

## STUDIUL AFECTĂRII CORDULUI LA PACIENȚII CU SPONDILOARTRITĂ ANCHILOZANTĂ

### STUDY OF HEART DAMAGE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Liliana Groppa<sup>1</sup>, Liudmila Gonța<sup>2</sup>, Eugeniu Russu<sup>3</sup>, Nicolae Ciobanu<sup>4</sup>, Valeriu Corotaș<sup>5</sup>

1 - dr. hab. în medicină, profesor universitar; Șef Clinică Medicină Internă nr.5 Reumatologie și Nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

2 - doctorand, Clinică Medicină Internă nr.5, Reumatologie și Nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

3 - doctor în medicină, asistent universitar, Clinică Medicină Internă nr.5, Reumatologie și Nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

4 - dr. hab. în medicină, conferențiar cercetător, șef secția diagnostic funcțional IMSP Institutul de Cardiologie

5 - șef secția Reumatologie IMSP SCM „Sf. Treime”

#### Rezumat

Spondiloartritele seronegative, mai ales spondiloartrita anchilozantă sunt asociate cu mortalitate crescută de afectări cardiovasculare 20-40%. Afecțiunile cardiace cele mai caracteristice în cadrul spondiloartritei anchilozante sunt insuficiența aortică și dereglările de conducere. Mecanismele potențiale ale afectării cordului includ inflamația cronică sistemică, însoțită de un nivel ridicat de citokine circulante și reactanți de fază acută. Detectarea precoce a afecțiunilor cardiace la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă poate avea implicații importante terapeutice și prognostice.

*Cuvinte cheie: spondiloartrita anchilozantă, insuficiența aortică, dereglări de conducere*

#### Summary

Spondyloarthritides and, in particular, ankylosing spondylitis are characterized with an excess mortality from cardiovascular disease of around 20-40%. The most specific lesions in patients with ankylosing spondylitis are aortic incompetence and conduction defects. Potential mechanisms for cardiac abnormalities comprise a chronic inflammatory condition with increased levels of circulating cytokines and acute phase reactants. Early detection of cardiac disorders in patients with ankylosing spondylitis may have important therapeutic and prognostic implications.

*Key words: ankylosing spondylitis, aortic incompetence, conduction defects*

#### Introducere

Spondiloartrita anchilozantă este o afecțiune inflamatorie cronică, care afectează predilect articulațiile sacroiliace și scheletul axial, capabilă să afecteze cu frecvență și gravitate diferită articulațiile periferice și o gamă largă de manifestări extraarticulare. Spectrul clinic se desfășoară de la o simplă sacroileită până la o maladie cu afectarea polisistemică progresivă. Actualmente spondiloartrita anchilozantă se consideră un

prototip al grupului de boli care împreună formează entitatea de „spondiloartrite seronegative” cu multe trăsături comune clinice și radiologice. În calitate de caracteristici comune ale grupului de spondiloartrite seronegative sunt menționate artrita periferică asimetrică cu afectarea preponderentă a membrilor inferioare, sacroileită, durere spinală de tip inflamator, entezopatii, agregarea familială, asocierea cu HLA-B27, absența factorului reumatoid.

O valoare importantă în tabloul clinic al spondiloartritelor seronegative ocupă manifestările sistemice cardiovasculare, care în majoritatea cazurilor determină prognosticul și dictează tactica ulterioară de tratament. Spondiloartritele seronegative, mai ales spondiloartrita anchilozantă, sunt asociate cu mortalitate crescută din cauza afecțiunilor cardiovasculare 20-40%.

Datele literaturii dovedesc că afecțiunile cardiace clasice în cadrul spondiloartritei anchilozante sunt aortita cu insuficiență aortică și dereglările de conducere (blocurile A-V). Patologiile au un spectru larg și la fel pot include fibroza cuspelor valvelor aortice și mitrale, dereglări de ritm, disfuncția ventriculului stâng, pericardita, miocardita.

Depistarea precoce a afecțiunilor cardiace, în special a afectării valvei aortice poate avea aspecte terapeutice și prognostice importante. Dilatarea arcului aortei și prezența cristei la examenul ecocardiografic reprezintă un indicator al afectării preclinice a aortei. Depistarea directă a insuficienței aortice este acum posibilă prin utilizarea tehnicii Doppler ecocardiografice. Studiile prospective cu utilizarea ecocardiografiei Doppler ne-ar extinde cunoștințele despre prevalența și rezultatele afectării valvei aortice în spondiloartrita anchilozantă și ar putea contribui la prognosticul riscului afectării valvulare severe. Afectarea valvei aortice se atestă la 1-10% dintre pacienții cu spondiloartrită anchilozantă. Diferențele din cadrul subgrupurilor de pacienți, cum ar fi vârsta și durata bolii, pot explica parțial varietatea expresiei acestor manifestări.

Regurgitarea mitrală, conform datelor literaturii nu este frecventă, dar gravă. Prevalența prolapsului valvei mitrale nu este mai mare, decât cel depistat la populația generală.

La fel, prevalența dereglărilor de ritm, exprimate prin bloc atrioventricular, a sporit cu avansarea bolii de la 0,6% după 5 ani de boală la 8,5% peste 30 de ani. De asemenea, în cazul insuficienței valvei aortice prevalența s-a dublat, dacă au fost afectate și articulațiile periferice.

Deoarece tulburările de conducere intracardiacă pot fi tranzitorii, frecvența investigațiilor electrocardiografice și durata monitorizării ulterioare pot avea un rol important. Prevalența tulburărilor de conducere este mai mare la pacienții cu afectarea valvei aortice. Au fost descrise varietăți largi de tulburări ale conducerii, inclusiv blocul atrioventricular de gradul întâi, doi și trei, blocurile de ram ale fasciculului Hiss, sindromul Wolf-Parkinson-White. Tulburările de conducere trec spontan, chiar și în cazurile de bloc intracardiac complet. Cercetările electrofiziologice la pacienții cu bloc intracardiac complet sugerează că acest bloc se localizează preferențial în nodul atrioventricular, cu toate că este posibilă și afectarea sistemului de conducere.

În publicațiile științifice recente frecvent este abordat subiectul asocierii complexului de histocompatibilitate HLA-B27 cu afectarea cordului. Conform datelor L. Bergfeldt, aortita și blocul AV sunt asociate cu HLA-B27 antigen în 67-88% dintre cazuri și printre 26 de pacienți cu cardiostimulatoare investigați s-a detectat HLA-B27-pozitiv la 22 de indivizi (85%). Există și alte studii ce demonstrează o asociere strânsă a modificărilor cardiace discutate cu HLA-B27. Astfel, studiul lui O. Laitinen et al. a evidențiat că printre 74 de pacienți cu artrită reactivă postenterocolitică s-a diagnosticat aortita doar la persoanele HLA-B27-pozitive. Cu toate acestea, studiul lui J. Bruges-Armas et al. nu a identificat o expresie crescută a HLA-B27 printre 127 de pacienți, la care au fost instalate stimuloare cardiace,

comparativ cu lotul de control, care a servit 130 de persoane fără dereglări de conductibilitate.

Spre deosebire de artrita reumatoidă, în spondiloartrita anchilozantă pericardita nu este o manifestare clinică evidentă atât din punct de vedere clinic sau patologic. Conform datelor literaturii, pericardita este un semn clinic mai frecvent al sindromului Reiter, decât în spondiloartrita anchilozantă.

Cu toate acestea alte studii au demonstrat că la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă pot apărea tulburări grave de conducere cardiacă, fapt care ar necesita implantarea de pace-maker și regurgitare aortică progresivă, care este o indicație pentru protezarea valvei aortice.

**Scopul studiului** a fost de a determina afectarea cordului la bolnavii de spondiloartrită anchilozantă, utilizând EcoCG asociat Doppler, ECG, Holter ECG, stres-test cu efort fizic dozat, analiza frecvenței unor schimbări majore și evaluarea gradului de severitate a acestora.

### Materiale și metode

Studiul nostru a inclus 57 de bolnavi cu spondiloartrită anchilozantă, care au fost investigați în secția reumatologie a IMSP SCM "Sfânta Treime" în perioada anilor 2009-2011. Toți pacienții internați au fost investigați complex pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru aprecierea gradului de afectare a cordului. Pentru confirmarea diagnosticului s-au aplicat criteriile de diagnostic de la New York (1984), fiind completate prin examene specifice de laborator și instrumentale, atât pentru determinarea sindromului inflamator sistemic, cât și pentru aprecierea gradului de afectare a cordului. Toți pacienții au fost examinați utilizând chestionarele clinice specifice: BASDAI, BASFI, BASRI, HAQ. Pacienții înrolați în studiu au corespuns criteriilor de includere și de excludere elaborate la începutul studiului.

Astfel, studiul a inclus 57 de pacienți – 51 de bărbați și 6 femei. Vârsta medie a pacientului a fost de 31,5 (28-41) de ani, vârsta medie la debutul bolii – 24 (18-27), durata bolii la momentul includerii în studiu – 9 (2-22) ani. Pozitivi după antigenul HLA-B27 au fost 52 (91,22%) de pacienți. Caracterizarea generală a lotului pacienților cu spondiloartrită anchilozantă este prezentată în tabelul 1.

**Tabelul 1.**

**Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu, n=57**

Bărbați/Femei	51/6
Vârsta medie (ani)	31,5 (28-41)
Vârsta medie a pacienților la debutul bolii (ani)	24 (18-27)
Durata medie a bolii (ani)	9 (2-22)
HLA-B27 pozitivi	52 (91,22%)
Forma axială	28
Forma periferică	7
Forma mixtă	22

### Rezultate

O varietate largă de tulburări de ritm și conducere s-au înregistrat la 19 (33,33%) pacienți, dintre care HLA-B27 a fost depistat la 18 (94,73%) persoane (tabelul 2).

Blocul atrioventricular de gradul I a fost diagnosticat la 5 (26,31%) persoane, la majoritatea pacienților blocul de gradul I nu a necesitat tratament, la 2 (10,52%) bolnavi – bloc de

gradul II-III. Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate la 2 (10,52%) pacienți. La 3 (15,78%) bolnavi s-a depistat bloc complet de ram stâng, la 2 (10,52%) bolnavi – bloc complet de ram drept al fascicolului Hiss. La o persoană s-a determinat o combinație de blocadă AV cu bloc de ram stâng al fascicolului Hiss.

Tabelul 2.

**Deregări de ritm și conducere la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă, n=57**

	Nr. pacienților, (%)	HLA-B27 (%)
Deregări de ritm și conducere	19 (33,33)	18 (94,73)
Blocada atrioventriculară gr. I	5 (26,31)	4 (80,0)
Blocada atrioventriculară gr. II-III (implantarea cardiostimulatorului)	2 (10,52)	2 (100,0)
Blocada intraventriculară	2 (10,52)	2 (100,0)
Bloc complet de ram stâng al fasc. Hiss	3 (15,78)	2 (66,66)
Bloc complet de ram drept al fasc. Hiss	2 (10,52)	2 (100,0)
Bradycardie sinusală	11 (57,89)	10 (90,9)
Tahicardie sinusală	3 (15,78)	3 (100,0)
Extrasistolie	4 (21,05)	4 (100,0)
Fibrilație atrială	1 (5,26)	1 (100,0)

Tahicardie sinusală a fost observată la 3 (15,78%) persoane, extrasistolie – la 4 (21,05%) (la 2 - extrasistolie ventriculară, la 2 - supraventriculară), fibrilație atrială la 1 pacient.

Manifestările clinice asociate cu deregări de ritm și conducere și care au necesitat la 11 (57,89%) pacienți s-a înregistrat bradycardie sinusală (la 4 bolnavi FCC a fost 50', la 7 – FCC de la 50 până la 60'). At tratament s-au observat la 5 pacienți din 57. La 2 bolnavi cu bloc AV de gradul II și III cu atacuri Adams-Stokes a fost implantat cardiostimulator.

Examenul ecocardiografic s-a efectuat la 57 de bolnavi cu spondiloartrită anchilozantă. S-au obținut datele despre frecvența sporită a modificărilor arcului aortei și aparatului valvular la astfel de pacienți. Rezultatele EcoCG+Doppler sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3.

**Afectarea aortei și aparatului valvular conform examenului ecocardiografic la bolnavii de spondiloartrită anchilozantă, n=57**

	Nr. pacienților, n	%
Numărul pacienților cu afectarea cordului HLA-B27+	34	59,64
Dilatarea/îngroșarea arcului aortei	17	50,0
„Crista subaortică” („subaortic bump”)	3	8,82
Îngroșarea cuspelor valvei aortice	14	41,17
Îngroșarea cuspelor valvei mitrale	6	17,64
Regurgitarea aortică gradul I-II	21	61,76
Regurgitarea aortică gradul III-IV	3	8,82
Regurgitarea mitrală gradul I-II	5	14,7
Proteizarea valvei aortice/mitrale	1	2,94

Modificările la nivelul arcului aortei și valvei aortice s-au observat destul de frecvent. Aceste schimbări patologice sub formă de îngroșare și/sau dilatare s-au detectat la 17 (50%) pacienți. La majoritatea pacienților lățimea aortei nu a depășit 4,3 cm și doar la 2 pacienți a fost de 4,9 cm.

La 3 (8,82%) pacienți la examenul ecocardiografic s-a vizua-

lizat o îngroșare locală sub formă de „cristă subaortică” („subaortic bump”) la nivelul peretelui posterior, mai jos de valva aortică, în locul joncțiunii ei cu baza cuspei mitrale anterioare.

Îngroșarea cuspelor valvei aortice s-a determinat la 14 (41,17%) pacienți, îngroșare marginală – la 3, îngroșare difuză – la 11. Îngroșarea cuspelor valvei mitrale s-a demonstrat la 6 (17,64%) cazuri.

Modificările arcului aortei și aparatului valvular la majoritatea pacienților au fost asociate. La 3 persoane îngroșarea cuspelor valvei aortice s-a asociat cu îngroșarea în regiunea joncțiunii aorto-mitrală („subaortic bump”), la 17 – îngroșarea cuspelor valvei aortice s-a determinat împreună cu îngroșarea sau dilatarea aortei, la 1 – crista subaortică era însoțită de îngroșarea cuspelor valvei mitrale. Modificările structurale patologice ecografice s-au detectat în mai multe zone simultan, la un total de 12 de pacienți (35,2%).

La majoritatea bolnavilor cu spondiloartrită anchilozantă procesul patologic în aorta și aparatul valvular a decurs asimptomatic și s-a identificat doar la EcoCG+Doppler. Regurgitarea aortică de gradul III și IV hemodinamic semnificativă s-a observat numai la 3 pacienți. Protezarea valvei aortice a avut loc la 1 caz. La 21 (61,76%) pacienți s-a depistat regurgitarea aortică de gradul I-II, la 5 (14,7%) – regurgitare mitrală de gradul I-II.

La 4 persoane s-au determinat semne de pericardită adezivă, manifestată prin îngroșarea și separarea foițelor pericardului.

La 8 bolnavi s-a detectat asocierea blocadei AV, cu patologia arcului aortei, aparatului valvular sau îngroșarea subaortică. Frecvența blocadei AV la pacienții cu modificările aortei și aparatului valvular a fost semnificativ mai înaltă decât la bolnavii fără aceste schimbări. Pe de altă parte, variațiile de frecvență a modificărilor aortei și aparatului valvular la persoane cu blocada AV au fost, de asemenea, semnificativ mai mari decât la pacienții fără blocada AV. Posibil că asocierea blocadei AV cu leziuni la nivelul aortei și aparatului valvular poate fi explicată prin apropierea anatomică a acestor structuri și răspândirea relativ ușoară a procesului inflamator de pe aortă pe valva mitrală și partea inferioară a septului interatrial, unde este situat nodul sinoatrial.

**Discuții**

Astfel, în conformitate cu examenul ECG, la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă s-au detectat frecvent tulburări de conducere – blocuri AV și deregări de conducere interventriculară. Frecvența sporită a deregărilor de conductibilitate a fost constatată și de alți savanți: L. Bergfeldt și coautorii au observat diverse deregări de conducere la aproape 1/3 dintre bolnavii examinați. Aceste modificări adesea au fost tranzitorii și nu s-au înregistrat la examenul ECG repetat. În cele mai multe cazuri, tulburările de conducere nu au fost severe: L. Bernstein și O. Broch printre 190 de pacienți cu spondiloartrita anchilozantă la 29 (15%) au evidențiat blocul AV de gradul I și la 3 (1,6%) – blocul AV de gradul III. Alți savanți au diagnosticat blocul AV complet la astfel de pacienți la 1-9% dintre cazuri. În grupul nostru de studiu, la majoritatea bolnavilor deregările de conductibilitate, de asemenea, nu au impactat semnificativ asupra gravității și evoluției maladiei de bază.

Cercetătorii au elucidat bradycardie sinusală la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă de mai multe ori, iar studiul nostru a detectat-o în 11 (57,89%) cazuri. Deseori, în practica clinică cotidiană, astfel de schimbări rămân fără atenție deo-

sebită. Bradicardia poate fi o manifestare a disfuncției nodului sinusal, la baza căreia stau modificări patologice în peretele arterial ce alimentează acest nod și în miocardul atrului drept.

Analiza modificărilor Eco-CG la pacienții cu spondiloartrită anchilozantă a evidențiat structurile cordului cel mai des afectate. Acestea sunt: aorta ascendentă, valva aortică și mitrală, precum și zona de trecere a peretelui posterior al arcului aortei în cuspa mitrală anterioară. În acest loc se formează o îngroșare a endocardului în formă de „cristă”, ce prezintă un țesut fibros postinflamator. Acest fenomen, cunoscut sub denumirea de „cristă subaortică” sau „subaortic bump”, a fost descris pentru prima dată de B. Bulkey și W. Roberts în 1973 și este considerat a fi specific pentru spondiloartrita anchilozantă. S. Pronin și coautorii au detectat „crista subaortică” în 11,5% dintre pacienții cu astfel de nozologie, dar G. Kotelnikov – în 10%. Conform studiului nostru, aceste modificări patologice s-au evidențiat în 8,82% dintre cazuri. Conform datelor literaturii științifice, modificările similare sunt, de asemenea, identificate la pacienții cu alte spondiloartrite seronegative: artrita reactivă și artrita psoriazică. Studiile histologice efectuate în timpul intervențiilor chirurgicale, au demonstrat semne de inflamație acută și cronică în arcul aortei și valva mitrală: edem, infiltrarea cu limfocite și celule plasmatică, proliferarea fibroblaștilor. Nu s-au depistat vegetații, anevrisme, microorganisme. Semnul caracteristic pentru aortită este lipsa de stenoză aortică.

Aortita în spondiloartrita anchilozantă, în comparație cu alte tipuri cunoscute de aortită (de exemplu, bacteriană, arterita Takayasu), se caracterizează prin leziuni localizate la nivelul arcului aortei, prezența îngroșării în formă de cristă în regiunea joncțiunii aorto-mitrală („subaortic bump”), asocierea cu îngroșarea cuspelor valvei aortice și mitrale și evoluția preponderent oligosimptomatică. O altă manifestare a sindromului cardiologic HLA-B27 asociat este prezența tulburărilor

de conductibilitate la nivelul nodului atrioventricular și în partea inferioară a sistemului de conducere. Posibil, afectarea structurilor cordului nu se limitează doar la nivelul arcului aortei, valvei aortice și mitrale, dar acoperă, de asemenea, septul interatrial, interventricular și peretele ventriculului stâng.

### Concluzii

Astfel, afectarea cordului în spondiloartrita anchilozantă prezintă o manifestare extraarticulară frecventă. Dereglări de ritm și conducere s-au detectat la 19 dintre 57 (33,33%) de pacienți; modificările aortei și valvei aortice – la 31 din 57 (54,3%). În majoritatea cazurilor aortita și afectarea aparatului valvular evoluează fără simptomatologia clinică manifestă și se determină doar la examenul ecocardiografic. Dereglări de conductibilitate se asociază cu modificările aortei și aparatului valvular: blocada atrioventriculară s-a detectat mai frecvent la bolnavi cu schimbări patologice la EcoCG; pe de altă parte, afectarea aortei, valvei aortice și mitrale s-a observat mai frecvent la pacienții cu blocuri AV. Conform datelor examenului ecocardiografic, pentru sindromul cardiopat antigenul HLA-B27 asociat este caracteristic prin inflamația localizată a arcului aortei și la nivelul joncțiunii aorto-mitrală, cu îngroșarea valvelor aortice, mitrale și tulburări de conducere.

Realizările despre geneza patologiei cardiace în spondiloartrita anchilozantă 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 al mușchiului miocardului ventriculului stâng și impactul asupra acestora a sistemului imun. Perspectivele caracterizării afectării cordului la acești pacienți va permite prevederea modificărilor ireversibile prin direcționarea corectă a diagnosticului, ce va ameliora prognosticul la această categorie de pacienți.

### Bibliografie:

- Peteres 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; 34:585-592.
- Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002,20, 6 (suppl 28), 511-15
- Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2006; 33:2167-2172.
- Roldan CA, Chavez J, Wiest PW. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1397-1404.
- Gould BA, Turner J, Keeling DH. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:227-232. Gupta BK, Panwar RB, Kabra PK. Ankylosing spondylitis in association with mitral stenosis, mitral regurgitation, and aortic regurgitation: a case report and review of the literature. *Echocardiography*, 2003,20(3), 275-7
- Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol* 2006; 25:24-29
- Yildirim A, Aksoy S, Calguneri M, et al. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2002;21:129-134.
- Graham D C, Smythe H A. The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis* 1988;9:171-4.
- Bergfeldt L, Edhag O, Vallin H. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. *Acta Med Scand* 1982; 212:217-23.