

ASOCIEREA POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ, PARODONTOZĂ ȘI AFECTAREA CARDIACĂ ISCHEMICĂ

MIRELA PÂRVU¹, SIMONA SZASZ², MARIANA TILINCA³

^{1,2,3}Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, parodontoză, boală cardiacă ischemică

Rezumat: Pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) activă au o incidență semnificativ crescută a afectării gingivale în comparație cu subiecții sănătoși, la pacienții cu PR fiind demonstrată corelația cu pierderea dinților și a osului alveolar. Este interesantă studierea relației între factorul reumatoid (FR), anticorpii antipeptidă ciclică citrulinată (atc anti CCP) și *Porphyromonas gingivalis* (Pg), FR și atc anti CCP, prezenți în PR, fiind identificați și în gingie și placa subgingivală. Prezența afecțiunilor gingivale crește șansa de apariție a bolilor cardiace, iar mortalitatea prin afectare cardiovasculară la pacienții cu PR este de 2 ori mai mare față de populația generală. Pornind de la aceste observații se ridică întrebarea dacă infecțiile orale joacă un rol important în patogenia poliartritei reumatoide și dacă acestea măresc riscul de boală cardiovasculară la acești pacienți.

Keywords: rheumatoid arthritis, periodontitis, ischemic heart disease

Abstract: Patients with active rheumatoid arthritis (RA) have a significantly higher incidence of gum disease compared with healthy subjects, in RA patients the correlation with tooth and alveolar bone loss being demonstrated. It is interesting to study the relationship between the rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti CCP), and *Porphyromonas gingivalis* (Pg), RF and anti CCP, present in RA, these being identified in the gum and in the subgingival plaque as well. The presence of gum disease increases the chance of developing heart disease, and mortality from cardiovascular damage in patients with RA, is 2 times higher compared to the general population. Based on these observations the question, whether oral infections play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, and whether cardiovascular disease increases the risk in these patients, arises.

INTRODUCERE

Studiile de cercetare clinică au dovedit că anumiți factori de mediu induc efecte specifice legate de patogenia poliartritei reumatoide (PR) și a bolii parodontale (BP), în timp ce alții dezvoltă efecte nespecifice, declanșând și perpetuând procesul inflamator.(1,2) Deși PR este o boală cu afectare predominant articulară, iar BP o boală a țesuturilor gingivale este dovedit că prezența afecțiunilor gingivale crește șansa de apariție a bolilor cardiace, iar mortalitatea prin afectare cardiovasculară la pacienții cu PR este de 2 ori mai mare față de populația generală.(3-8) PR, boală imunoinflamatorie și BP, afecțiunea țesuturilor gingivale, sunt caracterizate printr-un răspuns imun și degradare tisulară similară.(3,4) Asocierea între PR și BP a fost demonstrată de studiile efectuate în ultima decadă, care au arătat că pacienții cu PR activă au o incidență semnificativ crescută a afectării gingivale în comparație cu subiecții sănătoși, la pacienții cu PR fiind demonstrată corelația cu pierderea dinților și a osului alveolar.(8-10) Este interesantă studierea relației între factorul reumatoid (FR), anticorpii antipeptidă ciclică citrulinată (atc anti CCP) și *Porphyromonas gingivalis* (Pg), FR și atc anti CCP, prezenți în PR, fiind identificați și în gingie și placa subgingivală.(9-11)

SCOP

Obiectivul studiului efectuat a fost de a evalua dacă pacienții cu PR și afectare parodontală (PR+BP) au risc de boală

cardiacă ischemică (BCI) mai crescut în comparație cu pacienții cu PR fără afectare parodontală (PR-BP).

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

În studiu au fost incluși 106 pacienți diagnosticați cu PR conform criteriilor ACR/EULAR 2010, la care boala cardiacă ischemică a fost diagnosticată după diagnosticul de PR sau în momentul diagnosticării PR. 56 pacienți diagnosticați cu PR prezintă BP (PR+BP) și 50 pacienți cu PR, nu prezintă BP (PR-BP).(12) Au fost excluși pacienții care asociau și alte boli imunoinflamatorii, vasculitice, dismetabolice, endocrine, neurologice, hepatice, hematologice, renale, antecedente sau neoplazii, cei cu indice de masă corporală peste 30, pacienții cu sindroame dismetabolice, antecedente de boli cardiovasculare sau antecedente heredocolaterale de boli cardiovasculare la rude gradul I. Durata bolii a fost definită ca durata de la primul diagnostic (documentat medical) până la vizita de evaluare. S-a efectuat electrocardiograma de repaus (ECG) în 12 derivații, cu un aparat MAC 1200, s-a interpretat pentru diagnosticul tulburărilor de ritm, hipertrofia ventriculară stângă, ischemie miocardică. Au fost folosite criteriile Sokolov-Lyon de diagnostic ECG pentru hipertrofia ventriculară stângă.

S-a efectuat examenul fizic al pacienților, anamneza cu înregistrarea antecedentelor personale patologice, a antecedentelor heredocolaterale, a condițiilor de viață și de muncă. S-a măsurat greutatea, recoltările de laborator s-au determinat "a jeune", s-a determinat TA după repaus 5 minute în

¹ Autor corespondent: Mariana Tilinca, Str. Gh. Marinescu, Nr. 38, Cod 540139, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: mariana.tilinca@umftgm.ro, Tel: +40745 533548

Articol intrat în redacție în 03.04.2013 și acceptat spre publicare în 20.06.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2013;2(3):107-110

ASPECTE CLINICE

poziție șezândă. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost măsurată cu Sedisystem-automat, $VSH \geq 28 \text{ mm/h}$ fiind considerat valoare pozitivă. Determinarea autoanticorpilor s-a făcut prin metoda ELISA folosindu-se chituri QuantaLite™ CCP3IgG Elisa, pentru atc anti CCP și metoda latex pentru determinarea FR. Valorile normale au fost apreciate ca fiind sub 23 UI/ml pentru anticorpilor anti CCP și FR sub 14UI/ml. Proteina C reactivă (PCR) a fost determinată nefelometric, considerată pozitivă, fiind valoarea de peste 6mg/dl. A fost calculat scorul Framingham (SF) folosind modelul propus de Joint National Committee on Blood Pressure and the National Cholesterol Education Program pentru a evalua riscul coronarian. S-a luat în calcul SF vârsta, nivelul colesterolului total, a HDL colesterolului, valorile tensiunii arteriale, prezența sau absența fumatului.(13,14)

Afectarea cardiacă ischemică a fost stratificată în grupe (0-3) folosind anamneza, antecedentele patologice ale bolnavului și modificările ECG patognomonic ischemice astfel: 0-Fără modificări ECG patognomonic ischemice, fără anamneza tipică de angină, fără IM în antecedente; 1-Modificări patognomonice ECG de ischemie miocardică, fără descriere de angină, fără IM în antecedente; 2-Descriere tipică de angină, cu sau fără modificări ECG, dar fără semne ECG sau anamneză de IM; 3-IM în antecedente, documentat ECG, anamnestic sau prin documente medicale – bilet de externare. Prezența BP (parodontozei și/sau a infecțiilor dentare) a fost apreciată de medicul specialist stomatolog, apreciindu-se gradul retractiei gingivale, depunerile de tartru, prezența cariilor.

Analiza statistică

Analiza statistică s-a efectuat folosind programul SPSS versiunea 17 și GRAPH Pad Prisma. Pentru analiza univariată a datelor s-a folosit testul T pentru variabile independente, testul Z pentru comparația a două proporții și corelații pe baza coeficientului de corelație Pearson. Analiza multivariată a fost realizată prin calcularea regresii multivariate. S-au folosit tabele de frecvență pentru obținerea datelor numerice și procente. S-au calculat mediile și deviația standard (SD). Semnificația statistică a fost considerată la o valoare $p < 0,05$.

REZULTATE

Lotul studiat a cuprins 106 pacienți, din care 17% bărbați și 83% femei, cu o vârstă medie de 57,3 ani la pacienții diagnosticați cu PR care asociau BP (PR+BP), 50, 5ani la pacienții cu PR dar fără semne de BP (PR-BP). Durata medie a bolii reumatoide a fost de $7,14 \pm 5,23$ ani la cei cu PR + BP, comparativ cu $5,24 \pm 4,85$ ani la pacienții cu PR - BP. Raportul pacienților proveniți din mediul urban/rural a fost aproximativ egal, iar gradul de școlarizare raportat la durata medie de școlarizare (studii gimnaziale/liceu/studii superioare) a fost similar în cele două loturi de pacienți. Caracteristicile lotului studiat sunt prezentate în tabelul nr. 1.

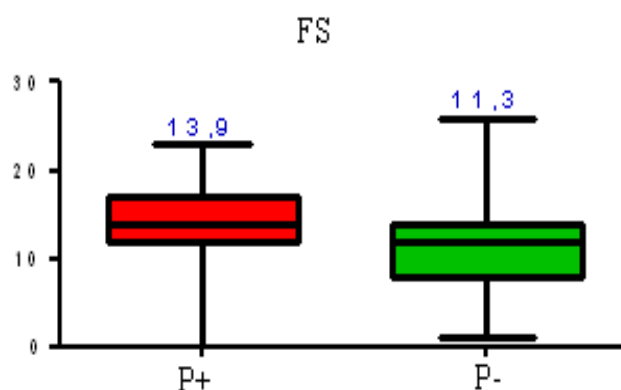
Tabelul nr. 1. Caracteristicile lotului studiat

Număr pacienți	PR+BP 56	PR-BP 50	Semnificația statistică
Vârsta (media,ani)	57,3	50,5	$p=0,016$
Bărbați	12	6	$p=0,19$
Femei	44	44	
Mediul urban	32	31	$p=0,61$
Mediul rural	24	19	
Școlarizare	36/20	32/18	$p=0,98$

Fumat fumători curenți/ ex-fumători /nefumători	5/9/42	10/11/29	$p=0,14$
VSH<28mm/h ≥28mm/h	36 20	33 17	$p=0,28$
PCR ≤6mg/dl >6mg/dl	6/47	17/33	$p=0,032$
FR pozitiv/negativ	10/46	10/40	$p=0,80$
Atc CCP pozitiv/negativ	22/34	22/28	$p=0,08$
Scor Framingham (media±SD)	13,9	11,3	$p=0,001$
Afectare cardiacă 0 1 2 3	10 25 16 3	24 16 10 0	$p=0,003$
Durata bolii (ani±SD)	$7,14 \pm 5,23$	$5,24 \pm 4,85$	$p=0,05$

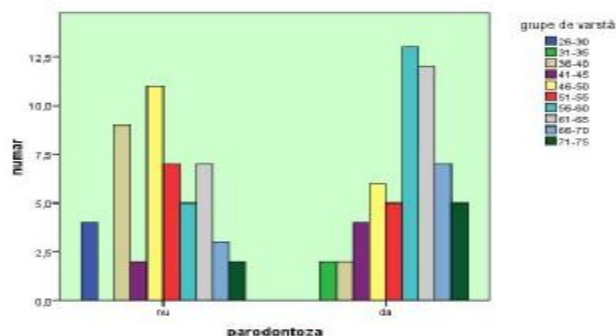
Prezența afectării cardiace ischemice s-a corelat semnificativ statistic cu prezența BP la pacienții cu PR, iar SF a avut o valoare medie mai crescută la acești pacienți după cum se observă în figura nr. 1.

Figura nr. 1. Valoarea scorului Framingham la pacienții diagnosticați cu poliartrită reumatoidă în relație cu prezența sau absența bolii parodontale



Distribuția bolii parodontale pe grupe de vârstă este prezentată în figura nr. 2, cu mențiunea că vârsta medie la pacienții cu PR+BP este semnificativ statistică mai mare față de pacienții cu PR-BP.

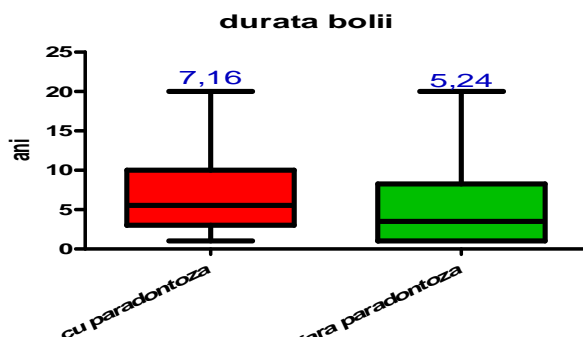
Figura nr. 2. Distribuția bolii parodontale pe grupe de vârstă



ASPECTE CLINICE

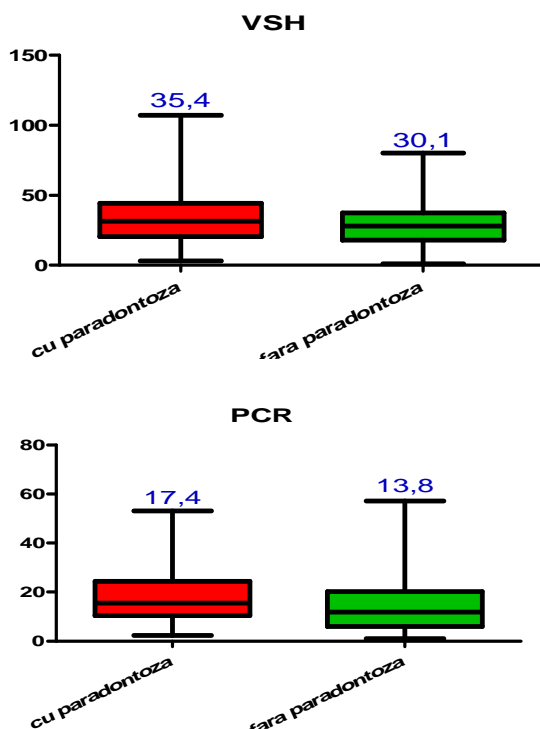
Durata medie de evoluție a PR a fost mai mare statistic semnificativ la lotul PR+BP, față de lotul PR-BP după cum este ilustrat în figura nr. 3.

Figura nr. 3. Durata medie a bolii reumatice la pacienții cu/fără boală parodontală



Inflamația sistemică evaluată prin PCR și VSH a fost mai exprimată la lotul PR+BP față de lotul PR-BP, deși semnificația statistică a fost modestă și prezentă doar pentru PCR așa cum este demonstrat în figura nr. 4.

Figura nr. 4. Markerii de inflamație la pacienții cu poliartrită reumatoidă în relație cu absența/prezența bolii parodontale: PCR- proteina C reactivă, VSH-viteza de sedimentare a hematiilor



DISCUȚII

Pornind de la premisa că boala cardiovasculară este principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu PR și BP este factor de risc asociat în determinismul bolii coronariene, am realizat acest studiu cu scopul de a preciza implicațiile BP la pacienții cu PR, încercând să stabilim factorii de risc care predispun pacienții cu PR la dezvoltarea BP. Recent, OMS a subliniat importanța sănătății orale din perspectiva impactului asupra sănătății întregului organism, studiul PAVE-Periodontitis and Vascular Events demonstrând utilitatea

evaluării igienei bucale din perspectiva reducerii riscului de boală cardiovasculară.(7)

Inflamația sistemică prezentă în formele active de PR se regăsește și în afectarea parodontală, fiind răspunzătoare de distrucția țesutului parodontal și a osului alveolar, cu implicație directă pe arterele coronare. Markerii cuantificabili ai inflamației PCR și VSH s-au regăsit în proporție de 83,9% și 64,2% la pacienții cu PR+BP, prezența PCR fiind un factor predictiv pentru BCV la pacienții cu PR care asociază BP cu un $p=0,032$.(4,15) Deși există studii care arată că obiceiurile habituale-fumatul au rol predictiv în boala cardiovasculară, iar la pacienții cu PR s-a găsit o prevalență mare a fumatului și igiena orală deficitară, aceasta este insuficient evaluată în practică de medicii reumatologi.(16-18) În studiul nostru nu am găsit asociere la pacienții PR+BP, posibil și datorită numărului relativ mic de pacienți și/sau faptului că în condițiile în care sub influența măsurilor educaționale, numărul de fumători pare să scadă, numărul pacienților de sex feminin care fumează are tendința să crească, iar un număr din ce în ce mai redus de femei opresc fumatul.

O parte din studiile clinice efectuate au încercat să explice dacă există asociere între PR și BP, afectarea cardiacă ischemică (19), pornind de la ipoteza că atât PR, cât și BP se caracterizează prin inflamație cronică sistemică și prin urmare cresc riscul cardiovascular.

În studiul efectuat BCI se asociază semnificativ statistic cu durata bolii, SF și prezența PCR-ului. La pacienții cu boli imunoinflamatorii, scorurile de evaluare a riscului coronarian sunt subestimate astfel că, EULAR Standing Committee for Clinical Affairs (ESCCA) a propus ajustarea acestor scoruri în funcție de particularitățile clinico-biologice.(20-22) Astfel, recomandarea nr. 4 precizează: scorurile de calcul al riscului cardiovascular trebuie înmulțite cu 1.5 la pacienții cu PR care au durată a bolii peste 10 ani, FR și/sau anticorpi CCP pozitivi și prezintă manifestări extraarticulare.(22)

Chiar dacă nu am găsit asociere semnificativă statistic, posibil datorită numărului relativ mic de pacienți luați în studiu, este dovedit că factorul reumatoid prezent în serul pacienților cu PR a fost identificat și la nivelul gingiei și plăcii subgingivale.(2-4) Agenții patogeni bucali sunt responsabili de producerea anticorpilor anti P. gingivalis, în strânsă corelație cu citrulizarea proteinelor la pacienții PR+BP.(23,24)

CONCLUZII

Pacienții cu PR+BP sunt mai expuși la boala cardiacă ischemică, durata bolii reumatoidă și vârsta pacienților cu PR augmentând acest lucru. Scorurile de estimare a riscului cardiovascular la pacienții cu boli imunoinflamatorii devin utile, în predicția bolii cardiovasculare posibile la acești pacienți. Pentru a determina cu precizie magnitudinea factorilor de risc cardiovasculari asociați poliartritei reumatoidă și afectării gingivale și a stabili strategiile de prevenție, sunt necesare în continuare studii ample de cercetare.

REFERINȚE

1. Janssen Koen MJ, Vissink A, De Smith Menke J, Westra, J, Brouwer E. Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):241-247.
2. Deter J, Pischon, N, Burmester GR, Buttgerelt F. Pathogenesis of periodontitis in rheumatic diseases. *Z Rheumatol.* 2010;69:109-112.
3. Lalitha TA. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis - The Dual Link *Indian J Dent Adv.* 2011;3(2):521-525.

4. Deter J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerelt F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease *Arthritis Res Ther.* 2010;12:218-225.
5. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp RL, Kopecky SL, Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multivessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R984-R991.
6. Zochling J, Braun J. Mortality in rheumatoid arthritis and Ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S127-S130.
7. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquete, David W, Barrow DA, Couper DJ, Stewart DD, Falkner, KL, Graham SP, Grossi S, Gunsolley JC, Madden T, Maupome G, Trevisan M, Van Dyke TE, Genco RJ. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009;80(2):190-201.
8. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol.* 2003;30:1196-1202.
9. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, Van der Woude D, Markland J, Robinson D, Elias B, Newkirk M, Toes RM, Huizinga TW, El-Gabalawy HS. Antibodies to Porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010;37:1105-1112.
10. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz, E, Cannella AC, Holers VM, Kuhn KA, O'Dell JR. Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P.gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009;9:38-42.
11. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M, Venables PJ. Autoimmunity to specific proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233:34-54.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk, VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados, M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria – an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative *Arthritis&Rheum.* 2010;62(9):2569-81
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-1847.
14. D'Agostino, RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-753.
15. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, Canning C. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1608-1612.
16. Berthelot JM, Le Golf B. Review rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine.* 2010;77:(6)537-541.
17. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:835-841
18. Meir MH, Sherer Y, Schoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(12):707-715.
19. De Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:218-224.
20. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, Mdnnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-637.
21. Smolen JS, Landewé R, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Simone Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha, D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patient with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331.
22. Peters JL, Symmons PM, Mc Carey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzel H, Gonzales-Gay MA, Provan S, Semb AG, Sidiropulus P, Smulders YM, Soubrier MJ, Szekanecz Z, Sattar NG. Nurmohamed, MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patient with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325-331.
23. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegener N, Wait R, Charles P, Mikuls TR, Venables PJ. Antibodies to citrullinated alpha enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3009-3019.
24. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz, E, Cannella AC, Holers VM, Kuhn KA, O'Dell JR. Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P.gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009;9:38-42.