

## BOLILE ȚESUTULUI CONJUNCTIV ȘI INIMA (I)

Monica Băluță\*, M. Vintilă\*\*

## REZUMAT

Există două tipuri de afectare a țesutului conjunctiv: bolile genetice care sunt extrem de rare și bolile câștigate, așa numite boli "reumatice".

Bolile reumatice au în comun multe aspecte, cum ar fi afectarea articulară acută sau cronică, precum și manifestări multisistemice generate de procesul inflamator.

Etiologia și patogeniza acestor afecțiuni sunt de cele mai multe ori puțin cunoscute.

În toate aceste boli există diferite tipuri și grade de afectare cardiacă având în vedere varietatea structurilor conjunctive ce alcătuiesc "scheletul" cardiac.

În prima parte a acestui articol vor fi prezentate câteva boli de colagen accentuându-se afectările cardiace și abordarea lor terapeutică.

**Cuvinte cheie:** Boli de colagen, afectarea cardiacă, abordare terapeutică.

Bolile țesutului conjunctiv, atât cele moștenite cât și cele câștigate au în comun modificări ale componentelor matricei extracelulare. Matricea extracelulară este un mediu dinamic în care celulele schimbă semnale și se diferențiază. În principal este alcătuită din 4 clase de macromolecule: colagen, elastină, glicoproteine structurale și proteoglicani.

Bolile câștigate ale țesutului conjunctiv, așa numite boli reumatice sau boli de colagen se caracterizează prin leziuni inflamatorii ale derivatelor celomice, mai ales ale sinovialelor, cât și ale vaselor sanguine de diferite dimensiuni determinând artrite-acute sau cronice, pe de o parte, și afectări ale organelor bogat vascularizate - rinichi, pulmon, cord, piele - pe de altă parte.

## Artrita reumatoidă

Artrita reumatoidă (AR) este cea mai frecventă boală reumatică sistemică. Se apreciază că ea afectează aproximativ 1% din populație. Etiologia este necunoscută, în patogenie fiind implicate mecanisme autoimune și tulburări de imunoreglare la cei predispuși genetic (HLA-DR<sub>4</sub>, HLA-DR<sub>1</sub>) supuși acțiunii anumitor factori de mediu.

AR se caracterizează prin inflamație persistentă a sinovialei articulațiilor diartroidale determinând în timp modificări simetrice constând în distrugerea cartilagiului și eroziunea osoaselor subiacente. Adesea se asociază manifestări sistemice generate în principal de eliberarea unor substanțe proinflamatorii și factorilor reumatoizi la nivelul sinovialelor

## ABSTRACT

The diseases of connective tissues  
an the heart

The diseases that affect connective tissues are divided into the very rare heritable disorders of connective tissue and the so-called rheumatic diseases.

The rheumatic diseases share many clinical features such as acute or chronic arthritis and a variation of systemic inflammatory manifestation.

The etiology and pathogenesis of these disorders remain obscure.

They all involve the heart differently and to varying degrees, as would be expected considering the variety of connective tissue structures that make up the heart's "skeleton".

The varied presentations and treatments of several rheumatic conditions and their cardiovascular involvement are the subjects of this first part of the paper.

**Key words:** Rheumatic Diseases, Heart involvement, management.

afectate. Deși frecvente, semnificația lor clinică este variabilă, cele severe fiind secundare unei vasculite sistemice determinată de eliberarea în circulație a unor titruri mari de factori reumatoizi (autoanticorpi anti porțiune Fc a IgG) și complexe imune.

Stabilirea diagnosticului pozitiv se face cu ajutorul criteriilor Colegiului American de Reumatologie ACR (tabelul 1).

Tabelul 1 Criteriile ACR de diagnostic  
al AR

1. Redoare matinală (>1 oră)
2. Periartrită a 3 sau mai multe articulații
3. Periartrită a articulațiilor mâinii (interfalangiene proximale, metacarpiene) sau/și ale pumnului
4. Periartrite simetrice
5. Noduli subcutanați
6. Factori reumatoizi serici
7. Eroziuni și osteopenie periarticulară (la Rg).

\* Criteriile 1 - 4 timp de >6 săptămâni observate de medic

\* Pentru dg. 4 din 7 criterii; cu 2 - 3 criterii prezente AR nu se poate exclude

Deși apar adesea, modificările cordului din AR sunt arareori semnificative funcțional. Pericardita este manifestarea

\*Dr. Monica Băluță, asistent universitar, medic specialist, Catedra de Medicină Internă, Spitalul Colentina, Secția Cardiologie

\*\*\*Conf.Dr. Marius Vintilă, Catedra de Medicină Internă, șeful Secției Cardiologie, Spitalul Colentina

cea mai frecventă, fiind prezentă în până la 50% din cazuri, în funcție de metoda diagnostică. Interesarea miocardului, endocardului și valvelor se caracterizează anatomopatologic prin granulomul nodular reumatoid, severitatea fiind proporțională cu gradul distribuției multisistemice a inflamației. Afectarea coronarelor reprezentată de o arterită a vaselor mici și mari (infiltrat mononuclear, proliferare de inimă și fibroză), deși frecvent observată la examenul necroptic în formele severe de AR, determină rareori ischemie exprimată clinic, Ecg sau Eco. Tabelul 2 rezumă principalele afectări cardiovasculare din AR.

**Tabelul 2 Manifestări cardiovasculare în AR**

<b>Pericardită</b>
Exudativă
Constrictivă
Tamponada cardiacă
<b>Afectare miocardică</b>
Miocardită difuză sau focală
Amiloidoză
Chimică: Clorochin, Hidroxiclorochin
<b>Afectare valvulară</b>
Insuficiență mitrală
Insuficiență aortică
Stenoze: rare
<b>Afectare coronariană</b>
Coronarită de vase mici sau mari
<b>Tulburări de conducere</b>
Blocuri AV: grad I-II
BRS
Aortită
<b>Hipertensiune pulmonară</b>
<i>(modificat după Braun Wald)</i>

**Afectarea pericardică** este, așa cum s-a mai arătat, cea mai frecventă determinare cardiacă în AR și constă în pericardită exudativă la care se pot asocia leziuni fibroase adezive sau constrictive. Ecografic se decelează la circa 30% din bolnavi, în timp ce studiile necroptice identifică modificări pericardice la până la 50% din decedații cu AR și noduli reumatoizi subcutanați.

Mecanismul nu este definitiv precizat, dar pare imun, prin vasculită a vaselor pericardice, la acest nivel identificându-se infiltrat plasmocitar perivascular și depozite de imunoglobine și complement.

Afectarea pericardică din AR este în general asimptomatică, semnele și simptomele clinice manifestându-se la numai 2% din pacienți; mai frecvente sunt durerea toracică, edemele și dispneea. Arareori pot fi identificate frecătura pericardică și puls paradoxal.

Ecg și radiologia ajută puțin diagnosticul, mai ales dacă lichidul este în cantitate mică.

Ecografia este metoda de elecție, ea putând decela pe lângă lichid - chiar și în cantități mici, modificări de grosime și structurală a pericardului ca și semne precoce de constricție sau/și tamponadă.

Lichidul pericardic este un exudat având caracteristic glucoza mult scăzută (< 15 mg/dl) indicând fagocitoză activă. Alte elemente specifice, dar nu patognomonice sunt creșterea LDH și imunoglobulinelor, scăderea activității complementului și prezența de factori reumatoizi și de celule ce au fagocitat

complexe imune (asemănătoare ragocitelor din sinoviale), numărul de leucocite este de peste 30000 cu predominanța neutrofililor.

Evoluția afectării pericardice este în general benignă. Uneori lichidul este trenant și mai ales în contextul tratamentului imunosupresor și cortizonic prelungit al bolii de bază poate ridica probleme de diagnostic diferențial cu tuberculoză asociată cu suprainfecția. Tot în situația când este trenant, lichidul se poate transforma colesterolic sau hemoragic. Arareori se instalează în timp pericardita constrictivă sau exudativ - constrictivă (sub 1% din bolnavii cu AR) și, mai rar, tamponada cardiacă. Apariția pericarditei nu se corelează cu durata bolii, subgrupul de bolnavi cel mai des afectat fiind bărbații de vârstă medie cu debut violent al artritei.

Tratamentul presupune asocierea de corticosteroizi la medicația specifică AR (ciclofosfamida, metotrexat, antiinflamatoare nesteroidiene). Doza uzuală zilnică este de 0,5 mg/kg corp prednison, în cazuri severe fiind însă necesare doze de peste 1 mg/kg corp/zi. Nu există dovada efectului preventiv al terapiei cortizonice asupra evoluției ulterioare spre constricție. În rarele cazuri cu tamponadă cardiacă, paracenteza pericardică de necesitate poate fi salvatoare de viață. Pericardita constrictivă este indicație de tratament chirurgical, nefiind influențată de intervenții medicamentoase.

**Afectarea miocardică** este estimată pe studii necroptice la sub 20% din cazuri. Aspectul histologic constă în infiltrat inflamator mononuclear, focal sau difuz, localizat interstițial și în structurile fibroase ale inimii.

La marea majoritate a pacienților, miocardita este subclinică. Atunci când la leziunile inflamatorii interstițiale se asociază depozite de amiloid și modificări ischemice prin arterita coronariană poate fi generată insuficiența cardiacă congestivă, cu evoluție severă. În aceste cazuri depistarea ecografică a disfuncției diastolice ventriculare poate fi un semn precoce, cu valoare predictivă.

La sub 10% din cazuri pot fi identificate tulburări de conducere, mai ales atrioventriculare, de la bloc gr.1 (cel mai frecvent), până la bloc complet, ca și BRS. Acestea nu răspund de obicei la tratamentul antiinflamator. Dintre aritmiile au fost observate fibrilația atrială și extrasistolele ventriculare sau supraventriculare.

În rarele forme severe de miocardită, asocierea de corticosteroizi și imunosupresoare poate fi necesară, dar trebuie avut în vedere potențialul de precipitare a insuficienței cardiace și, respectiv cel miocardotoxic.

**Afectarea endocardică** constă în inflamație nespecifică, cu infiltrat histio, plasmocitar și limfocitar (ocasional eozinofile) și sechelele fibro-sclerotice ale acesteia. Localizările electivă sunt valvele (mai ales zonele centrale ale valvulelor), inelele valvulare și endocardul parietal adiacent. Ordinea frecvenței afectării, asemănătoare celei din RAA este: mitrală, aortă, tricuspida, pulmonară.

Modificările valvulare au fost depistate ecografic la peste 10% din pacienți, dar cele cu semnificativitate hemodinamică sunt rare, reprezentate mai ales de insuficiența mitrală sau/și aortică. Acestea pot impune protezare valvulară prin instalare bruscă și severitate.

Valvulita granulomatoasă deși rară nu este imposibilă, există comunicări în care progresia rapidă a necesitat protezare aortică.

AORTITA reumatoidă se asociază cu afectarea valvei aortice dar nu poate fi decelată decât postmortem.

**Afectarea coronariană** cu aspect de arterită de vase mici sau mari poate fi decelată necroptic la circa 20% din cazurile severe, dar generează extrem de rar ischemie miocardică. Având în vedere că majoritatea pacienților au vârste mijlocii sau avansate, ateroscleroza coronariană ar putea fi frecvent asociată, diagnosticul diferențial cert între leziunile inflamatorii și cele degenerative fiind practic imposibil cu mijloace uzuale.

Factorii de risc pentru ateroscleroză sunt: inflamația cronică, tratamentul cortizonic, homocisteina serică crescută ca urmare a utilizării metrotexatului. Ca atare în foarte rarele cazuri care evoluează cu sindroame coronariene acute pare logică abordarea terapeutică atât a componentei inflamatorii cât și a eventualei componenete aterotrombotice. Autorii au tratat recent o pacientă de vârstă mijlocie cu AR și angină instabilă cu ischemie severă în teritoriul descendentului anterior; răspunsul a fost favorabil la asocierea de corticoizi, ciclofosamidă, betablocante și heparină cu molecula mică.

**HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ** este neobișnuită în AR. Ea poate fi generată de afectarea pulmonară reumatoidă.

**Artrita reumatoidă juvenilă** este un sindrom de cauză necunoscută, reprezentând o afecțiune reumatică cronică a copilăriei și adolescenței; poate însă apărea și la adult. Formă cu debut sistemic, **boala Still** se caracterizează prin febră cu rash cutanat, uneori purpură nepruriginoasă, hepatosplenomegalie, adenopatii, și eventual poliserozită. Afectările articulare apar tardiv sau pot lipsi. Deși mai rar ca în AR tipică, atât în boala Still a copilului, cât și în cea a adultului au fost descrise afectări cardiace, principala fiind pericardita exudativă, ce poate genera tamponada cardiacă. Au fost relatate în literatura medicală, cu frecvență foarte mică, miocardită generând cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă, ca și insuficiență aortică severă.

### Lupusul eritematos sistemic

LES este o boală de etiologie necunoscută în care diferite celule și țesuturi sunt agresate de autoanticorpi și complexe imune. Răspunsul imun inadecvat este probabil rezultatul interacțiunii dintre predispoziția genetică individuală și diferiții factori de mediu. Apare în special la femeii tinere, statusul hormonal specific fiind de asemenea favorizant.

Boala are o evoluție cronică, cu episoade acute și perioade de remisiune. Puseele acute sunt imprezibile ca severitate, formă clinică și durată. Remisiunile pot apare spontan sau pot fi induse medicamentos, au durată variabilă și pot fi complete, parțiale sau imposibil de obținut.

Manifestările clinico-biologice din boala lupică sunt foarte variate. Pentru diagnostic sunt folosite criteriile propuse de Colegiul American de Reumatologie (tabelul 3).

**Tabelul 3 Criterii ACR de diagnostic în LES**

Rash malar
Rash discoid
Fotosensibilitate
Ulceratii orale
Artrite neerozive
Serozite-pleurita/pericardita
Afectare renală - proteinurie persistentă peste 0,5 g/zi (3+)
- cilindrurie (hematici, granuloși)
Tulburări neurologice: sincopă, convulsii, psihoză
Hematologice: - anemie hemolitică
- leucopenie sub 4000/mmc
- limfopenie sub 1500/mmc
- trombocitopenie sub 150.000/mmc
Imunologic: - celule LE sau
- anticorpi anti ADN dublu catenar sau
- anticorpi anti Sm sau
- VDRL fals pozitiv
Anticorpi antinucleari (în absența drogurilor ce dau lupus-like).

**Dacă 4 sau mai multe criterii sunt prezente, consecutiv sau simultan, diagnosticul de LES poate fi pus cu o sensibilitate de 97% și o specificitate de 98%.**

(după EM Tau et al.: Arthritis Rheum. 25:1271, 1982).

Boala este caracterizată de producția unei game largi de autoanticorpi dintre care unii au rol diagnostic (anti-ADN dublu catenar, anti-Sm). Trebuie menționată incidența crescută (98%) a anticorpilor antinucleari utili în screening și care repetat negativi fac improbabil LES. În unele studii se sugerează că prezența anticorpilor antifosfolipidici ar putea fi marker al carditei lupice, fiind corelați în special cu afectare valvulară mai severă și mai frecventă. Anticorpii anti-miocard par mai degrabă rezultatul decât cauza bolii.

Detectarea afectării cardiace depinde de tehnicile de diagnostic folosite. Studiile necroptice demonstrează o incidență mai mare decât cea estimată clinic.

Manifestările cardiace din LES sunt sintetizate în tabelul 4.

### Afectarea pericardului

Pericardita este cea mai frecventă afectare cardiacă din cadrul LES. Se apreciază că cca. 70% din pacienți au pericardită în cursul evoluției bolii, dintre care numai 30% au semne sau simptome în cursul vieții.

Histologic la nivelul pericardului în faza acută se produc: degenerare fibrinoidă și de țesut conjunctiv, edem, infiltrat inflamator cu mononucleare ce se poate extinde la NSA (nodul sinoatrial) și NAV (nodul atrioventricular) cu distrugerea țesutului de conducere.

În faza cronică (de "vindecare") apare fibroză, rar adeziune, pericardita constrictivă fiind rară, uneori descrisă în lupusul de procainamidă.

Pericardita poate fi fără lichid sau cu revărsat lichidian fără sau cu compresia cordului exprimată prin tamponadă cardiacă (în special în LES la procainamidă).

Lichidul pericardic poate fi clar sau hemoragic, este un exudat cu celule lupice, complement scăzut, neutrofile frecvente, multe proteine și glucoză comparabilă cu glicemia.

Evoluția este asemănătoare artritei lupice, în general este episodică, se vindecă în remisiunile bolii și excepțional evoluează cu revărsat lichidian cronic sau pericardită constrictivă.

Diagnosticul este sugerat de durerea toracică caracteristică (în formele simptomatice), frecătura pericardică, modificări Ecg dinamice (de segment ST și undă T, tahicardie sinusală eventual complexe QRS microvoltate și alternanță electrică.)

Specificitatea și sensibilitatea crescute pe care le conferă ecografia cardiacă a făcut ca aceasta să înlocuiască alte metode de diagnostic. Cu această metodă se pot decela pericardul îngroșat (30% din pacienți), lichidul sub formă de spațiu liber de ecouri între epicard și pericard posterior de ventricolul stâng și anterior de ventricolul drept și poate detecta afectări asociate ale altor structuri cardiace. Trebuie menționat și faptul că o cantitate mică de lichid, vizibilă numai în sistolă în modul M poate fi fiziologică.

În concluzie ecografia confirmă afectarea pericardică care în general nu are expresie clinică și este necesară efectuarea ei seriată la toți pacienții.

Tratamentul este al bolii de fond cu mențiunea că nu s-a dovedit că glucocorticoizii împiedică evoluția spre pericardită constrictivă.

În tamponada cardiacă se face evacuare de necesitate.

În formele ușoare fără dezechilibru hemodinamic se administrează antiinflamatoare nesteroidiene dacă nu sunt contraindicate de funcția renală. Dacă revărsatul lichidian este important sau recurent și nu răspunde la glucocorticoizi se apelează la drenaj chirurgical sau efectuarea unor ferestre pleuro-pericardice.

## Afectarea miocardului

Miocardita poate face parte din tabloul clinic al bolii, severitatea bolii sistemice. Forma subclinică se exprimă prin disfuncție ventriculară stângă la ecocardiografie și este relativ des întâlnită. Forma clinic manifestă este sugerată de tahicardie de repaus, galop și cardiomegalie inexplicabilă. Uneori apar aritmii (fibrilație sau flutter atrial), grade variate de bloc (la pacienți cu anticorpi anti-ribonucleoproteină), chiar moarte cardiacă subită.

Cu toate că alterarea funcției miocardice este prezentă relativ frecvent ecografic, insuficiența cardiacă manifestă determinată doar de boala lupică este neobișnuită, excepție făcând coexistența solicitării ventricolului stâng prin hipertensiune arterială secundară afectării renale.

Edemele pot sugera în mod eronat insuficiență cardiacă. Acestea sunt de obicei secundare afectărilor renale sau pericardică, mai rar sunt de cauză mixtă.

Histopatologic în interstițiu apare necroza fibrinoidă iar expresia ecografică este disfuncția diastolică ventriculară. Se mai pot găsi: afectarea vaselor mici din sistemul de conducere, arterită segmentară, periarterită cu ocluzii vasculare și fibroză distal de acestea, afectare inflamatorie a NSA și NAV cu tulburări de conducere segmentare. Vasculita coronariană poate genera infarct miocardic sau alte sindroame coronariene acute.

Miocitul ischemic generează modificări Ecg persistente sau tranzitorii în funcție de cantitatea "defectului": fibroză

distal de vasele obstruate.

Mijloacele de detectare ale afectării miocardice sunt: ecocardiografia, electrocardiograma, endomiocardobiopsia, eventual rezonanța magnetică nucleară.

În ceea ce privește atitudinea terapeutică s-a observat că glucocorticoizii prin efectul lor antiinflamator pot controla miocardita activă, ca de altfel orice afectare cardiacă severă din LES.

Imunosupresoarele sunt rezervate celor mai severe forme de boală, în special cu afectare renală severă făcând un calcul risc/beneficiu, având în vedere cardiotoxicitatea lor potențială.

## Tabelul 4 Manifestări cardiace în LES

<b>Pericardita</b>	Tamponada cardiacă Pericardita constrictivă Indusă de droguri
<b>Miocardita</b>	Manifestare rară Asociată cu miozita, anticorpi anti RNP
<b>Afectarea endocardică</b>	Endocardita Libman-Sacks Stenoze/regurgitări (Mitrală și Aortică) Endocardita microbiană, embolii secundare Valvulita inflamatorie
<b>Afectarea coronariană</b>	Arteria coronariană rară Ateroscleroza accelerată Spasm coronarian Tromboza in situ (sindrom antifosfolipidic)
<b>Afectarea sistemului de conducere</b>	Grade variate de bloc AV Bloc AV complet Bloc AV fetal asociat cu anticorpi anti Ro/La
<b>Hipertensiunea pulmonară</b>	
<b>Sindrom antifosfolipidic</b>	Leziuni valvulare (regurgitări) Evenimente cerebrovasculare Boala coronariană Hipertensiune pulmonară Cardiomiopatie dilatativă Tromboze intracavitare

## Afectarea endocardului

Endocardita lupică este leziunea caracteristică LES și a fost descrisă încă din 1924 de Libman și Sacks.

În studii prospective s-a observat că prezența anticorpilor anticardiolipină (aCLA) se corelează cu afectarea mai frecventă și mai severă a endocardului valvular. Afectarea valvulară are totuși o incidență crescută și în sindromul antifosfolipidic primar.

Endocardul valvular este mult mai frecvent afectat local decât cel parietal. Afectarea variază de la îngroșări discrete valvulare cu regurgitări sau/și stenoze minime în special la cei fără aCLA, la vegetații sau remanieri extensive semnificative hemodinamic la cei cu aCLA prezenți.

Substratul histopatologic al leziunii endocardice constă în acumulare de complexe imune, mononucleare, fibrină, trombi plachetari, conglomerate celulare cu depozite granulare bazofile în citoplasmă - corpi hematoxilici caracteristici.

Poate fi afectată orice zonă endocardică dar frecvent leziunile se întâlnesc în unghiul valvelor atrioventriculare sau pe fața atrială a valvei mitrale. Uneori se pot extinde și la nivelul cordajelor tendinoase și a mușchilor papilari. Afectarea valvei aortice este neobișnuită dar nu improbabilă (fața arterială a valvei).

Studii prospective clinico-ecocardiografice au demonstrat că leziunile valvulare sunt în general fără expresie clinică sau dezechilibru hemodinamic major. În ciuda frecvenței relativ mari și a extensiei leziunilor din LES, doar o minoritate din pacienți au în faza acută a bolii regurgități valvulare serioase.

Extrem de rar în cursul vindecării se pot produce remanieri valvulare cu regurgități permanente și semnificative ce necesită protezare valvulară în special la cei cu titruri mari de aCLA.

Diagnosticul clinic al afectării valvulare este dificil. Apariția unor sufluri în perioadele de exacerbare a bolii ridică probleme de diagnostic diferențial, ele întâlnindu-se în afectarea valvulară, anemie, febră, tahicardie, miocardită, disfuncție de pilier, afectare pleuro-pericardică.

Când leziunile valvulare sunt extensive, ele au expresie clinică și se exprimă prin sufluri sistolice și/sau diastolice în aria mitrală și mai rar în focarul aortic.

Diagnosticul de certitudine este ecografia și relevă: 1) îngroșări valvulare ce generează regurgități sau stenoze nedecelate clinic, în special la cei fără aCLA, 2) vegetații ovoide sub 4 mm izolate sau conglomerate care nu sunt flotante și au localizări relativ specifice; 3) remanieri valvulare cu stenoze și regurgități semnificative hemodinamice la cei cu aCLA. Utilizarea ecografiei transesofagiene a detectat modificări la peste 50% din bolnavi.

Complicațiile afectării endocardice sunt: embolizarea fragmentelor de vegetație, endocardita infecțioasă, necesitatea chirurgiei cardiace.

Abordarea terapeutică a afectării valvulare este în funcție de starea hemodinamică, înlocuirea valvulară putând îmbunătăți evoluția după unii autori. Glucocorticoizii nu au nici un rol în tratamentul afectării valvulare per se. Ei au oarecare efect supresiv asupra anticoagulantului lupic și aproape deloc nu influențează aCLA. Nu există trialuri controlate care să dovedească aceste observații.

În concluzie toți pacienții cu LES necesită o ecocardiografie screening, repetarea seriată a acesteia fiind necesară pentru monitorizarea progresiei leziunilor valvulare atunci când acestea există. Profilaxia endocarditei infecțioase este necesară la cei cu modificări valvulare.

Tratamentul anticoagulant în absența sindromului antifosfolipidic nu este probabil obligatoriu având în vedere incidența mică a emboliilor. În LES cu sindrom antifosfolipidic pacienții cu afectare valvulară se anticoagulează oral având ca obiectiv INR > 3, asociindu-se sau nu aspirină.

### Afectarea coronariană

În LES leziunile aterosclerotice sunt precoce și au o progresie accelerată. Factorii de risc sunt: inflamația, durata lungă a bolii, modificările spectrului lipidic induse de tratamentul cortizonic, statusul postmenopauză, hipertensiunea arterială secundară afectării renale sau corticoterapie. Anticorpii anti endotelii pot accelera ateroscleroza. Sindromul antifosfolipidic este predictor independent de apariție a bolii coronariene, fapt ce rezultă din analiza unui subgrup înrolat în Helsinki heart study. Tromboza în context de sindrom antifosfolipidic și emboliile din vegetațiile nebacteriene Libman-Sacks pot genera

sindroame coronariene acute. Boala ischemică este subclinică la majoritatea pacienților, 20% dintre aceștia pot avea angină pectorală sau infarct miocardic. Femeile de vârstă medie cu LES au un risc cu 50% mai mare față de grupurile control de a face infarct miocardic. S-au comunicat situații în care tinerii cu LES în evoluție de mulți ani au avut ca primă manifestare a bolii coronariene infarctul miocardic acut.

Un alt aspect este reprezentat de vasculita arterelor coronare mari care deși rară poate genera infarct miocardic acut.

Ateroscleroza rămâne totuși cauza cea mai frecventă de sindroame ischemice coronariene.

Abordarea terapeutică reunește tratamentul bolii de fond asociat tratamentului complicațiilor apărute fără a exista dovezi în studii controlate.

Tratamentul bolii ischemice la pacienții cu LES este cel convențional al complicațiilor aterosclerozei. Fac excepție extrem de rari pacienți cu arterită coronară care trebuie tratați agresiv cu doze mari de corticosteroizi și pacienții cu aCLA și complicații trombotice la care trombocitopenia "încurcă" tratamentul, aspirina nu este suficientă și necesită anticoagulare agresivă timp îndelungat.

### Afectarea țesutului excitoconductor

Se întâlnește la bolnavi cu pericardită, miocardită și anticorpi anti ribonucleoproteină.

Procesul inflamator acut pericardic se poate extinde la nodul sino-atrial (NSA) și nodul atrioventricular (NAV) distrugând țesutul de conducere. Se pot asocia: arteriopatia vaselor mici de 0,1 - 1,0 mm localizate în sistemul de conducere sau vasculita arterei NSA.

Tahicardia sinusală poate apare ca semn extrem de precoce în afectarea miocardică.

Gravidele cu boală dobândită de țesut conjunctiv, în special LES, pot naște copii cu bloc AV complet congenital, sindrom lupus-like și pericardită. Riscul nu e corelat cu gravitatea bolii materne, dar e maxim la copiii ale căror mame au anticorpi anti Ro și anti La și cel puțin o alela HLA-DRA3. Este posibil ca genotipul matern să determine susceptibilitatea fetală la inflamație în cordul fetal, în special în perioadele vulnerabile: săptămânile 3 - 4 de gestație când se formează NAV.

Depistarea unui cord fetal bradycardic la o gravidă cu LES este mai degrabă o complicație a lupusului decât altă suferință fetală. Recunoașterea precoce și inițierea unor doze mari de dexametazonă în utero pot fi eficiente în reversia miocarditei. Se mai pot încerca: plasmafereza și  $\gamma$  globuline i.v.. De multe ori este necesară cardiostimulare temporară sau permanentă imediat după naștere.

### Hipertensiune pulmonară

Este detectată în mod curent ecografic fără să aibe semnificație clinică decât arareori. Este cauzată de boala tromboembolică din cadrul sindromului antifosfolipidic, proliferarea intimală a arterelor pulmonare, vasospamul cronic corelat cu sindromul Raynaud periferic și foarte rar arteria vaselor pulmonare.

Transplantul de cord-pulmon la un pacient cu LES și hipertensiune pulmonară progresivă a fost încununat de succes.

## Scleroza sistemică

Scleroza sistemică este o boală a țesutului conjunctiv de etiologie necunoscută caracterizată prin fibroza pielii și organelor viscerale, însoțită de afectare microvasculară și anticorpi antinucleari relativ specifici.

Gradul de afectare a pielii și organelor interne are variabilitate individuală corelându-se și cu durata evoluției. În funcție de riscul de a dezvolta complicații majore s-au delimitat două subgrupuri de bolnavi. Forma cutanată difuză include pacienți cu risc crescut de afectare fie renală, fie a altui organ intern, relativ precoce în evoluția bolii. Alt subgrup ar include forma limitată cutanată în care e cuprins și sindromul CREST (acronim pentru asocierea: calcinoză, fenomen Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilii și telangiectazii). Prognosticul celui de-al doilea subgrup este mai bun comparativ cu primul, excepție fiind apariția după mulți ani de evoluție a hipertensiunii arteriale pulmonare.

Sau mai descris: scleroza sistemică sine scleroderma (afectare viscerală fără afectare cutanată); forme localizate - morphea, lineară "en coup de sabre".

Scleroza sistemică se poate asocia cu fenomene caracteristice altor boli de țesut conjunctiv, cum ar fi polimiozita sau LES, definind așa-zisele "overlap syndromes".

Trăsătura principală a bolii este producția excesivă și acumularea de colagen normal și alte proteine ale matrixului extracelular în tegumente și viscere.

Leziunile arteriolare și capilare preced de obicei fibroza, ambele afectări fiind interconținute și probabil inițiate sau amplificate de tulburări ale sistemului imun.

Vasele afectate sunt artere mici, arteriole cu diametrul între 150 - 500 μm și capilare. Injuria precoce vasculară (asupra ednoteliului și laminei bazale) este urmată de îngroșare intimală cu îngustarea lumenului și eventual obliterarea graduală a vasului. Reducerea patului microvascular induce o stare de ischemie cronică agravată de vasospasmul intermitent suprapus generat de anumite condiții cum ar fi eliberarea de endotelină-1 declanșată de frig.

Odată apărute aceste modificări la nivelul organelor vitale (cord, plămân, rinichi, tub digestiv) este stabilit prognosticul individual în funcție de intensitatea și rapiditatea afectării.

Boala este mai frecventă la femei (3:1), suspiciunea clinică ridicându-se în prezența fenomenului Raynaud și a modificărilor cutanate caracteristice la care se asociază semnele afectării organelor menționate anterior. Diagnosticul este tranșat de biopsie și prezența în serul bolnavilor a anticorpilor antinucleari cu specificitate crescută pentru scleroza sistemică: antitopoizomeraza 1 (Scl 70), antinucleolari și anticentromer. De menționat că anticorpii anti RNA polimeraza I, II, III au fost identificați la pacienți cu scleroză sistemică cutanată difuză cu prevalență crescută a afectării renale și cardiace. Anticorpii anti U3-RNP (antifibrilarina) au o înaltă specificitate pentru scleroza sistemică cu hipertensiune pulmonară.

**Afectarea cardiacă** (expusă pe scurt în tabelul 5) este cauză frecventă de deces. Au existat confuzii în ceea ce privește afectarea primară a cordului prin procesul "sclerozant" și frecvența mare a cordului pulmonar secundar fibrozei pulmonare sau cardiopatiei hipertensive datorate hipertensiunii arteriale secundare afectării renale.

Tabelul 5

## Afectări cardiace în scleroza sistemică

<b>Afectarea pericardului</b>		
	Pericardita acută: fibrinoasă (70%)/lichidiană	
	Revărsat pericardic cronic	
	Tamponada cardiacă - rară	
	Pericardita constrictivă - rară	
<b>Afectarea miocardului</b>		
	Cardiomiopatie <b>restrictivă</b> /dilatativă	
	Insuficiență cardiacă congestivă	
	Moarte subită	
	Tulburări de conducere - blocuri AV de orice grad	
	Sincopă	
	Aritmii ventriculare/supraventriculare	
	Insuficiență ventriculară stângă secundară HTA	
	Miocardită - rară	
<b>Afectarea vaselor coronare</b>		
MICI	-Ischemie	fibroza
	- Microinfarcte	spasm
MARI	- Angor vasospastic - infarct miocardic	
<b>Hipertensiune arterială pulmonară</b>		
	Cord pulmonar	
<b>Afectarea endocardului</b>		
	Anomalii minore ale valvelor mitrale și aortice	

Majoritatea pacienților cu boală cutanată difuză au afectare cardiacă. Este afectat dominant **miocardul**. Substratul constă în degenerarea miocitelor și apariția de arii de fibroză interstițială în special în jurul vaselor. Toate vasele mici sunt susceptibile să dezvolte scleroză intimală, vasospasmul intermitent contradicție. Modificările vaselor mici pot genera ischemie, microinfarcte, accentuarea fibrozei interstițiale. Exprimarea clinică este angina pectorală. Coronarele mari sunt fie normale, fie au aceleași modificări aterosclerotice ca grupurile control de același sex și vârstă. Asocierea patului vascular insuficient cu diferite grade de fibroză poate duce în timp la cardiomiopatie în special restrictivă care în timp poate evolua spre dilatație și insuficiență cardiacă congestivă. Cardiomiopatia atribuită fibrozei miocardice se întâlnește la sub 10% din pacienții care au forma cutanată difuză de boală. Miocardita este rară și e corelată cu apariția polimiozitei.

**Sistemul de conducere** este afectat de fibroză ceea ce determină aritmii și blocuri AV de orice grad. Aritmiile ventriculare în context de afectare cardiacă sunt factori de risc independent pentru moartea subită.

**Endocardul** este rar afectat, valvele mitrală și aortică putând suferi modificări dar fără impact hemodinamic semnificativ.

**Pericardita** acută și revărsatul pericardic cronic apar în mod uzual dar de obicei sunt asimptomatice. Lichidul pericardic are caracterile unui exudat în care nu s-au decelat autoanticorpi sau depleție de complement ca în alte boli de țesut conjunctiv.

Cantitatea de lichid pericardic este predictor separat de mortalitate.

Revărsatul pericardic predisune la insuficiență renală prin mecanisme necunoscute.

Extrem de rar evoluează cu tamponadă cardiacă.

Diagnosticul de elecție este ecografic. Clinic uneori este prezentă frecătura pericardică, dar cel mai adesea, în

revărsatele pericardice cu evoluție lentă și progresivă pacientul are dispnee și edeme.

În pericardita acută se pot administra antiinflamatoare nesteroidiene controlând atent funcția renală, acestea putând precipita criza renală. În tamponadă se practică fie puncție de necesitate, fie decompresie chirurgicală.

În concluzie primele manifestări ale "cordului sclerodermic sunt fie pericardita, fie fenomenele de insuficiență cardiacă congestivă. Prognosticul vital este rezervat la bărbăți, bătrâni și negri.

Afectarea cardiacă poate precede cu luni sau ani afectarea cutanată cu mențiunea că de regulă expresia clinică și complicațiile acesteia apar tardiv în evoluția bolii, instalarea insuficienței cardiace conferind un prognostic rezervat. Apariția galopului S3 crește riscul relativ de deces.

Pacienții cu scleroză sistemică mai pot dezvolta insuficiență ventriculară stângă secundară bolii hipertensive sau cord pulmonar secundar hipertensiunii arteriale pulmonare generate de afectarea pulmonară.

Evaluarea corectă a modificărilor cordului se face cu ajutorul unor tehnici neinvazive din ce în ce mai evoluat. Astfel explorări radionuclidice au demonstrat anomalii ale funcției ventriculare datorate fibrozei miocardice. Scintigrafia cu Thaliu 201 poate arăta defecte de fixare, caracteristice fiind defectele reversibile induse de frig compatibile cu coronarospasm sever. La pacienți cu sclerodermie difuză și fenomen Raynaud s-a demonstrat ameliorarea de scurtă durată a perfuziei miocardice la administrarea de nifedipină (SPECT). Mai pot fi utile ventriculografia radionuclidică de efort și repaus, monitorizarea Holter Ecg timp de 24 de ore. Ecocardiografia bidimensională este utilă în depistarea cardiomiopatiei restrictive, a episoadelor dilatative precum și detectarea lichidului pericardic asimptomatic clinic. Studii electrofiziologice și monitorizarea Ecg au arătat că 80% din pacienții asimptomatici cu scleroză sistemică difuză au un spectru larg de modificări Ecg: patern de pseudoinfarct septal, aritmii ventriculare și supraventriculare, toate tipurile de bloc. Radiografia toracică poate arăta cardiomegalia datorată fie revărsatului pericardic, fie cardiomiopatiei.

Coroborarea rezultatelor investigațiilor anterioare permite determinarea etiologiei dispneei care în această boală ridică o importantă problemă de diagnostic diferențial între afectarea cardiacă, pulmonară sau metabolică din cadrul insuficienței renale.

"Criza renală" se definește prin hipertensiune arterială malignă ce progresează rapid spre insuficiență renală, mecanismul presupus fiind activarea sistemului renina - angiotensina - aldosteron.

În sclerodermie nu există TRATAMENT curativ ci doar

suportiv de ameliorare a simptomelor.

Corticoterapia este indicată la pacienții cu miozită inflamatorie, miocardită sau pericardită.

În insuficiență cardiacă se pot administra cu prudență diuretic și digitală. Se va evita diureza excesivă care poate duce la scăderea debitului cardiac și a fluxului renal cu insuficiență renală consecutivă.

Inhibitorii enzimei de conversie joacă un rol cheie atât în insuficiența cardiacă cât și în criza renală unde cortizonul trebuie evitat.

Revărsatul pericardic care nu este de natură inflamatorie poate beneficia de tratament diuretic.

Pacienții cu scleroză sistemică cutanată limitată care au hipertensiune arterială pulmonară izolată beneficiază puțin de tratamentul cu blocante de canal de calciu care scad temporar HTAP, puțini supraviețuind peste 5 ani. Opțiunea terapeutică pentru aceștia este, în lipsa altor afectări de organ, transplantul de cord-pulmon sau transplantul unui singur plămân.

Efectul pe termen lung al blocantelor de canal de calciu, prostacilinei și inhibitorilor de enzimă de conversie nu este încă bine definit.

Afectările cardiace și abordarea lor terapeutică din vasculite, spondilartropatii, dermato și polimiozită, bolile genetice de țesut conjunctiv vor fi expuse într-un articol ce va apărea în numărul viitor.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Stollerman G.H.:** Rheumatic Fever and Other Rheumatic Diseases of the Heart în *Braunwald Heart Diseases, 4-th edition:* 1731 - 1738, 1992
2. **Mandell F.B., Hoffman G.S.:** Rheumatic Diseases and the Cardiovascular System în *Braunwald, Zipes, Libby Heart Diseases, 6th edition:* 2203 - 2207, 2001
3. **Roldan C.A., Shively B.K., Crawford M.H.:** An Echocardiographic study of valvular heart disease associated with Wle. *NEJM*, 1996; 336: 1424 -30
4. **Crawford M.H.:** Valvular Heart Disease în *SLE, EHJ* 1997; 18: 535 - 536
5. **Willberg-Jonsson S., Ohman ML, Rantap Dahlqvist S.:** Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden *J. Rheumatol* 24: 445 - 451, 1997
6. **Moder K.G., Miller T.D., Tazelaar H.D.:** Cardiac involvement în *SLE, Mayo Clin. Proc.* 74: 275 - 284, 1999
7. **Deswal A., Follansbee W.P.:** Cardiac involvement în scleroderma. *Rheum Dis. Clin. North Am.* 22: 841 - 860, 1996