

CONSIDERAȚII IMUNOPATOLOGICE ÎN CADRUL AFECTĂRII CARDIACE PRINTRE PACIENȚII CU ARTRITA REACTIVĂ

Liliana Groppa, Liudmila Gonța

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

Summary

Immunopathological considerations in cardiac damage among patients with reactive arthritis

Heart diseases affect less than 10% of patients with reactive arthritis, as a consequence of inflammation of aortic root and leading to aortic insufficiency, atrioventricular conduction disturbances, etc., which results in a significant rate of disability and induce changes in most cases irreversible with significantly disrupt quality of patients life. Our research showed a close link between the expression of systemic immune-inflammatory syndrome and heart damage. Likewise, the correlation examination has found specific cardiac changes on the background of systemic inflammatory process expressed by the score DAREA.

Rezumat

Afectările cardiace apar la mai puțin de 10% din pacienții cu artrită reactivă, fiind consecința inflamației rădăcinii aortei și determinând insuficiența aortică, precum și tulburări de conducere atrioventriculară etc., ducând la o semnificativă rată a invalidității, la modificări deseori ireversibile, care perturbă semnificativ calitatea vieții pacienților. În urma cercetării s-a evidențiat o legătură strânsă între expresia sindromului imunoinflamator sistemic și afectarea cordului. La fel, prin examenul corelațional s-au depistat modificările cardiace apărute pe fundalul acestui proces inflamator sistemic, exprimat prin scorul DAREA.

Actualitatea

Artrita reactivă (ARe), cunoscută și sub denumirea de sindrom Reiter (cu triada clasică de uretrită, conjunctivită și artrită), este o patologie articulară inflamatorie nesupurativă, cu un component autoimun minimal, ce se instalează în urma infecțiilor intestinale sau urogenitale, preponderent la persoane cu predispoziție genetică. Această nozologie intră în grupul de spondiloartritele seronegative [2].

În ultimii ani reumatologii din toate țările atestă o creștere semnificativă a numărului bolnavilor cu artrită reactivă. Pacienții cu artrită reactivă alcătuiesc aproximativ 10% din pacienții reumatici internați în staționar, iar în caz de evoluție cronică se poate dezvolta o pierdere marcată a capacității funcționale a articulațiilor, apariția complicațiilor severe, ceea ce duce la invalidizarea aproximativ a 42% din pacienți [3,10].

Artrite reactive sunt afecțiuni inflamatorii nesupurative ale articulațiilor, care se dezvoltă după (de obicei nu mai mult de o lună) o infecție intestinală acută sau o infecție urogenitală. Artrita reactivă se dezvoltă la 2-6% din bolnavii care au suportat o infecție intestinală acută și 1-3% din cei ce au suportat o infecție urinară, uretrită, condiționată de Chlamidia trachomatis [5,7].

Predispoziția spre artrita reactivă se transmite cu antigenul clasei 1 de histocompatibilitate (HLA-B27), care este depistat în forma urogenitală a ARe în 80-90% din cazuri, dar mai rar în formele enterogene ale artritei. În plus la pacienții cu HLA-B27 pozitiv se observă o evoluție mai gravă a sindromului articular, cu o tendință spre cronicizarea bolii. De

asemenea, se menționează că nu doar HLA-B27 determină predispoziția față de ARE, dar și alți factori genetici, în special, legați de sex, care ar putea explica predominanța bolii la bărbați, o evoluție mult mai ușoară la femei și o heterogenitate a bolii [6,14].

Această nozologie prezintă o incidență mare al afectărilor extraarticulare, din care sunt menționate sistemul cardiovascular, tractul gastrointestinal, țesutul reticuloendotelial, tegumentele și mucoasele, afectarea oculară. O valoare importantă în tabloul clinic al artritei reactive ocupă manifestările sistemice cardiovasculare, care în majoritatea cazurilor determină prognosticul și dictează tactica ulterioară de tratament.

Afectarea sistemului cardiovascular se întâlnește în 7-14% 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. În consecință, la bolnavii cu artrită reactivă pot fi depistate diferite dereglări de ritm și de conducere. Sunt descrise cazuri de pericardită gravă cu insuficiență cardiacă progresivă, bloc atrioventricular complet. În cazul unei evoluții grave a artritei reactive, 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. Însă; nu există studii, care ar prezenta date certe despre influența procesului inflamator specific din cadrul artritei reactive asupra dezvoltării patologiei cardiace și corelația dintre activitatea inflamației și gradul afectării cardiace [4,9,13].

Trebuie de menționat că cunoștințele despre geneza patologiei cardiovasculare în artrita reactivă 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 afectării cardiovasculare la astfel de pacienți va permite prevederea modificărilor ireversibile prin direcționarea corectă a diagnosticului ce va ameliora prognosticul la această categorie de bolnavi [12,14].

Astfel, **scopul studiului** nostru a constat în cercetarea tipului afectării cardiace la pacienții cu artrită reactivă, determinarea ”țintelor” anatomico-funcționale de atingere prin procesul autoimun indus de această formă a spondiloartritelor seronegative.

Material si metode

Studiul nostru a inclus 43 de bolnavi cu artrită reactivă, care au fost investigați în secția reumatologie a IMSP SCM ”Sfânta Treime” în perioada anilor 2009-2011 cu confirmarea prezenței afectării cardiace. 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 Sieper J. și Braun J (1999), 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: SVA a durerii, alterarea capacității funcționale a articulațiilor după Steinbrocker O. (1949), DAREA. Pacienții înrolați în studiu au corespuns criteriilor de includere și de excludere elaborate la începutul studiului.

Astfel, studiul a inclus 43 de pacienți – 29 bărbați și 14 femei. Vârsta medie a pacienților a fost de $25,6 \pm 0,17$ (22-36) de ani, vârsta medie la debutul bolii – $21,9 \pm 0,23$ (19-28), durata bolii la momentul includerii în studiu $4,1 \pm 0,09$ (2-7) ani. Pozitivi după antigenul HLA-B27 au fost 23 (53,48%) pacienți. Caracterizarea generală a lotului pacienților cu artrită reactivă este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1. Caracterizarea generală a lotului de studiu

Indicii		Total (n=43)
Vârsta, ani (M±m)		25,6±0,17
Vârsta medie la debut, ani (M±m)		21,9±0,23
Durata bolii, ani (M±m)		4,1±0,09
Bărbați/Femei		½
HLA-B27, nr. (%)		23 (53,48)
IFA după Steinbrocker, nr. (%)	Stadiul I	19 (44,18)
	Stadiul II	15 (34,88)
	Stadiul III	9 (20,93)
Activitatea după DAREA, nr. (%)	Stadiul I	7 (16,27)
	Stadiul II	16 (37,2)
	Stadiul III	20 (46,51)
Sacroileita, nr. (%)	Stadiul I	10 (23,25)
	Stadiul II	14 (32,55)
	Stadiul III	19 (44,18)

Rezultate și discuții

Evaluarea afectărilor sistemice și, în special, a cordului a fost apreciată inițial prin screeningul marcherilor de fază acută VSH, PCR și fibrinogenului. Prezența acestora în cantități sporite în serul pacienților cercetați indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul nu doar a sinovialei articulare, dar și la nivel cardiac. Astfel, s-a observat că VSH-ul a înregistrat valori înalte la pacienții cercetați fiind 32±0,14 mm/oră, proteina C-reactivă 48,0±0,12 mg/dl și fibrinogenul 4,1±0,3 mmol/l, determinând un grad semnificativ a sindromului inflamator sistemic.

În urma cercetărilor efectuate, la fel, s-au depistat perturbări în statutul imun al pacienților cu artrită reactivă la care prezintă afectarea cardiacă. Datele din literatura de specialitate confirmă faptul că artrita reactivă este o maladie care se caracterizează prin influență directă (prin antigenii microbieni specifici), atât și indirectă (prin intermediul antigenului HLA-B27) asupra sistemului imun [1,6,8,11]. Dar necesită de menționat că la moment nu se cunoaște impactul lor asupra afectărilor cardiace la acești pacienți. De aceea, apreciind particularitățile afectării cordului a fost necesar de cercetat parametrii sistemului imun. Considerăm aceasta necesar, deoarece, după părerea a mai multor savanți [5,9,15], anume aceste modificări sunt responsabile pentru lansarea și menținerea procesului inflamator sistemic.

Așadar, în cadrul artritei reactive s-au înregistrat modificări semnificative în statutul imun, care s-au caracterizat printr-o creștere marcată a limfocitelor citotoxice CD2 (359±23,7), helper CD4 (549,1±21,2) și limfocitului B CD22 (624,3±37,9), cu scăderea numărului limfocitelor CD8 (156,2±29,3) și CD3 (719,2±31,3), ce este caracteristic unui proces autoimun de amploare, posibil, datorită căruia la acești pacienți s-a dezvoltat afectarea cardiacă (figura 1).

Luând în considerație creșterea numărului limfocitului B CD22, 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 și IgG peste valorile fiziologice normale la pacienții cu artrită reactivă și afectare cardiacă, cu un nivel în limitele normei ai IgM, ceea ce după părerea noastră demonstrează un impact al autoimunității asupra proceselor de atingere viscerală și nu prin antigenii microorganismelor incriminați în dezvoltarea acestei patologii (figura 2).

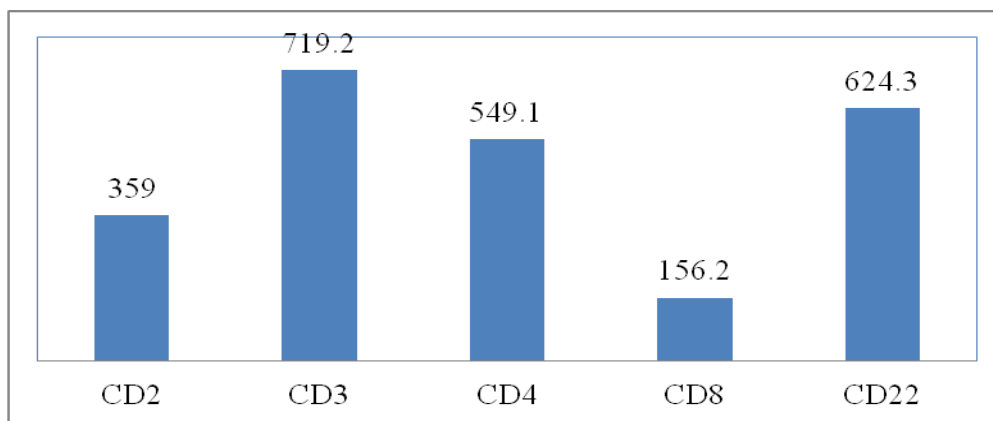


Figura 1. Conținutul total al limfocitelor CD2, CD3, CD4, CD8 și CD22 la pacienții cu afectare cardiacă din cadrul artritei reactive

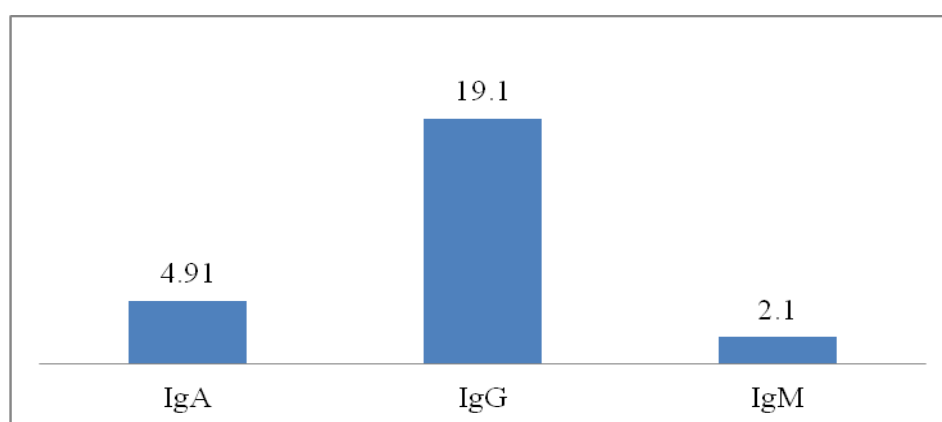


Figura 2. Nivelul IgA, IgG și IgM în sângele periferic la pacienții incluși în studiu

Cercetarea cordului la acești pacienți a prezentat o varietate largă a tulburărilor de ritm și conducere. Așadar, dereglări de ritm și de conducere a fost depistate la 13 pacienți (30,23%), printre care: bloc atrioventricular de gradul I a fost diagnosticat la 4 (9,3%) persoane, la 2 (4,65%) bolnavi – bloc de gradul II. Tulburări de conducere intraventriculară au fost înregistrate într-o rată foarte mică – doar la 2 (4,65%) pacienți. La 4 (9,3%) bolnavi s-a depistat bloc complet de ram stâng și la 1 (2,32%) pacient – bloc complet de ram drept a fascicolului Hiss. La 7 (16,27%) pacienți s-a înregistrat bradicardie sinusală, tahicardie sinusală – la 11 (25,58%) persoane, extrasistolie – la 16 (37,2%) (toate fiind supraventriculare) și fibrilație atrială la 1 pacient (tabelul 2).

Tabelul 2. Dereglări de ritm și conducere la pacienții cu artrită reactivă, n=43

	Nr. pacienților, (%)
Dereglări de ritm și conducere	13 (30,23)
Blocada atrioventriculară gr I	4 (9,3)
Blocada atrioventriculară gr II	2 (4,65)
Blocada intraventriculară	2 (4,65)
Bloc complet de ram stâng a fasc. Hiss	4 (9,3)
Bloc complet de ram drept a fasc. Hiss	1 (2,32)
Bradycardie sinusală	7 (16,27)
Tahicardie sinusală	11 (25,58)
Extrasistolie	16 (37,2)
Fibrilație atrială	1 (2,32)

Manifestările clinice asociate cu dereglări de ritm și conducere și care au necesitat tratament s-au observat la 7 pacienți din 43.

Examenul ecocardiografic s-a efectuat la toți 43 de bolnavi. S-au obținut datele despre frecvența sporită a modificărilor a 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, n=43

	Nr. pacienților, (%)
Dilatarea/îngroșarea arcului aortei	24 (55,8%)
Îngroșarea cuspelor valvei aortice	19 (44,18%)
Îngroșarea cuspelor valvei mitrale	3 (6,97%)
Regurgitarea aortică gradul I-II	3 (6,97%)
Regurgitarea aortică gradul III	17 (39,53%)
Regurgitarea mitrală gradul I-II	5 (11,62%)

Modificările la nivelul arcului aortei și valvei aortice s-au observat destul de frecvent. Aceste schimbări patologice în formă de îngroșare și/sau dilatare s-au detectat la 27 (55,8%) pacienți. Îngroșarea cuspelor valvei aortice s-a determinat la 19 (44,18%) de pacienți, iar îngroșarea cuspelor a valvei mitrale s-a demonstrat doar la 3 (6,97%) cazuri. Astfel, putem considera că pentru afectarea cardiacă din cadrul artritei reactive este semnificativ mai specific afectarea valvei aortice comparativ cu cea mitrală, ceea ce coincide cu datele literaturii de specialitate [6,7,10,14]. Însă trebuie de menționat că modificările arcului aortei și aparatului valvular la majoritatea pacienților au fost asociate. La majoritatea bolnavilor cu artrită reactivă procesul patologic în aorta și aparatul valvular a decurs asimptomatic și s-a identificat doar la EcoCG-Doppler. Regurgitarea aortică de gradul III hemodinamic semnificativă s-a observat la 17 (39,53%) pacienți, demonstrând o incidență semnificativ înaltă, dar, iarăși corespunde cu datele literaturii de specialitate [9,11,12,14].

Ținând cont de predominarea importantă a sindromului imuno-inflamator sistemic la pacienții cu afectarea cardiacă în urma artritei reactive a prezentat interes determinarea indicilor corelaționali ai afectării cardiace cu scorul DAREA, care a fost calculat pentru fiecare pacient separat. În urma prelucrării statistice a fost obținut un scor DAREA semnificativ crescut pentru pacienții cercetați ($81,5 \pm 2,69$), care a corelat direct cu dereglări de conducere (bloc AV gr.I și II $r=0,91$, $p<0,01$; bloc complet de ram stâng a fasc. Hiss $r=0,92$, $p<0,01$), tahicardie sinusală ($r=0,98$, $p<0,001$) și extrasistolie supraventriculară ($r=0,96$, $p<0,001$). Astfel, se poate de afirmat că amploarea procesului inflamator determină cert afectarea cardiacă, ultima determinând unele trăsături particulare pentru artrita reactivă exprimate îndeosebi prin tahicardie sinusală și extrasistolie supraventriculară. Pe de altă parte valorile înalte ale scorului DAREA a corelat statistic semnificativ cu dilatarea/îngroșarea arcului aortei ($r=0,97$, $p<0,001$), îngroșarea cuspelor valvei aortice ($r=0,99$, $p<0,001$) și regurgitarea aortică gradul III ($r=0,94$, $p<0,001$), toate cert corelând cu durata bolii ($r=0,98$, $p<0,001$). Însă, necesită de menționat, că nu s-au determinat careva legături corelative ale scorului DAREA cu afectările valvei mitrale.

Concluzii

În urma cercetării afectării cordului la pacienții cu artrită reactivă s-a evidențiat o legătura strânsă între expresia sindromului imuno-inflamator sistemic, ai activității bolii și afectării cordului. Astfel, la pacienții cercetați s-au determinat valori semnificativ crescute ai markerilor inflamației acute (VSH, proteina C-reactivă și fibrinogenul), cu o creștere marcată a limfocitelor CD2, CD4 și CD22, cu scăderea numărului limfocitelor CD8 și CD3, dovedind proces autoimun sistemic. La fel, prin examenul corelațional s-au depistat modificările cardiace specific apărute pe fundalul acestui proces inflamator sistemic exprimat prin scorul DAREA, care a dovedit

specificitate pentru bloc AV gr.I și II, bloc complet de ram stâng a fasc. Hiss, tahicardie sinusală și extrasistolie supraventriculară, dilatarea/îngroșarea arcului aortei, îngroșarea cuspelor valvei aortice și regurgitarea aortică gradul III. Însă, necesită de menționat, că nu s-au determinat careva legături corelative ale scorului DAREA cu afectările valvei mitrale.

Bibliografie

1. Birnbaum J, Bartlett JG, Gelber AC. Clostridium difficile: an under-recognized cause of reactive arthritis?. Clin Rheumatol. Feb 2008;27(2):253-5.
2. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. Rheum Dis Clin North Am. Feb 2009;35(1):21-44.
3. Carter JD. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. Infect Dis Clin North Am. Dec 2006;20(4):827-47.
4. Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. Best Pract Res Clin Rheumatol. Aug 2008;22(4):709-23.
5. Inman R. Reactive arthritis and enteropathic arthritis. In: Klippel J, Stone J, Crofford L, White P. Primer on the Rheumatic Diseases. 13th. Atlanta, Ga: National Arthritis Foundation; 2008:217-21.
6. Inman RD. Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors. Adv Exp Med Biol. 2009;649:300-9.
7. Kuipers JG, Sibia J, Bas S, Gaston H, Granfors K, Vischer TL, et al. Reactive and undifferentiated arthritis in North Africa: use of PCR for detection of Chlamydia trachomatis. Clin Rheumatol. Jan 2009;28(1):11-6.
8. Lee AT, Hall RG, Pile KD. Reactive joint symptoms following an outbreak of Salmonella typhimurium phage type 135a. J Rheumatol. Mar 2005;32(3):524-7.
9. 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.
10. Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. Infect Dis Clin North Am. Dec 2005;19(4):863-83.
11. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. Am J Med. Jun 2005;118(6):592-603.
12. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol. Jul 2009;21(4):386-90.
13. Rohekar S, Tsui FW, Tsui HW, Xi N, Riarh R, Bilotta R. Symptomatic acute reactive arthritis after an outbreak of salmonella. J Rheumatol. Aug 2008;35(8):1599-602.
14. Sieper J, Braun J. Problems and advances in the diagnosis of reactive arthritis. J Rheumatology, 1999; 26: 1222-1224
15. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. Ann Rheum Dis. Dec 2008;67(12):1689-96.