

- association with mitral stenosis, mitral regurgitation, and aortic regurgitation: a case report and review of the literature. *Echocardiography*, 2003,20(3), 275-7
- Graham D C, Smythe H A. The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis* 1988;9:171-4.
 - 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.
 - Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002,20, 6 (suppl 28), 511-15
 - 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.
 - Roldan CA, Chavez J, Wiest PW. Aortic root disease and valve disease asociated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1397-1404.
 - Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, et al. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2002;21:129-134.

AFECTAREA RENALĂ ÎN GUTĂ

(revista literaturii)

**Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Ala Pascari-Negrescu,
Svetlana Agachi, Lealea Chiaburu**

Departamentul Medicina Internă, Clinica Medicală nr.5, Disciplina Reumatologie
USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Kidney involvement in gout

After arthritis, kidney disease is the most common clinical manifestation of hyperuricemia. This is manifested by the appearance of urate nephropathy, uric acid tubulopathy, stones from the uric acid. Primary gout leads to the development of nephropathy in 15% of patients, whereas in secondary gout nephropathy occurs in a larger number of patients (while taking medication, because of adherence of diabetes, hypertension, etc.).

Rezumat

După artrită, cea mai răspândită manifestare clinică a hiperuricemiei este reprezentată prin afectarea renală. Ea se manifestă prin apariția a nefropatiei uratice, tubulopatiei urice, calculilor formați din acid uric. Gută primară duce la dezvoltarea nefropatiei în 15% dintre pacienți, în timp ce în gută secundară - nefropatia apare la un număr mai mare de pacienți (pe fond de administrarea medicamentelor, din cauza asocierii cu diabetul zaharat de tip 2, hipertensiunii arteriale, etc).

Interesarea renală se concretizează în apariția (Barlow și Beilin,1968):

1. nefropatiei uratice
2. a tubulopatiei urice
3. a calculilor formați din acid uric.

Nefropatia uratică. Aceasta este rezultatul depunerii progresive de *urat monosodic monohidrat* sub formă de cristale în interstițiul renal și al inflamației pe care aceasta o declanșează. Depunerile sunt favorizate de pH-ul urinar acid, în condițiile eliminării renale crescute. Suferința este lent progresivă; totuși, pe baza datelor de analiză statistică se afirmă că nefropatia uratică nu reduce speranța de viață (Talbot și Lilienfeld,1980; Yu și Talbot,1980).

Din analiza a 1700 de pacienți cu gută primară a reieșit că 15% aveau nefropatie, iar dintre aceștia 9% au decedat prin insuficiență renală (Yu și Berger, 1975). Urmărirea pe termen lung a clearance-ului la 149 de bolnavi cu gută a sugerat că bolile care afectează rinichiul, asociate în mod obișnuit gutei, au cel mai important impact asupra funcției renale la gutoși. S-a constatat că îmbătrânirea reprezintă al doilea factor care scade funcția renală și abia în al treilea rând această scădere s-a corelat cu vechimea gutei. Hiperuricemia per se nu influențează negativ funcția renală, cel puțin din punct de vedere statistic (Yu și Berger, 1979).

Studiul funcției renale, care vizează și modificările hemodinamice locale, a dus la confirmarea faptului că hiperuricemia în sine nu afectează funcția renală la gutoși. În schimb, bolile cardiovasculare asociate (în special hipertensiunea arterială și ateroscleroza coronariană, prezumabil asociată cu scleroza arterelor renale), bolile renale intrinseci survenind independent de gută, factorii degenerativi corelați vârstei și durata evoluției gutei (care este de fapt și ea un factor legat de vârstă și de durata nefropatiei) se corelează pozitiv cu existența suferinței renale și a scăderii funcției rinichiului la gutoși. Guta necomplicată, exceptând rarele cazuri de „gută fulminantă”, nu determină scăderea irigației sanguine renale. În studiul acesta, efectuat pe 624 de pacienți, prezența tofilor s-a corelat pozitiv cu scăderea funcției renale, dar nu și cu prezența calculilor (Yu și Berger, 1982).

Diabetul zaharat de tip 2 se asociază frecvent cu guta, astfel încât nefropatia diabetică poate fi unul dintre elementele care deteriorează funcția renală la gutoși.

În plus, gutoșii pot abuza de combinații analgezice care, utilizate cronic, determină o deteriorare renală datorită unei nefropatii interstițiale; antiinflamatoarele nesteroidiene pot contribui la constituirea unei nefropatii, alături de analgezice, sau duc la scăderea funcției renale, chiar la insuficiență renală acută (Reif et al., 1981).

Concluzia rezultată din cercetările moderne, bazate pe urmărirea clinică și de laborator a unui mare număr de bolnavi, și posibilitatea stabilirii unui diagnostic specific (adesea de gută secundară), este că nefropatia uratică în sensul clasic, este o raritate („un sindrom pe cale de dispariție” - Reif et al., 1981); în zilele noastre ea apare probabil în cazul hemopatiilor maligne (eventual tratate cu citostatice), în care există hiperuricemii neobișnuite și litiază renală (Weinreib et al., 1976; Yu și Talbott, 1980). Nefropatia uratică se poate constitui și în rarele cazuri secundare defectelor enzimaticе, în care există uricemii exprimate însoțite de hiperuricozurii masive (Yu și Berger, 1982).

Existența nefropatiei uratice (sau a unei alte nefropatii asociate gutei) se trădează prin prezența unei proteinurii ușoare, evidențiabile la 20—40% ale pacienților; ea este cronică sau intermitentă. În evoluție pot apărea semnele de laborator ale retenției azotate, pacientul evoluând spre stadiul uremie al insuficienței renale.

Tubulopatia (nefropatia) urică acută. Această suferință rezultă în urma precipitării acidului uric în tubii colectori. Fenomenul apare la persoane hiperproducătoare și hiperexcretoare de acid uric, cu deosebire în cazul în care „oferta” de acid uric către rinichi este nu numai exagerată, dar și intempestivă; este cazul situațiilor de gută din cadrul defectelor enzimaticе severe, din boli mielo- sau limfoproliferative, ori al unor carcinoame la care s-a aplicat, eventual, și terapie citostatică. Apariția acestei suferințe este posibilă și în cazul terapiei uricozurice (Walls et al., 1998).

Precipitarea tubulară a acidului uric duce la insuficiență renală acută (IRA). Insuficiența renală nu se corelează cu nivelul uratului seric, ci mai degrabă cu cantitatea acidului uric excretat (Rieselbach et al., 1964). Totuși, hiperuricemia poate fi exprimată în condițiile oliguriei și retenției azotate ce caracterizează IRA. Această IRA se distinge de cele cu alte etiologii prin prezența hiperuricozuriei, care duce la o excreție totală crescută, astfel încât raportul acid uric: creatinină în urina emisă spontan este supraunitar. În alte situații etiologice de IRA acest raport este în medie de $0,43 \pm 0,28$, valorile supraunitare fiind în aceste situații rare (Kelton et al., 1978). De îndată ce acest diagnostic a fost stabilit, se impun măsuri de urgență: hidratarea adecvată, corectarea acidozei și diminuare prin mijloace medicamentoase a ofertei de acid uric către rinichi; dializa poate fi necesară.

Urolitiază. Prevalența acesteia este de 0,25% la bolnavii gutoși care nu au alte boli asociate (Gutman și Yu, 1968). Pe de altă parte, litiaza urică reprezintă, după majoritatea autorilor, doar 10% din ansamblul cazurilor de nefrolitiază; alții au găsit prevalențe chiar mai mici de 2% (Backman et al., 1980).

Frecvența urolitiază se corelează pozitiv cu gradul hiperuricemiei (Yu și Gutman, 1967).

Apariția calculilor urinari urici este condiționată de 4 factori: pH-ul urinar acid; volumul urinar redus; hiperuricozuria; existența moleculelor inhibitoare ale cristalizării în urină.

Factorul patogenetic cel mai important pare să fie pH-ul urinar, întrucât de el depinde cantitatea totală de acid uric nedisociat găsită în urina pacienților (Finlayson et al., 1974). Solubilitatea acidului uric este de mai mult de 10 ori mai mare la pH de 7 decât la pH-ul 5 (Klineberg et al., 1965). Studiile clinice au demonstrat că, într-adevăr, pH-ul urinar are valori mai mici la bolnavii la care se formează calculii de acid uric decât la cei cu litiază de altă natură (Pak et al., 1980) din cauză că mediul lor urinar este suprasaturat cu acid uric. Cauza acestui pH urinar scăzut la litiază urică nu este bine cunoscută în cele mai multe cazuri. Totuși, anumite situații clinice se însoțesc de un pH urinar extrem de scăzut. Cauzele care duc la această stare includ pierderea extrarenală de bicarbonat datorită diareei sau ileostomiei și insuficiența renală cronică. Ingestia din abundență a unor alimente cu conținut acid bogat (cum este carnea, bogată în metionină) sau de acid ascorbic, poate favoriza litiaza urică.

Volumul urinar redus duce în mod direct la creșterea concentrației de acid uric în urină. Această situație este în mod obișnuit întâlnită la bolnavii cu pierderi persistente de lichide (boli inflamatoare intestinale, ileo- sau colostomii) și la persoanele care trăiesc sau își desfășoară activitatea într-un climat sau microclimat cu temperaturi excesive, ori la cele care în mod habitual consumă puține lichide.

Hiperuricozuria este un factor de mare importanță în geneza calculilor urici. Ea se asociază hiperuricemiei, însă este un element predictiv mai bun decât aceasta pentru formarea calculilor de acid uric. Observațiile clinice arată că Sa bolnavii gutoși și la cei cu boli mieloproliferative litiaza urică este mult mai frecventă decât la populația generală. Hiperuricozuria poate fi atât de severă în anumite circumstanțe încâ poate să ducă la cristalizare chiar în condițiile unui pH urinar normal. Se apreciază că uricozuria trebuie să depășească 1000 mg/24 h pentru ca la o pH urinar de 6-6,5 să cauzeze formarea de calculi. Totuși, trebuie menționat faptul că cel mai adesea hiperuricozuria generează litiază în condiții de pH urinar scăzut. Există și rare cazuri de defect tubular în reabsorbția acidului uric cu hiperuricozurie și hipouricemie.

Existența acestor situații implică determinarea concentrației acidului uric în urină și a excreției acestuia pe 24 h, precum și a pH-ului urinar la toți bolnavii gutoși și/sau suferind de afecțiuni susceptibile să determine litiază urică.

Existența unor substanțe inhibitoare ale cristalizării în urină a fost postulată pe baza constatății că, de fapt, în cele mai multe cazuri urinile gutoșilor sunt suprasaturate, fără ca procesul de litogeneză să aibă loc. Studiile efectuate în cadrul litiazăi cu săruri de calciu au arătat că acțiunea inhibitoare față de formarea calculilor are loc prin două mecanisme de bază. Unul dintre acestea este reprezentat de formarea în mediu urinar a unor complexe solubile; celălalt constă din inhibarea formării, creșterii și agregării cristalelor, atât de către constituenți cu moleculă mică (citrat, pirofosfat), cât și de către cei macromoleculari (glicozaminoglicani, ribonucleotide). Între aceste substanțe glicozaminoglicanii (mucoproteina Tamm-Horsfall) par să joace rolul stabilizator cel mai important (Coe, 1974; Bowyer et al., 1979).

Pe de altă parte, 25% ale calculilor de acid uric conțin și săruri de calciu, iar urații sunt prezenți în 4% ai calculilor formați din sărurile de calciu, de aici rezultând că litiaza este mixtă într-o proporție însemnată. De altfel, hiperuricozuria și hiperuricemia au coexistat la 12% din 230 de pacienți cu litiază calcică. În explicația acestor situații sunt invocate obiceiurile alimentare cu aport excesiv de carne, care favorizează atât litiaza urică, cât și pe cea calcică. Hiperuricozuria favorizează, la rândul ei, formarea calculilor din săruri de calciu prin interacțiunea în mediul urinar cu factorii stabilizatori ai acestora (Fellstrom, 1981); existența unei asemenea interacțiuni

este susținută prin demonstrarea similitudinii structurale dintre cristalele de urat monosodic și cele de oxalat de calciu (Lonsdale.1968).

Trebuie menționat faptul că solubilitatea uratului este invers proporțională cu concentrația clorurii de sodiu, aceasta fiind deci foarte importantă pentru precipitarea uratului în rinichi; în schimb, importanța concentrației sodiului este neglijabilă pentru precipitarea acidului uric și deci pentru formarea calculilor.

Apariția calculilor poate preceda artrita gutoasă cu cel puțin 10 ani în 14% ale pacienților. La alți bolnavi manifestările de gută nu vor apărea niciodată. În cazul bolnavilor cu boli mieloproliferative prevalența calculilor depășește 40%, foarte probabil ca rezultat al unor hiperuricozurii excesive din aceste situații (Yu și Gutman,1967). Prevalența litiazei urice este de asemenea foarte mare în cazurile cu hiperuricemii datorate defectelor enzimatice.

Litiaza urinară este cauză de suferință prin colicile renoureterale și întreg complexul de manifestări al uropatiei obstructive pe care îl poate determina: hidronefroza, infecții pielorenale, etc.

Bibliografie

1. Boloșiu Horațiu D. Teme alese de Reumatologie.// Edit. Med. Universitară «Iuliu Hațieganu»,Cluj-Napoca, 2003
2. Choi H. K, Mount D. B, Reginato A. M. Pathogenesis of Gout. // Ann Intern Med. 2005; 143: 499-516
3. Deseatnicova E. Aspectele clinico-evolutive ale gutei în RM. // Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Ediția VI, 2005, vol. III A, p.164-169
4. Fam AG. Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment. // Drugs Aging. 1998; 13: 229-243
5. Groppa L, Cepoi V, et.al. Caracteristice clinico-evolutive ale gutei. // Anale științifice al USMF “Nicolae Testemițanu”. 2001; III:70-73
6. Guzel R, Sarpel T, Kozanoglu E, Paydas S. Chronic Tophaceous gout in a premenopausal patients with familial nephropathy. // Ann Rheum Dis. 2001; 65[8]:481
7. Harrold LR, Yood RA, Mikuls T, et.al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. // Ann Rheum Dis. 2006; 65[10]:1368-72
8. Ion Parasca. Artropatii microcristaline // Cluj-Napoca, 2004. p. 250.
9. McCarthy, G. New drugs for crystal deposition diseases // Curr. Opin. Rheumatol. 2006. V. 18. P. 170.
10. Mikuls TR, Farrar JT, et.al Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. // Ann Rheum Dis. 2005; 64[2]:267-72
11. Pascual Gomez E. Diagnosis of gout. // Med Clin. 2004; 123[20]:798
12. Păun Radu. Medicina Internă, Reumatologie, Editura Medicală, București 1999
13. Schumacher Ralph H, MD Pathophysiology of Hyperuricemia: The Role of Uric Acid in Gout. 2005; www.medscape.com
14. Underwood M. Clinical Evidence Concise. // BMJ. 2003
15. Vazuquez Mellado J, Alvarado V, Lino L, Burgos R. Prevalence of asymptomatic hyperuricemia and metabolic syndrome in first grade relatives from gout patients. // Ann Rheum Dis. 2005; 64[Suppl III]:499
16. Wise CM. Crystal-associated arthritis in the elderly. // Clin Geriatr Med. 2005; 21[3]:491-511
17. Zaka R, Williams CJ. New developments in the epidemiology and genetics of gout. // Curr Rheumatol Rep. 2006; 8[3]:215-23
18. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Liot F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Piment J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann I. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing
19. Балкаров, И. М. Подагрический артрит // Врач. 1999. № 5. С. 32-35.

20. Насонов Е. Л. Клинические рекомендации. Ревматология // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 286 с.
21. Фисенко В. Подагрический артрит: патогенез и принципы действия лекарственных средств // Врач. 2006. № 14. С.3-7.

RISCU CARDIOVASCULAR ÎN SPONDILOARTRITELE SERONEGATIVE (Sinteza datelor literaturii)

Liudmila Gonța

(Conducător științific – dr.hab.în medicină, profesor universitar Liliana Groppa)
Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală № 5, Reumatologie și Nefrologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Cardiovascular risk in seronegative spondylarthritides

Seronegative spondylarthritides are associated with high cardiovascular risks, which may be partially explained by traditional risk factors. Probably this is due to chronic inflammation. This article will discuss new results on cardiac and vascular pathology, and potential overlapping mechanisms.

Rezumat

Spondiloartritele seronegative se asociază cu riscuri cardiovasculare înalte, care pot fi explicate doar parțial prin factorii de risc tradiționali. Probabil, acestea se datorează inflamației cronice. În acest articol se vor pune în discuție rezultatele noi privind patologia cardiacă și vasculară, cât și potențialele mecanisme suprapuse.

Actualitatea

Spondiloartritele seronegative este un grup de afecțiuni inflamatorii cronice de genă reumatică, care includ spondilita anchilozantă, artrita reactivă, artrita/spondilita din afectarea inflamatorie a intestinului, artrita psoriazică și un grup de alte spondiloartrite nediferențiate [8].

Spondilita anchilozantă se consideră cea mai gravă afecțiune și poate apărea în rezultatul oricărui din celelalte subtipuri. În cazul tuturor spondiloartritelor este prezentă asocierea cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B27. În cazul spondilitei anchilozante această asociere constituie aproximativ 40% din riscul de apariție a afecțiunii, cu toate că mai puțin de 5% din persoane cu HLA B27 pozitiv dezvoltă spondiloartrita anchilozantă [1]. Sunt dovezi, care confirmă existența factorilor genetici de susceptibilitate la spondilita anchilozantă. Studiile relaționale au identificat variații cu alte gene inflamatorii cum ar fi complexul major de histocompatibilitate, interleukinele IL-1, IL-2, IL-6, receptor γ -proliferator-activator al peroxisomei, factorul α al necrozei tumorale (TNF- α) și factorul de creștere β (TGF- β) cu susceptibilitate la afecțiune [2,5]. Prevalența spondilitei anchilozante printre populația cu HLA-B27 pozitiv variază în plan mondial și în societatea vestică este între 0,2-1%. Prevalența tuturor variantelor de spondiloartrită anchilozantă este aproximativ de două ori mai înaltă [6].

În spondiloartritele seronegative cele mai frecvente zone inflamate sunt articulațiile sacroiliace, sinovia articulațiilor periferice, corpurile vertebrale adiacente discurilor intervertebrale și entezele. Alte organe, cum ar fi tractul gastrointestinal, tegumentele și aparatul ocular ar putea fi de asemenea afectați. Țesutul inflammat se infiltrează cu celulele T (CD4+ predomină asupra celulelor CD8+), celule B CD20+ și CD68+, macrofagi și este prezentă o supraexpresie a TNF- α și TGF- β [2,4,9]. Suplimentar spondiloartritele și în special spondiloartrita anchilozantă se asociază cu mortalitatea crescută din cauza afecțiunilor cardiovasculare și constituie 20-40% [3].