

BOALA VASCULARĂ ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC: ÎNTREPĂTRUNDERE A FACTORILOR DE RISC TRADIȚIONALI ȘI NETRADIȚIONALI

Vascular disease in systemic lupus erythematosus: intertwining of traditional and non-traditional risk factors

Ioana Săulescu^{1,2}, Florentina Furtunescu¹, Daniela Opreș^{1,2}, Laura Groseanu^{1,2}, Andreea Borangiu^{1,2}, Cosmin Constantinescu^{1,2}, Magda Negru^{1,2}, Ruxandra Ionescu^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Spitalul „Sfânta Maria”, București

Rezumat

Lupusul eritematos sistemic (LES) este prototipul bolii autoimune, afectând pacienți tineri, predominant femei, cu impact important asupra calității vieții. Deși afectarea vasculară de tip aterosclerotic nu reprezintă o caracteristică a acestei boli, în timp acest tip de patologie reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate.

Obiective. Caracterizarea unei cohorte de pacienți cu LES din punct de vedere al evenimentelor vasculare, în scopul elaborării unor măsuri de prevenire a acestor complicații.

Material și metodă. S-a efectuat un studiu prospectiv, pe 65 de pacienți cu LES, internați în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului „Sfânta Maria”, București. Înrolarea lor s-a făcut în mod consecutiv, în perioada octombrie 2011 – aprilie 2012. Toți pacienții au semnat un consimțământ informat aprobat în prealabil de Comisia de Etică a spitalului. Au fost înregistrate evenimentele vasculare ca: boala cardiovasculară de tipul anginei pectorale sau al infarctului de miocard, boala cerebro-vasculară de tipul accidentului vascular de tip ischemic sau tranzitor sau al bolii vasculare periferice de tipul arteriopatiei obliterante sau anevrismului de aortă abdominală, precum și alte caracteristici clinice și paraclinice ale pacienților.

Rezultate. Dintre factorii tradiționali pentru suferința vasculară, cu semnificație statistică ($p < 0,05$) au fost hipertensiunea arterială, obezitatea, menopauza, sedentarismul. Factorii legați de boala lupică în sine întâlniți în cohorta noastră au fost prezența anticorpilor antifosfolipidici, expunerea prelungită la corticoterapie, scorul crescut SLICC, vârsta mai mare la momentul diagnosticului LES și vechimea mai mare a LES.

Concluzii. Screeningul pentru patologie vasculară trebuie început precoce, iar corectarea factorilor de risc corectabili reprezintă o bună oportunitate pentru ameliorarea supraviețuirii în LES, precum și pentru creșterea calității vieții la acești pacienți.

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, leziune vasculară, boală endotelială

Abstract

Background. Systemic lupus erythematosus is affecting young people with a big impact on the quality of life, life expectancies and co-morbidities. Although vascular involvement is not the most common, in time atherosclerotic complications are related to increasing mortality.

Objective. To characterize our SLE cohort from the cardiovascular events perspective, in order to improve our prevention strategies.

Material and methods. We evaluated 65 patients with SLE admitted in SF Maria Hospital between October 2012 – April 2013. All patients gave informed consent for all procedures. We performed a complete evaluation of all patients both clinical and paraclinical, including disease activity score – SLEDAI, damage score – SLICC damage index, history of the disease and medication, cardiovascular disease.

Results. The statistical analysis was made with SPSS for Windows Xp, with a double analysis: descriptive and analytical. Almost half of the patients – 49% had at least one cardiovascular event, most of them being older than 45 years. 68.75% from 32 patients with cardiovascular disease had positive dsDNA AB. 87.5% from this patients had a disease longer than 5 years ($p < 0.05$) and 65.62% had a SLICC greater or equal with 1 ($p < 0.05$).

Conclusion. Cardiovascular involvement, mainly atherosclerosis, is now an important cause of morbidity and mortality in SLE. Routine assessment for this pathology should be implemented in order to improve quality of life and survival, especially in long standing disease that already accumulated damage.

Keywords: systemic lupus erythematosus, vascular damage, endothelial disease

Adresă de corespondență:

Dr. Ioana Săulescu, Spitalul „Sfânta Maria”, Bvd. Ion Mihalache nr. 37-39, București

e-mail: ioana_oprisan@yahoo.com

INTRODUCERE

Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună caracterizată printr-o mare variabilitate din punct de vedere al manifestărilor clinice, evoluție ondulantă, cu exacerbări și remisiuni și un prognostic adesea imprevizibil. Este considerat, în prezent, prototipul bolii prin complexe imune, fiind caracterizat prin producție excesivă de autoanticorpi, leziuni tisulare mediate în special imun, dar și leziuni tisulare non-imune, unele dintre acestea, așa cum este ateroscleroza, fiind însă inițiate și chiar accelerate de mecanisme efectorii imune (1,2).

Într-adevăr, în conceptul modern, afectarea aterosclerotică a vaselor este privită ca o maladie inflamatorie cronică indusă și întreținută de diverse mecanisme immune (3,4,5). Patogenia afectării aterosclerotice a vaselor are astfel drept substrat două procese interrelaționate – dislipidemia și inflamația cronică (6). Probabil mai relevant decât în alte modele de aterogeneză, în bolile autoimune mecanismele ei definitorii se întrepătrund. La bolnavii lupici liniile grase cu incluziuni intracelulare de LDL-colesterol se dezvoltă la o vârstă tânără și se pot depista în aortă și arterele coronariene, fiind la început asimptomatice (7). Proliferarea de celule musculare netede conduce ulterior la formarea plăcii fibroase, iar fisurarea sau ruptura plăcii cu activarea consecutivă a trombocitelor și trombogenezei pot genera trombi ocluzivi și, eventual, producerea unui eveniment ischemic (6,7).

Încă de acum 3 decenii a fost semnalat excesul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară în rândul pacienților cu lupus eritematos sistemic (8). Dacă inițial s-a vorbit de o distribuție bimodală a mortalității, cu predominanța cauzelor infecțioase sau legate de activitatea bolii în primii ani după diagnosticul de LES, urmând ca în evoluție să predomine cauza cardiovasculară, studiile recente arată o distribuție uniformă a mortalității cardiovasculare și infecțioase pe tot parcursul evoluției LES, patologia cardiovasculară fiind responsabilă pentru aproape jumătate dintre acestea (8,9). Putem vorbi deci de o suferință vasculară apărută la vârste tinere, încă de la debutul LES, incluzând aici evenimente cardiace, afectare vasculară periferică, dar și suferințe cerebrovasculare de tip ischemic (8,10,11,12).

OBIECTIVELE STUDIULUI

Prezentul studiu are ca scop descrierea unei cohorte de pacienți diagnosticați cu lupus eritematos sistemic (LES) din punct de vedere al manifestărilor clinice,

al anomaliilor de laborator și al modificărilor paraclinice, cuantificarea activității bolii și a distrucțiilor tisulare și, totodată, surprinderea afectării vasculare corelate cu ateroscleroza, sub forma bolii cardiovasculare, cerebro-vasculare sau vasculare periferice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu observațional, retrospectiv pe un număr de 65 de pacienți internați în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului „Sfânta Maria“, București. Înrrolarea lor s-a făcut în mod consecutiv, în perioada octombrie 2011 – aprilie 2012. Au fost alese aceste luni deoarece s-a efectuat și dozarea vitaminei D, evitându-se astfel variațiile acesteia în funcție de expunerea la raze ultraviolete.

Criteriile de includere au fost următoarele:

- Diagnostic de LES conform Criteriilor «American College of Rheumatology (ACR)» 1987;
- Vârsta peste 18 ani;
- Semnarea consimțământului informat de participare în studiu, aprobat în prealabil de către Comisia de Etică a Spitalului „Sfânta Maria“.

Toți pacienții au fost evaluați conform aceluiași protocol reprezentat de:

- Înregistrarea datelor demografice: sex, mediu de proveniență, vârsta actuală, vârsta la debutul bolii, vechimea bolii.

- Înregistrarea manifestărilor clinice avute de la debut și până în prezent. A fost evaluată și prezența celor mai frecvente manifestări clinice legate de ateroscleroză, ca boala cardiovasculară de tipul anginei pectorale sau al infarctului de miocard, boala cerebro-vasculară de tipul accidentului vascular de tip ischemic sau tranzitor sau al bolii vasculare periferice de tipul arteriopatiei obliterante sau aneurismului de aortă abdominală.

- Înregistrarea comorbidităților cu impact din punct de vedere al riscului cardiovascular: diabetul zaharat, obezitatea, hipertensiunea arterială.

- Înregistrarea antecedentelor heredo-colaterale de boală cardiovasculară, evaluarea statutului de fumător sau nu.

- Înregistrarea anomaliilor biologice de tipul:

- Anomaliilor imune: anticorpii anti ADN dublu catenar, anti Sm, anticorpii sindromului antifosfolipidic – anticardiolipinici, anticoagulant lupic, anti beta-2-glicoproteină 1, complementul cu fracțiunile C3, C4
- Anomaliilor hematologice cu variatele citopenii

- Anomaliilor sindromului inflamator prin evaluarea proteinei C reactive;
- Anomaliilor metabolice: colesterolul total și fracțiunile sale, trigliceridele;
- Anomaliilor renale prin evaluarea prezenței sau nu a proteinuriei, a sindromului de retenție azotată.

f. Evaluarea activității bolii conform standardelor validate: scorul SLEDAI și al distrucțiilor tisulare: SLICC ACR Damage Index.

g. Înregistrarea datelor legate de terapie: schemele de tratament de tip „standard of care“ cu glucocorticoizi, hidroxichlorochină, imunosupresoare, dar și terapiile asociate cu hipolipemiante, suplimente de vitamina D.

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut folosind programul SPSS. S-a efectuat atât o analiză descriptivă, dar s-au folosit și teste statistice de tipul Pearson chi-square și 2-tailed.

REZULTATE

A. Studiul a fost realizat pe 65 de pacienți înrolați consecutiv, majoritatea fiind femei (61 de paciente), având ca mediu de proveniență atât mediul urban (47), cât și cel rural (18).

B. Evaluarea lotului de pacienți din punct de vedere al vârstei actuale, vârstei la momentul diagnosticului bolii și al vechimii bolii a arătat că vârsta medie a pacienților studiați a fost de 42,45 [15,859] ani, vârsta medie pentru debutul bolii a fost 34,17 [12,966] ani, majoritatea pacienților având o vechime a bolii de peste 5 ani. Aceste date sunt cuprinse în Fig. 1.

C. Înregistrarea tabloului clinic și paraclinic specific LES a evidențiat prezența manifestărilor cutanate specifice și nespecifice, a manifestărilor articulare, serozitice, neurologice, renale, hematologice, precum și prezența anomaliilor immune. Acestea sunt cuprinse, ca și frecvență, în Tabelul 1, date ce sunt similare cu cele din literatură, valori asemănătoare fiind înregistrate și în 2 cohorte mari de pacienți cu LES: Dubois – 520 de cazuri, din 1964 și Pons-Estel – GLADEL, 1214 de cazuri, din 2004.

D. Expresia manifestă clinic legată de ateroscleroză (ATS) a fost, de asemenea, evaluată pentru toți pacienții incluși în studiu. Au fost înregistrate evenimentele de tip: angină pectorală, infarctul de miocard, boala cerebro-vasculară de tipul accidentului vascular de tip ischemic sau tranzitor și boala vasculară periferică de tipul arteriopatiei obliterante sau al anevrismului de aortă abdominală. Astfel, 49%

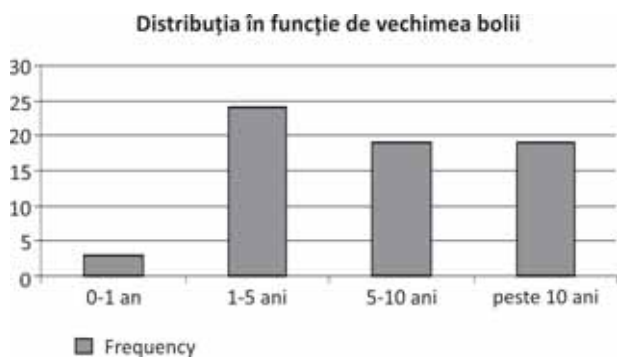
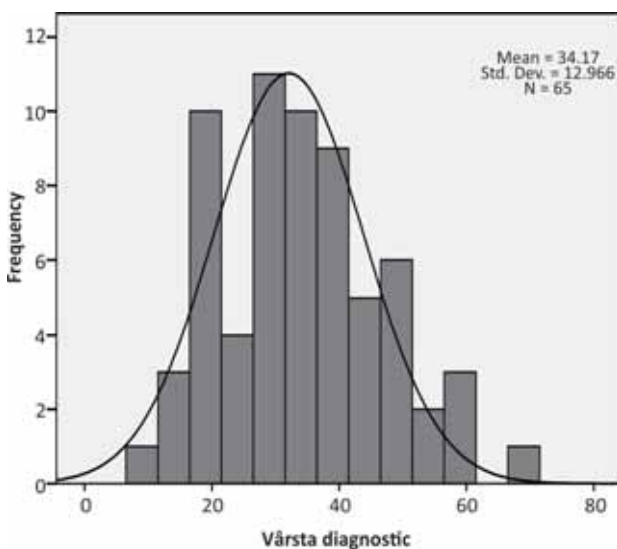
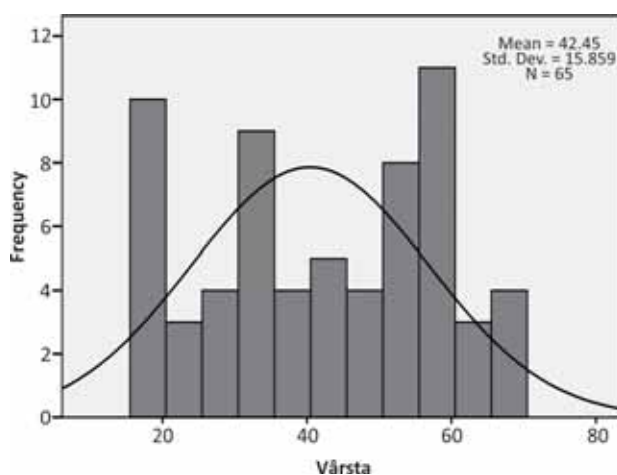


FIGURA 1. Distribuția lotului în funcție de vârsta actuală, vârsta la momentul diagnosticului și vechimea bolii

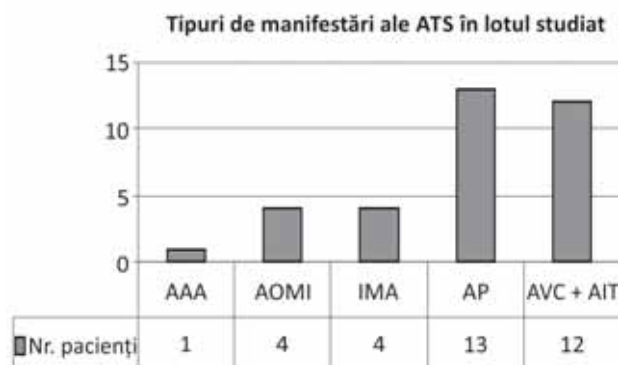
dintre cazurile evaluate au avut până la momentul evaluării cel puțin o formă clinică de acest tip.

În ordinea frecvenței, manifestările aterosclerozei întâlnite au fost astfel: angină pectorală – 13 pacienți, accidente vasculare cerebrale ischemice și tranzitorii – 12 pacienți, câte 4 cazuri de infarct miocardic acut, respectiv arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare și 1 caz de anevrism aortă abdominală (AAA) documentat imagistic. Aceste date sunt ilustrate de Fig. 2.

TABELUL 1. Frecvența de apariție a principalelor manifestări ale LES în cohorta studiată

Tipul de afectare	Frecvență
Afectare cutanată specifică	92,3%
Afectare cutanată nespecifică	35,4%
Afectare articulară	96,9%
Afectare seroasă	27,7%
Afectare neurologică	26,2%
Afectare renală	33,8%
Afectare hematologică	76,9%
C3	30,8%
C4	16,9%
AC anti AND dc	80%
Ac anti Sm	24,6%

Ceea ce merită menționat, este faptul că 5 astfel de manifestări au apărut la vârstă mai mică de 30 ani, respectiv 1 caz de infarct miocardic acut (IMA), 1 caz de arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare (AOMI) și 3 cazuri de accidente vasculare ischemice (AVC), în toate cazurile existând asocierea cu prezența anticorpilor antifosfolipidici.

**FIGURA 2.** Repartiția pe tipuri de manifestări vasculare în lotul studiat

E. Evaluarea comparativă a celor 2 subgrupe de pacienți – cu și fără manifestări vasculare din lotul studiat – a avut ca scop evidențierea diferențelor, acolo unde acestea există, între cele două categorii. Pentru aceasta, au fost urmărit factorii de risc clasici pentru ateroscleroză (ATS): hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea, diabetul zaharat, antecedentele heredo-colaterale de boală cardiovasculară, factori comportamentali, precum fumatul sau stilul de viață sedentar. De asemenea, s-a urmărit sublinierea diferențelor legate strict de boala de fond – lupusul eritematos sistemic, respectiv de anomaliile imune, manifestările clinice de boală, terapiile asociate, vechimea bolii.

Tabelul 2 surprinde diferențele determinate de factorii cunoscuți ca fiind factori de risc pentru

patologia vasculară. Astfel, în sublotul de pacienți ce avuseseră deja cel puțin un eveniment vascular a existat o frecvență mai mare a hipertensiunii arteriale (HTA), a antecedentelor heredo-colaterale de boală aterosclerotică (antec H-C), a indexului crescut de masă corporală (BMI), a sedentarismului și, în cazul femeilor, a menopauzei, iar aceste diferențe au fost semnificative statistic ($p < 0,05$). Deși anomaliile metabolice – hipercolesterolemia, diabetul zaharat – au fost, de asemenea, întâlnite mai frecvent în subgrupul cu cel puțin un eveniment vascular prezent, diferențele nu au fost semnificative statistic între cele două subgrupe de pacienți. În ceea ce privește hipertrigliceridemia și statutul de fumător, ele au predominat în sublotul fără manifestări ale aterosclerozei.

TABELUL 2. Factorii de risc clasici ai aterosclerozei în lotul studiat

Manifestarea	Nr. pacienți	ATS +	ATS-	p
HTA	19	14	5	0,011
Antec H-C	22	15	7	0,029
BMI crescut	21	15	6	0,035
sedentarism	30	19	11	0,035
menopauza	32	25	7	< 0,001
Colesterol total crescut	21	12	9	0,378
Hipertrigliceridemie	9	4	5	0,757
LDL-colest. crescut	19	10	9	0,724
Diabet zaharat	4	3	1	0,355
Fumat	13	5	8	0,385

Cele două subloturi au fost comparate și din punct de vedere al manifestărilor clinice și de laborator legate de lupusul eritematos sistemic. Nu au existat diferențe semnificative statistic între variatele manifestări ale bolii lupice în cele 2 subloturi, nici măcar în ceea ce privește afectarea renală. Anomaliile imunologice sunt ilustrate de Tabelul 3. În afara anticorpilor antifosfolipidici pentru care corelația a fost intens pozitivă, chiar dacă frecvența CRP pozitivă sau a afectării renale a fost mai mare în rândul celor cu suferință vasculară manifestă, această diferență nu a fost semnificativă statistic.

TABELUL 3. Anomalii imune și de laborator specifice LES în lotul studiat

Manifestări	Populația totală	ATS +	ATS -	p
Ac antifosfolipidici	18	15	3	< 0,001
Ac anti ds DNA pozitivi	52	24	28	0,783
Ac anti Sm pozitivi	16	7	9	0,614
CRP pozitiv	16	9	7	0,720
Afectare renală	22	13	9	0,255

Dacă ne referim la caracteristicile demografice legate de vechimea LES și vârstă la diagnostic, au existat diferențe semnificative statistic ($p < 0,05$). Astfel, vârsta medie la debutul LES a fost 39,59 [12,979] în grupul celor cu patologie vasculară deja existentă și de 29,61 [10,679] în grupul celor fără, date concordante cu cele din literatură. De asemenea, vechimea mai mare a lupusului s-a asociat cu un număr mai mare de pacienți cu eveniment vascular manifest.

În ceea ce privește activitatea bolii, aceasta a fost cuantificată prin scorul SLEDAI, dar nu au existat diferențe semnificative statistic între cele 2 subloturi – mean SLEDAI 5,22 [3,443] versus 5,52 [3,374]. Ceea ce a avut diferență statistică a fost cuantificarea distrucțiilor prin scorul SLICC ACR Damage Index, existând un scor semnificativ mai mare în rândul celor cu afectare vasculară.

Schemele terapeutice au fost, de asemenea, analizate, accentul punându-se pe corticoterapie și terapia cu hidroxiclorochină. Evenimentele vasculare au fost semnificativ statistic mai frecvente în rândul pacienților cu expunere la corticoterapie de minim 5 ani – 6 versus 3 pacienți pe palierul 5-10 ani și 13 versus 3 pacienți la o expunere peste 10 ani ($p < 0,007$). În ceea ce privește doza actuală de cortizon, aceasta a fost mai mică în subplotul cu afectare endotelială: 5,94 [4,724] versus 8,91 [7,713], explicația cea mai probabilă fiind probabil legată de adaptarea dozelor de cortizon la cei ce au avut deja suferință vasculară. Nu au existat diferențe în utilizarea hidroxiclorochinei, peste 2/3 dintre pacienți urmând această terapie.

DISCUȚII

Este cunoscut faptul că pacienții cu lupus eritematos sistemic asociază un număr crescut de evenimente cardiovasculare, iar acest fapt survine într-o populație de sex feminin, la o vârstă relativ tânără (de obicei până în 50 ani), populație la care riscul cardiovascular ar trebui să fie redus (13). Acest lucru poate să fie explicat atât prin existența precoce a unor factori tradiționali pentru suferința cardiovasculară – hipertensiunea arterială, sedentarismul, obezitatea, dar și prin factori ce țin de boala lupică în sine, existând astfel o întrepătrundere a tuturor acestor elemente, cu efect final evenimentul vascular.

Într-adevăr, și în cohorta noastră, 14 din cei 19 pacienți cu valori crescute ale tensiunii arteriale, respectiv 15 din cei 21 cu valoare crescută a indexului de masă corporală, au asociat și patologie vasculară

de tip aterosclerotic. Acest lucru este descris de majoritatea studiilor pe pacienți cu lupus eritematos sistemic ce au vizat evaluarea riscului cardiovascular din punct de vedere al factorilor de risc clasici (8, 14). Astfel, într-o cohortă de 250 de paciente cu LES și 250 de femei fără LES evaluate în cadrul „The Toronto Risk Factor Study“, Urowitz și colaboratorii au evidențiat prezența hipertensiunii arteriale sau a medicației antihipertensive într-un procent mai mare, semnificativ statistic decât în populația control, de aceeași vârstă (14,15). O posibilă explicație ar putea să fie reprezentată de efectele adverse ale corticoterapiei, dar și de instalarea menopauzei la vârste mai tinere decât în populația generală (8).

Un alt element întâlnit în studiul nostru este prezentat de asocierea semnificativă a sedentarismului cu prezența evenimentelor vasculare: 19 din 30 de pacienți ce au declarat un stil de viață sedentar s-au încadrat în subplotul cu manifestări de tip ateroscleroză ($p < 0,035$). Acesta este un factor de risc vascular independent (14,16), iar în contextul suferinței lupice poate să fie explicat de asocierea artritelor, a deficitului de vitamina D, a depresiei și a fibromialgiei. Într-adevăr, asocierea sa cu suferința vasculară este menționată încă de la primele studii ce au vizat evaluarea prevalenței variațiilor factori de risc la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Astfel, Michelle Petri și colaboratorii au descris sedentarismul ca având prevalența cea mai mare – 70% – ca și factor de risc, urmat de obezitate, dislipidemie și de statutul de fumător (14,17). Importanța sedentarismului este cu atât mai mare cu cât este un factor de risc care, ca și ceilalți doi discutați până acum – hipertensiunea arterială și supraponderalitatea – poate fi privit ca un factor posibil corectabil.

Lotul de pacienți studiat a cuprins 61 de paciente. Dintre acestea, 32 se aflau la menopauză, iar 4 paciente au avut menopauză precoce, respectând criteriile acceptate: amenoree de cel puțin 1 an, la vârstă mai mică de 40 de ani. 25 dintre cele 32 de paciente avuseseră deja cel puțin un eveniment vascular conform definiției din studiu, iar această diferență a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$). Numeroase studii au semnalat în LES instalarea menopauzei la vârstă mai tânără decât în populația generală, ceea ce presupune expunerea mult mai devreme și mai îndelungată la factorii de risc vasculari asociați acesteia (14,15,18,19).

Alți factori de risc tradiționali investigați au fost diabetul zaharat, tulburările metabolismului lipidic, fumatul. Pentru aceștia însă diferențele nu au fost

semnificative statistic între cele două subloturi, chiar dacă hipercolesterolemia și diabetul zaharat au fost întâlnite mai frecvent în sublotul cu afectare vasculară. Acest lucru ar putea să fie explicat de prezența în schema terapeutică a pacienților din ambele subloturi a terapiei hipolipemiante – la aproximativ 1/3 dintre subiecți – și a hidroxiclochinei în peste 2/3 dintre cazuri.

Același studiu menționat anterior: „The Toronto Risk Factor Study“ ce a vizat evaluarea riscului cardiovascular la femeile cu LES, a arătat că, deși aceste femei acumulează un număr mai mare de factori de risc clasici evaluabili prin scorul Framingham per pacient decât grupul control, riscul de suferință vasculară la 10 ani calculat prin acest scor este asemănător (3,2%). Cunoscând totuși că femeile cu LES, mai ales cele mai tinere de 55 de ani, asociază un risc de 5-8 mai mare pentru eveniment cardiovascular (14,19), înseamnă că și alți factori pot fi incriminați în acest tip de patologie la pacientele cu LES, în afara factorilor clasici.

Într-adevăr, în acest studiu am găsit un procent mult mai mare, cu o diferență semnificativă statistic ($p < 0,001$), de pacienți ce asociau anticorpi antifosfolipidici în rândul celor cu manifestări vasculare, iar în 5 cazuri afectarea vasculară a apărut la vârste mai mici de 30 ani, respectiv 1 caz de infarct miocardic acut (IMA), 1 caz de arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare (AOMI) și 3 cazuri de accidente vasculare ischemice (AVC). Acești anticorpi sunt întâlniți frecvent în LES, asociindu-se cu riscul de tromboză arterială sau venoasă (20). În studiul LUMINA, prezența acestor anticorpi a fost un factor de risc independent pentru evenimentul vascular (15,21). Ei sunt proaterogenici prin favorizarea preluării LDL colesterolului oxidat în macrofage, reprezentând un prim pas în apariția plăcii de aterom (22). Prezența acestor anticorpi a fost, de asemenea, asociată cu ateroscleroza subclinică evaluată prin identificarea plăcilor de aterom la nivel carotidian sau prin creșterea rigidității vasculare, atât la nivelul vaselor de calibru mare, cât și al celor de calibru mic (8,23,24).

Alte elemente ce țin de boala lupică în sine, între care se poate spune că există o interrelație și care s-au dovedit cu diferențe semnificative statistic între cele 2 subloturi ($p < 0,05$), cu și fără afectare vasculară din cohorta noastră, sunt vârsta înaintată la diagnostic a lupusului, vechimea bolii, vârsta actuală, acumularea de distrucții ireversibile – damage – și expunerea peste 5 ani la corticoterapie.

Distrucțiile cronice din LES sunt definite ca leziuni ireversibile, evaluabile clinic, acumulate de la debutul bolii. Cuantificarea acestora se face printr-un scor validat, și anume „The Systemic Lupus International Collaborating Clinics and American College of Rheumatology“ SLICC/ACR Damage Index (25). În cohorta din clinica noastră, mai mult de jumătate dintre pacienți au avut un scor de cel puțin 1 datorită afectării cel mai frecvent a sistemului osteo-articular (cel mai frecvent prin osteoporoză) sau al afectării cardiovasculare (infarct miocardic acut, angină, valvulopatii), al afectării neurologice (disfuncție cognitivă, accident vascular cerebral) sau oculare (cataractă). Se poate observa deci că afectarea vasculară stă la baza distrucțiilor ireversibile din sistemul cardiovascular și neuro-psihiatric, disfuncția cognitivă fiind interpretată tot ca o consecință a bolii microvasculare (25). Într-adevăr, printre factorii predictivi pentru dezvoltarea plăcilor carotidiene, Roman și colaboratorii au descris și prezența unui scor SLICC mai mare (13,26).

Rolul corticoterapiei în acumularea permanentă de noi distrucții este la ora actuală intens dezbătut, fiind privită ca un factor dual, cu efect favorabil pe termen scurt prin controlul activității bolii și al anomaliiilor imun-inflamatorii incriminate inclusiv în etiologia aterosclerozei, dar cu potențial distructiv pe termen lung, mai ales prin utilizarea unor doze prea mari, în neconcordanță cu statusul real al bolii (8,20). Acest lucru s-a întâlnit și în lotul nostru de pacienți cu LES, evenimentele vasculare fiind semnificativ statistic mai frecvente în rândul pacienților cu expunere la corticoterapie de minim 5 ani – 6 versus 3 pacienți pe palierul 5-10 ani și 13 versus 3 pacienți la o expunere peste 10 ani ($p < 0,007$).

În ceea ce privește datele obținute de noi privind frecvența mai mare a patologiei vasculare definite la înrolarea în studiu în rândul pacienților cu vârstă mai înaintată la diagnosticul LES, cu vechime a bolii mai mare și vârstă actuală mai mare, aceste date sunt concordante cu datele din literatură, fiind întâlnite și în 3 cohorte ce au investigat factorii de risc vasculari: Toronto, Pittsburgh și Baltimore (15,27).

Un marker al inflamației studiat vis-a-vis de apariția aterosclerozei este Proteina C Reactivă (CRP). În LES, apariția sa este legată mai ales de apariția unor infecții și mai puțin de boală activă, activitate dată de obicei de afectarea musculo-scheletală sau pulmonară/seroasă (27,28). În lupus, încercarea de stabilire a legăturii dintre valorile crescute ale CRP și ateroscleroză a avut rezultate variate. Astfel,

primele cohorte mari, inclusiv cohorta Pittsburgh, nu au găsit corelații între cele două, așa cum s-a întâmplat și în studiul nostru, existând însă și excepții – cohorta LUMINA, în care CRP crescut s-a corelat cu apariția a cel puțin un eveniment vascular (15). Rezultatele sunt însă la polul opus, cu demonstrarea unor corelații semnificative în studiile ce au utilizat high-sensitivity CRP și markerii de ateroscleroză subclinică (24,29,30).

CONCLUZII

La ora actuală, evaluarea pacientului cu LES presupune atât identificarea și tratarea adecvată a bolii active, cât și diagnosticarea precoce a distrucțiilor ireversibile, sau, de ce nu, prevenirea acestora atunci

când acest lucru este posibil. În ceea ce privește patologia vasculară, este important de reținut că factorii de risc tradiționali: **hipertensiunea arterială, obezitatea, dislipidemia, sedentarismul, menopauza** sunt întâlniți frecvent **la vârstă mai tânără decât în populația generală**, impunând deci screeningul și corectarea acestora cât mai precoce. Dintre factorii netradiționali, evaluarea de laborator periodică pentru prezența **anticorpilor antifosfolipidici**, utilizarea **dozei minim necesare de cortizon** și intensificarea precauției atunci când vorbim de **boală mai veche de 5 ani, ce a acumulat deja „damage“** reprezintă posibilități de intervenție pentru reducerea riscului vascular.

BIBLIOGRAFIE

1. Gladman D, Dafna, Clinical features of systemic lupus erythematosus, Hocheberg C.M., Silman A.J., Smolen S.J., in *Rheumatology*, 4-th ed, Mosby Elsevier, Spain, 2008: 1277-1295.
2. Ruxandra Ionescu, Esențialul în Reumatologie, Ed. Amaltea, București, 2006.
3. Michiels C., Endothelial Cell Functions, *Journal of Cellular Physiology*; 2003;196: 430-443.
4. Vapaatalo H. etc., Clinically Important Factors influencing endothelial function, *Med. Sci. Monit.*, 2001, 7(5): 1075-1085.
5. Hansson G.H., Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, *NEJM*, 2005, 352: 1685-1695.
6. Puddu G.M., Molecular aspects of atherosclerosis: new insights and unsolved questions, *Journal of Biomedical Science*, 2005, 12: 839-853.
7. Ghosh P., Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in young South-Asian patients with systemic lupus erythematosus, *Clin Rheumatology*, 2009, 28: 1259-1265.
8. Tziomalos K., et. al., Increased risk of vascular events in systemic lupus erythematosus: is arterial stiffness a predictor of vascular risk?, *Clin Exp Rheum*, 2008; 26:11134-1145.
9. Nossent J., Ci KES N., Kiss E. et. al., Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual, *Lupus*, 2007; 16: 309-317.
10. Ward M.M., Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular disease in women with SLE, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 338-346.
11. Bernatsky S., Clarke A., Gladman D. et. al., Mortality related cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus, *Mayo Clinic Proc*, 1999; 74:275-284.
12. Urowitz M., Gladman D., Ibanez D. et. al., Mortality in a multinational inception cohort of SLE, *Arthritis Rheum (Suppl)* 2011: S2240.
13. Urowitz M., Gladman D., Bruce I., Atherosclerosis and Systemic Lupus Erythematosus, *Current Rheumatology Reports*, 2000, 2:19-23.
14. Bruce I., Urowitz M., Gladman D., Ibanez D., Steiner G., Risk factors for coronary heart disease in women with SLE, *Arthritis and Rheumatism*, 2003, 11:3159-3167.
15. Nikpour M., Urowitz M., Gladman D., Epidemiology of Atherosclerosis in SLE, *Current Rheumatology Reports*, 2009; 11: 248-254.
16. Daltroy L.H., et. al., Effectiveness of minimally supervised home aerobic training in patients with SLE, *Br J Rheum*, 1995; 34: 1064-1069.
17. Petri M., et. al., Coronary artery disease risk factors in the John Hopkins lupus cohort: prevalence, recognition by patients and preventive practices, *Medicine*; 1992; 71: 291-302.
18. Wellons M., Ouyang P., et. al., Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi Ethnic study of atherosclerosis, *Menopause*, 2012; 19: 1081-1089.
19. Bruce I., Gladman D., Urowitz M., Premature atherosclerosis in SLE, *Rheum Dis Clin North Am*, 2000; 26: 257-278.
20. D. Cruz D.P., Systemic Lupus Erythematosus, *BMJ*, 2006; 332: 890-894.
21. Toloza S.M., Uribe A.G., et. al., SLE in a multiethnic US cohort (LUMINA), Baseline predictors of vascular events, *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3947-3957.
22. Profumo E., Buttari B., et. al., Beta2-glicoproteina 1 is a target of T cell reactivity in patients with advanced carotid atherosclerotic plaque, *Int J Immunopathol Pharmacol*; 2010, 23: 73-80.
23. Lee A.B., Godfrey T., Rowley K.G., Traditional risk factor assessment does not capture the extent of cardiovascular risk in SLE, *Intern Med J*, 2006; 36: 237-243.
24. Lee J.H., Sang-Soo K., Geun-Tae K., Microvascular findings in patients with SLE assessed by fundus photography with fluorescein angiography, *Clin Exp Rheum*, 2013; 31: 871-876.
25. Gordon C., et. al., Long term omplications of SLE, *Rheumatology*, 2002; 41: 1095-1100.
26. Roman M.J., Shanker B.A., et. al., Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in SLE, *N Engl J MED*, 2003; 349: 2399-2406.
27. Recio-Mayoral A., Mason J., et. al., Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factor for coronary artery disease, *European Heart Journal*, 2009; 30: 1837-1843.
28. Lee S.S., Singh S., Link K., Petri M., High sensitivity C reactive protein as an associate of clinical subsets and organ damage in SLE, *Semin Arthritis Rheum*, 2008; 38: 41-54.
29. Roman M.J., Devereux R.B., et. al., Arterial stiffness in chronic inflammatory disease, *Hypertension*, 2005; 46: 194-199.
30. De Leeuw K., Freire B., et. al., Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in SLE, *Lupus*, 2006; 15: 675-682.