

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

**EVALUAREA CLINICĂ, ETIOLOGICĂ ȘI
IMAGISTICĂ A AFECTĂRII ENTEZALE ÎN ARTRITA
REACTIVĂ**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. CIUREA PAULINA

STUDENT – DOCTORAND:

COVEI SIMONA

CRAIOVA

2016

CAPITOLUL I.

ARTRITA REACTIVĂ - DEFINIȚIE, ISTORIC, TERMINOLOGIE, CRITERII DE CLASIFICARE SI DATE EPIDEMIOLOGICE

Artrita reactivă reprezintă o afecțiune articulară inflamatorie, ce se manifestă după un interval de 1-4 săptămâni de la apariția unei infecții cu poartă de intrare enterală sau urogenitală, cel mai frecvent la pacienții HLA-B27 pozitivi. O caracteristică a acesteia, care o diferențiază de artritele infecțioase, este faptul că în lichidul sau sinoviala articulară nu sunt evidențiate microorganisme patogene.

Artrita reactiva face parte din grupul spondiloartropatiilor seronegative alături de: spondilita anchilozanta, artrita psoriazica, artrite enteropatică, spondilartrite nediferentiate, spondilartrite non-radiologice. Grupul spondiloartropatiilor se caracterizează prin:

- afectare axială;
- artrită periferică, asimetrică, cu afectarea predominantă a membrelor inferioare;
- absența nodulilor subcutanați specifice poliartritei reumatoide;
- manifestări extraarticulare caracteristice grupului cum ar fi uveita anterioară acută, fibroza pulmonară a lobilor superiori;
- entezite-afectarea inflamatorie a entezelor;
- absența constantă a factorului reumatoid;
- sacroiliită obiectivată radiologic și prin RMN;
- predispoziție genetică;
- prezența antigenului HLA-B27.

Din punct de vedere epidemiologic, artrita reactivă poate fi întâlnită la orice vârstă, cu o frecvență mai ridicată la pacienții tineri, între 20 și 40 de ani, fără diferențe între bărbați și femei, HLA-B27 jucând un rol important în apariția bolii.

CAPITOLUL II. ASPECTE ETIOPATOGENICE

II.1. Factorii genetici reprezentăți de molecula HLA-B27

HLA-B27 reprezintă caracteristica genetică a spondiloartritelor seronegative, ea fiind întâlnită în aproximativ 90% din cazurile de spondilită anchilozantă și în 60%-70% din cazurile de artrită reactivă. Prezența HLA-B27 este asociată cu o evoluție mai severă a artritei, manifestări extraarticulare frecvente și cu un prognostic de boală nefavorabil. Pe de altă parte, conform studiilor populaționale, la pacienții HLA-B27 negativi, boala are o

evoluție blândă, cu rare manifestări extraarticulare și cu un prognostic pe termen lung mai bun față de cei HLA-B27 pozitivi.

II.2. Agenți infecțioși asociați cu artrita reactivă

Membrana mucoasei, în special cea de la nivelul tractului urogenital sau intestin, reprezintă locul cel mai frecvent de pătrundere a infecției în organism. Chlamydia trachomatis și Ureaplasma urealyticum sunt printre agenții declanșatori ai infecției genitale, fiind întâlniți cu o preponderență ridicată comparativ cu Mycoplasma genitalium. Chlamydia pneumoniae, un agent patogen respirator, este întâlnit la aproximativ 10% din pacienții cu artrită reactivă.

La nivelul tractului gastrointestinal, agenții infecțioși cel mai frecvent asociați cu artrita reactivă sunt: Yersinia, Salmonella, Shigella și Campylobacter. În trecut, Shigella flexneri era considerată singura specie de Shigella asociată cu artrita reactivă, dar un studiu epidemiologic realizat în Finlanda a scos în evidență faptul că Shigella sonnei și Shigella dysenteriae pot fi de asemenea implicate.

CAPITOLUL III. DIAGNOSTICUL ARTRITEI REACTIVE

III.1. Diagnosticul clinic

III.1.1. Manifestari articulare

Expresia clinică principală a artritei este reprezentată de oligoartrita asimetrică, fiind prezentă de obicei la nivelul articulațiilor mari ale membrilor inferioare. Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt genunchii și gleznele.

Afectarea axială se caracterizează prin durere cu caracter inflamator la nivelul coloanei vertebrale lombare, cu iradiere în basculă ceea ce reprezintă expresia clinică a sacroiliitei, frecvent cu debut unilateral și asimetric. În timp, poate deveni bilaterală și simetrică.

La nivelul extremităților distale, articulațiilor mici și tendoanelor, dactilita reprezintă caracteristica grupului spondiloartritelor seronegative. Dactilita se traduce ca inflamație articulară interfalangiană proximală (IFP), însoțită de tenosinovita flexorilor, clinic obiectivată prin prezența semnelor celsiene și tumefacție importantă la nivelul degetelor. Mai des este întâlnită în artrita psoriazică și artrita reactivă cu secundară Chlamydia trachomatis.

III.2. Manifestări extraarticulare

Afectarea cutaneo-mucoasă

Keratoderma blennorrhagică apare la 15% din pacienți. Este o manifestare tardivă, fiind obiectivată la 4-6 săptămâni de la debutul uretritei. Când leziunile se regăsesc la nivelul scalpului și trunchiului determină un aspect macroscopic similar psoriazisului pustulos. Inițial se întâlnesc papule sau vezicule care confluează ducând într-un final la leziuni hiperkeratozice palmo-plantare.

Balanita circinată este cea mai frecvent întâlnită leziune mucocutanată caracteristică artritei reactive. Papulele eritematoase mici și pustulele se unesc pentru a forma plăci și cruste erozive la nivelul glandului penisului. La bărbații necircumciși, aspectul este mai frecvent de eroziune decât de crustă, datorită faptului că umezeala și trauma încetinesc formarea crustei.

Ulcerale orale sunt adesea nedureroase și pot să treacă neobservate de pacienți.

Afectare gastrointestinală

Debutul artritei reactive cu poartă de intrare intestinală, prin infecții cu *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella* sau *Shigella*, se manifestă clinic prin apariția sindromului diareic, cu următoarele caracteristici: tranzit intestinal accelerat, dureri colicative abdominale și rar stări de deshidratare.

Afectare genito-urinară

Debutul unei artrite reactive cu infecții cu *Chlamydia trachomatis* și *Ureaplasma urealyticum* este frecvent prin apariția uretritei. Posibile asocieri cu: prostatita, orhiepididimita, cistita hemoragică autorezolutivă. Simptomatologia este mai severă când apare la sexul masculin.

Afectarea oculară

Conjunctivita reprezintă inflamația membranei transparente (denumită conjunctivă) ce căptușește pleoapele și acoperă ochiul până la marginea corneei. De obicei apare în cadrul infecției cu *Shigella*, *Salmonella* și *Campylobacter jejuni*, fiind întâlnită mai rar la cele cu *Yersinia*. Durata evoluției este de aproximativ 5-7 zile, cazurile netratate sau complicate putând persista chiar și 6 luni.

Afectare cardiacă

Pacienții cu artrită reactivă prezintă frecvent tulburări de conducere, blocul atrioventricular de gradul I, cu posibilă progresie către blocul atrioventricular de gradul III,

fiind manifestarea cardiacă cea mai frecventă. Incidența este de aproximativ 10% din pacienții cu forme severe. De asemenea, insuficiența aortică, cu același mecanism patogenic ca și în spondilita anchilozantă, poate fi o manifestare extraarticulară frecventă.

Afectarea renală:

Afectarea renală este reprezentată de nefropatia glomerulară cu depozite de IgA și amiloidoza renală, fiind sporadică.

III.3. Diagnosticul imagistic

III.3.1. Rolul radiografiei convenționale

Explorarea radiologică reprezintă cea mai cunoscută și des utilizată tehnică imagistică medicală. Evaluarea radiologică poate identifica producțiunile osoase în ariile de inserție tendinoasă (trohanter, tuberozitate ischiadică, tuberozitate tibială, calcaneu), calcificări tendinoase, osificări tendinoase, sacroiliita, sindesmofitoza asimetrică, cu aspect grosolan la nivelul coloanei dorsale și lombare superior. În același timp radiologia convențională poate face diagnosticul diferențial cu poliartrita reumatoidă, în cazul afectării periferice, deoarece lipsesc eroziunile și pensările articulare specifice poliartritei.

III.3.2. Imagistica prin rezonanța magnetică nucleară

Imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) este singura metodă imagistică valabilă care poate să prezinte direct componentele tisulare osoase, cartilaginoase și moi ale articulației simultan. Astfel IRM are capacitatea de a demonstra atât sinovita inflamatorie, cu sau fără contrast, cât și eroziuni osoase înainte ca ele să apară pe radiografia convențională. În plus, IRM se impune între metodele imagistice de diagnostic și monitorizare în spondiloartrite, prin prisma faptului că permite identificarea edemului osos, sugestiv pentru modificările incipiente la nivel osos. Secvențele T1 permit identificarea modificărilor de structură, precum eroziunile, iar secvențele T2 sau STIR evidențiază inflamația la nivelul osului.

III.3.3. Importanța diagnostică a ultrasonografiei

Ultrasonografia reprezintă o metodă imagistică ce utilizează ultrasunetele reflectate în corpul uman, drept vector al informației medicale. Unul dintre avantajele utilizării acesteia este faptul că ultrasunetele folosite în diagnosticul ecografic sunt inofensive pentru corpul uman. În plus ecografia reprezintă o metodă de examinare în timp real, ce permite

identificarea modificărilor patologice, atât la nivel articular, cât și la nivelul burselor, tendoanelor și entezelor. Din punct de vedere ecografic, entezita este definită ca: pierderea ecostructurii normale fibrilare a tendoanelor la nivelul inserției, cu structură neomogenă, neregularitatea marginilor și îngroșarea acestora, însoțită de neregularitatea corticalei osoase și prezența semnalului Doppler în apropierea acesteia. Tendoanele se vor măsura folosind transductorul în poziție longitudinală, reperul fiind conturul osos regulat. Dezavantajele majore ale ecografiei pornesc, în primul rând, din faptul că este operator-dependentă.

CAPITOLUL IV: OBIECTIVE

Studiul propune o evaluare completă și amănunțită a procesului de patogeneză și a trăsăturilor clinice, cu ajutorul unor metode clasice de investigare, precum și utilizarea unor tehnici moderne imagistice.

Principalele obiective specifice ale proiectului includ:

1. identificarea tipurilor de afectare entezală la pacienții cu artrita reactivă (ARe), comparativ cu alte spondiloartrite și afecțiuni degenerative.
2. comparație între caracteristicile clinico-biologice în cadrul lotului 1, în funcție de agenții patogeni.
3. identificarea unui profil clinic și imagistic al afectării entezale, în funcție de agenții patogeni.

Obiective secundare:

1. caracteristicile evolutive, precum și semnificația prezenței entezitei, a antigenului HLA-B27 și a markerilor inflamației la pacienții cu ARe.
2. stabilirea unor eventuale corelații între afectarea entezală și modificările radiologice, respectiv IRM la nivelul coloanei vertebrale lombare și articulațiilor sacro-iliace.

CAPITOLUL V: MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul transversal, observațional, s-a desfășurat în cadrul Clinicii de Reumatologie a UMF Craiova în perioada ianuarie 2012- decembrie 2015. Numărul total de pacienți incluși în studiu a fost de 112, fiind împărțiți în trei loturi în funcție de diagnostic, astfel:

- Lotul I format din 52 de pacienți cu artrită reactivă,
- Lotul II format din 30 de pacienți cu alte spondiloartrite,

- Lotul III format din 40 pacienti cu boala artrozica vertebro-periferica.

Aparatura existentă, utilă în îndeplinirea obiectivelor propuse a fost:

- În cadrul Clinicii de Reumatologie al UMF Craiova, pentru evaluarea ecografică musculoscheletală s-a utilizat un ecograf Esaote Mylab 25, cu sonda de înaltă frecvență (10-18MHz);
- În cadrul Departamentului de Radiologie și Imagistică Medicală au fost folosite: Precision Rxi aparat digital cu 2 posturi (grafie-scopie), Soft Windows XP, cu prelucrare digitală a imaginilor și printer pe film termic; Sistem IRM 3Tesla ce prezintă magnet superconductibil închis-lung (162 cm), diametrul gantry 70 cm, număr nelimitat de canale și FOV maxim 55 cm. Sistemul RM utilizat permite achiziția paralelă rapidă a imaginilor, precum și scanare corporeala totală (total imaging matrix). Pachetul Body Pro permite scanare de înaltă rezoluție, având funcții de achiziții 2D și 3D, THRIVE compatibil cu secvențele cu supresia grăsimii și PROSET cu achiziții de volum 3D în secvențele T1.

Pentru obiectivarea trigger-ului infecțios artrigen s-au efectuat:

- Culturi din secreția uretrală sau vaginală, uroculturi cu scopul de a depista prezența Chlamydiei trachomatis;
- Testarea serologică în dinamică a titrurilor anticorpilor împotriva bacteriilor specifice, mai exact: Chlamydia, Yersinia, Campylobacter;
- Coproculturi pentru identificarea infecțiilor cu Salmonella, Shigella.

Investigațiile biologice și imunologice au avut loc în Laboratorul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, respectiv Laboratorul de Imunologie al UMF Craiova. Pentru detectarea Chlamydiei, s-a folosit tehnica de imunofluorescență directă care a constat în detectarea antigenelor sau anticorpilor într-o singură treaptă, atunci când serul marcat cu anticorpi fluorescenți a fost adăugat direct la preparatul microscopic.

Pentru detectarea antigenului HLA-B27 prin testul de limfocitotoxicitate s-au folosit plăcile de microtitrare cu serul anti-HLA-B27, aplicat în godeuri .

Examinarea oftalmologică a inclus evaluarea acuității vizuale, a polului anterior pentru identificarea modificărilor specifice pentru conjunctivită, respectiv uveită anterioară, dar și examenul polului posterior și măsurarea presiunii intraoculare.

Colectarea datelor s-a efectuat pentru fiecare pacient internat în intervalul de înrolare în studiu, cuprinzând datele clinice la internare și modificările clinice legate de evoluția bolii, precum și determinările paraclinice vizate conform protocolului de la început.

Datele s-au completat cu examenul radiologic al articulațiilor sacroiliace, dar și la nivelul coloanei vertebrale lombare, respectiv IRM unde a fost cazul, în vederea identificării modificărilor specifice de sacroiliită, respectiv a celor de la nivelul coloanei vertebrale lombare de tip inflamator, modificări ce vor fi detaliate într-un capitol separat.

Toți pacienții au semnat consimțământul informat cu privire la utilizarea datelor personale și efectuării explorărilor biologice și imagistice.

Prelucrarea s-a efectuat cu ajutorul comenzilor Cross, Basic Tables, corelate, regression, Factor Analysis și modulului Data Analysis al pachetului Excel, fiind utilizat și modulul XLStat 2014 (grafice, tabele și teste statistice).

CAPITOLUL VI: REZULTATE

În prima parte a cercetării am realizat un studiu demografic al loturilor de pacienți, comparând loturile studiate în funcție de sex, mediul de rezidență și vârsta pacienților. Astfel, conform analizei statistice în loturile I și III a rezultat predominanța sexului feminin, iar în lotul II predominanța sexului masculin, în toate loturile predominând pacienții din mediul urban. Din punct de vedere al vârstei pacienții din loturile I și II s-au încadrat între 20 și 29 de ani, în timp ce în lotul III limitele de vârstă au fost între 40 și 49 de ani.

Pacienții din lotul I fiind cunoscuți cu artrită reactivă debutul simptomatologiei a fost predominant periferic cu predominanța afectării genunchilor și gleznelor în mod asimetric. La o parte din acești pacienți debutul a fost axial fie prin dureri cu caracter inflamator la nivelul coloanei lombare cu iradiere "în basculă", fie prin dureri cu caracter inflamator la nivelul coloanei vertebrale toracale. Cu privire la lotul II, o parte din pacienți au prezentat debut axial, durerea având caracteristici asemănătoare celor din lotul I, în schimb cealaltă parte unde a fost întâlnită atât afectarea periferică cât și axială, trăsăturile durerii au diferențiat tipurile de afecțiuni posibil intricate la acești pacienți. În lotul III, durerea cu caracter mecanic întâlnită la majoritatea pacienților, atât axial cât și periferic au subliniat un diagnostic prezumtiv de boală degenerativă.

Referitor la agentul patogen responsabil de apariția artritei reactive în primul lot, Chlamydia trachomatis a fost agentul patogen dominant, urmat de Ureaplasma urealyticum.

Conjunctivita este cea mai frecventă afectare oculară întâlnită în artrita reactivă, în urma statisticii efectuate s-a dovedit că pacienții din primul lot au prezentat mai multe episoade de conjunctivită (11,90%) față de cei din lotul II, în lotul III nefiind întâlnite astfel de cazuri. Pe de altă parte, uveita anterioară acută, este considerată ca fiind o marcă a spondilitei anchilozante, deși apare și în cadrul celorlalte spondilartrite seronegative, inclusiv în artrita reactivă. Conform analizei statistice cele mai frecvente cazuri au fost întâlnite în lotul I (11,90%), urmat de lotul II (6,67%), traducând astfel o tendință la cronicizare a artritei reactive, deoarece uveita anterioară apare tardiv în evoluție, spre deosebire de spondilita anchilozantă în care apare precoce. Studiul de față a demonstrat în cazul lotului I, că majoritatea pacienților care au prezentat orice tip de afecțiuni oculare au avut în comun infecția cu Chlamydia trachomatis (78,57%). Un lucru demn de luat în considerare a fost ca un număr destul de mare de cazuri de uveită anterioară acută a fost întâlnit la pacienții cu infecție cu ureaplasma urealyticum (40%).

Referitor la HLA-B27, studiul efectuat a evidențiat, așa cum era de așteptat, o incidență crescută în lotul II. Totodată, HLA-B27 a fost depistat și în cadrul lotului I, ceea ce poate explica uveita la acești pacienți, dar și fibroza pulmonară a lobilor superiori. HLA B-27 definește caracterul genetic al acestui grup, fiind întâlnit în cadrul artritei reactive în proporție de 64,29%. După cum am afirmat anterior, alături de apariția uveitei anterioare acute și de durerile cu caracter inflamator de la nivelul coloanei vertebrale lombare, putem să afirmăm că o parte din pacienții incluși în acest lot au o mare probabilitate de a evolua către spondilita anchilozantă.

Entezita presupune inflamație la nivelul inserției tendoanelor, ligamentelor, fasciilor musculare sau capsulei articulare pe os. Cele mai cunoscute metode de detectare sunt: rezonanța magnetică nucleară și ultrasonografia. Aspectul entezitei la IRM: inflamație perientezală, cu edem la nivelul osului adiacent în secvențele ponderate T2-fat suppressed. Evaluarea ecografică evidențiază în cazul entezitei o pierdere a ecostructurii normale fibrilare a tendoanelor la nivelul inserției, structură neomogenă, neregularități ale marginilor și îngroșarea acestora, neregularități de contur (eroziuni) și semnal Doppler tangent la corticala osoasă. În urma studiului efectuat, s-a demonstrat prezența entezitei în procent mai mare în

lotul I (76,19%), comparativ cu lotul II (43,33%), fiind absentă în lotul III. Cele mai frecvente entezite întâlnite în grupul spondiloartritelor seronegative sunt cele de la nivelul tendonului lui Achilean, patelar și cvadricipital. În lotul I, unde frecvența a fost mai ridicată, au fost evaluate atât entezite achileene cât și patelare, mai des întâlnite fiind cele din prima categorie. Deși nu a existat o corelație semnificativă statistic între prezența antigenului HLA-B27 și a entezitelor evidențiate la pacienții din primul lot, totuși 20 de pacienți (62,5%) HLA-B27 pozitivi au prezentat entezite comparativ cu cei 12 (37,5%) pacienți HLA-B27 negativi. Același lucru putem să afirmăm și despre eroziuni. Spre deosebire de entezite, eroziunile au apărut și în lotul III (37,5%), însă dacă ne referim la primele două loturi vom observa o netă legătură cu HLA-B27. Mai exact, la pacienții HLA-B27 pozitivi (68,97%) eroziunile au fost întâlnite într-un număr dublu față de cei HLA-B27 negativi (31,03%). Entezofitele de tip grosolan sunt caracteristice entezopatiei de tip degenerativ sau posttraumatice, fiind întâlnite majoritar în cadrul celui de-al treilea lot (45%) și într-un procent mai mic în cel de-al doilea lot (20%).

Sacroiliita este o modificare radiologică caracteristică grupului spondiloartritelor seronegative, fiind rezultatul condritei inflamatorii și osteitei osului subcondral. Sunt gradate în cinci stadii, cel mai frecvent întâlnit în cadrul artritei reactive la debut fiind stadiul 2, cu afectare asimetrică. Stadiul 2 al sacroiliitei presupune prezența contururilor osoase estompate, prin resorbție osoasă subcondrală, cu pseudolărgire și discretă scleroză. În lotul I a fost identificată în procent de 68% sacroiliita stadiul 2 la pacienții HLA-B27 pozitivi și în 32% la cei HLA-B27 negativi, ceea ce ne arată o altă corelație a antigenului, atât cu distrugerea articulară, cât și cu o posibilă evoluție nefavorabilă a artritei reactive.

Din punct de vedere imagistic, în cazul primelor două loturi au fost identificate sindesmofite asimetrice însă într-un număr redus de cazuri (14,29% și 3,33%), pentru ca în lotul III să fie absente.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

- Sacroiliita reprezintă o modalitate confirmare a unei spondilartrite seronegative. Identificarea acesteia precoce și instituirea unui tratament optim limitând numărul de cazuri cu progresie către spondilită anchilozantă.

- Prezența unei entezite poate sugera un diagnostic de spondiloartita și, astfel oferă posibilitatea unui management adaptat cu evaluare imagistică permanentă.

- Ultrasonografia reprezintă o metodă neinvazivă, ușor de efectuat, ce poate fi utilizată la prima evaluare a pacientului, aspect important mai ales în cazul unui bolnav greu mobilizabil, cu multiple comorbidități asociate.

- Această tehnică imagistică a permis identificarea entezitei asimptomatice, sugerând o afectare subclinică.

- Pacienții cu afectare entezală tind să aiba o evoluție mai agresivă a bolii, frecvent către cronicizare și progresie radiologică. În același timp, studiul nostru a confirmat datele din literatura, referitoare la asocierea frecventă între activitatea crescută de boală articulară și afectarea entezală.

- Chlamydia trachomatis este agentul patogen întâlnit cel mai frecvent în cadrul artritei reactive. În acest studiu efectuat, femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 ani, au fost mai des afectate, comparativ cu bărbații. Un lucru demn de consemnat este reprezentat de mediul de proveniență, anume cel urban.

- prezența HLA-B27 asociază atât accelerarea distrugerii articulare, tradusă prin eroziuni și modificări specifice de sacroiliită, cât și manifestări extraarticulare multiple, precum uveita anterioară acută, fibroza pulmonară a lobilor superiori sau insuficiența aortică.