

STATUSUL IMUNOINFLAMATOR UMORAL ȘI SCORUL DAREA LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REACTIVĂ ÎN FUNCȚIE DE FORMA CLINICĂ A BOLII

Natalia BECHEANU,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Indices of immune inflammation and index „DAREA” among patients with reactive arthritis depending of clinical forms of the disease

The purpose of the study was a comparative study of index „DAREA” in different clinical forms of reactive arthritis. The study of the dynamical evolution of the articular syndrome, frequency and duration of remission in intestinal, urogenital, and mixed forms of reactive arthritis in the application of different antibiotics.

Reactive arthritis is characterized by a significant increase in the index „DAREA” value estimate (for the mixed form of „DAREA” = $84,29 \pm 0,47$, while for urogenital „DAREA” = $69,28 \pm 0,29$, while for intestinal „DAREA” = $64,55 \pm 0,51$, with an exponent $p < 0.01$ for a mixed form in comparison with intestinal and $p < 0.05$ for urogenital form of reactive arthritis), which is a complex and sensitive marker of disease activity. In addition, visual analogue pain scale (VAS) were recorded significantly higher values in patients with mixed form of reactive arthritis ($55,07 \pm 0,14$) compared with urogenital form ($45,15 \pm 0,13$) and intestinal ($47,04 \pm 0,19$), which showed statistically significant differences ($p < 0,05$).

Key words: reactive arthritis, index „DAREA”, clinical forms.

Резюме

Показатели иммунного воспаления и индекс «DAREA» среди пациентов с реактивным артритом в зависимости от клинических форм болезни

Цель работы заключалась в сравнительном исследовании индекса «DAREA» в различных клинических формах реактивного артрита, а также в изучении динамической эволюции суставного синдрома, частоты и продолжительности ремиссии при кишечной, урогенитальной и смешанной формах реактивного артрита при применении различных антибактериальных препаратов.

Реактивный артрит характеризуется значительным ростом индекса «DAREA» (для смешанной формы «DAREA» = $84,29 \pm 0,47$, при урогенитальном «DAREA» = $69,28 \pm 0,29$, а при энтероколическом «DAREA» = $64,55 \pm 0,51$, с показателем $p < 0,01$ для смешанной формы, в сравнении с энтероколической, и $p < 0,05$ для урогенитальной формы реактивного артрита), который является сложным и чувствительным маркером активности заболевания. Кроме того, по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) были зафиксированы статистически повышенные значения у больных со смешанной формой реактивного артрита ($55,07 \pm 0,14$) по сравнению с урогенитальной формой ($45,15 \pm 0,13$) и энтероколической формой ($47,04 \pm 0,19$), что показало статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Ключевые слова: реактивный артрит, индекс «DAREA», клинические формы.

Introducere

Rolul infecției intestinale și celei urogenitale ca factor declanșator în dezvoltarea artritei este confirmat prin legătura cronologică stabilă de dezvoltare a artritei după o infecție suportată [12]. Procesele care au loc în chlamidioză sunt foarte bine studiate, dar probabil că particularitățile elucidate au loc și în cazul altor infecții care duc la artrită reactivă [4, 5, 7].

Este cert că chlamidiile pot exista în două forme de bază: *corpusculi elementari* (forma infecțioasă) și *corpusculi reticulari* (forma vegetativă). Chlamidiile posedă toate mecanismele celulare de sinteză a ARN, AND și proteine proprii, dar depind de organismul gazdei datorită necesității aprovizionării cu nucleotide, aminoacizi, vitamine, cofactori și substanțe energetice [2].

Odată fagocitate de către organismul gazdei, corpusculii elementari se transformă în corpusculii reticulari, care se înmulțesc și se transformă în corpusculii elementari, dereglând astfel integritatea celulei-gazdă. Astfel, în organele infectate, în articulațiile și țesuturile extraarticulare se dezvoltă un proces inflamator, care implică reacții biochimice și imunologice, fiind un răspuns universal la leziunile tisulare, inclusiv la cele provocate de agenți microbieni [8, 9, 10]. Pentru noi a prezentat interes cercetarea sistemului imunoinflamator umoral la pacienții cu artrită reactivă (ARe).

Scopul studiului a fost studierea particularităților sistemului imun inflamator umoral și a valorilor scorului DAREA în diferite forme clinice ale artritei reactive.

Material și metode

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 161 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă. Toți pacienții au fost divizați în 3 grupuri. Primul (97 bolnavi) a fost constituit din persoane cu artrită reactivă forma

urogenitală, al 2-lea (31) – din pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică și al 3-lea (33) a inclus bolnavii cu artrită reactivă forma mixtă

Rezultate și discuții

Luând în considerație geneza complexă imunopatologică a ARe, a prezentat interes cercetarea nivelului imunoglobulinelor la acești pacienți. Aprecierea nivelului de imunoglobuline în sânge a relevat o creștere sigură a indicilor medii ai IgA peste valorile fiziologice normale la pacienții cu artrită reactivă pentru toate formele clinice ale bolii (*tabelul 1*), cu indicele semnificației foarte mare (Kendall-Tau $0,99 \pm 0,001$; $p < 0,001$).

Tabelul 1
Nivelul IgA, IgG și IgM în sângele periferic la pacienții incluși în studiu

Indicele mediu ($M \pm m$)	ARe urogenitală $n=97$	ARe mixtă $n=33$	ARe enterocolitică $n=31$
Nivelul IgA, g/l	$4,5 \pm 0,17$	$4,39 \pm 0,12$	$4,07 \pm 0,21$
Nivelul IgG, g/l	$12,5 \pm 0,3$	$11,9 \pm 0,7$	$12,3 \pm 0,4$
Nivelul IgM, g/l	$1,99 \pm 0,017$	$2,09 \pm 0,011$	$1,64 \pm 0,032$

În general, în literatură sunt prezentate date despre nivele crescute de imunoglobuline, în special al IgA [2, 5]. Anume majorarea nivelului IgA în sânge servește ca dovadă pentru ipoteza triggerilor infecțioși la nivelul tunicilor mucoase în artrita reactivă [1, 3]. Unii autori descriu apariția infiltratelor sinoviale de IgA, apariția anticorpilor IgA față de anti enterobacteriacee [6, 11]. Au fost descrise cazuri de nefropatii induse prin IgA la pacienți cu artrită reactivă [1, 3]. Toate acestea arată că anume imunoglobulina dată servește drept inductor al răspunsului imun, dar și ca promotor al reacției autoimune.

Indicii medii ai nivelului de IgG au fost în limitele normei în toate grupurile cercetate, doar că erau la limita de sus al normei și nu au prezentat diferențe între grupuri ($p > 0,05$). Cu toate acestea, s-a observat o ușoară tendință de scădere a concentrației IgG la pacienții cu ARe forma mixtă, comparativ cu alte grupuri studiate, însă aceste diferențe nu prezentau valori statistic semnificative ($p > 0,05$).

Indicii medii ai nivelului de IgM în sânge nu s-au schimbat semnificativ (*tabelul 1*). La fel ca și în cazul IgG, în ARe predominau bolnavii cu un nivel fiziologic de imunoglobuline (91%), însă indicele mediu a avut o tendință de creștere în loturile pacienților cu ARe urogenitală și mixtă față de cei cu forma enterocolitică, dar fără careva valoare statistic semnificativă.

Evaluarea sindromului articular a fost completat prin screeningul markerilor de fază acută VSH, PCR și

al fibrinogenului. Prezența acestora în cantități sporite în serul pacienților de rând, atât cu forma mixtă a bolii, cât și cu formele enterocolitică și urogenitală, indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinovialei articulare și, totodată, determină avansarea distrucției articulare.

Cercetând grupurile de pacienți, am observat că VSH-ul la cei cu ARe forma urogenitală a înregistrat diverse valori, variind de la 7 până la 47 mm/oră, astfel un VSH normal a fost înregistrat doar la 9 pacienți (9,28%), pe când la ceilalți VSH-ul a fost mărit, ceea ce denotă prezența unui proces inflamator manifest ($p < 0,001$). La pacienții cu ARe forma mixtă VSH-ul a variat între 21 și 51 mm/oră, astfel nici un pacient nu a prezentat un indice VSH normal, fapt ce determină o agresivitate înaltă a inflamației la acești bolnavi. În grupul pacienților cu ARe forma enterocolitică, VSH-ul a înregistrat valori între 5 și 44 mm/oră (la 5 VSH-ul fiind în normă – 16,13%). Astfel, putem concluziona că forma enterocolitică a ARe evoluează cu o expresie mai mică a sindromului inflamator, comparativ cu forma urogenitală ($p < 0,05$) și cea mixtă ($p < 0,001$). Valoarea medie a VSH-ului la pacienții cu ARe urogenitală a fost de $27,9 \pm 0,15$ mm/oră, fiind statistic semnificativ mai mare decât în forma enterocolitică – $24,3 \pm 0,179$ mm/oră ($p < 0,05$) și mai mică decât la forma mixtă – $31,5 \pm 0,22$ (*tabelul 2*), determinând o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$), ceea ce demonstrează că la pacienții cu forma mixtă a ARe procesul inflamator poartă un caracter mai agresiv.

Tabelul 2
Repartiția valorilor markerilor de fază acută în funcție de grupurile de pacienți

Indicele mediu ($M \pm m$)	ARe urogenitală $n=97$	ARe mixtă $n=33$	ARe enterocolitică $n=31$
VSH	$27,9 \pm 0,15^{*2}$	$31,5 \pm 0,22^{*1}$	$24,3 \pm 0,17$
Proteina C reactivă	$52,14 \pm 0,24^{*4}$	$64,71 \pm 0,16^{*3}$	$49,16 \pm 0,12$
Fibrinogenul	$3,17 \pm 0,09$	$4,11 \pm 0,07^{*5}$	$3,02 \pm 0,03$

Notă: $*^1 p < 0,01$ – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARe urogenitală; $*^2 p < 0,05$ – ARe urogenitală vs ARe enterocolitică; $*^3 p < 0,01$ – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARe urogenitală; $*^4 p < 0,05$ – ARe urogenitală vs ARe enterocolitică; $*^5 p < 0,05$ – ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică.

Examenul corelațional după metoda Pearson a demonstrat că nivelurile înalte ale VSH-lui au corelat semnificativ cu forma mixtă ($r=0,98$; $p < 0,001$) și cea urogenitală ($r=0,96$; $p < 0,001$) (*figura 1*), astfel, confirmând faptul că în aceste forme clinice sindromul inflamator este mult mai exprimat.

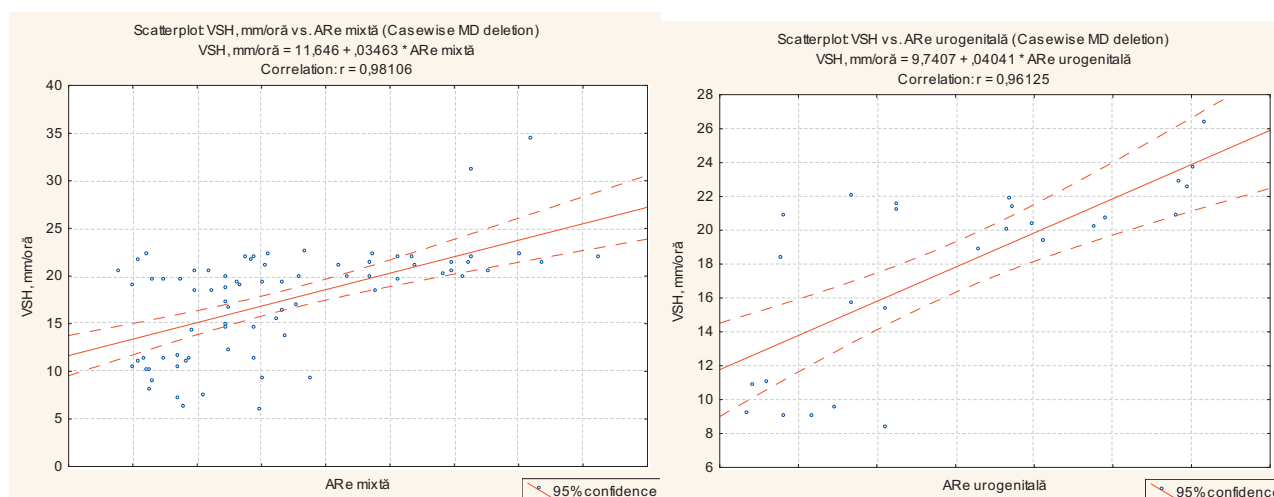


Fig. 1. Interrelația valorii VSH-lui (mm/oră) și formei clinice a ARe.

Nivelul proteinei C-reative (PCR) a prezentat valori normale la pacienții cu ARe urogenitală doar în 16,49% cazuri, pentru ARe forma mixtă – în 3,0%

cazuri (1 pacient) și pentru ARe forma enterocolitică – în 16,3% cazuri, pe când restul bolnavilor au demonstrat valori crescute ale proteinei C-reative.

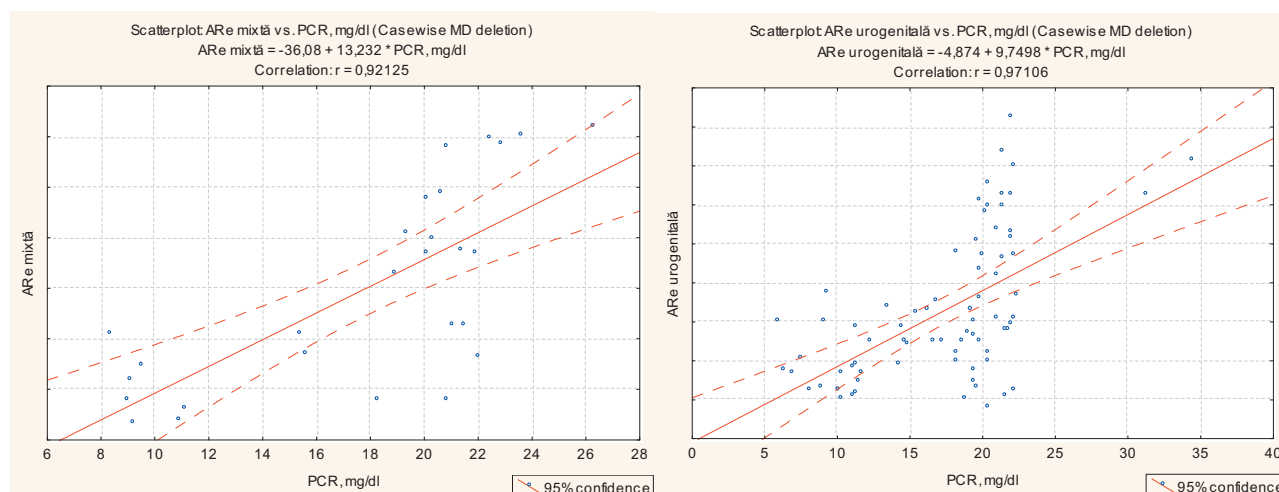


Fig. 2. Interrelația valorii PCR (mg/dl) și formei clinice a ARe.

Valoarea medie a PCR la pacienții cu ARe urogenitală a fost de $52,14 \pm 0,24$, în grupul ARe forma mixtă – $64,71 \pm 0,16$, iar la pacienții cu ARe forma enterocolitică – $49,16 \pm 0,12$ (tabelul 2), existând diferențe statistic semnificative între grupuri: grupul ARe urogenitală vs ARe enterocolitică ($p < 0,05$); grupul ARe mixtă vs ARe enterocolitică ($p < 0,01$); grupul ARe mixtă vs ARe urogenitală ($p < 0,05$).

Efectuând analiza corelațională după metoda Pearson, la fel ca și în cazul nivelului VSH, a fost demonstrat că PCR a înregistrat o corelație cu forma mixtă ($r = 0,92$; $p < 0,001$) și cu cea urogenitală ($r = 0,97$; $p < 0,001$) (figura 2), astfel confirmând încă o dată faptul că în aceste forme clinice sindromul inflamator este manifest.

Valoarea medie a fibrinogenului în grupul pacienților cu ARe urogenitală a fost de $3,17 \pm 0,09$, ARe mixtă – $4,11 \pm 0,07$ și ARe enterocolitică – $3,02 \pm 0,03$

(tabelul 2), determinând o diferență statistic semnificativă între ARe mixtă vs ARe urogenitală și cea enterocolitică ($p < 0,05$). Analiza corelațională după metoda Pearson a demonstrat că valorile înalte ale fibrinogenului corelativ determină frecvență progresivă în ARe mixtă ($r = 0,92$; $p < 0,01$), iar analiza corelațională Spearman a determinat o corelare a fibrinogenului cu forma clinică mixtă și cu cea urogenitală ($R = 0,65$; $p < 0,05$), cu VSH ($R = 0,64$; $p < 0,05$) și cu PCR ($R = 0,69$; $p < 0,05$).

Statusul complex al sindromului inflamator exprimat prin scorul clinic DAREA la bolnavii cu ARe în funcție de forma clinică a bolii

Așadar, a fost definită predominarea importantă a sindromului imunoinflamator la pacienții cu ARe urogenitală și mixtă, iar la ARe forma enterocolitică inflamația a fost mai puțin exprimată, astfel a prezentat

interes compararea statusului activității bolii la acești pacienți în concordanță cu indicii statuari exprimați prin scorul DAREA. Scorul DAREA a fost calculat pentru fiecare pacient separat, cu analiza datelor medii pentru fiecare grup separat. Datele de cercetare au inclus: numărul articulațiilor tumefiate (NAT), numărul articulațiilor dureroase (NAD), aprecierea gradului durerii de către pacient conform categoriilor: lipsește – 0; moderat – 1; sever – 2; aprecierea stării generale de către pacient: bună – 0; mediu gravă – 1; gravă – 2 și valoarea proteinei C-reactive (mg/dl). Scorul DAREA este suma valorilor la toți acești cinci indici. Astfel, cu cât scorul este mai mare, cu atât gradul activității bolii este mai exprimat.

Pentru completarea scorului DAREA am analizat afectarea diverselor articulații, în funcție de forma clinică a artritei reactive, demonstrând pentru forma urogenitală predominarea afectării articulațiilor metatarsofalangiene (79%) și talocrurale (77%), radiocarpene (52%) și a articulațiilor genunchilor (56%). Pentru forma mixtă a ARE – articulațiile coxo-femorale (72%), talocrurale (66%) și articulațiile genunchilor (51%); pentru forma enterocolitică – articulațiile palmare (71%) și plantare (68%), talocrurale (51%).

Redoarea articulară a fost o manifestare clinică importantă a afectării articulare. Pacienții incluși în studiu în marea lor majoritate (61%) prezentau acuze de redoare matinală. Astfel, la 71% bolnavi cu forma mixtă a ARE și la 64% cu forma urogenitală redoarea dura aproximativ 25-30 min., la restul – mai puțin de 15 min., la 57% pacienți cu forma enterocolitică redoarea dura până la 30 min., iar restul nu acuzau acest simptom. Aproximativ 57% din pacienții cu artrită reactivă prezentau fatigabilitate manifestată prin oboseală frecventă. În forma enterocolitică fatigabilitatea s-a determinat la 27% pacienți, iar în formele urogenitală și mixtă – la 54% și 62% respectiv.

Afectările articulare au fost apreciate prin examenul obiectiv, pentru constatarea durerii articulare, a tumefierii articulare și a limitării mobilității articulare. Pentru evaluarea obiectivă a acestor manifestări, a fost aplicat scorul DAREA.

După cum rezultă din tabelul 3, artrita reactivă manifestă un tablou clinic sever, cu implicarea unui număr mare de articulații în procesul inflamator și se caracterizează prin valori înalte ale scorului activității bolii DAREA. Astfel, NAD pentru forma mixtă a fost $7,1 \pm 0,08$, fiind semnificativ mai mare comparativ cu forma urogenitală $6,5 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) și cea enterocolitică – $5,4 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). NAT a prezentat aceeași dinamică a indicilor fiind, pentru forma mixtă $8,75 \pm 0,02$, cu o diferență statistic semnificativă față de forma urogenitală – $7,75 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) și cea enterocolitică – $7,05 \pm 0,09$ ($p < 0,01$).

Tabelul 3

Repartiția valorilor sindromului inflamator articular și ale scorului Darea la pacienții cu ARE

Indicele mediu ($M \pm m$)	ARE urogenitală $n=97$	ARE mixtă $n=33$	ARE enterocolitică $n=31$
NAD ($M \pm m$)	$6,5 \pm 0,09$	$7,1 \pm 0,08^*1$	$5,4 \pm 0,01$
NAT ($M \pm m$)	$7,75 \pm 0,07$	$8,75 \pm 0,02^*2$	$7,05 \pm 0,09$
DAREA ($M \pm m$)	$69,28 \pm 0,29$	$84,29 \pm 0,47^*3$	$64,55 \pm 0,51$
SAV ($M \pm m$)	$45,15 \pm 0,13$	$55,07 \pm 0,14^*4$	$47,04 \pm 0,19$

Notă: $*1 p < 0,01$ – ARE mixtă vs ARE enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARE urogenitală; $*2 p < 0,01$ – ARE mixtă vs ARE enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARE urogenitală; $*3 p < 0,01$ – ARE mixtă vs ARE enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARE urogenitală; $*4 p < 0,05$ – ARE mixtă vs ARE urogenitală și cea enterocolitică.

Am determinat diferențe statistic semnificative între forma urogenitală și cea enterocolitică pentru ambele valori ($p < 0,05$). Aceasta se confirmă și prin valorile semnificative ale scorului DAREA (pentru forma mixtă DAREA= $84,29 \pm 0,47$, în forma urogenitală DAREA= $69,28 \pm 0,29$, forma enterocolitică DAREA= $64,55 \pm 0,51$, cu $p < 0,01$ pentru ARE mixtă vs ARE enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARE urogenitală), care este un marker complex și sensibil al activității bolii. În afară de aceasta, în scala analogică vizuală a durerii (SAV) s-au înregistrat valori semnificativ crescute în grupul pacienților cu forma mixtă a ARE ($55,07 \pm 0,14$) în comparație cu forma urogenitală ($45,15 \pm 0,13$) și cea enterocolitică ($47,04 \pm 0,19$), prezentând diferențe statistic semnificative ($p < 0,05$).

Concluzii

În urma cercetării manifestării sindromului imunoinflamator și a activității bolii, artrita reactivă s-a evidențiat printr-un sindrom articular agresiv, cu valori crescute ale indicilor activității bolii, fiind înalt numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, cu scor DAREA înalt și sindromul algic caracterizat prin SAV. Se depistează frecvent activitatea înaltă a bolii în forma mixtă a ARE, urmată de forma urogenitală și apoi de cea enterocolitică, demonstrând valori crescute ale indicilor specifici pentru forma mixtă: NAD= $7,1 \pm 0,08$; NAT= $8,75 \pm 0,02$; DAREA= $84,29 \pm 0,47$; SVA= $55,07 \pm 0,14$. Această legitate a fost caracteristică și pentru expresia sindromului imunoinflamator, care a predominat semnificativ în forma mixtă, comparativ cu alte forme ale ARE. Astfel, în cadrul formei mixte a predominat VSH ($31,5 \pm 0,22$), PCR ($64,71 \pm 0,16$) și fibrinogenul ($4,11 \pm 0,07$). Dereglări în statusul imun umoral între grupuri nu au fost determinate, doar creșterea concentrației IgA peste valorile fiziologice ale normei.

Bibliografie

1. Arora S., Arora G., *Reiter's disease in a six-year-old girl*, in *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, Jul-Aug, 2005, vol. 71(4), p. 285-286.
2. Berlau J., Junker U., Groh A., Straube E., *In situ hybridisation and direct fluorescence antibodies for the detection of Chlamydia trachomatis in synovial tissue from patients with reactive arthritis*, in *J. Clin. Pathol.*, Nov. 2008, vol. 51(11), p. 803-806.
3. Carter J.D., *Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment*, in *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, Dec., 2006, vol. 20(4), p. 827-847.
4. Flagg S.D., Meador R., Hsia E., Kitumnuaypong T., Schumacher HR Jr., *Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis*, in *Arthritis Rheum.*, Aug., 15 2005, vol. 53(4), p. 613-617.
5. Fox R., Calin A., Gerber R.C., Gibson D., *The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome*, in *Ann. Intern. Med.*, 2009, vol. 91, p. 190-193.
6. Inman R.D., *Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors*, in *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2009, vol. 649, p. 300-309.
7. Isomäki H., Raunio J., von Essen R., Hämeenkorpi R., *Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland*, in *Scand J Rheumatol.*, 2008, vol. 7(3), p. 188-192.
8. Kim S.H., Chung S.K., Bahk Y.W., Park Y.H., Lee S.Y., Sohn H.S., *Whole-body and pinhole bone scintigraphic manifestations of Reiter's syndrome: distribution patterns and early and characteristic signs*, in *Eur. J. Nucl. Med.*, Feb., 1999, vol. 26(2), p. 163-170.
9. Kousa M., Saikku P., Richmond S., Lassus A., *Frequent association of chlamydial infection with Reiter's syndrome*, in *Sex Transm Dis.*, Apr-Jun, 2008, vol. 5(2), p. 57-61.
10. Reveille J.D., Arnett F.C., *Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management*, in *Am. J. Med.*, Jun., 2005, vol. 118(6), p. 592-603.
11. Rohekar S., Pope J., *Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis*, in *Curr. Opin. Rheumatol.*, Jul., 2009, vol. 21(4), p. 386-390.
12. Sieper J., Fendler C., Laitko S., Sörensen H., Gripenberg-Lerche C., Hiepe F., *No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*, in *Arthritis Rheum.*, Jul., 1999, vol. 42(7), p. 1386-1396.

Natalia Becheanu, medic-reumatolog,
 Centrul Medical NAtisan, Pitești, România, doctorand
 Clinica Medicină Internă nr. 5, Reumatologie și Nefrologie
 tel.: 079542966 (Russu Eugeniu)
 e-mail: eugen_russu@yahoo.co.uk

Prezentat la 23.03.2011