

# VIZIUNILE CONTEMPORANE ASUPRA MORBIDITĂȚII CARDIOVASCULARE ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ

## CONTEMPORARY VIEWS ON CARDIOVASCULAR MORBIDITY IN PSORIATIC ARTHRITIS

**Liudmila GONȚA**

*Doctorand, Departamentul Medicină Internă, Clinica № 5, Reumatologie și Nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”*

### Rezumat

Artrita psoriazică reprezintă spondiloartrita seronegativă, care se întâlnește la 5-20% dintre pacienții cu psoriazis. Spondiloartritele se asociază cu riscuri cardiovasculare înalte, care pot fi explicate doar parțial prin factorii de risc tradiționali. Studiile recente au demonstrat impactul procesului inflamator cronic sistemic asupra patologiei cardiovasculare. Diagnosticul precoce al afecțiunilor cardiovasculare poate preveni complicațiile și ameliora prognosticul pentru acești pacienți.

Cuvinte cheie: spondiloartrite seronegative, artrită psoriazică, risc cardiovascular.

### Summary

Psoriatic arthritis is a seronegative spondyloarthritis with a 5-20% prevalence among psoriatics. Spondyloarthritides are associated with increased cardiovascular risks, which can only partly be explained by traditional risk factors. Recent studies have highlighted that the chronic, systemic inflammatory condition of patients with spondyloarthritides may be involved in the development of cardiac and vascular pathologies. Early diagnosis of cardiovascular pathology can prevent complications and significantly improve the prognosis for these patients.

Key words: seronegative spondyloarthritis, psoriatic arthritis, cardiovascular risk.

### Introducere

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie articulară, asociată psoriazisului, cele două afecțiuni putând evolua simultan pe fundalul unei capacități proliferative accentuate a celulelor din sinovie și tegument. Artrita psoriazică afectează 0,3-1% din populație, este de regulă seronegativă și intră în grupul de spondiloartropatii seronegative [1]. Această nozologie prezintă o incidență mare a afectărilor extraarticulare. Actualmente, artrita psoriazică este considerată o patologie inflamatorie cronică sistemică, ale cărei componente extrascheletice sunt de cele mai multe ori subestimate. O valoare importantă în tabloul clinic al artritei psoriazice ocupă manifestările sistemice cardiovasculare, care, în majoritatea cazurilor, determină prognosticul și dictează tactica ulterioară de tratament.

S-au acumulat dovezi ce demonstrează că pacienții cu această patologie sunt supuși riscului de apariție a afecțiunilor cardiovasculare. Afectarea sistemului cardiovascular în cadrul artritei psoriazice se întâlnește în 18-22% dintre 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 miocardiostrofiei [1,2]. În consecință, la bolnavii cu artrită psoriazică pot fi depistate diferite dereglări de ritm și de conducere. În cazul unei evoluții grave a artritei psoriazice, 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. Miocardita la astfel de bolnavi, conform datelor literaturii, se consideră afectarea cordului, ce se exprimă prin

dereglări de ritm și conducere, schimbări difuze ale miocardului înregistrate la ECG, dilatarea cavităților cordului, care pot fi apreciate la persoanele cu activitate înaltă a procesului inflamator sistemic [3]. Badokin și coautorii au raportat cazuri de afectare a aparatului valvular la astfel de pacienți (defecte ale valvei mitrale, aortice și valvulopatii combinate au fost diagnosticate la 15,9, 18,2 și 5,7% respectiv). Histologic se depistează îngroșarea valvelor mitrale și aortice, cu depozitarea calcinatelor mici. Aceste schimbări patologice se localizează pe stratul intern al valvelor, fapt care contribuie la păstrarea relativă a structurii endocardului. La examenul EchoCG se depistează frecvent hipertrofia miocardului ventricular, modificarea vitezei de relaxare și contractibilității miocardului, disfuncția diastolică, patologia aparatului valvular, regurgitarea aortică, prolapsul valvei mitrale și tricuspide. La fel, în 51,3% dintre cazuri a fost diagnosticată aortita în asociere cu sacroileita avansată. Dilatarea arcului aortei, indurația pereților, focarele de îngroșare pe peretele posterior se întâlnesc mai frecvent la bolnavii cu artrită psoriazică varianta axială, dar simptomatica cardiacă coincide cronologic cu acutizarea sindromului articular, cu afectarea tegumentară și periferică [1,3]. Sunt descrise cazuri de pericardită (18%), însă este necesar a se menționa faptul că, conform datelor literaturii, la doar 2% dintre pacienții cu manifestări extraarticulare cardiace din artrita psoriazică prezintă date clinice pentru pericardită. Pericardita psoriazică se caracterizează prin evoluție subclinică și este diagnosticată preponderent accidental la examenul radiografic al cutiei toracice sau EchoCG [5,6,7].

Un studiu recent a identificat 3066 pacienți cu artrită psoriazică, care au constituit baza de date în funcție de vârstă, sex,

localizarea și durata psoriazisului. Coeficienții de prevalență a afecțiunilor cardiovasculare periferice (1:6), insuficienței cardiace congestive (1:5), aterosclerozei (1:4), cardiopatiei ischemice (1:3), accidentelor cerebrovasculare (1:3) și hipertensiunii arteriale (1:3) au fost mai mari la pacienții cu artrită psoriazică, decât în grupul de control. În ceea ce privește hipertensiunea arterială, infarctul miocardic și angina pectorală de efort, prevalența a fost considerabil sporită la contingentul cu artrită psoriazică, decât în grupul de control cu indicii standardizati de prevalență 1:9; 2:57 și 1:97 respectiv [4,6].

Dafna Gladman și coautorii, în studiul lor din 2009 al pacienților cu artrită psoriazică, care a inclus 648 de pacienți, cu durata medie de monitorizare de 8,3 ani, au evidențiat hipertensiune arterială la 206 de bolnavi, infarct miocardic la 50 persoane, angină pectorală de efort la 33 pacienți, accidente cerebrovasculare la 8 și insuficiență cardiacă congestivă la 12 persoane. În total 227 de bolnavi au prezentat una dintre nozologiile enumerate, corespunzând unei prevalențe de 35%. S-a observat prevalența sporită a hipertensiunii arteriale, infarctului miocardic și anginei pectorale (indicii standardizați de prevalență au constituit 1:9; 2:6 și 2:0 respectiv) [1,6].

Două studii recente au demonstrat o frecvență sporită a aterosclerozei subclinice, exprimate prin disfuncție endotelială și o îngroșare intima-media a arterei carotide la pacienții cu artrită psoriazică fără afecțiuni cardiovasculare atestate clinic sau factori clasici de risc cardiovascular. Prezintă interes faptul că acești autori nu au găsit nicio asocieră între gravitatea stării aparatului locomotor și evoluția aterosclerozei subclinice. În cele două studii nu s-au oferit datele despre afectarea tegumentelor cu psoriazis [7,9]. Psoriazisul sever s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru infarctul miocardic, conform unui studiu al pacienților cu psoriazis [5]. Posibil, impactul artritei psoriazice ca afecțiune inflamatorie cronică sistemică și frecvența sporită a factorilor tradiționali de risc cardiovascular la astfel de pacienți explică incidența sporită a evenimentelor cardiovasculare [4,6]. Printre factorii de risc a cardiopatiei ischemice se numără factori modificabili, precum fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, nivelul ridicat de lipoproteine cu densitate joasă și nivelul scăzut de lipoproteine cu densitate înaltă, obezitatea, modul de viață sedentar, și factorii nemodificabili, precum apoproteina B, lipoproteinele Lp (a), fibrinogenul, proteina C reactivă, molecula de adeziune intercelulară solubilă 1, homocisteină, inhibitorul activatorului plasminogenului și matrix-metaloproteinaza 3, care pot avea un rol anumit în apariția afecțiunilor cronice inflamatorii. Factorii tradiționali Framingham, nivelul ridicat de trigliceride și prezența diabetului zaharat s-au dovedit a fi indicii care prognozează morbiditatea cardiovasculară [8,10].

Inflamația cronică sistemică cu nivelul permanent majorat al citokinelor proinflamatorii și celulelor imune poate duce, după părerea savanților, la disfuncție endotelială și formarea plăcii aterosclerotice. Interleukina 6 și factorul de necroză tumorală  $\alpha$  poate, de asemenea, induce sinteza hepatică a proteinei C-reactive, care reprezintă un indicator seric al procesului inflamator asociat afecțiunilor cardiace [2].

Preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) pot, de asemenea, contribui la dezvoltarea patologiei cardiace. AINS contribuie la majorarea valorilor tensiunii arteriale și la promovarea trombozei prin inhibarea COX-2. Pacienții de o vârstă mai înaintată, cărora li se administra rofecoxib, au fost

supuși riscului crescut de insuficiență cardiacă congestivă. Glucocorticoizii, chiar dacă posedă efect antiinflamator, pot duce la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, hiperglicemiei și la apariția unui profil lipidic aterogen [8]. Metotrexatul afectează nivelul homocisteinelor care reprezintă un factor de risc pentru ateroscleroză. În psoriazis au fost documentate dereglări în sistemul de coagulare, fibrinoliză și nivele ridicate de homocisteine [2].

### **Materiale și metode**

Studiul nostru a inclus 47 de bolnavi cu artrită psoriazică, care au fost investigați în secția reumatologie a IMSP SCM „Sf. Treime” în perioada anilor 2009-2010. Toți pacienții internați au fost investigați în mod complex, atât pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru aprecierea gradului de afectare a aparatului cardiovascular. Pentru confirmarea diagnosticului de artrită psoriazică s-au aplicat criteriile de diagnostic CASPAR (2006), fiind completate printr-un examen radiologic al articulațiilor afectate și a coloanei vertebrale, scintigrafia scheletului în regimul corp integru, consultația dermatologului în caz de necesitate. Investigațiile de laborator au inclus: analiza generală de sânge și urină, glucoza plasmatică (profilul glicemic), hemoglobina glicozilată (la necesitate), lipidograma, proteina C-reactivă, fibrinogenul, coagulograma desfășurată, clasele imunoglobulinelor A, M și G, CIC.

Determinarea severității și extinderii psoriazisului tegumentar s-a efectuat utilizând scorul PASI (Psoriasis Area Severity Index). Aprecierea activității bolii s-a calculat conform scorului DAS-28 (Disease Activity Score). Chestionarul HAQ (Health Assessment Questionnaire) a servit pentru elucidarea capacității funcționale. Diagrama SCORE a predispus analiza factorilor de risc: vârsta, sexul, tabagismul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia și aprecierea riscului evenimentelor cardiovasculare pe 10 ani.

Pacienții incluși în studiu au fost supuși unor investigații instrumentale: electrocardiograma în 12 derivații standarde, EchoCG+Doppler, stres-test cu efort fizic dozat, monitorizarea Holter în 24-48 ore a ECG.

Criteriile de excludere din studiu: vârsta până la 18 și după 60 ani, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială dezvoltate până la debutul maladiei, dislipidemii congenitale, valvulopatii congenitale și reumatismale dobândite confirmate, ciroza hepatică, obezitatea ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ), tratament de durată cu GCS ( $> 1$  lună) sau  $> 1 \text{ mg/kg/corp}$  (timp de 2 săptăm).

### **Rezultate și discuții**

Studiul a inclus 47 de bolnavi cu artrită psoriazică (29 femei, 18 bărbați), vârsta medie a constituit  $43,7 \pm 1,23$  ani, durata bolii  $8,7 \pm 1,08$  ani (Tabelul 1).

La 5 bolnavi diagnosticul de artrită psoriazică s-a stabilit până la debutul psoriazisului tegumentar.

Studiul nostru a evidențiat 29 bolnavi cu hipertensiune arterială (gradul II – 19 persoane, gradul III – 10 bolnavi), angină pectorală (gradul II – 7, gradul III – 4 pacienți), infarct miocardic suportat în antecedente s-a determinat la 3 pacienți, anamnestical de accidente cerebrovasculare s-a înregistrat la 2 pacienți, insuficiența cardiacă congestivă – la 9 persoane (Tabelul 1).

S-a observat o corelare semnificativă între durata artritei psoriazice, valorile majorate ale tensiunii arteriale și disfuncția

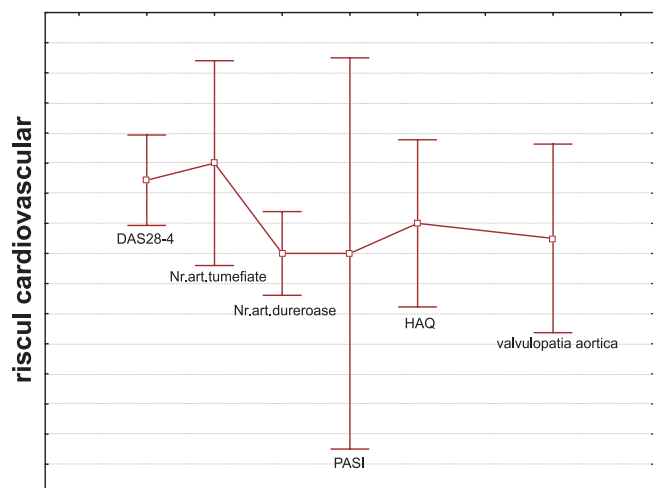
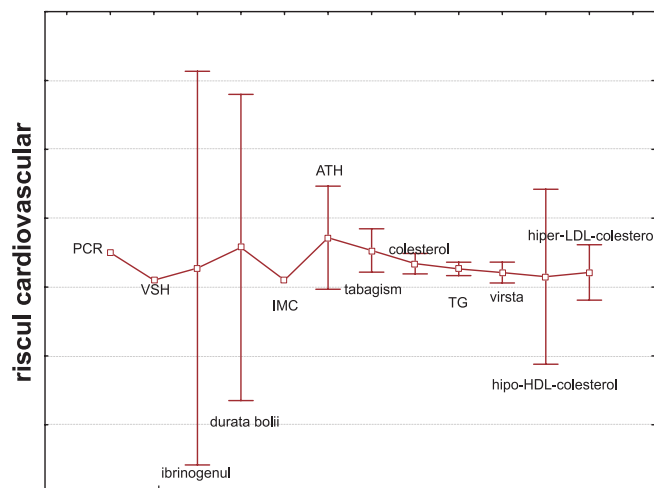


Fig. 1. Interrelațiile dintre manifestările artritei psoriazice și factorii de risc cardiovascular



diastolică a ventriculului stîng. Posibil, hipertensiunea arterială la astfel de pacienți explică parțial incidența sporită a disfuncției diastolice a ventriculului stîng și poate fi cauza principală a insuficienței cardiace. Patofiziologia insuficienței cardiace la pacienții cu fracție de ejecție în limitele normei poate fi heterogenă, dar în majoritatea cazurilor este cauzată preponderent de disfuncția diastolică.

Hipertrofia ventriculului stîng, demonstrată în studiul nostru la bolnavii cu artrită psoriazică, poate fi asociată cu valorile crescute ale tensiunii arteriale. Dar aceste observații necesită investigații suplimentare pentru confirmarea faptului că tensiunea arterială majorată la bolnavii cu artrită psoriazică contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și hipertrofia ventriculului stîng. Hipertensiunea arterială predispune la moartea subită cauzată de hipertrofia ventriculară stîngă. Riscul morții subite în prezența hipertrofiei ventriculului stîng, după părerea unor autori, este comparabil cu cardiopatia ischemică și insuficiența cardiacă. Semnele hipertrofiei ventriculului stîng, detectate la examenul EchoCG, reprezintă un factor de risc adițional și permit a preveni moartea subită la acești pacienți.

Cercetarea aparatului valvular ne-a permis să determinăm afectarea valvei aortice la 11 pacienți (insuficiență gr. II – 7 pacienți, gr. III – 4 pacienți), a valvei mitrale la 17 pacienți (insuficiență gr. II – 6 bolnavi, gr. III – 3 bolnavi, prolaps de valvă mitrală mai mare 5 mm – la 8 persoane). Este important de menționat că prolapsul de valvă mitrală poate cauza apariția diverselor dereglări de ritm și de conducere, moarte subită, regurgitare mitrală severă, iar ulterior insuficiența cardiacă.

În studiul nostru n-am găsit corelări între manifestările clinice cardiovasculare, datele EchoCG cu scorul PASI.

Cercetările recente au elucidat impactul inflamației cronice sistemice asupra patogenezei aterosclerozei accelerate observate la pacienții cu artrită psoriazică. Dislipidemia s-a constatat la 61,7% dintre bolnavi (Tabelul 2).

Cel mai alterat s-a găsit LDL-colesterol, fapt dovedit și de alte studii contemporane, acesta fiind considerat cel mai agresiv component al colesterolului, care determină modificări funcționale patologice ale endoteliului, prin stimularea LDL și producerea a radicalilor liberi.

Studiului nostru relevă riscul cel mai înalt al evenimentelor cardiovasculare conform diagramei SCORE cu risc CV de 5% pentru următorii 10 ani la 42% pacienți (Figura 1). La astfel de

pacienți, pentru aprecierea gradului de ateroscleroză, ar fi benefică determinarea indicelui intima-media a arterei carotide.

Tabelul 1.

Caracteristica pacienților cu artrită psoriazică în dependență de patologia cardiovasculară și unii factori de risc cardiovascular

Indicii	Pacienții cu artrită psoriazică (n=47)
Vârsta, ani	43,7±1,23
Durata bolii, ani	8,7±1,08
IMC, kg/m <sup>2</sup>	23,4±1,01
HTA	29 (61,7%)
TAs, mm Hg	145±1,12
TAd, mm Hg	92,3±0,98
Istoric familial de patologie cardiovasculară	39 (82,9%)
CPI, angină pectorală	11 (23,4%)
Infarct miocardic în antecedente	3 (6,3%)
Accident vascular cerebral în antecedente	2 (4,25%)
Insuficiență cardiacă (III-IV NYHA)	9 (19,1%)
Insuficiența valvei aortice	Gr. II 7 (14,9%)
	Gr. III 4 (8,5%)
Insuficiența valvei mitrale	Gr. II 6 (12,7%)
	Gr. III 3(6,3%)
Prolaps de valvă mitrală	8 (17%)
Tabagism	21 (44,68%)

Tabelul 2.

Caracteristica dereglărilor metabolismului lipidic la pacienții cu artrită psoriazică

Indicii	Pacienții cu artrită psoriazică (n=47)
Dislipidemie	35 (74,46%)
Colesterol total, mmol/l	5,72±0,15
Colesterol >5,0 mmol/l	35 (74,46%)
TG, mmol/l	1,92±0,09
TG >2,0 mmol/l	9 (19,1%)
LDL colesterol, mmol/l	3,24±0,15
LDL colesterol >2,6 mmol/l	24 (51%)
HDL colesterol, mmol/l	1,34±0,06
HDL colesterol >1,0 mmol/l	2 (4,25%)

### Concluzii

Astfel, patologia cardiovasculară în artrita psoriazică este polimorfă și agravează semnificativ prognosticul pacienților.

Trebuie de menționat faptul că cunoștințele despre geneza patologiei cardiovasculare în artrita psoriazică sunt limitate: nu sunt cunoscuți triggerii antigenici, mecanismele patogene 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 cardiovasculare la astfel de pacienți va permite prevederea modificărilor ireversibile prin direcționarea corectă a diagnosticului, ceea ce va ameliora prognosticul la această categorie de pacienți.

---

### Bibliografie

1. GLADMAN DD. Psoriatic arthritis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Breedveld F, eds. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004:766–78.
  2. GLADMAN DD, ANG M, SU L, TOM B D M, SCHENTAG C T AND FAREWELL V T. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131-1135.
  3. BADOKIN VV, KOTELINIKOVA GP. The heart damage in patients with psoriatic arthritis. *Ter Arkh.* 2004; 76(5):55-61.
  4. PETERS MJ, VAN DER HORST-BRUIJNSMA IE, DIJKMANS BA, NURMOHAMED MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585–92.
  5. H. SARICA OGLU. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *J EADV* (2003) 17, 414-417.
  6. SYLVIA HEENEMAN; MAT DAEMEN, JAP Cardiovascular Risks in Spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):358-362.
  7. L.-S. TAM, B. TOMLINSON, T. T.-W. CHU, M. LI. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology* 2008;47:718-723.
  8. HAN C, ROBINSON DW JR, HACKETT MV, PARAMORE LC, FRAEMAN KH, BALA MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167–72.
  9. GONZALEZ-JUANATEY C, LLORCA J, MIRANDA-FILLOY JA, AMIGO-DIAZ E, TESTA A, GARCIA-PORRUA C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:287–93.
  10. WONG D, GLADMAN DD, HUSTED J, LONG JA, FAREWELL VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868–72.
-