



DOI: 10.5281/zenodo.6850633

UDC: 616.72-002:616.517-078:575

VALOAREA MARKERILOR IMUNOGENETICI ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL ARTRITEI PSORIAZICE

THE VALUE OF IMMUNOGENETIC MARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Eugeniu Russu¹, Liliana Groppa^{1,2}, Lia Chişlari¹, Victor Cazac^{1,2}, Larisa Rotaru^{1,2}

¹ Departamentul de Medicină Internă Disciplina de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chişinău, Republica Moldova

² Laboratorul de reumatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”, Chişinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Studiarea markerilor genetici proinflamatori ai artritei psoriazice și importanța diagnosticului precoce a acesteia.

Materiale și metode. Studiul actual a inclus 104 pacienți cu artrită psoriazică. Diagnosticul de artrită psoriazică a fost stabilit în baza avizului de specialitate a doi reumatologi calificați, evaluarea totală a manifestărilor individuale ale bolii, precum și criteriile general acceptate pentru artrită psoriazică CASPAR.

Rezultate. Primul grup a constat din pacienți cu artrită psoriazică precoce cu o durată a bolii mai mică de 2 ani (n=51), al doilea – artrită psoriazică tardivă, în care durata bolii a fost mai mare de 2 ani (n=53). În grupul principal, comparativ cu grupul de control, s-a constatat o creștere a frecvenței HLA - B13, B16 (38) și B27 (23,2%, 23,2% și, respectiv, 20,2%, iar în grupul de control 10%, 4,7% și 7,3%, respectiv). A existat o tendință de reducere a frecvenței antigenului B7 la pacienții cu artrită psoriazică în comparație cu grupul de control (12,1% și, respectiv, 21,3%, p=0,09).

Discuții. Debutul psoriazisului la o vârstă fragedă a fost asociat cu HLA-B13 (OR=3,29; p<0,001). Frecvența de detectare a antigenului B38 (subtipul HLA-B16) a fost crescută în toate stadiile radiologice ale artritei psoriazice și a fost de – 16,4% în stadiul I-IIA, 25% – în IIB, 40,9% – în III-IV, comparativ cu 8,7% în grupul de control, în timp ce puterea conexiunii asociative a crescut cu o creștere a severității distrugerii articulațiilor.

Concluzii. Alele B16 (38) este conjugată cu variante poliartrite și interfalangiene distale ale sindromului articular, precum și artrită erozivă, B13 – cu varianta interfalangană distală și B27 – cu varianta poliarticulară și spondiloartrită. Riscul de psoriazis la o vârstă tânără este asociat cu HLA-B13 și la o vârstă mai înaintată cu HLA-B27.

Cuvinte cheie: artrita psoriazică, alele HLA, markerii imunogenetici

Summary

Objectives. The study of pro-inflammatory genetic markers of psoriatic arthritis and its importance in early diagnosis.

Materials and methods. The current study included 104 patients with psoriatic arthritis. The diagnosis of psoriatic arthritis was established on the basis of the specialized opinion of two qualified rheumatologists, the total evaluation of the individual manifestations of the disease, as well as the generally accepted criteria for CASPAR psoriatic arthritis.

Results. The first group consisted of patients with early psoriatic arthritis with a duration of the disease less than 2 years (n=51), the second – tardive psoriatic arthritis, in which the duration of the disease was more than 2 years (n=53). In the main group, compared to the control group, there was an increase in the frequency of HLA - B13, B16 (38) and B27 (23.2%, 23.2% and 20.2%, respectively, and in the control group 10%, 4.7% and 7.3%, respectively). There was a tendency to reduce the frequency of B7 antigen in patients with psoriatic arthritis compared to control group (12.1% and 21.3%, respectively, p=0.09).

Discussions. The onset of psoriasis at an early age was associated with HLA-B13 (OR=3.29; p<0,001). The detection frequency of B38 antigen (subtype HLA-B16) was increased at all radiological stages of psoriatic arthritis and was – 16.4% in stage I-IIA, 25% – in IIB, 40.9% – in III-IV compared to 8.7% in the control group, while the strength of the associative connection increased with an increase in the severity of joint destruction.

Conclusions. The allele B16(38) is conjugated with polyartritic and interphalangeal distal variants of the joint syndrome, as well as erosive arthritis, B13 - with the distal interphalangeal variant and B27 - with polyarticular variant and spondyloarthritis. The risk of psoriasis at a young age is associated with HLA-B13 and at an older age with HLA-B27.

Keywords: psoriatic arthritis, HLA alleles, immunogenetic markers

Introducere

Artrita psoriazică (APs) se prezintă ca o boală inflamatorie articulară cu potențial distructiv și invalidizant, asociată de cele mai multe ori psoriazisului cutanat, deși tabloul clinic poate decurge și fără afectarea acesteia în 35% de cazuri [1].

Incidența APs la nivel internațional atinge pragul de 20%, iar la momentul de față aceasta continuă să prezinte

o provocare de diagnostic și tratament. În ultimul deceniu, studiile epidemiologice au demonstrat că artrita psoriazică este asociată cu un risc major de mortalitate. Diagnosticul precoce este important pentru a preveni invaliditatea funcțională pe termen lung și pentru a asigura un management adecvat, fără ca aceasta să conducă la apariția afectărilor articulare mutilante [2, 3].

Prevalența artritei psoriazice e evidențiată la intervalul de vârstă 20-50 ani, iar ambele sexe sunt afectate egal. Din păcate nu există date despre profilaxia primară, deoarece nu este cunoscută etiologia exactă a acestei afecțiuni. Se realizează așa-numita profilaxie secundară, cea axată pe prevenirea deteriorării stării pacientului după debutul bolii, menită să mențină capacitatea funcțională a articulațiilor și să încetinească progresia APs [3, 4].

APs, de obicei, are o evoluție violentă cu progresie spre mutilare osteo-articulară. APs are o tendință de recidive, în special cu procese inflamatorii oculare și urogenitale. Mortalitatea este provocată, preponderent, de afectarea cardiacă specifică. Fiind o boală cronică progresivă a sistemului musculo-scheletal, care afectează 0,1-1% din populația generală și ~20% dintre pacienții cu psoriazis [5, 6].

Există diferențe semnificative în estimările epidemiologice între studii, probabil legate de diferențele metodologice și geografice. În timp ce majoritatea studiilor arată o creștere a prevalenței în ultimii ani, totuși, subdiagnosticul APs persistă [2, 7]. APs apare, de obicei, la vârsta de 40 până la 50 de ani, dar boala debutează atât la copiii mici cât și la pacienții vârstnici [3, 7, 8]. Psoriazisul vulgar este cel mai frecvent tip de psoriazis asociat cu APs. O mică proporție (4-5%) din cazurile date sunt legate de psoriazisul gutat și pustular [9-11]. Raportul bărbați-femei este de la 0,7:1 la 2,1:1. Aproximativ 10-37% dintre pacienți au boli de piele și articulații simultan afectate, iar 6-18% dintre pacienți au artrită premergătoare psoriazisului [12, 13].

Observațiile clinice au demonstrat că numai 5% dintre bolnavi dezvoltă artrită deformantă, iar 97% dintre ei, într-o perioadă de 10 ani, au lipsit de la muncă mai puțin de un an. Fiind o boală cu afectare multiorganică, aceasta afectează pacienții atât fizic, cât și psihologic. Cea mai mare prioritate revine ameliorării durerii, dar și capacității de a funcționa și participa la viața socială [6, 10, 12].

Distrucția articulară, evidențiată la rezultatele radiografiei, reprezintă o problemă semnificativă pentru pacienții care suferă de artrită reumatoidă sau artrită psoriazică. Aparent ireversibil și frecvent progresiv, procesul de distrucție articulară precedă tabloul clinic al patologiei. Cu toate acestea, nu toți pacienții sunt susceptibili de a dezvolta artrita reumatoidă și psoriazică. Prin urmare, este important de a identifica acest tip de pacienți pentru a iniția un tratament agresiv cât mai curând posibil, pentru a preveni potențialele leziuni ireversibile ale articulațiilor interesate [2, 9, 14].

Este clar că un biomarker genetic, care ar putea prezice leziunile articulare într-un stadiu incipient ar veni în sprijinul unei tactici de tratament adecvate și individualizate. Deși mulți biomarkeri genetici au fost raportați în literatura de specialitate pentru artrita reumatoidă și psoriazică, relativ puțini au ajuns în utilizarea clinică, iar numărul acestora rămâne stagnat deja pentru o perioadă îndelungată.

Scopul studiului a fost studierea markerilor genetici proinflamatori ai artritei psoriazice și importanța diagnosticului precoce al acesteia.

Obiectivele studiului au fost următoarele:

1. Studiarea expresiilor clinico-paraclinice ale artritei

psoriazice în etapa precoce și tardivă a bolii;

2. Cercetarea markerilor genetici proinflamatori cu rol în diagnosticul precoce al artritei psoriazice;

3. Aprecierea valorii metodelor imagistice în diagnosticul precoce al artritei psoriazice.

Material și metode

Studiul actual a inclus 104 pacienți cu APs care au fost internați în secțiile de reumatologie și artrologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga" din anul 2019 până în 2022 (Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării la nr.21 din 21.12.2019). Diagnosticul de APs a fost stabilit în baza avizului de specialitate a doi reumatologi calificați, evaluarea totală a manifestărilor individuale ale bolii, precum și criteriile general acceptate pentru APs CASPAR [3, 12, 14]. Principalele semne ale criteriilor CASPAR includ artrita, spondilita sau entezita.

Criteriile moderne general acceptate au fost utilizate pentru a analiza activitatea inflamatorie, inclusiv NAD, NAT, indicele combinat DAS28 și indicele de activitate al spondilitei BASDAI. Scala vizual-analogică (SVA) a fost utilizată pentru evaluarea subiectivă a durerii de către pacient. Sindromul cutanat a fost evaluat folosind indicele PASI de activitate și prevalența psoriazisului [2, 6, 10, 11].

De asemenea, au fost luate în considerare semne foarte sensibile de APs, cum ar fi artrita digitală (deteriorarea a trei articulații ale unui deget) și dactilita (îngroșarea difuză a întregului deget). La evaluarea dactilitelor, s-a acordat atenție localizării degetelor afectate (mâini și/sau plante), numărului (dactilitei multiple > 3), precum și duratei procesului inflamator (evoluție acută < 3 luni, cronică > 3 luni.).

La evaluarea entezopatiei a fost utilizat scorul entezitei MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) [12, 13, 14]. Punctajul maxim a fost de 13 puncte. Durerea a fost, de asemenea, luată în considerare în regiunea aponevrozei plantare.

Studiile parametrilor clinici generali, biochimici ai testelor de sânge și urină au fost efectuate prin metode unificate în departamentul laboratorului clinic și de diagnostic al IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga". Examinarea imunologică a pacienților a fost efectuată în laboratorul de imunologie și biologie moleculară.

Tipizarea serologică a antigenelor HLA - clasa I (A și B loci) a fost efectuată în laboratorul de genetică. Distribuția antigenelor HLA din clasa I a fost analizată la 99 de pacienți cu APs analizați de noi. Pentru testarea antigenelor HLA-A și B loci (clasa I) s-a utilizat un test microlimfocitotoxic standard. Grupul de control a fost format din 150 de donatori de teste sănătoase.

Examinarea radiologică a mâinilor, plantelor, pelvisului, precum și în conformitate cu indicațiile prezente a altor articulații și coloanei vertebrale a fost efectuată în departamentul de radiologie. Stadiul radiologic a fost determinat conform stadiilor Steinbroker. Pentru a cuantifica severitatea distrugerii cartilajului osos a fost utilizată metoda Sharp/van der Heijde modificată pentru APs, pentru a calcula numărul total de eroziuni (maximum 5 puncte în mâini și 10 puncte în picioare) și îngustarea fisurilor din articulațiile mâinilor și

plantelor (maximum 4 puncte). Scorul maxim de eroziune și îngustare a spațiilor articulare la mâini și plante în APs a fost de 518 puncte.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată pe un computer personal folosind Microsoft Excel, pachetul statistic Statistica 9.0 și EpiInfo, versiunea 5 folosind statistici descriptive simple. Pentru trăsăturile cantitative care au o distribuție normală, rezultatele sunt prezentate sub formă de valori medii și deviații medii standard ($M \pm SD$). Pentru semnele care nu corespund distribuției normale, s-au utilizat mediana (Me) și intervalul interquartile (25%; 75%). Pentru a determina fiabilitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor numerici a fost utilizat testul T-Student, iar în absența unei distribuții normale și a prezenței unei dispersii mari a datelor, metoda neparametrică – criteriul Mann-

Whitney. Analiza relației dintre cele două caracteristici a fost efectuată folosind analiza corelației non-parametrice folosind metoda Spearman.

Semnificația statistică a diferențelor dintre antigenii HLA și măsurile de risc de boală (variantele evolutive) a fost evaluată utilizând criteriul X^2 , criteriul Fisher și indicatorul raportului de cote (OR). Rezultatele au fost considerate fiabile la un nivel de semnificație $p < 0,05$.

Rezultate

Din totalul de pacienți chestionați s-au format 2 grupuri (tabelul 1). Primul grup a constat din pacienți cu APs precoce (APs-p) cu o durată a bolii mai mică de 2 ani ($n=51$), al doilea – APs tardivă (APs-t), în care durata bolii a fost mai mare de 2 ani ($n=53$).

Tabelul 1

Caracteristicile comparative ale pacienților cu artrită psoriazică precoce și tardivă

	APs-p, n=51	APs-t, n=53	P
Sex b/f	26/25	21/32	0,3
Vârsta medie, ani	41,0±12,9	43,7±12,6	0,3
Durata psoriazisului, ani	10,5±1,5	19,7±3,0	0,03
Durata APs, ani	1,0±0,6	15,4±2,4	0,0001
Varianta clinico-anatomică a sindromului articular:			
oligoartrită	22/43,1%	9/17%	0,004
poliartrită	17/33,3%	21/40%	0,5
interfalangiană distală	8/15,7%	8/15%	0,9
spondiloartrită	4/7,8%	10/19%	0,1
mutilantă	0	5/9,4%	0,03
Activitatea inflamatorie: DAS28	4,7±1,5	5,4±1,5	0,06
Stadiul radiologic al artritei (Steinbroker):			
I	13/25,5%	3/5,6%	0,01
IIA	25/49%	14/26,4%	0,02
IIB	5/9,8%	10/18,9%	0,2
III	2/3,9%	20/37,7%	0,0001
IV	0	4/7,5%	0,05
Stadiul sacroiliitei (Dale):			
I	10/19,6%	10/18,9%	0,9
II	16/31,4%	15/26,3%	0,6
III	3/5,9%	6/11,3%	0,3
IV	0	7/13,2%	0,01
V	0	1/1,9%	0,3

Frecvența antigenelor HLA-A și -B loci la pacienții cu APs și donatorii sănătoși de testare este prezentată în tabelul 2. În grupul principal, comparativ cu grupul de control, s-a constatat o creștere a frecvenței HLA - B13, B16 (38) și B27 (23,2%, 23,2% și, respectiv, 20,2%, iar în grupul de control 10%, 4,7% și 7,3%, respectiv). A existat o tendință de reducere a frecvenței antigenului B7 la pacienții cu APs în comparație cu grupul de control (12,1% și, respectiv, 21,3%,

$p=0,09$) (Tabelul 2).

Antigenele HLA din clasa I au fost asociate cu caracteristicile sindromului articular al APs. Astfel, a existat o asociere a variantei interfalangiene distale a bolii cu B13 (OR=3,38; $p < 0,02$) și B16 (OR=3,95; $p < 0,01$), poliarticulară – cu B16 (OR=5,90; $p < 0,0001$) și B27 (OR=3,26; $p < 0,01$), spondiloartritică – cu B27 (OR=6,32; $p < 0,001$).

Tabelul 2*Distribuția antigenelor HLA la pacienții cu artrită psoriazică și la persoanele sănătoase din grupul de control*

HLA- antigen	APs (n=99)		Control (n=150)		OR [95% CI]	P
	Frecvența antigenului, %	Frecvența genelor	Frecvența antigenului, %	Frecvența genelor		
A1	23,7	0,1225	23,4	0,1248	1,23 [0,66; 2,99]	0,58
A2	56,6	0,3443	49,3	0,2880	1,34 [0,78; 2,30]	0,32
A3	25,3	0,1340	24,0	0,1282	1,07 [0,57; 2,01]	0,94
A9	26,3	0,1415	22,0	0,1168	1,96 [0,67; 2,38]	0,53
A10	15,2	0,0791	18,0	0,0945	0,81 [0,39; 1,70]	0,68
A11	10,0	0,0513	11,3	0,0582	0,88 [0,36; 2,14]	0,92
A19	16,2	0,0846	22,7	0,1208	0,66 [0,32; 1,33]	0,27
A28	4,0	0,0202	8,0	0,0408	0,48 [0,13; 1,8]	0,33
A blanc	-	0,0225	-	0,0279	-	-
B5	12,1	0,0625	15,3	0,0797	0,76 [0,34; 1,70]	0,60
B7	12,1	0,0625	21,3	0,1129	0,51 [0,23; 1,10]	0,09
B8	12,1	0,0625	13,3	0,0689	0,90 [0,39; 2,04]	0,93
B12	13,1	0,0678	16,0	0,0835	0,79 [0,36; 1,74]	0,66
B13	23,2	0,1236	10,0	0,0513	2,72 [1,27; 5,87]	0,01
B14	2,0	0,0101	6,7	0,0341	0,29 [0,04; 1,45]	0,17
B15	8,1	0,0414	12,0	0,0619	0,64 [0,25; 1,63]	0,43
B16	26,3	0,1398	8,7	0,0445	3,95 [1,82; 8,66]	0,0002
B38	23,2	0,1236	4,7	0,0238	6,18 [2,38; 16,68]	0,0001
B39	3,1	0,0156	4,0	0,0202	1,33 [0,29; 6,91]	0,95
B17	13,1	0,0678	8,0	0,0408	1,74 [0,71; 4,22]	0,27
B18	7,0	0,0356	10,0	0,0513	0,68 [0,24; 1,88]	0,57
B21	4,0	0,0202	5,3	0,0269	0,75 [0,18; 2,84]	0,87
B22	2,0	0,0101	4,7	0,0238	0,42 [0,06; 2,27]	0,45
B27	20,2	0,1067	7,3	0,0372	3,20 [1,37; 7,56]	0,005
B35	16,2	0,0846	20,0	0,1056	0,77 [0,37; 1,58]	0,55
B37	1,0	0,0050	2,7	0,0136	0,37 [0,02; 3,60]	0,65
B40	9,1	0,0466	12,0	0,0619	0,73 [0,29; 1,82]	0,61
B41	7,1	0,0362	2,0	0,0101	3,73 [0,84; 18,7]	0,1
B47	1,0	0,0050	0,7	0,0035	1,52 [0,00; 56,3]	0,67
B blanc	-	0,0472	-	0,0750	-	-

Frecvența expresiei variantelor clinico-anatomice individuale ale sindromului articular a fost diferită la pacienții cu APs-p și APs-t (în APs-p comparativ cu APs-t, varianta oligoarticulară a fost semnificativ mai probabil să fie observată (43,1% și, respectiv, 19%, $p=0,01$) și mai rar varianta spondiloartritei (7,8% și 19%, respectiv, $p=0,1$), în timp ce varianta poliartritei (33,3% și 38%, respectiv, $p = 0,6$)

și interfalangeană distală (15,7% și 15%, respectiv, $p=0,9$) au fost depistate cu aceeași frecvență. În ceea ce privește varianta mutilantă, aceasta a fost observată numai la APs-t.

În primele 3 luni, varianta oligoarticulară a sindromului articular a fost observată la marea majoritate a pacienților (75,4%), în timp ce varianta poliarticulară a fost detectată semnificativ mai rar (13,7%) (tabelul 3).

Tabelul 3

Frecvența afectării articulațiilor și coloanei vertebrale în artrita psoriazică precoce

Varianta sindromului articular	0-3 luni n=51	4-6 luni n=45	7-12 luni n=30	12-24 luni n=21
Oligoartrită	38 (74,5%)	26 (57,8%)	10 (33,3%)	6 (28,6%)
Poliartrită	7 (13,7%)	12 (26,6%)	12 (40%)	10 (47,6%)
Interfalangiană distală	3 (5,9%)	4 (8,9%)	5 (16,7%)	3 (14,3%)
Spondiloartrită	3 (5,9%)	3 (6,7%)	3 (10%)	2 (9,5%)
Durere inflamatorie la nivelul coloanei vertebrale (total)	8 (15,7%)	9 (20%)	13 (43,3%)	12 (57,1%)

Pe măsură ce boala a progresat, incidența oligoartritei a scăzut, iar poliartrita a crescut semnificativ. După 3 și 6 luni de la începutul prezentării clinice a APs, s-au observat leziuni articulare limitate la 74,5% și, respectiv, 58% dintre pacienți, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an, oligoartrita a fost observată la 28,6% dintre pacienți și poliartrita la 47,6%. Prevalența variantelor distale (5,8% până la 14,3%) și

spondiloartritică (5,8% până la 9,5%) a crescut, de asemenea, deși diferențele au fost nesigure.

Expresia clinică a APs-p în primii 2 ani nu numai că a fost diferită în polimorfism, dar s-a schimbat și pe măsură ce boala s-a dezvoltat. În primele 3 luni în APs cel mai adesea au fost implicate articulațiile metatarso-falangiene (MTF) (41.2%) și interfalangiene proximale (IFP) (37.3%) la

Tabelul 4

Localizarea artritei în diferite etape ale artritei psoriazice

Articulații	I (0-3 luni) n=51	II (4-6 luni) n=45	III (7-12 luni) n=30	IV (13-24 luni) n=21
IFD mâini	8 (15,7%)	13 (28,9%)	15 (50%) I vs III p=0,001	8 (38,9%) I vs IV p=0,04
IFP mâini	14 (27,5%)	12 (26,7%)	14 (46,7%)	11 (52,4%) I vs IV p=0,04
MCF	6 (11,8%)	10 (22,2%) II vs IV p=0,01	11 (36,7%)	11 (52,4%) I vs III p=0,01 I vs IV p=0,0004
Radiocarpene	9 (17,6%)	8 (17,8%)	6 (20%)	7 (33,3%)
Coatelor	1 (2%)	2 (4,4%) II vs IV p=0,03	2 (6,7%)	4 (19%) I vs IV p=0,01
Articulațiile umărului	2 (3,9%)	3 (6,7%)	4 (13,3%)	4 (19%)
Temporomandibulare	2 (3,9%)	2 (4,4%)	1 (3,3%)	0
Sternoclaviculare	0	1 (2,2%)	2 (6,7%)	2 (9,5%)
Articulațiile coxofemorale	1 (2%) I vs II p=0,02	6 (13,3%)	2 (6,7%)	1 (4,8%)
Articulațiile genunchiului	14 (27,5%)	9 (20%)	12 (40%)	6 (28,6%)
Articulațiile talocrurale	15 (29,4%)	11 (24,4%)	9 (30%)	9 (42,9%)
MTF	21 (41,2%)	21 (46,7%)	11 (36,7%)	12 (57,1%)
IFP plantelor	19 (37,3%)	19 (42,2%)	15 (50%)	11 (52,4%) I vs IV p=0,04
IFD plantelor	16 (31,4%)	17 (37,8%)	12 (40%)	9 (42,9%)

plante. Până la sfârșitul celui de-al 2-lea an al bolii, afectarea articulațiilor mâinilor și plantelor a avut loc cu aproximativ aceeași frecvență (Tabelul 4). Astfel, artrita articulațiilor interfalangiene distale (IFD) a mâinilor a fost detectată la 33,3% dintre pacienți și plante – în 42,9%, artrita IFP – în 47,6% și, respectiv, 52,4%, metacarpo-falangiene (MCF) – în 52,4% și MTF – în 57,1%.

În primele 3 luni APs a înregistrat cazuri izolate de afectare a articulațiilor mari ale extremităților superioare și destul de des – articulațiilor mari ale extremităților inferioare (genunchi și talocrurale). Pe măsură ce boala se dezvoltă, implicarea în procesul patologic al articulațiilor extremităților superioare are loc cu aproximativ aceeași frecvență ca și cele inferioare.

Artrita IFD a fost detectată la 18 (35,3%) pacienți cu APs-p, în timp ce varianta distală a sindromului articular (mai mult de 50% din leziunile articulare ale acestei localizări) a fost observată la 8 (15,7%) pacienți cu APs-p. La pacienții cu leziuni IFD, pe lângă artrita acestei localizări, au fost observate leziuni multiple ale articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor, în timp ce activitatea inflamatorie ridicată a fost observată mai des în funcție de indicatorul DAS28. Pacienții cu artrită IFD s-au caracterizat prin distrugerea mai severă a cartilajului osos. Astfel, în grupul de pacienți cu leziuni IFD, eroziunea acestei localizări a fost detectată la 4 (22,2%) pacienți, în timp ce în grupul de pacienți fără leziuni ale IFD – numai în 1 (2,7%), $p = 0,03$.

Într-un studiu detaliat al semnificației clinice a artritei IFD la pacienții cu APs-p, a fost dezvoltată relația sa cu NAD ($r=0,43$ $p=0,001$), NAT ($r=0,47$ $p=0,0001$), entezite confirmate ultrasonografic ($r=0,40$ $p=0,001$) [5, 9, 11], DAS28 ($r=0,30$ $p=0,002$). În plus, a fost dezvoltată o asocieră cu indicele Sharp/van der Heijde ($r=0,45$ $p=0,001$).

Conform datelor noastre, s-au observat modificări radiologice minime, cum ar fi osteoporoza juxtarticulară și osteoporoza în combinație cu îngustarea fantelor articulare (stadiul I și IIA) la 74,5% dintre pacienții cu APs-p. În ciuda faptului că artrita erozivă a fost observată mai des la pacienții cu APs-t, decât la pacienții cu APs-p (la 64% și, respectiv, 13,7% dintre pacienți, $p=0,0001$), eroziunea superficială unică în combinație cu osteoporoza periarticulară și îngustarea fantelor articulare (stadiul IIB) a fost observată cu aproximativ aceeași frecvență în ambele grupuri (9,8% și 18,9%, respectiv, $p=0,2$).

În studiul de față, periostita, precum și dactilita cu entezită, au fost observate mai des la APs activă pe termen lung decât la APs-t (28,3% și, respectiv, 17,6%, $p=0,1$). Acest fapt indică importanța acestor simptome, interdependența lor și o prevalență destul de ridicată nu numai în stadiile târzii, ci și în cele incipiente ale bolii. În examinarea radiologică a pelvisului, sacroiliita a fost detectată la 37,3% dintre pacienții cu APs-p și la 64,2% – APs-t ($p=0,004$).

Discuții

Debutul psoriazisului la o vârstă fragedă a fost asociat cu HLA-B13 (OR=3,29; $p<0,001$). Frecvența de detectare a antigenului B38 (subtipul HLA-B16) a fost crescută în toate stadiile radiologice ale APs și a fost de – 16,4% în stadiul

I-IIA, 25% în IIB, 40,9% în III-IV comparativ cu 8,7% în grupul de control, în timp ce puterea conexiunii asociative a crescut cu o creștere a severității distrugerii articulațiilor. Astfel, în grupul de pacienți cu APs stadiul III-IV comparativ cu grupul de pacienți cu I-IIA, relația asociativă a antigenului B16(38) cu procesul eroziv a fost semnificativ mai mare (OR=14,14 [3,98; 51,75] și OR=4,01 [1,32; 12,40], $p=0,02$, respectiv).

În primele 3 luni, varianta oligoarticulară a sindromului articular a fost observată la marea majoritate a pacienților (75,4%), în timp ce varianta poliarticulară a fost detectată semnificativ mai rar (13,7%) (tabelul 3). Pe măsură ce boala a progresat, incidența oligoartritei a scăzut, iar poliartrita a crescut semnificativ. După 3 și 6 luni de la începutul prezentării clinice a APs, s-au observat leziuni articulare limitate la 74,5% și, respectiv, 58% dintre pacienți, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an, oligoartrita a fost observată la 28,6% dintre pacienți și poliartrita la 47,6%. Prevalența variantelor distale (5,8% până la 14,3%) și spondiloartritică (5,8% până la 9,5%) a crescut, de asemenea, deși diferențele au fost nesigure.

Într-un studiu detaliat al semnificației clinice a artritei IFD la pacienții cu APs-p, a fost dezvoltată relația sa cu NAD ($r=0,43$ $p=0,001$), NAT ($r=0,47$ $p=0,0001$), entezite confirmate ultrasonografic ($r=0,40$ $p=0,001$), DAS28 ($r=0,30$ $p=0,002$). În plus, a fost dezvoltată o asocieră cu indicele Sharp/van der Heijde ($r=0,45$ $p=0,001$) [6, 8-11].

În studiul de față, periostita, precum și dactilita cu entezită, au fost observate mai des la APs activă pe termen lung decât cu APs-t (28,3% și, respectiv, 17,6%, $p=0,1$). Acest fapt indică importanța acestor simptome, interdependența lor și o prevalență destul de ridicată nu numai în stadiile târzii, ci și în stadiile incipiente ale bolii. În examinarea radiologică a pelvisului, sacroiliita a fost detectată la 37,3% dintre pacienții cu APs-p și la 64,2% – APs-t ($p=0,004$).

În APs-p, dactilita acută ($n=17$) a fost caracterizată de tendinita izolată fără sinovită concomitentă (53% în dactilită acută și 2,1% în cronică, $p=0,0001$), în timp ce dactilita cronică ($n=48$) a fost însoțită de tendinita cu sinovită (52,1% în dactilita cronică și 11,8% în acută, $p=0,01$). Astfel, dactilitele acute au fost asociate cu tendinite izolate, în timp ce pentru o evoluție mai îndelungată de dactilită s-a caracterizat printr-o combinație de sinovite cu tendinite. Un model similar a fost observat la rezonanța magnetică nucleară a dactilitei acute și cronice în APs-t.

Concluzii

1. Stadiul precoce al artritei psoriazice (APs-p) se caracterizează prin heterogenitatea pronunțată a mani-festărilor sindromului articular și leziuni ale aparatului tendon-ligamentar. În APs-p oligoartrita și variantele poli-articulare sunt cele mai frecvente, mai puțin frecvent – interfalangiană distală și spondiloartritică. În primele 3 luni de la debutul manifestărilor clinice ale APs, oligoartrita a fost observată la 75,4% dintre pacienți și poliartrita la 14% ($p=0,0001$), iar după 6 luni – 63% și, respectiv, 26,6% ($p=0,001$). Cu o înaintare a duratei bolii, numărul pacienților cu poliartrită a crescut, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an a fost

determinată la 47,6% dintre pacienți, iar oligoartrita – la 28,6%.

2. În primele 3 luni ale bolii cel mai adesea artrita s-a localizat la articulațiile metatarsofalangiene (41,2%), interfalangiene proximale ale plantelor (37,3%), mai rar – genunchi (27,5%) și mult mai rar – cot (2%) și umăr (4%). Până la sfârșitul celui de-al 2-lea an al bolii, afectarea articulațiilor mâinilor și plantelor a avut loc cu aceeași frecvență (articulații metacarpiene – 52,4% și metatarsofalangiene – 57,1%).

3. Tabloul radiologic al APs-p s-a caracterizat prin osteoporoză juxtaarticulară (la 25,5% dintre pacienți), îngustarea fantelor articulare (în 49%), eroziune osoasă (în 13,7%), periostită (în 17,6%). Sacroiliita uni- și bilaterală (stadiul II conform Dale și mai mult) a fost detectată la 37,3% dintre

pacienți. Combinația de simptome radiologice de deteriorare a articulațiilor periferice și a scheletului axial cu un grad ridicat de probabilitate a făcut posibilă diagnosticarea APs într-un stadiu incipient.

4. La pacienții cu APs comparativ cu grupul de control (persoane sănătoase), a fost evidențiată o creștere a frecvenței HLA - B13, B16(38) și B27 (23,2%, 23,2% și, respectiv, 20,2%, iar în grupul de control 10%, 4,7% și 7,3%, $p=0,01$, $p=0,0001$, $p=0,01$). B16(38) este conjugat cu variante poliartrite și interfalangiene distale ale sindromului articular, precum și artrită erozivă, B13 – cu varianta interfalangiană distală și B27 – cu varianta poliarticulară și spondiloartrită. Riscul de psoriazis la o vârstă tânără este asociat cu HLA-B13 și la o vârstă mai înaintată cu HLA-B27.

Bibliografie

1. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co; 2005. pp. 1155-1164.
2. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460-1468. doi:10.1093/rheumatology/keg384
3. Taylor WJ, Fellow DE, Helliwell PS. Case definition of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2000;356(9247):2095-2096. doi:10.1016/S0140-6736(00)03417-6
4. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA) --an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127-141.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi:10.1002/art.21972
6. Svensson B, Holmstrom G, Lindqvist U; Psoriatic Arthritis Register Group of the Swedish Society for Rheumatology. Development and early experiences of a Swedish psoriatic arthritis register. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(4):221-225. doi:10.1080/030097402320318413
7. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16(3):277-281.
8. McGonagle D, Tan AL. Are the classification criteria for Psoriatic arthritis better than existing criteria for diagnosing psoriatic arthritis? Comment on the article by Taylor et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):699-700. doi:10.1002/art.22411.
9. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J, Bruce IN, Herrick AL. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(11):1007-1011. doi:10.1136/ard.61.11.1007
10. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):24-35. doi:10.1002/art.11417
11. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G, Salonen D. Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(7):760-765. doi:10.1093/rheumatology/37.7.760
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi:10.1002/art.1780270401
13. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-244. doi:10.1159/000250839
14. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17(1):62-64.

Recepționat – 22.03.2022, acceptat pentru publicare – 12.06.2022

Autor corespondent: Eugeniu Russu, e-mail: eugeniu.russu@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Russu E, Groppa L, Chișlari L, Cazac V, Rotaru L. Valoarea markerilor imunogenetici în diagnosticul precoce al artritei psoriazice [The value of immunogenetic markers in the early diagnosis of psoriatic arthritis]. *Arta Medica*. 2022;83(2):15-21.