
LDL colesterol, mmol/l	3,24±0,15
LDL colesterol >2,6 mmol/l	24 (51%)
HDL colesterol, mmol/l	1,34±0,06
HDL colesterol >1,0 mmol/l	2 (4,25%)

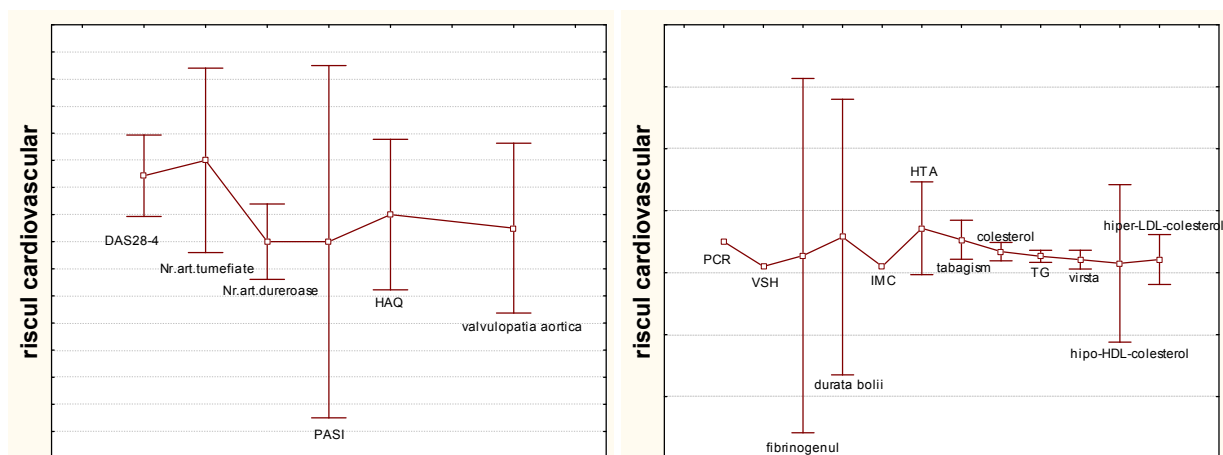


Fig. 1. Interrelațiile dintre manifestările artritei psoriazice și factorii de risc cardiovascular

Concluzii

Astfel, patologia cardiovasculară în artrita psoriazică este polimorfă și semnificativ agravează prognosticul pacienților.

Trebuie de menționat că cunoștințele despre geneza patologiei cardiovasculare în artrita psoriazică sunt limitate: nu sunt cunoscuți triggerii antigenici, mecanismele patogenetice de dezvoltare a procesului inflamator în peretele aortei și valvei aortice, nu este clară cauza implicării selective în procesul patologic a mușchiului miocardului ventriculului stâng și impactul asupra acestora a sistemului imun. Perspectivele caracterizării cardiovasculare la astfel de pacienți va permite prevederea modificărilor ireversibile prin direcționarea corectă a diagnosticului, ceea ce va ameliora prognosticul la această categorie de pacienți.

Bibliografie

1. Badokin VV, Kotelinikova GP. The heart damage in patients with psoriatic arthritis. Ter Arkh. 2004; 76(5):55-61.
2. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom B D M, Schentag C T and Farewell V T. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68;1131-1135.
3. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Breedveld F, eds. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004:766-78.
4. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia- Porrua C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident

- cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:287–93.
5. H. Saricaoglu. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *JEADV* (2003) 17, 414-417.
 6. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167–72.
 7. L.-S. Tam, B. Tomlinson, T. T.-W. Chu, M. Li. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology* 2008;47:718-723.
 8. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585–92.
 9. Sylvia Heeneman; Mat Daemen, JAP Cardiovascular Risks in Spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):358-362.
 10. Wong D, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868–72.

EVOLUȚIA SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE LA FEMEILE CU HLA B27 POZITIV

**Liliana Groppa, Oxana Sârbu, Natalia Rotaru, Eugen Russu,
Valeriu Corotaș, Lealea Chiaburu**

Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală Nr. 5 Reumatologie
și Nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Evolution of ankylosing spondylitis to the women with HLA B27 positive

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology involving the sacroiliac joints and the axial skeleton, frequently being associated with significant extraskeletal features. The diversity of extraskeletal manifestations and the presence of HLA B27 imposes a comprehensive approach to an AS patient.

Rezumat

Spondilita anchilozantă (SA) este o afecțiune cronică inflamatorie de etiologie incomplet cunoscută, care afectează preponderent articulațiile sacroiliace și scheletul axial, fiind asociată cu manifestări extrascheletice. Prezența HLA B27 și prezența afectării extraarticulare la pacienții cu SA impune o abordare complexă a demersului diagnostic și terapeutic, cu atât mai mult cu cât acest tip de manifestări implică un risc vital și un prognostic nefast.

Actualitatea

Cel mai comun punct de vedere în evoluția SA la femei e descris în observațiile Calm A.(1993)(17). Datele primite confirmă că SA la femei evoluează mai moale, schimbările din partea scheletului progresează încet. Se atestă o implicare mai frecventă a articulațiilor periferice în procesul inflamator, regiunii cervicale a coloanei vertebrale și simfizei. Vârsta la debutul bolii la femei variază de la 20 la 40 ani (70%).

În ceea ce privește manifestarea simptomelor inițiale ale SA la femei și bărbați, aici deasemenea părerile autorilor se divizează. Majoritatea cercetătorilor susțin că deosebiri esențiale în stadiile inițiale ale bolii la reprezentanții ambelor sexe nu se observă. În același timp