

16. Bird, L. A., C. A. Peh, S. Kollnberger, T. Elliott, J. McMichael, and P. Bowness. 2003. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur. J. Immunol.* 33:748-759
17. Boyle, L. H., and J. S. H. Gaston. 2003 Breaking the rules: the unconventional recognition of HLA-B27 by CD⁺ T lymphocytes as an insight into the pathogenesis of the spondyloarthropathies. *Rheumatology* 42:404-412
18. Fendler, C., S. Laitko, H. Sorensen, G. Gripenberg-Lerche, A. Groh, J. Uksila, K. Granfors, J. Braun, and J. Sieper. 2000. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.* 60:337-343.
19. Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M., et al. Interleukin-22 mediates early host defence against attaching and effacing bacterial pathogens *Nat Med* 2008 ; 14 : 282-289
20. Wendling D., Cedoz J.P., Racadot E., et al. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 304-305
21. Jandus C., Bioley G., Rivals J.P., et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2307-2317
22. Singh R., Aggarwal A., Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2285-2290
23. Agarwal S., Misra R., Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 515-519
24. Rudwaleit M., Siebert S., Yin Z., et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 36-42

MANIFESTĂRILE EXTRASCHELETICE ALE SPONDILITEI ANCHILOZANTE LA FEMEI

Oxana Sârbu, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Lealea Chiaburu
Catedra Medicină Internă nr.1, FR și SC USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Extraskeletal manifestations in ankylosing spondylitis

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. Ocular disease, pulmonary involvement, cardiac involvement, renal and neurological manifestations are the main extraskeletal manifestations that occur in patients with AS. The diversity of extraskeletal manifestations 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. Afectarea oculară, pulmonară, cardiacă, renală și neurologică constituie principalele manifestări extraarticulare ce pot apărea în contextul clinicopatogenic al pacienților cu SA. Diversitatea manifestărilor extraarticulare ale 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.

Spondilita anchilozantă(SA), la fel ca și artrite asociate cu fenotipul HLA-B27, face parte din grupul al spondiloartropatiilor, și este afecțiune cronică inflamatorie, cu etiologie incomplete cunoscută. Afectarea cu preponderență a scheletului axial și articulațiilor sacroiliace, cu sau fără interesare articulară periferică și frecvente manifestări extrascheletice, reprezintă caracteristici ale spondiloartropatiilor. Afectarea extrascheletică în SA reunește două tipuri de manifestări: cele generale, nespecifice, și manifestările sistemice propriu-zise care constau în afectarea ochiului, plămânului, inimii, rinichiului, sistemului nervos sau alte comorbidități.

Manifestările generale sunt subfebrilitate, astenie, fatigabilitate, anorexie, scădere ponderală și sunt prezente în perioada de debut și în perioadele evolutive ale bolii.

Afectarea oculară se manifestă cel mai frecvent printr-o uveită acută anterioară sau iridociclită, este cea mai obișnuită afectare extraarticulară în SA, fiind prezentă la 25-40% din pacienți. Asocierea dintre SA și HLA-B27 constituie cea mai puternică corelație imunogenetică observată în bolile imune umane, se înscrie și relația uveită – HLA-B27. Uveita este mai frecventă la pacienții HLA-B27-pozitivi, ca și la cei cu afectarea articulară periferică, fără corelație cu severitatea bolii. Studii populaționale au arătat faptul că în America de Nord și Europa de Vest, până la 95% din pacienții cu SA și uveită anterioară sunt HLA-B27-pozitivi și aproximativ 50% din toți pacienții cu uveită anterioară acută izolată sunt pozitivi pentru același antigen. Foarte rar (2%), uveita poate constitui un semn inițial care atrage atenția asupra unei posibile SA sau spondiloartropatii. Uveita este unilaterală, dar cu tendință la recurență, la celălalt ochi. Simptomatologia uveitei este acută, cu durere oculară, fotofobie, lăcrimare intensă și scăderea acuității vizuale. Obiectiv, ochiul prezintă congestie pericheratică, edem corneean și al irisului, care este decolorat, pupilă miotică, uneori precipitate retrocorneene. Atacurile de uveită sunt în mod obișnuit de scurtă durată (câteva săptămâni) și se vindecă fără sechele, dar afectarea vizuală reziduală poate surveni, dacă tratamentul este neadecvat sau tardiv.

Complicațiile se datorează formării de sinechii anterioare sau posterioare, cu apariția ulterioară a glaucomului sau cataractei secundare. În mod particular, o uveită cu debut insidios, cu durată peste șase luni, bilaterală sau care implică și tractul uveal posterior poate asocia boală inflamatorie intestinală sau psoriazis care necesită a fi documentate. În absența unei relații temporale definite între severitatea iritei și spondilită, uveita se tratează de obicei ca o entitate separată, deși există unele dovezi conform cărora sulfasalazina ar produce o reducere a severității și tendinței la recurență a uveitei anterioare.

Tratamentul obișnuit al uveitei constă în corticosteroizi topici sub formă de colir și midriatice pentru prevenirea sinechiilor posterioare. Lipsa ameliorării inflamației sub terapia uzuală poate impune administrarea de corticosteroizi oral sau injectabili intraocular. Există studii care încearcă demonstrarea eficacității agenților anti-TNF în uveitele cronice, rezistente la tratament.

Afectarea pulmonară este o manifestare tardivă la pacienții cu SA, de obicei după 10-20 ani de evoluție de evoluție, rară (1-2%), fiind ca consecință a rigidității peretelui cu limitarea expansiunii a cutiei toracice și cu apariția unei disfuncții ventilatorii restrictive ușoare la acești pacienți. În mod obișnuit apariția insuficienței respiratorii este contracarată prin mobilitatea diafragmatică compensatorie. Leziunile pulmonare constau în fibroză progresivă, bilaterală, uneori chistică în lobii pulmonari superiori. Tabloul clinic în caz de afectare pulmonară constă în dispnee progresivă, tuse și uneori spute hemoptoice, astenie și fatigabilitate marcată. Imaginea radiologică se manifestă prin opacități rotunde sau lineare, uneori cu prezența chisturilor. Aceste cavități pot deveni ulterior pot asocia colonizări secundare cu *Aspergillus*, cu formarea de micetoame, care trebuie diferențiate de leziunile tuberculoase. Noile procedee imagistice de diagnostic, precum tomografia computerizată de înaltă rezoluție, ne demonstrează adeseori subevaluarea sau nedepistarea afectării pulmonare la pacienții cu SA. Studii necontrolate, efectuate pe un număr mic de pacienți evaluați pulmonar prin CT de înaltă rezoluție, au evidențiat modificări de tipul îngroșării septurilor interlobulare, peretelui bronșic sau pleurei, neregularități pleuropulmonare și îngroșare lineară septală, aspecte morfologice care nu se corelează însă cu gradul afectării clinice. Pentru manifestărilor pulmonare din SA nu există un

tratament specific. Măsurile profilactice generale la acești pacienți constau sunt renunțarea la fumat și exercițiile respiratorii regulate, utile în prevenirea complicațiilor, precum și tratamentul prompt al infecțiilor bacteriene și colonizărilor fungice supraadăugate.

Afectarea cardiacă la pacienții cu SA este, conform unor studii recente, mai frecventă decât se credea anterior și poate fi silențioasă clinic dar definitiv prognostic. Inflamația rădăcinii aortei, manifestată prin aortită și este determinată de o proliferare intimală și cicatrizare adventiceală a *vasa vasorum* cu apariția fibrozei, dar fără o dereglare hemodinamică deosebită la acest nivel. La unii pacienți poate determina insuficiența aortică consecutive dilatării inelului aortic, îngroșării și scurtării valvelor aortice, cu nodozități la nivelul cuspelor. Procesul fibrotic poate determina îngroșarea septului ventricular adiacent și a porțiunii bazale a cuspei anterioare a valvei mitrale, modificări ce pot fi detectate la peste 30% din pacienții cu SA prin ecografie transtoracică și transesofagiană. Acești pacienți sunt însă, în majoritate, fără boală cardiac semnificativă clinic. În caz de o extensie procesului fibrotic la nivelul fasciculului de conducere atrio-ventricular se pot instala tulburări de conducere atrioventriculare simptomatice – bloc atrio-ventricular parțial sau complet. Factori de risc ai insuficienței aortice și ai tulburărilor de conducere par a fi vârsta avansată a pacienților, istoricul de SA, prezența HLA-B27 și afectarea articulațiilor periferice. De exemplu, tulburările de conducere apar la 3% din pacienții cu SA după 15 ani de evoluție și până la 9% din cei cu mai mult de 30 de ani de evoluție. La cei cu bloc atrio-ventricular complet și sincope Adam-Stokes este necesară implantarea de *pacemaker*, în timp ce insuficiența aortică (rar insuficiența mitrală) cu evoluție îndelungată spre insuficiență cardiacă poate necesita înlocuire valvulară. La acești pacienți sunt necesare precauții suplimentare în timpul intervențiilor chirurgicale datorită rigidității gâtului care poate produce dificultăți în acordarea anesteziei. Alte aspecte particulare sunt legate de necesitatea anticoagulării pe termen lung după chirurgia valvulară, terapie ce poate complica tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a bolii articulare, prin alterarea disponibilității de anticoagulant. În același timp, pacienții care necesită chirurgie cardiacă și anticoagulare sunt vârstnici și se înscriu în grupa pacienților cu risc crescut de sângerare la administrarea de AINS. La acești pacienți este prudent evitarea AINS non-selective și utilizarea celor COX-2 selective, cu risc redus de sângerare gastrointestinală, au asocierea inhibitorilor de pompă protonică.

Afectarea renală, cu sau fără scăderea funcției, poate surveni la pacienții cu SA, fiind relativ frecventă și se manifestă prin proteinurie și hematurie microscopică. La pacienții cu SA și spondiloartropatii înrudite a fost frecvent descrisă nefropatia cu depozite de IgA, concomitent cu niveluri serice înalte de IgA. Un alt tip de afectare nefrologică este amiloidoza secundară (tip AA), actualmente rar observată la pacienții cu SA. Amiloidoza rămâne frecvent nedagnosticată până în stadiile târzii ale bolii datorită evoluției sale lente și ai incidenței relativ reduse. Biopsia grăsimii abdominale sau a mucoasei colonice poate identifica amiloidoza.

O altă formă de afectare renală se instalează datorită consumului cronic de AINS cu apariția fenomenelor de nefrotoxicitate

Afectarea intestinală se află în centrul preocupărilor privind cercetarea asocierii dintre bolile inflamatorii intestinale și SA. Există teorii care susțin inflamația intestinală produsă de flora bacteriană intestinală ca principala componentă în patogeneza SA, teorii susținute de modele animale de tipul șoarecelui transgenic B27 cu colită, la care sa evidențiat o creștere semnificativă a numărului de organisme *E coli* în intestinul gros. În sprijinul aceleiași teorii sunt nivelele serice crescute de anticorpi IgA împotriva diverselor bacterii cu tropism intestinal (*Klebsiella pneumoniae*, *E coli*, *Proteus mirabilis*) depistate la pacienții cu SA la care se asociază concomitent boală intestinală ocultă și alterarea permeabilității. Studii endoscopice au evidențiat prezența inflamației intestinale la un număr de până la 60% dintre pacienții cu SA și în mod particular la cei cu afectare articulară periferică. Scintigrafia cu leucocite marcate cu ^{99m}Tc depistează inflamația intestinală la 48% din spondiliticii HLA-B27-pozitivi. Alterarea permeabilității intestinului subțire a fost descrisă la pacienții cu SA și la rudele lor de gradul întâi, consecutiv unui număr crescut de celule B ce exprimă CD45Ro+, un marker pentru celulele cu memorie, în relație cu expunerea la antigene luminală. În plus, expansiuni identice

de celule T, consecința alterării răspunsului citokinic Th1 (hiperproducție de TNF-alfa), au fost puse în evidență în mucoasa colonică, sângele periferic și sinovială, cu înaltă semnificație patogenică pentru afectarea imunității celulare în apărarea antibacteriană la nivelul intestinului, conducând astfel la inflamație cronică, autoimunitate sau ambele. Astfel este argumentat răspunsul favorabil al terapiilor anti-TNF-alfa □ în restaurarea răspunsului Th1 normal. Un membru al superfamiliei Apaf-1/Ced4, de regulatori ai apoptozei – gena CARD15/NOD2 – nu a dovedit decât un rol minor în susceptibilitatea pentru SA, gena fiind însă depistată la jumătate din pacienții cu spondilartropatii asociate bolii Crohn.

Osteoporoza coloanei vertebrale este frecvent observată la pacienții cu SA este asociată evoluției severe și de lungă durată a bolii și apare atât datorită lipsei mobilității la nivelul coloanei vertebrale secundară anchilozei, cât și unor defecte de mineralizare asociate. Prin DXA s-a apreciat scăderea marcată a densității minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale lombare și capului femural. Datorită osteoporozei asociate se accentuează riscul fracturilor vertebrale, non-vertebrale și a complicațiilor neurologice.

Afectarea neurologică este determinată de instabilitate axială, compresiune și de fracturi vertebrale, de inflamație, toate acestea fiind apreciate drept complicații ale bolii. Spondilodiscita aseptică, cu afectarea coloanei vertebrale mediotoracice, de obicei asimptomatică, poate surveni în lipsa oricărui traumatism, fiind relativ mai frecventă la spondiliticii cu interesare cervicală. Există o prevalență crescută a compresiilor anterioare a corpului vertebral, a leziunilor distructive vertebrale (leziunile Andersson) și a fracturilor vertebrale. Fracturile vertebrale, frecvent la nivel C5-C6 și C6-C7, sunt cele mai frecvente și apar datorită traumatismelor minore, accidentelor de circulație sau uneori în lipsa unui traumatism definit și se produc similar unei fracture pe os lung, cu o linie de fractură transversală, transdiscală, străbătând sindesmofitele. Când fractura asociază dislocare rezultă cvadriplegia, complicație cu risc vital major. Neglijarea identificării la timp a fracturilor asimetrice sau tratamentul incorect determină complicații cum sunt spondilodiscita sau pseudartroza, cu apariția deformărilor severe ale coloanei vertebrale.

În diagnosticul fracturilor vertebrale, uneori greu de identificat pe o coloană „de bambus“, poate fi extrem de utilă rezonanța magnetică în obiectivarea și evaluarea complicațiilor fracturale, pseudartrozelor, modificărilor durei mater, părților moi și ligamentelor longitudinale. Subluxațiile atlanto-axiale și atlanto-occipitale, cu sau fără semne de compresie medulară sau de mielopatie compresivă, sunt mai frecvent observate la cei cu afectare articulară periferică și se produc prin eroziuni ale procesului odontoid și ligamentului transvers. Aceste complicații survin de obicei în stadii târzii ale bolii, deși se pot produce și ca manifestare precoce.

Sindromul de coadă de cal, cu dureri, hipo/anestezie, incontinență sfincteriană, impotență sexuală, anestezie perineală, este consecința aderențelor arahnoidice și procesului de arahnoidită. Se asociază cu calcificări durale, ectazii durale și diverticuli durali posteriori ce pot fi obiectivate prin CT sau rezonanță magnetică..

Câteva studii indică o incidență mare a prostatitei cronice non-specifice în rândul pacienților cu SA.

Au fost comunicate asocieri între SA și afecțiuni diverse, mediate imun cum sunt sindromul Sjögren, vitiligo, policondrita, sarcoidoza, boala Behçet, fibroza retroperitoneală, manifestări atopice. În cazul pacienților confirmați ca asociind boală inflamatorie intestinală, tabloul clinic al SA împrumută manifestări consacrate ale acesteia: *pyoderma gangrenosum*, eritem nodos, colangită sclerozantă.

Polimorfismul manifestărilor extraarticulare ale SA explică necesitatea abordării complexe a demersului diagnostic și terapeutic, cu atât mai mult cu cât acest tip de manifestări implică un risc vital și un prognostic nefast.

Bibliografie

1. Brewerton D.A., Hart F.D., Nicholls A: Ankylosing spondylitis and HLA B27. Lancet 1993, Apr 28

2. Braun J, Sjeper J/ Inception cohorts for spondylarthropathies. In: Z Rheumatolog, 2000; 59; 117-23.
3. Marie Solignac. Sensibilisation aux modalites de prise e n charge des pathologies inflammatoires chroniques _ Masson, Paris, Presse Med 2005 ; 34 :11(supll) 3-15
4. Pierre Khalifa /Rhumatologie/ 2002
5. Roșu Anca. Spondiloartropatii seronegative./ Craiova ; Editura Universală 2004

PARTICULARITĂȚILE ENDOCARITEI INFECȚIOASE DE CORD DREPT

Svetlana Marandiuc, Ecaterina Testemițanu, Alexandra Grejdieru,

Minodora Mazur, Lucia Mazur – Nicorici

Catedra Medicina Interna nr. 3 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The particularities of right-sided infective endocarditis

Right-sided infective endocarditis (RS IE) is considered to be the isolated lesion of the tricuspid valve and/or the pulmonary valve. RS IE develops only in 5 - 10% cases, affecting most frequently the young men. Although the RS IE is mainly considered to be the disease of intravenous drug users (IVDU), it can develop in non-IVDU population, mainly in patients with congenital heart disease (tetralogy of Fallot, VSD), pacemaker bearers, prolonged maintenance of intravenous catheters, skin and gynecological infections, especially in people with comorbidity. RS IE develops acutely with fever syndrome, destructive pneumonia, lung abscess, moderate changes in cardiac auscultation, which may lead to diagnostic errors in favor of pneumonia.

Rezumat

Endocardita infecțioasă de cord drept (EI CD) este o infecție endovasculară a cordului cu afectarea izolată a valvei tricuspide și/sau valvei arterei pulmonare. EI de CD se dezvoltă mai rar, în 5 – 10% cazuri, afectând mai frecvent bărbații de vârstă tânără. Cu toate că EI de CD se consideră maladia utilizatorilor de droguri intravenoase (UDIV), ea se dezvoltă și la persoanele non UDIV, preponderent la pacienții cu cardiopatii congenitale (tetrada Fallot, DSV), purtătorii de pacemaker permanent, bolnavii cu menținerea îndelungată a cateterelor intravenoase, cu infecții tegumentare și ginecologice, mai cu seamă la cei cu comorbidități. EI de CD evoluează acut cu sindrom febril, pneumonii distructive, abcese pulmonare, complicații trombotice, modificări stetoscopice cardiace modeste ce pot genera erori diagnostice în favoarea pneumoniilor.

Introducere

Endocardita infecțioasă (EI) este o infecție microbiană endovasculară a structurilor cardiovasculare (valve native, endocard ventricular sau atrial), inclusiv endarteriita vaselor intratoracice mari (în canal arterial patent, în șunturi arterio - venoase, în coarctăție de aortă), sau a corpiilor intracardiace străini (valve protetice, pacemaker sau defibrilator intracardiac), relevantă în fluxul sanguin [6].

Incidența EI este 1,9 – 6,2 cazuri la 100000 de persoane/an și mortalitatea este înaltă, 20 – 25% [6, 5]. La 1/3 din pacienți EI se dezvoltă pe fond de maladii cardiace preexistente (cardiopatii reumatismale, congenitale și degenerative) [2]. Mai frecvent, în 85-90 % cazuri, EI afectează cordul stâng (CS) (valva mitrală și/sau valva aortică), și numai în 5-10% cazuri cordul drept (valva tricuspida și/sau valva arterei pulmonare) [11].

Creșterea numărului de proceduri invazive; instalarea cateterelor intravenoase și intracardiace menținute timp îndelungat; aplicarea hemodializei; implantarea pacemaker-lui permanent și defibrilatorului cardiac; cardiopatiile congenitale cu șunturi stânga-dreapta;