

EVOLUȚIA REACTANȚILOR DE FAZĂ ACUTĂ LA UN GRUP DE PACIENȚI CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ SUB TRATAMENT IMUNOSUPRESOR CU METOTREXAT

M. Bojincă*, S. St. Aramă**, Șt. Șuțeanu***, T. Negru****

REZUMAT

Sunt prezentate rezultatele tratamentului cu Metotrexat și AINS la un lot de 50 bolnavi cu poliartrită reumatoidă.

După 3 luni de tratament s-au înregistrat scăderi semnificative ale indicatorilor biologici de inflamație: VSH a scăzut de la valoarea medie de 68,06 mm/h la 38,37 mm/h, CRP a scăzut de la valoarea medie de 7,51 mg/dl la 2,58 mg/dl, iar alfa-2-globulinele au scăzut de la valoarea medie de 13,03% la 10,19%.

Cuvinte cheie: Poliartrită reumatoidă, Metotrexat, VSH, CRP, alfa-2-globuline.

ABSTRACT

Evolution of biological markers for acute inflammation in patients with rheumatoid arthritis

The paper presents the results of Metotrexat and NSAIDs treatment in a group of 50 patients suffering from rheumatoid arthritis.

After 3 months of treatment there was a significant decrease of the biologic markers of inflammation: ESR decreased from a mean value of 68,06 mm/h to 38,37 mm/h, CRP decreased from a value of 7,51 mg/dl to 2,58 mg/dl and alpha-2-globulins decreased from a mean of 13,03% to 10,19%.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Methotrexate, ERS, CRP, alpha-2-globulins.

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală autoimună sistemică având ca principală manifestare o sinovită infiltrativ-proliferativă cu tendințe distructive. PR este una dintre cele mai frecvente suferințe autoimune, după unele studii afectând până la 1% din populația generală (1). În majoritatea cazurilor de PR există modificări biologice de inflamație care evoluează în paralel cu manifestările clinice ale bolii, fiind de aceea folosite și în diferitele scoruri care apreciază prognosticul, tendințele evolutive și remisiunea bolii (2). În ultimii ani din ce în ce mai multe studii susțin ideea că PR este o boală agresivă, care determină o scădere a calității vieții dar și a speranței de viață. De aceea se recomandă folosirea precoce a mijloacelor terapiei de fond, singurele capabile la ora actuală, să încetinească sau chiar să stopeze evoluția bolii perioade lungi de timp. Cel mai des utilizat medicament din acest grup este Metotrexatul.

Metotrexatul (MTX) este un analog structural al acidului folic cu substituții la nivelul grupului pteridinic. Direct sau prin produșii săi MTX inhibă mai multe enzime: dihidrofolat sintetetaza, timidilat sintetaza, 5-aminoimididazol-4-carboxamid ribonucleotid transformilaza. Folosit inițial în tratamentul leucemiilor și al altor neoplasme, MTX începe să fie utilizat în tratamentul PR, în doze mici, mai ales după ce i s-a demonstrat un puternic efect de inhibiție a proliferării țesutului conjunctiv. Eficiența MTX este la ora actuală pe deplin demonstrată cu toate că nu se cunoaște exact mecanismul de acțiune în PR (3).

Dintre efectele demonstrate ale MTX enumerăm:

- scăderea producției de factor reumatoid de tip Ig M, IgG și IgA (4).
- inhibarea angiogenezei (5);
- inhibarea activității interleukinei 1;
- scăderea nivelului interleukinelor 6 și 8;
- scăderea chemotaxiei neutrofilelor și a producției lor de leucotrienă B₄;
- scăderea nivelului metaloproteinazelor matriceale (6).

Toți factorii enumerați sunt implicați în patogenia PR.

Proteinele reactive de fază acută sunt alfa-1, alfa-2 și betaglobuline sintetizate hepatic. Nivelul lor plasmatic este mic în mod fiziologic, dar crește mult când în organism se produc fenomene inflamatorii. Sintezele hepatocitare sunt stimulate de fragmentele de proteine alterate, de bacterii și detritus celular care ajung la ficat pe cale sangvină. Factorul molecular care stimulează aceste sinteze este interleukina 6, produsă în special de limfocitele T helper activate (LTH 2) și mai puțin de macrofage și fibroblaști (8). Proteinele de fază acută sunt deversate în sânge și ajung în focarul inflamator datorită permeabilității capilare crescute.

Aceste proteine au rol antiflogistic prin mai multe mecanisme: inhibă enzimele proteolitice, opsonizează microorganismele, activează sistemul complement, etc.

Prezentăm în **tabelul I** câteva dintre proteinele de fază acută.

*Dr. M. Bojincă, asistent univ., Clinică de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul "Dr. I. Cantacuzino", București

** Dr. S. St. Aramă, șef lucrări, Catedra de Fiziopatologie, U.M.F. "Carol Davila", București

*** Prof. Dr. Șt. Șuțeanu, Șeful Clinicii de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul "Dr. I. Cantacuzino", București

**** Prof. Dr. T. Negru, Șeful Catedrei de Fiziopatologie, U.M.F. "Carol Davila", București

Tabelul I.

Proteinele de fază acută

Proteina	Valori normale	Funcția
alfa-1-antitripsina	200 - 400 mg/dl	Inhibă tripsina, chemotripsina, elastaza, colagenaza, renina
alfa-1-antichemotripsina	30 - 60 mg/dl	Inhibă chemotripsina
alfa-2-macroglobulina	220 - 380 mg/dl	Inhibă plasmina, tripsina, alte proteaze
alfa-2-antiplasmina	7 mg/dl	Inhibă proteaze serice (tripsina, Chemotripsina), proteaze din sistemul coagulării, al fibrinolizei (plasmina) și al kininelor plasmatice
haptoglobina	40 - 180 mg/dl	Se combină echimolar cu Hb prevenind pierderea renală de Fe în caz de hemoliză intravasculară
proteina C reactivă	< 1mg/dl	Stimulează apărarea nespecifică, activează sistemul complement pe calea clasică, opsonizează microorganismele, efect bacteriostatic, stimulează fagocitoza
fibrinogenul	200 - 450 mg/dl	Participă la bariera fibrino-leucocitară care delimitează focarul inflamator.

Material și metodă

Am urmărit retrospectiv evoluția unor reactanți de fază acută la un grup de pacienți cu PR tratați cu MTX și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Reactanții de fază acută urmăriți au fost: viteza de sedimentare a hematiilor

(VSH), proteina C-activă (CRP) și alfa-2-globulinele.

Lotul a fost alcătuit din 50 de pacienți (41 femei și 9 bărbați), cu vârste între 22 și 74 de ani, cu o medie de 54,96 ani. Prezentăm distribuția pe grupe de vârstă a lotului studiat în **tabelul II**.

Tabelul II.

Distribuția pacienților pe grupe de vârstă

Vârsta (ani)	sub 25	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	Peste 65
Număr de pacienți	1	2	8	12	17	10

Pacienții incluși în studiu nu prezentau suferințe hepatice cronice și aveau proteinemia în limite normale.

Diagnosticul de PR a fost pus pe baza criteriilor ARA.

Din totalul de 50, 38 de pacienți aveau PR seropozitivă și 12 PR seronegativă. Factorul reumatoid a fost determinat prin teste latex și Waaler-Rose.

Pacienții au fost internați în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului "Dr. I. Cantacuzino" în perioada ianuarie 1995 - martie 1998 și au primit tratament cu MTX oral în doze de 7,5 - 12,5 mg pe săptămână asociat cu AINS (cel mai des utilizat: Diclofenac în doză de 150 - 200 mg/zi) timp de minim 3 luni. Evoluția sub tratament a fost urmărită prin examen fizic, examen radiologic și probe de laborator.

Parametrii clinici urmăriți au fost: numărul de articulații tumefiate, perimetrul articulațiilor interfalangiene proximale, durata redorii matinale, forța de strângere a mâinii, aprecierea globală a pacientului privind starea sa generală obiectivată printr-un indice analog vizual (pe o scală de la 1 la 10) etc.

Din punct de vedere radiologic s-a urmărit evoluția modificărilor reumatoide la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor.

Datele biologice urmărite au fost de două tipuri:

- date privind eventualele reacții adverse ale tratamentului: transaminaze și hemoleucogramă efectuate la intervale de 2 săptămâni;

- date privind eficiența tratamentului: VSH, CRP, alfa-2-globuline, fibrinogen, factor reumatoid, gama-globuline etc.

La începutul tratamentului pacienții prezentau o formă activă de boală manifestată prin dureri intense, tumefacții articulare, redoare matinală prelungită (1 - 2 ore), impotență funcțională și un indice global de evaluare cu valoare mică

(în medie 2,67).

Evoluția sub tratament cu MTX a sindromului inflamator a fost obiectivată prin modificarea parametrilor VSH, CRP și alfa-2-globuline.

Rezultate și discuții

Răspunsul favorabil la tratamentul cu MTX a devenit evident în medie la 5,5 săptămâni de la instituire. După cum am menționat pacienții din lotul nostru au fost urmăriți timp de minim 3 luni prin internări de control la 1 - 2 luni.

Din punct de vedere clinic evoluția favorabilă s-a manifestat prin scăderea redorii matinale (sub 1 oră), scăderea numărului de articulații tumefiate, creșterea forței de strângere a mâinii, evaluată dinamometric și un indice global de evaluare care a ajuns la o valoare medie, de 6,2.

Prezentăm în continuare valorile VSH, CRP și alfa-2-globulinelor în momentul inițierii terapiei și după 3 luni de tratament.

Inițial VSH a fost cuprins între 10 și 130 mm la o oră, cu valoarea medie de 68,06 mm la o oră.

După 3 luni de tratament VSH era cuprins între 6 și 76 mm la o oră, cu valoarea medie de 38,37 mm la o oră.

Distribuția comparativă a valorilor VSH este prezentată în **figura 1**.

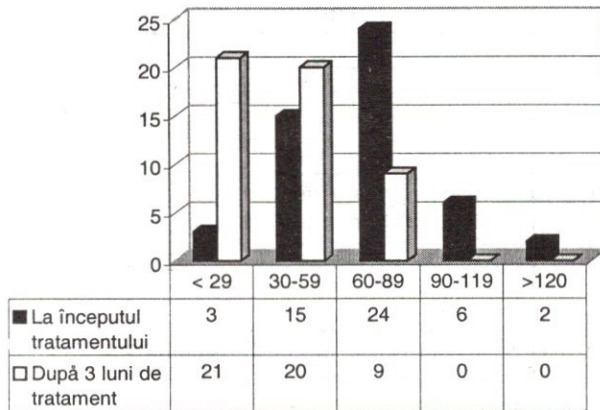


Figura 1. Evoluția VSH

Valorile CRP la debutul tratamentului au fost cuprinse între 1 și 25,5 mg/dl, cu o valoare medie de 7,51 mg/dl.

După 3 luni de tratament valorile CRP erau între 1 și 11 mg/dl, cu valoare medie de 2,58 mg/dl.

Distribuția comparativă a valorilor CRP este prezentată în figura 2.

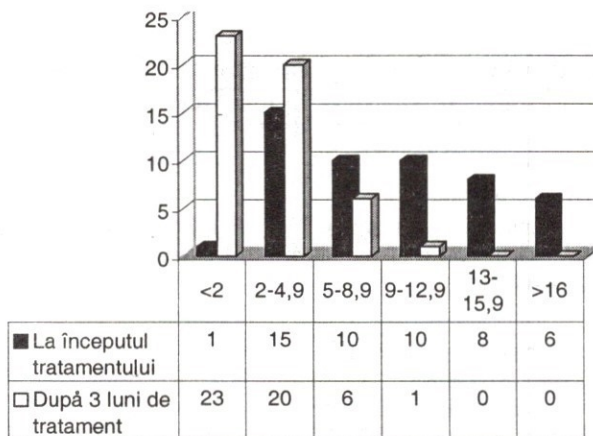


Figura 2. Evoluția CRP

Valorile procentuale ale alfa-2-globulinelor la debutul tratamentului au fost cuprinse între 8,05% și 22,35%, cu o valoare medie de 13,03%.

După 3 luni de tratament valorile alfa-2-globulinelor variau între 7,34% și 14,41% cu o medie de 10,19%.

Distribuția comparativă a valorilor procentuale a alfa-2-globulinelor este prezentată în figura 3.

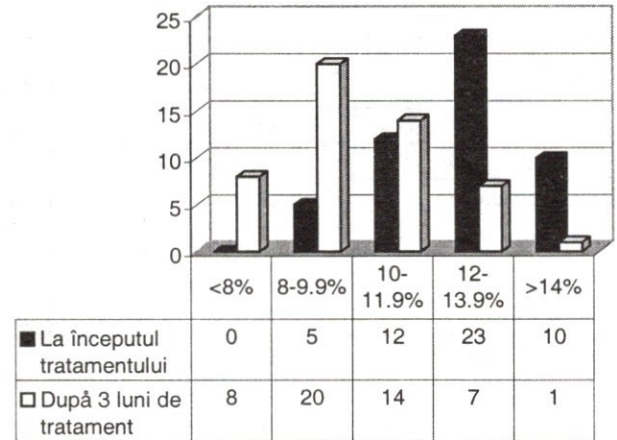


Figura 3. Evoluția alfa-2-globulinelor

Concluzii

Tratamentul cu MTX și-a dovedit eficiența în PR atât prin ameliorarea parametrilor clinici cât și prin scăderea principalelor elemente biologice de inflamație. Există o bună corelație între cele două tipuri de parametri.

În urmărirea pacienților cu PR din punct de vedere al evoluției și al terapiei nu sunt necesare teste sofisticate, evaluarea periodică din punct de vedere clinic și biologic (prin VSH, CRP și alfa-2-globuline) fiind în cele mai multe cazuri suficientă.

BIBLIOGRAFIE

1. Harris ED jr.: Clinical Features of Rheumatoid Arthritis; *Textbook of Rheumatology, 5th Ed., Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), Saunders, 1997, p. 898 - 932*
2. American College of Rheumatology, Ad. Hoc. Committee on Clinical Guidelines: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis; *Textbook of Rheumatology 5th Ed., Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), Saunders 1997, p. 1888 - 1896*
3. Weinblatt E.M.: Methotrexate; *Textbook of Rheumatology, 5th Ed., Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), Saunders, 1997, p. 771 - 786.*
4. Andersen P.A., West S.G., Odell J.R. et al.: Weekly pulse of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study, *Ann. Intern. Med.* 103; 489, 1985 cit de 3.
5. Hirata S., Matsubara T., Saura R. et al.: Inhibition of in vitro vascular endothelial cell proliferation and in vivo neovascularization by low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 32; 1065; 1989, cit de 3.
6. Martel-Pelletier J., Cloutier J-M., Pelletier J-P.: In vivo effects of antirheumatic drugs on neutral collagenolytic proteases in human rheumatoid arthritis cartilage and synovium, *J. Rheumatol* 15, 1198, 1988 cit de 3.
7. Șuțeanu Șt: Orientări actuale în tratamentul poliartritei reumatoide; *Revista de Reumatologie, vol. V nr. 1 - 2, 1997, p. 1 - 12.*
8. Bără C.: Prezentarea și recunoașterea antigenului, mecanismele activării limfocitare; *Imonologie fundamentală, Ed. Medicală București 1996, p. 169 - 213.*