

ALFASIGMA 



 BERLIN-CHEMIE
MENARINI



 Theramex
Pentru femei, pentru sănătate



SYNLAB 



MEDICAL MARKET

Reumatologie

Revista profesioniștilor din Sănătate

2020 - 2021



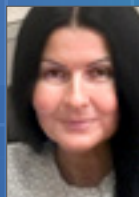
Prof. dr. Codrina Ancuța

Universitatea de Medicină
și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași



Dr. Carolina Negrei

Conf. Univ. PhD MSc HDR ERT,
medic specialist reumatologie,
Toxicologie, UMF „Carol Davila”



Prof. Dr.
Claudia Mihailov

Spitalul Clinic CF Constanța
Universitatea Ovidius Constanța



Anca
Emanuela Mușetescu

MD, PhD, MSc, Assis. Professor,
Department of Rheumatology,
UMF Craiova



Șef Lucrări,
Dr. Monica Copotoiu

Medic primar reumatolog



Șef lucrări Dr. Filipescu
Ileana Cosmina

Medic primar reumatolog,
Clinica Reumatologie Cluj-Napoca
UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca



milgamma® N

Mai mult decât 3 vitamine B.
**Acțiune sinergică în
neuropatii.**

**milgamma® N capsule - complex de
benfotiamină, vitamina B6 și
vitamina B12**



Publicație adresată
cadrelor medicale

Dureri musculare sau articulare ce limitează mișcarea?



Cheia e la tine!



1*

Combate inflamația² ■ Reduce edemul² ■ Ameliorează durerea²

din afecțiunile musculare și articulare, inclusiv cele post-traumatice (cum ar fi: luxații, entorse, întinderi, rupturi ale tendoanelor și ligamentelor)².



Pacientul nu trebuie să expună zonele tratate la soare (chiar soare mai puțin puternic), incluzând razele UV provenite de la solar, pe parcursul tratamentului și timp de 2 săptămâni după terminarea acestuia².

1. <http://www.qudal.com/ROMANIA-346JX35>

2. Rezumatul Caracteristicilor produsului Fastum Gel, Martie 2017

* În cercetarea de piață "QUDAL - QUality meDAL Romania Health 2020-2021" din Apr. 2020, condusă de organizația elvețiană ICERTIAS - International Certification Association GmbH, Fastum Gel a obținut locul întâi (No. 1) în categoria: Gel (topice) pentru ameliorarea simptomatologiei întinderilor și entorselor.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PRF.

Acest material este destinat profesioniștilor în domeniul sănătății.

Pentru informații suplimentare vă rugăm consultați RCP-ul medicamentului.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Floresca Business Park Corp A,
Calea Floreasca 169A, sector 1, București,
Tel./Fax: 021 2323432/ 021 2330826.
www.berlin-chemie.ro

Revista profesioniștilor din sistemul sanitar!

Două decenii de la apariția primului anuar al spitalelor



ABONAMENT ANUAL LA REVISTA MEDICAL MARKET


Rugăm cei interesați să trimită o solicitare pe adresa: redactie@finwatch.ro sau la tel/fax 021.321.61.23 Vă mulțumim!



Editor
Calea Rahovei, nr. 266-268,
Sector 5, București,
Electromagnetica Business Park,
Corp 60, et. 1, cam. 19
Tel: 021.321.61.23
e-mail: redactie@finwatch.ro

ISSN 2286 - 3443



Provocări în reumatologie
în contextul infecției SARS-CoV-2
 **Anca Emanuela Muștescu**

4

Riscul infecțios în contextul terapiei biologice și a
remisivelor țintite la pacienții cu artrită reumatoidă
Prof. dr. Codrina Anuța

8

Riscul infecțios asociat cu terapiile țintă
și biologice în bolile autoimune
Șef Lucrări, Dr. Monica Copotoiu

14

Managementul modern al sindromului Behçet
Prof. Dr. Claudia Mihailov


16

Capilaroscopia și rolul său în reumatologie
Șef lucrări Dr. Filipescu Ileana Cosmina

18

Comisia de Reumatologie a Ministerului Sănătății
Recomandări privind vaccinarea împotriva
covid-19 la pacienții cu boli reumatice

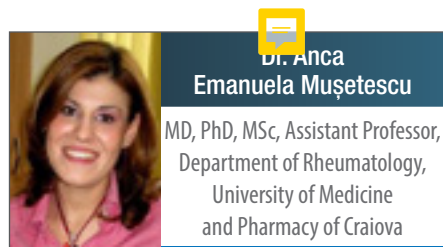
21

Stilul de Viață și Regimul alimentar
- un Sistem de Modulare a Riscului de Boală
 **Dr. Carolina Negrei**

22

Provocări în reumatologie în contextul infecției SARS-CoV-2

Infecțiile constituie prefața a multiple patologii ce afectează rasa umană, în ciuda eforturilor depuse în identificarea, eradicarea sau tratamentul specific. Același impact major se reflectă și în afectarea musculoscheletală, infecțiile virale fiind jucători importanți în apariția manifestărilor clinice, a cauzelor de morbiditate și mortalitate, dar mai ales în influența nefavorabilă asupra sănătății publice și sferei economice în țările afectate.



**Dr. Anca
Emanuela Mușetescu**
MD, PhD, MSc, Assistant Professor,
Department of Rheumatology,
University of Medicine
and Pharmacy of Craiova

În decembrie 2019, în China, au fost observate multiple cazuri de pneumonie severă, cu descoperirea ulterioară a unui nou beta-coronavirus (SARS-CoV-2) ca agent cauzal.

Noua patologie, denumită COVID-19, este marcată de simptome comune altor infecții respiratorii: febră, tuse uscată, mialgii sau astenie fizică, mai rar tuse productivă, cefalee, hemoptizie și diaree. În timp ce majoritatea pacienților cu COVID-19 au o evoluție favorabilă, unele cazuri dezvoltă pneumonie severă care duce în cele din urmă la sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), dar și la complicații gastrointestinale, hematologice, neurologice și cardiovasculare. De asemenea, au fost citate o serie de manifestări reumatice, respectiv artralгии, artrite, mialgii sau afectare vasculitică.

COVID-19 pare să aibă cel puțin două faze distincte ale bolii: o primă fază caracterizată prin răspunsul imun împotriva virusului, cu scopul eliminării agentului patogen și o a doua caracterizată prin „furtuna de citokine” severă (sindromul de eliberare a citokinelor, CRS). Pe măsură ce boala s-a răspândit, provocând criza pandemică actuală, au fost observate simptome suplimentare, de exemplu, modificări neurologice, cum ar fi anos-

mia sau ageuzia sau complicațiile trombotice. Există caracteristici distinctive ale acestei patologii: afectează mai mult bărbații decât femeile, cu dezvoltarea de forme severe în special la vârstnici, iar comorbiditățile precum hipertensiunea, diabetul zaharat, patologii respiratorii sau cardiovasculare asociate, dar și obezitatea sunt asociate cu o evoluție nefavorabilă.

În contextul actual al infecției SARS-CoV-2 atrag atenția câteva aspecte particulare privind manifestările musculoscheletale asociate și comportamentul pacienților cu boli reumatice preexistente pe fondul terapiilor imunosupresoare, implicând riscul crescut de infectare.

Artritele virale reprezintă un ansamblu de semne și simptome musculoscheletale asociate infecțiilor virale, însoțite de semne constituționale - febră, rash sau alterarea stării generale. Pot să apară precoce în evoluția infecției virale în cazul sindroamelor virale acute, sau oricând în evoluție, variabil în timp pentru sindroamele virale cronice, acestea fiind în mod obișnuitacompaniate de simptome musculoscheletale persistente ce necesită evaluare, monitorizare și tratament specific.

Susceptibilitatea de a dezvolta o artrită virală depinde de factori dependenți de gazdă -vârsta, susceptibilitatea genetică, sexul, comorbiditățile și integritatea articulațiilor, însă factorii dependenți de virus, implicat virulența, abilitatea de a produce toxine sau tropismul pentru țesutul articular pot influența afectarea articulară.

De asemenea, pacienții cu boli reumatice preexistente, în contextul pandemic actual asociază un risc mai mare de

infecție, datorat administrării de medicamente modificatoare de boală (DMARD) convenționale sintetice, biologice sau de glucocorticoizi. Însă, riscul de a dezvolta forme severe de boală pare să fie comparabil cu cel al populației generale.

Modificări imunologice

Modificările imunologice observate în general la pacienții cu COVID-19 includ limfocitopenia care aparține celulelor CD4 +, CD8 + și Treg și niveluri crescute de citokine proinflamatorii precum interleukina (IL) 1-β, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, interferonul (IFN)-γ, proteina indusă de interferon-gamma (IP) 10, proteina chemoattractantă monocitară (PCM) 1, proteina inflamatorie macrofagă (PIM) 1α, PIM 1β, factorul de necroză tumorală (TNF)-α, factorul de stimulare a coloniei de granulocite (GCSF), factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) B și factorul de creștere endotelial vascular (VEGF). O scădere pronunțată a celulelor T CD4 + și niveluri mai înalte ale IL-6, IL-8 și TNF-α sunt decelate în timpul fazei de inflamație intensă. Se consideră că hiperinflamația implică inițial activarea macrofagelor stimulate de tiparele moleculare asociate cu deteriorarea celulară (DAMP) eliberate de celulele apoptotice și de modelele moleculare asociate cu agenții patogeni (PAMP), cum ar fi ARN-ul viral. Acest lucru duce la secreție masivă de IL-1 și IL-6 care promovează recrutarea de neutrofile și celule T citotoxice, care la rândul lor induc injuria pneumocitelor și leziuni

endoteliale, ducând în cele din urmă la leziuni pulmonare acute. Este descrisă o populație specifică de monocite la pacienții cu COVID-19. Aceste monocite sunt mai mari, de formă atipică, vacuolate, secretând niveluri ridicate atât de IL-6, cât și de IL-1 β și exprimă angiotensin-convertaza (ACE) 2. Interesant este faptul că interferonul de tip I, un jucător crucial în combaterea infecțiilor virale, pare a fi dezactivat din motive necunoscute la pacienții cu COVID-19. Mai mult, au fost descrise modificări în departamentul de limfocite, inclusiv stimularea markerilor de epuizare ai celulelor T atât în limfocitele T rezidente pulmonare, cât și în circulație, inclusiv PD-1 și Tim-3. Mai mult, celulele T CD4 +, precum și cele CD8 + ale pacienților cu COVID-19 prezintă un fenotip activat. În analogie cu pacienții infectați cu SARS-CoV sau MERS-CoV, celulele CD4 Th1 care exprimă GM-CSF și IL-6 au fost izolate de la pacienții cu COVID-19. În schimb, la pacienții aflați în faza de recuperare a fost raportat un răspuns imun adaptiv eficient caracterizat prin expansiunea clonală a celulelor T, activarea și formarea a memoriei în COVID-19. Celulele Th1, subsetul monocitar tipic COVID-19, proinflamator, împreună cu răspunsul inadecvat IFN I pot fi factori determinanți care conduc la un curs de boală mai sever.

Manifestări reumatice în COVID-19

Asocierea dintre infecțiile virale și bolile reumatice este deja bine recunoscută. Virusurile pot fi agenți etiologici direcți ai artritei acute și cronice, dar și a diferitelor forme de vasculită, atât la copii, cât și la adulți. Deși virtual orice infecție virală poate determina manifestări musculoscheletale, în mod obișnuit acestea sunt tranzitorii, autolimitate și rareori necesită evaluare reumatologică, de altfel, lipsesc date ferme de incidență și prevalență în artritele induse viral. Infecția SARS-CoV-2 nu face excepție de la acest tipar, fiind raportate în literatură un număr în creștere de cazuri cu implicare articulară. Din punct de vedere patogenetic, virusurile pot invada articulația cu infecția sinovială, sau particulele virale se comportă ca antigene, cu amorsarea răspunsului imun, formarea de complexe imune ce se pot depune la locul infecției virale sau în sino-

vială. Sunt posibile autoimunitatea indusă viral, activarea policlonală a limfocitelor B, mimetismul molecular cu alterarea toleranței imune și reactivitate anormală la self, reacții inflamatorii cronice.

Artralgiile și artrita

Redd și colab. au raportat prezența artralgiilor la 2,5% din 318 pacienți cu COVID-19 la prezentare, dar acesta a fost singurul studiu care a descris prevalența artralgiei ca simptom independent. Multiple studii suplimentare au raportat prezența artralgiilor, dar întotdeauna asociată cu mialgiile. Incidența artralgiilor variază de la 3,8% raportat la 366 pacienți până la 30-50% în studii efectuate pe un număr mare de pacienți.

De asemenea, au fost raportate cazuri de artrită asociată virusului SARS-CoV2. Unele dintre caracteristicile determinate ale artritei virale includ afectarea oligo/poliarticulară simetrică sau asimetrică, non-erozivă, non-deformantă, cu răspuns favorabil la administrarea de antiinflamatoare non-steroidiene (AINS). Apariția precoce a artritei în primele săptămâni de la debutul COVID-19 și natura autolimitată a bolii pledează pentru afectarea articulară în contextul infecției virale. Important în diagnosticul diferențial este contextul clinic și epidemiologic ținând cont de posibilitatea reactivității încrucișate a anticorpilor antinucleari (ANA) sau a factorilor reumatoizi (FR) și falsa pozitivare în titru mic a anticorpilor anti-COVID-19.

Mialgiile

Sunt mai frecvent decelate la pacienții cu infecție SARS-CoV2 comparativ cu artrita, atât la debutul bolii, cât și pe parcursul evoluției, incidența fiind estimată la aproximativ 90%, fiind uneori însoțite de creșteri ușoare sau moderate ale enzimelor musculare. Mialgiile debutează precoce, sunt tenante, slab-responsive la analgezice și reflectă inflamația sistemică respectiv răspunsul citokinic. Durerea musculară se datorează creșterii concentrației de lactat, scăderii pH-ului și reducerii nivelurilor de oxigen tisular. Odată cu scăderea încărcăturii virale și eliminarea cauzei hipoxiei, respectiv creșterea oxigenării eritrocitare simptomatologia musculară se remite.

Vasculita

A fost raportată o incidență crescută a unei patologii similare bolii Kawasaki, și anume sindromul multisistemic inflamator la pacienții pediatrici cu COVID-19. De asemenea, au fost descrise cazuri de vasculită urticariană, exantem varicela-like și rash peteșial. Cazuri severe de ischemie acrală asociată cu leziuni cutanate (formare de bule și cianoză) și gangrenă uscată au fost raportate, probabil datorate asocierii vasculitei arteriale și coagulopatiei, afectând perfuzia sanguină a degetelor și picioarelor.

Pacienții cu boli reumatice și COVID-19

Pacienții cu boli reumatice sunt, în general, mai predispuși la anumite infecții bacteriene și virale, cum ar fi infecția herpes zoster. Sensibilitatea la infecții este multifactorială și este legată de variate aspecte ale bolii, precum activitatea bolii, comorbiditățile sau tratamentul curent.

Potrivit unei analize Cochrane, riscul de infecție la pacienții cu artrită este mai mare în timpul terapiei cu inhibitori de TNF decât la administrarea DMARD sintetice convenționale. O meta-analiză a altor DMARD biologice (bDMARD) utilizate în artrita reumatoidă (AR) a indicat un risc de 1,3 ori mai mare de infecții grave, comparativ cu DMARD-urile convenționale.

Riscul de infecții grave în cadrul terapiei anti-IL-17 este comparabil cu cel al blocantelor TNF, însă terapia anti-IL-12/23 pare să prezinte un risc mai mic. Inhibitorii de JAK cresc riscul infecțiilor virale, în special de herpes zoster.

Utilizarea glucocorticoizilor (GC) duce la o rată crescută de infecții, în special pentru herpes zoster corelat cu doza de GC, durata tratamentului și doza cumulativă de GC.

Dintre DMARD-urile sintetice convenționale, metotrexatul nu a fost asociat cu o rată de infecție crescută, conform unui studiu realizat cu peste 27.000 de pacienți cu AR. În contrast, micofenolatul mofetil, azatioprina și ciclofosfamidă au fost legate de un risc mai mare de infecții, în special la pacienții cu boli ale țesutului conjunctiv.

Datele disponibile în prezent nu implică un risc crescut de infecție SARS-CoV-2 la pacienții cu boli reumatice cu sau fără terapie DMARD, însă au fost raportate diferențe între diferitele patologii. Pablos și colab. au investigat prevalența COVID-19 în șapte spitale spaniole care oferă îngrijiri medicale pentru o populație de 2,9 milioane de pacienți și a constatat o prevalență comparabilă cu populația generală a infecției în AR și artrita psoriazică (APs). În schimb, pacienții cu spondiloartrite (SpA) au prezentat o prevalență mai mare. Pacienții cu sindrom Sjögren sau scleroză sistemică au demonstrat o prevalență mai mare a infecției cu SARS-CoV-2 în comparație cu populația generală, iar în cazul lupusului eritematos sistemic (LES) prevalența a fost similară cu cea a populației de referință.

Recomandări privind managementul pacienților cu boli reumatice și infecție SARS-CoV2

Liga Europeană Împotriva Reumatismului (EULAR) a formulat recomandările provizorii pentru managementul bolilor reumatice musculoscheletale în contextul SARS-CoV2.

Astfel, EULAR susține că nu există dovezi privind un risc mai mare de infecție SARS-CoV-2 la pacienții cu boli reumatice decât în populația generală și nici a unui prognostic nefavorabil în cazul contractării infecției, analizând date provenite din registrele naționale de boli reumatice.

Diagnosticul și tratamentul COVID-19 este apanajul experților în tratamentul COVID-19, medicul specialist în boli infecțioase, pneumolog, internist sau de terapie intensivă, iar decizia de a menține sau a sista terapia imunosupresoare la pacientul diagnosticat cu patologie reumatică și tratament de fond trebuie luată împreună cu medicul reumatolog.

Pacienții cu boli reumatice care nu au infecție SARS-CoV2 suspionată sau confirmată trebuie să își mențină tratamentul, și anume AINS, GC, DMARD sintetice convenționale sau țintite și DMARD biologice.



Leziuni cutanate la pacientă cu artrită în contextul infecției SARS-CoV-2

Pacienții fără simptomatologie COVID-19 care au fost în contact cu persoane pozitive SARS-CoV2 trebuie să se testeze PCR în vederea confirmării sau infirmării infecției.

În cazul în care un pacient cu boală reumatică și simptomatologie COVID-19 urmează tratament cronic cu GC, acesta nu trebuie sistat.

Pentru pacienții pozitivi SARS-CoV2 cu simptomatologie ușoară, modificările potențiale ale tratamentului remisiv trebuie stabilite individualizat la fiecare caz în parte. Teoretic, unele DMARD-uri avea chiar un rol protector (de exemplu, hidroxiclorochina, inhibitorii de IL-6, inhibitorii de TNF și de JAK), în timp ce în cazul altor DMARDs (de exemplu, metotrexat) întreruperea pentru o perioadă scurtă de timp este inutilă analizând proprietățile farmacocinetice. Grupul de lucru a fost de acord în cele din urmă că, per ansamblu, temerile pacientului pot fi decisive. Reumatologii nu ar trebui să sfătuiască automat un pacient să oprească DMARD-urile în caz de simptome ușoare ale COVID-19, dar dacă pacientul își manifestă îngrijorarea privind riscurile asociate tratamentului și se simte mai sigur prin sistarea unui DMARD, iar reumatologul consideră că nu există un risc crescut de complicații datorate bolii reumatice, medicația remisivă poate fi sistată.

În cazul pacienților care prezintă agravarea simptomelor COVID-19 și patologie reumatică se recomandă solicitarea promptă a sfatului medicului expert în tratarea COVID-19.

Pacienții spitalizați cu forme severe ale infecției cu SARS-CoV2 trebuie să urmeze recomandările medicului expert curant.

Privind monitorizarea pacienților cu boli reumatice în perioada pandemiei, EULAR recomandă în cazul bolii stabile monitorizare prin analize de laborator în mod regulat și amânarea temporară a consultațiilor. Dacă boala reumatologică este activă sau tratamentul a fost inițiat recent sau dacă există semne și simptome de toxicitate medicamentoasă, decizia de consultație direc-

tă trebuie luată împreună cu pacientul.

Artritele virale induse de infecția SARS-CoV-2 sau sindroamele musculoscheletale virale includ manifestări diverse de la artralgiile, artrite și/sau tenosinovite, mialgii, survenite în mod obișnuit pe fondul unor simptome constituționale și în context epidemiologic caracteristic.

Diagnosticul implicării musculoscheletale impune analiza atentă a contextului epidemiologic, decelarea focarelor de infecții și apariția consecutivă într-un interval de până la două săptămâni a febrei și artritei. Explorarea de laborator necesită detecția virusului, a acizilor nucleici virali, a anticorpilor IgM specifici în ser sau plasmă prin teste specifice atunci când există suspiciunea infecției SARS-CoV-2.

Abordarea terapeutică presupune în majoritatea formelor, acute, autolimitate, temporizarea în vederea confirmării diagnosticului eventual tratament simptomatic și o abordare interdisciplinară eficientă, majoritatea manifestărilor musculoscheletale beneficiind de tratamentul infecției subiacente. Așa cum vaccinarea de rutină împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei au schimbat cursul istoriei, implicit prin reducerea frecvenței artritelor virale asociate, alături de riscul altor complicații majore, vaccinarea anti-SARS-CoV-2 va diminua incidența manifestărilor musculoscheletale și va permite reluarea vieții cotidiene.

MyPGx® - PROFILUL FARMACOGENETIC COMPLEX ÎN SPECIALITATEA REUMATOLOGIE

Calitatea actului medical este îmbunătățită iar costurile terapeutice sunt reduse

Beneficiile farmacogeneticii

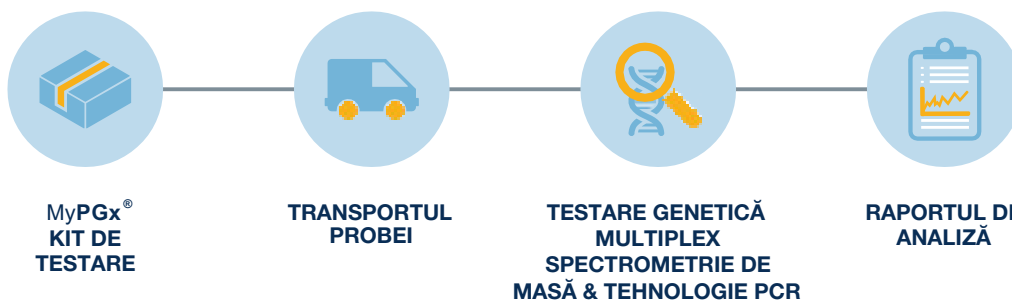
Prin cunoașterea profilului farmacogenetic al pacientului, medicul poate prescrie țintit și rapid medicația pentru pacient, în doza adecvată.

Luarea în considerare a răspunsului individual la medicație poate fi recomandată pentru toate specialitățile medicale. Utilizarea analizelor farmacogenetice este în mod special valoroasă pentru următoarele medicații:

- Antiinflamatoare
- Analgezice
- Antipiretice
- Opioide
- Medicamente prescrise în gură



Cum funcționează



- O cutie pentru recoltare
- Instrucțiuni de prelevare și expediere
- Formulare de solicitare și consimțământ pentru test

- Organizat de SYNLAB

- Analizează mai mult de 32 de gene cheie
- Pentru peste 160 de variante genetice care afectează activarea, transportul și descompunerea medicamentelor

- Rezumat de o pagină cu rezultatele esențiale
- Raport detaliat cu interpretarea integrală a fenotipului pacientului



Majoritatea

oamenilor prezintă variații genetice în enzimele implicate în activarea, transportul și eliminarea medicamentelor

Până la
20%



dintre pacienții în ambulatoriu prezintă RAM

**10%-
20%**



dintre pacienții internați au cel puțin o RAM în timpul internării

Riscul infecțios în contextul terapiei biologice și a remisivelor țintite la pacienții cu artrită reumatoidă



Prof. dr. Codrina Ancuța

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași; Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Clinica Reumatologie 2

Riscul infecțios în artrită reumatoidă

Deși terapia biologică (bDMARDs) și remisivele țintite (tsDMARDs) au modificat radical evoluția patologiei reumatice cu determinism imun, în general, și, în mod particular, a artritei reumatoide (AR), decizia terapeutică este, de cele mai multe ori, nuanțată în funcție de comorbidități și de profilul de siguranță al medicației^{1-4,11}.

Riscul infecțios rămâne unul din cei mai importanți factori de luat în considerare la inițierea bDMARDs și tsDMARDs întrucât constituie o sursă importantă de morbiditate și, eventual, mortalitate în AR. Înainte de a discuta despre riscul aferent terapiei biologice și inhibitorilor de janus kinază (JAK), reiterăm faptul că AR *per se* este asociată cu o susceptibilitate crescută la infecții, dublă față de populația generală. Mai mult, riscul infecțios are determinism multifactorial, principalii factori implicați fiind activitatea înaltă a AR, susceptibilitatea individuală definită prin vârsta și multimorbidități, la care se adaugă imunosupresia legată de boală și medicație, inclusiv glucocorticoizii administrați cronic, indiferent de doză^{1-4,11}.

Conform datelor din trialurile clinice și extensiile acestora, dar și celor din registre, biologicele se însoțesc de un risc crescut de infecții severe comparativ cu remisivele sintetice (csDMARDs)^{1-4,11}.

De fapt, indiferent de tipul de infecție la care ne raportăm, riscul este diferit în funcție de mecanismul de acțiune al fiecăreia din clasele de biologice (TNF și non-TNF) și inhibitorii JAK (i-JAK), respectiv modalitatea de a împiedica diferite bucle din răspunsul antiinfecțios prin blocarea unei anumite citokine sau celule țintă^{1-4,11}.

Cea mai mare preocupare este legată de eventualele infecții severe, cu germeni oportuniști, herpes zoster (HZ) și reactivarea infecțiilor latente (tuberculoza, TB; infecție cu virus hepatitic B, VHB); astfel, înțelegem importanța predicției și stratificării riscului infecțios în alegerea personalizată a terapiei la pacienții cu AR^{1-4,11}.

Infecții induse de inhibitorii TNF și non-TNF și inhibitorii JAK

Supravegherea și prevenirea riscului infecțios trebuie raportată și adaptată la mecanismul de acțiune al medicației administrate, ținând cont de diferite scenarii clinice^{1-4,11}.

Inhibitorii TNF (i-TNF). Reamintim rolurile fiziologice ale factorului de necroză tumorală alpha (Tumor Necrosis Factor, TNF) și intervenția sa în răspunsul antiinfecțios ce presupune implicarea în formarea granulomului TB, dezvoltarea fagocitului, activarea și diferențierea macrofagică și, nu în ultimul rând, răspunsul antiviral. Astfel, blocarea TNF se asociază cu risc de infecții severe de două ori mai mare comparativ cu imunosupresoarele clasice, risc ce este variabil în timp (maxim în primele 12 luni de administrare). Suplimentar, i-TNF determină susceptibilitate la infecțiile micobacteriene,

în special reactivarea infecției latente TB (ILTb), cu diferențe nete între anticorpii monoclonali anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab și golimumab) și receptorul solubil de TNF (etanercept)¹⁻⁴.

Blocanții IL-6. IL-6 este recunoscută drept o citokină pleiotropă și proinflamatorie, implicată cu predilecție în inflamația sistemică. Blocada acesteia are impact asupra răspunsului de fază acută, cu consecințe directe asupra mecanismelor implicate în protecția împotriva patogenilor. Deși diagnosticul infecției este adesea mascat de supresia sintezei proteinei C reactive (CRP), riscul infecțios al blocanților IL-6 (tocilizumab, sarilumab) este similar cu cel al i-TNF; suplimentar, riscul este mai mare la pacienții cu eșec la clasa i-TNF. Interesant, neutropenia indusă de blocanții de IL-6 nu se corelează cu severitatea infecției¹⁻⁴.

Depletorii BCD20 (rituximab). Cât despre blocanții de limfocite B, riscul global de infecții pare mai scăzut comparativ cu alte bDMARD conform unor metaanalize, deși hipogamaglobulinemia ce apare la doze cumulative poate predispuce la complicații. Principalii factori de risc pentru episoadele infecțioase în contextul rituximabului sunt boala pulmonară și cardiacă cronică, manifestările sistemice ale AR și nivelul scăzut de IgG la inițierea medicației¹⁻⁴.

De altfel, discutăm de o serie de factori de risc pentru infecții cronice universal valabili în contextul biologicele între care vârsta, afectarea pulmonară cronică și glucocorticoizii pe termen lung (indiferent de doză utilizată)¹⁻⁴.

Blocarea interacțiunii CD80-CD86 (abatacept) se însoțește, clasic, de cea mai scăzută susceptibilitate la infecții, dat fiind mecanismul particular de acțiune¹⁻⁴.

Tabelul 1. Riscul de reactivare a HVB în funcție de profilul serologic și agentul terapeutic

Medicație	HVB vindecata agHBs-/ anti-HBc+/ anti-HBs+	HVB cronică (AgHBs+)
bDMARDs		
i-TNF	Risc scăzut	Risc moderat
Rituximab	Risc moderat	Risc foarte înalt
Abatacept	Risc scăzut	Risc moderat
i-IL-6	Risc scăzut	Risc moderat
tsDMARDs		
i-JAK	Risc scăzut	Risc moderat

bDMARDs, biologice; tsDMARDs, remisive țintite; i-TNF, inhibitori TNF, i-IL-6, blocați IL-6; i-JAK, inhibitori JAK

Remisivele țintite. În schimb, clasa inhibitorilor JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) ce intervine în răspunsul imun adaptativ la infecții prin interceptarea semnalizării pe calea JAK/STAT prezintă risc în funcție de vârstă, comorbidități (diabet), glucocorticoizi, prezența limfopeniei și modulată în funcție de doză (tofacitinib). Global, rata de infecții severe este comparabilă cu cea a agenților biologici, fără diferențe notabile între cei trei inhibitori JAK¹⁻⁴.

Tuberculoza

O formă particulară de infecție în contextul discutat rămâne tuberculoza; cel mai mare risc de reactivare a ILTB îi revine clasei i-TNF (de patru ori mai mare risc de TB activă), cu diferențe clare între cei cinci agenți anti-TNF dat fiind implicarea diferențiată în stabilitatea legării TNF transmembranar și formării granulomului: etanerceptul are cea mai scăzută rată de reactivare a ILTB. Biologicele non-TNF și i-JAK au un risc minim de reactivare a ILTB, mai ales rituximabul și abataceptul¹⁻⁶.

Screening-ul pre inițiere și profilaxia în situația ILTB sunt obligatorii și determină reducerea eficiență a riscului de reactivare. În practică ne putem întâlni cu trei scenarii: (i) decelarea unui test QuantiFERON pozitiv, care, în absența factorilor de risc pentru TB și absența modificărilor pulmonare de boala activă, poate fi expresia ILTB ce necesită chimioprofi-

laxie cu hidrazidă timp de 9 luni concomitent cu bDMARDs (ii) pozitivarea în dinamică a testului QuantiFERON în contextul bDMARDs ce reclamă diferențierea ILTB de TB activă și administrarea chimioprofilaxiei specifice; și (iii) test QuantiFERON pozitiv expresie a unei TB active ce impune sistarea medicației inductoare și terapie antituberculoasă conform protocolului pentru TB activă¹⁻⁶.

Hepatita virală tip B (HVB)

Se știe că bDMARD pot influența rata de clearance și reactivare a infecției VHB. Întrucât au fost raportate cazuri de reactivare a HVB sub diferite biologice și remisive țintite, se impune respectarea recomandărilor specifice de screening și management a reactivării^{1,3,4,7}.

Riscul de reactivare este diferit în funcție de profilul serologic al VHB (antigen HBs, anticorpi anti-HBs și anti-HBc) dar și raportat la medicație, ceea ce impune stratificarea riscului de reactivare^{1,3,4,7}.

Factorii de risc ai reactivării HVB sunt dependenți de susceptibilitatea gazdei (sexul masculin, vârstnici, comorbidități hepatice, coinfectie), virus (nivel crescut de ADN viral, infecție cronică VHB, antigen HBe+) și imunosupresie (medicație, durata utilizării)^{1,3,4,7}.

Referitor la bDMARDs, rituximabul are cel mai mare risc de reactivare a infecției cronice HVB (AgHBs+) și mode-

rat pentru HVB rezolvată (AgHBs-, antiHbc+). i-TNF, biologicele non-TNF și medicația orală țintită prezintă risc moderat de activare a VHB cronice și scăzut pentru infecția vindecată (tabelul 1)^{1,3,4,7}.

Reactivarea VHB este definită prin una din următoarele situații: creșterea viremiei comparativ cu nivelul inițial, detectarea ADN-VHB (dacă inițial era nedetectabil), seroconversie AgHBs-/± sau citoliză hepatică neexplicată (TGP ≥ 3x, TGP > 100u/ml)^{1,3,4,7}.

Astfel, este obligatorie determinarea profilului serologic VHB înainte de administrarea bDMARDs și tsDMARDs. *American College of Rheumatology (ACR)* a propus recent o serie de recomandări, și anume: (i) pacienții cu HVB anti-HBc+ au cel mai înalt risc de reactivare HVB sub rituximab; se recomandă profilaxie antivirală cu entecavir pe durata și o perioadă de până la 12-18 luni după întreruperea rituximabului (risc de reactivare tardivă); (ii) pacienții cu HVB AgHBs+, indiferent bDMARD sau tsDMARDs necesită profilaxie antivirală; (iii) HVB cu anticorpi anti-HBc + în tratament non rituximab presupune monitorizarea viremiei la intervale standard de 1-3 luni pentru a surprinde o eventuală reactivare^{1,3,4,7}.

Herpes zoster și infecțiile severe

Intervenția bDMARDs și tsDMARDs asupra riscului de infecție zosteriană este diferită în funcție de mecanismul de ac-

Tabelul 2. Recomandări de vaccinare în funcție de tipul de vaccin utilizat

Vaccin	Indicat înainte de imunosupresia terapeutică	Indicat pe durata terapiei
Tetanus	DA	DA
Gripal inactivat	DA	DA
Varicelo-zosterian viu	DA	NU
Zoster inactivat	DA	DA
Hepatita B	DA	DA
Hepatita A	DA	DA
Pneumococ PPV23	DA	DA
Pneumococ PCV13	DA	DA

țiune, atenționarea majoră fiind în direcția clasei inhibitorilor JAK. Într-adevăr, i-JAK au o rată mai înaltă de reactivare a infecției HZ, fără diferențe între cei trei membri ai clasei; discutăm însă de forme ușoare și moderate de HZ în marea majoritate a cazurilor (doar 8% sunt forme diseminate), cu variații geografice (risc major în regiunile asiatice), ce apar în prezența factorilor de risc (vârsta peste 65 ani, diabet, glucocorticoizi concomitent)¹⁻⁴. Profilaxia antivirală (acyclovir/vancyclovir) pentru herpes (simplex, zoster) nu se recomandă de rutină.

Desigur, i-TNF și tocilizumabul determină în mai mică măsură creșterea susceptibilității la HZ, mai ales în prezența factorilor predispozanți de tipul glucocorticoizilor. Riscul i-TNF este încă controversat, registrele europene raportând o creștere de până la două ori comparativ cu registrele americane; explicația rezidă în utilizarea mai frecventă a glucocorticoizilor¹⁻⁴.

Infecțiile severe. Definite ca evenimente ce necesită spitalizare, antibioterapie i.v. sau care sunt amenințătoare de viață, în spectrul infecțiilor legate de administrarea biologicelor, infecțiile severe sunt rare. Cea mai mare susceptibilitate este (în ordine descrescătoare) pentru infecțiile respiratorii, cutanate, genito-urinare și articulare/osoase, fără diferențe notabile între clasele de biologice¹⁻⁴.

Este importantă atitudinea terapeutică la pacienți cu AR care au istoric recent (în ultimele 12 luni) de infecții severe. În formele de boală cu activitate moderată

sau înaltă, ACR 2020 sugerează focusarea pe remisiunile sintetice clasice (monoterapie/asociere de csDMARDs) în detrimentul creșterii dozei de glucocorticoizi sau administrării bDMARDs și a tsDMARDs¹⁻⁴.

Predicția riscului infecțios la biologice

Predicția riscului infecțios rămâne o provocare, pe de o parte deoarece boala per se (mai ales AR activă) poate augmenta riscul, pe de altă parte legat de lipsa biomarkerilor validați pentru determinarea de rutină a riscului^{1,3,4,8}.

Scorul clinic RABBIT RISK SCORE pentru infecții poate aprecia riscul în primul an de la inițierea unei terapii. Include o serie de parametri standard, între care vârsta, medicația, glucocorticoizii (cu modularea a riscului în funcție de doză), comorbiditățile, experiența unei infecții severe în istoric (12 luni anterior), dizabilitatea și tipul medicației ce urmează a fi inițiată^{1,3,4,8}.

Alte teste specifice includ limfopenia < 500 mm³ care augmentează riscul infecțiilor sub tofacitinib, nivelul scăzut al IgG (sub pragul de 6-7 g/L) și riscul infecției la rituximab^{1,3,4}.

MBDA (Multiple Biomarker Disease Activity), biomarker compozit bazat pe 12 proteine inclusiv CRP, IL-6, matrix-metaloproteinaze, este în relație directă cu riscul infecțios: cu cât este mai mare scorul, cu atât riscul de infecție este mai mare^{1,3,4}.

Prevenția infecțiilor în contextul biologicelor

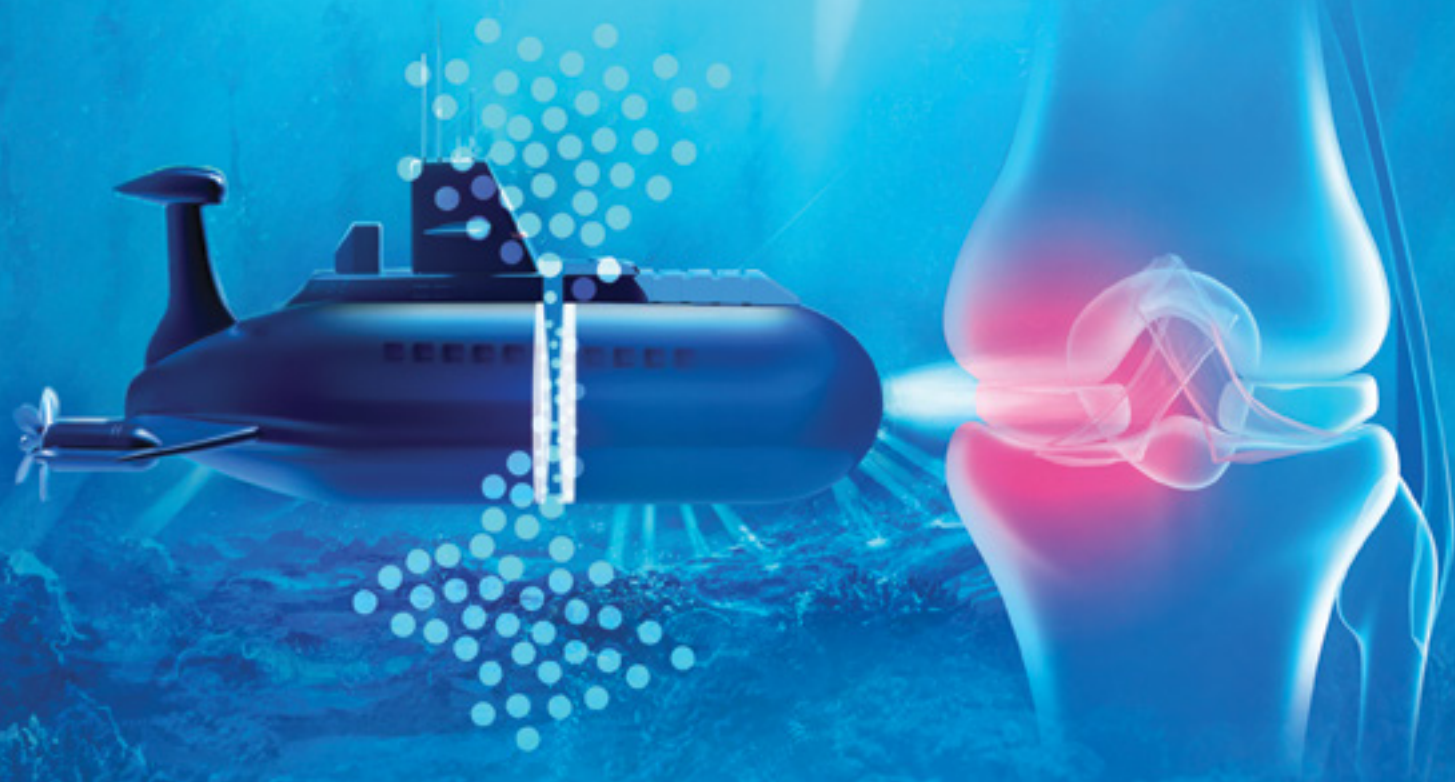
În afara strategiilor de screening și recomandările de management pentru situații speciale (ILT, HVB ocultă sau rezolvată, în prezența factorilor de risc multipli pentru infecții), prevenția aduce în discuție și schemele de vaccinare^{1,3,4,9}.

În funcție de tipul de infecție, vaccinarea anterioară și gradul seroprotecției, la pacienții cu factori de risc se recomandă vaccinarea cu virus inactivat, incluzând vaccinarea antigripală, antipneumococică, DTP (diftero-tetano-pertusis), antihepatită B. Precizări legate de tipul de vaccin, momentul oportun al vaccinării, schemele de vaccinare și eventuala perioadă de așteptare/latență la vaccinurile cu virus viu sunt sistematizate în recomandările EULAR (tabelul 2)^{1,3,4,9}. Vaccinarea cu vaccin viu este recomandată la 1 lună de la întreruperea etanercept și tofacitinib, 3 luni după abatacept, anticorpii monoclonali anti-TNF și tocilizumab, și la mai mult de 12 luni de la sistarea rituximabului.

Recomandări pentru prevenirea și managementul infecțiilor induse de biologice

Recent au fost publicate o serie de recomandări de prevenire și management a

O călătorie spre centrul durerii articulare



Alege un partener loial,
pentru un drum fără durere!

Dicloream 150mg

capsule cu eliberare prelungită

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Dicloream® 150 mg capsule cu eliberare prelungită se eliberează pe bază de prescripție medicală - P6L. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului complet, disponibil la cerere. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la acest produs la adresa de e-mail: drugsafety.ro@alfasigma.com sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

infecțiilor induse de i-TNF și biologicele non-TNF formulate de un grup de experți EULAR¹.

Acestea fac referire la¹:

- obligativitatea *screening*-ului TB și HVB înainte de inițierea medicației și profilaxia reactivării eventualelor infecții latente;
- conduita în situația în care un episod infecțios survine în contextul terapiei biologice; și
- vaccinarea ca metodă de prevenire a infecțiilor specifice.

Pentru infecțiile induse de i-TNF sunt importante (tabelul)¹:

- *screening*-ul ILTB, evaluarea factorilor de risc și excluderea TB active înainte de administrarea i-TNF; profilaxia TB este obligatorie în ILTB;
- *screening*-ul VHB, profil serologic extins cu determinarea agHBs și a anticorpilor anti-HBc;
- temporizarea i-TNF în prezența unei infecții severe, cu posibilitatea de a re-lua aceeași medicație după rezolvarea/vindecarea episodului infecțios sau switch pe un alt agent biologic non-TNF;
- profilaxia antibacteriană sau antifungică nu este recomandată de rutină, deși se insistă asupra vaccinării anti-pneumococice în funcție de vârstă și vaccinării anti-gripale; utilizarea vaccinurilor cu virus viu (de tipul varicelo-zosterian și ROR, rubeola-oreion-rujeola) este contraindicată pe durata i-TNF.

Recomandările pentru biologicele non-TNF punctează următoarele (tabelul)¹:

- infecțiile pot fi mascate prin supresia sintezei CRP, deși blocații de IL-6 augmentează global riscul infecțios comparabil cu i-TNF;
- *screening*-ul TB și profilaxia TB active în prezența ILTB sunt obligatorii înaintea administrării blocaților IL-6, deși riscul reactivării ILTB este inferior la această clasă comparativ cu i-TNF;
- i-JAK cresc riscul de HZ, însă rata este dependentă de aria geografică și factori de risc adiționali (vârsta > 65 ani, glucocorticoizi concomitenți); profilaxia antivirală poate fi făcută la pacienți cu factori de risc multipli;
- hipogamaglobulinemia indusă de rituximab poate crește riscul de infecții cu bacterii incapsulate, făcând necesară

vaccinarea anti-pneumococică, anti-gripală și anti-*Hemophylus influenza* tip B;

- *screening*-ul HVB este obligatoriu și înainte de administrarea rituximab dat fiind riscul înalt de reactivare al HVB oculte și moderat pentru HVB rezolvată. Pacienții AgHBs+ necesită profilaxia anti-virală cu entecavir pe toată durata terapiei cu rituximab și 12-18 luni după sistarea acestuia. Monitorizarea reactivării HVB se indică minimum 12 luni după finalizarea profilaxiei. Lamivudina se poate recomanda profilactic în situația unei HVB rezolvate (agHBs, anti-HBc+) la pacienți sub rituximab.

Infecția SARS-CoV2

Nu există deocamdată suficiente date care să demonstreze o creștere a riscului de infecție SARS-CoV2 la pacienții cu patologie reumatică cu determinism imun, exceptându-i pe cei în tratament cu glucocorticoizi la care s-a raportat o rată mai mare de spitalizare¹⁰⁻¹¹. Conform datelor recent publicate, întreruperea profilactică a medicației imunosupresoare nu reduce riscul de infectare SARS-CoV2; mai mult, pacienții cu AR în tratament biologic sau cu remisive țintite nu au risc mai mare de a dezvolta complicații respiratorii severe, amenințătoare de viață, comparativ cu populația generală. Gestionarea este diferențiată în funcție de următoarele situații: contact coronavirus, dar asimptomatic, pacient cu COVID19 simptomatic¹⁰⁻¹¹. Dacă în prima situație medicația imunosupresoare (csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs) ar trebui întreruptă, în fața unui pacient cu infecție simptomatică este obligatorie renunțarea la medicație (cu precădere la i-TNF și non-TNF, i-JAK) cu posibilitatea reluării după vindecare (demonstrată fie prin negativarea testului PCR, fie, în lipsa testării, la două săptămâni asimptomate)¹⁰⁻¹¹. Decizia este însă personalizată, luând în discuție riscul acutizării AR vs. riscul complicațiilor infecției cu SARS-CoV2, mai ales la pacienții în tratament cu blocant de IL-6¹⁰⁻¹¹.

În concluzie, bDMARDs și tsDMARDs reprezintă opțiuni terapeutice sigure și eficiente pentru majoritatea pacienților. În populația cu risc înalt (susceptibilitatea gazdei prin boală, comorbidități, comedicație) există diferențe în riscul rela-

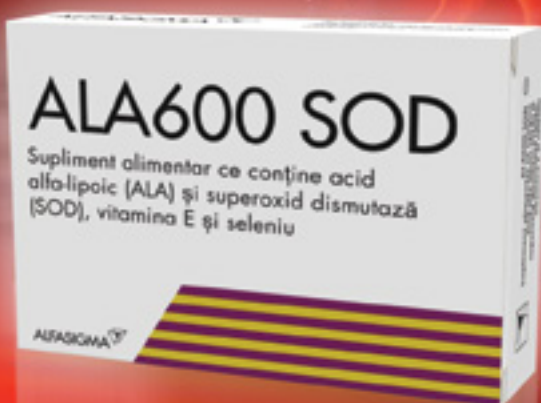
tiv de infecție, cu impact asupra riscului absolut de infecții severe. Situațiile speciale (ILTB, HVB rezolvată/ocultă, infecții severe în ultimul an) necesită stratificarea riscului infecțios și alegerea optimă a bDMARD sau tsDMARD.

Există recomandări de prevenire și management al riscului infecțios în contextul terapiei biologice și țintite, ceea ce reduce semnificativ rata infecțiilor.

Bibliografie

1. Lortholary O, Fernandez-Ruiz M, Baddley JW, et al. Infectious complications of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis during targeted and biological therapies: a viewpoint in 2020 *Ann Rheum Dis* 2020;79:1532–1543.
2. George MD, Baker JF, Winthrop K, Hsu JY, Wu Q, Chen L, Xie F, Yun H, Curtis JR. Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 22. doi: 10.7326/M20-1594. Epub ahead of print. PMID: 32956604.
3. Humphreys J, Hyrich K, Symmons D. What is the impact of biologic therapies on common co-morbidities in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy* (2016) 18:282
4. Meghana J, Barton A, Hyrich K, Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol* 2019, 31:285-292
5. JW A, Zhang S, Ruan QL, et al. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor-alpha antagonist: a Metaanalysis of both randomized controlled trials and Registry/Cohort studies. *J Rheumatol* 2015;42:2229–37.
6. Cantini F, Nannini C, Niccoli L et al, SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for *screening* of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun;14(6):503-9.
7. Koksals I, Immunosuppressive Therapy and HVB reactivation, *Viral Hepat J*. 2016;22:69-73
8. Zink A, Manger B, Kaufmann J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1673–1676.
9. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. Update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2019;2020:39–52.
10. Landewé RBM, Machado PM, Kroon F, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2 *Ann Rheum Dis* 2020;79:851–85
11. Codreanu C et al, Recommendations of the Romanian Society of Rheumatology regarding the management of patients with rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV2 pandemic. *Ro J Rheumatol* 2020, XXIX (3)

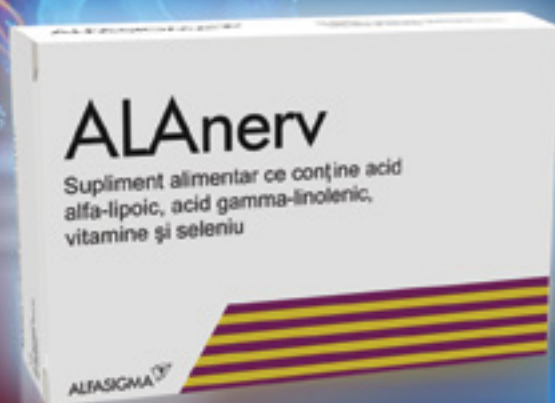
Stinge durerea neuropată!



**DURERE
ACUTĂ**

1 /zi

4 săptămâni



**DURERE
CRONICĂ**

1 /zi

6-8 săptămâni

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. ALA 600-SOD și ALAnerv sunt suplimente alimentare. Citiți cu atenție prospectul și informațiile de pe ambalaj. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la aceste produse la adresa de e-mail: drugsafety.ro@alfasigma.com.

Riscul infecțios asociat cu terapiile țintă și biologice în bolile autoimune

Sfârșitul secolului XX și începutul secolului XXI ne-au oferit perspective și opțiuni terapeutice menite să îmbunătățească calitatea vieții pacienților diagnosticați cu boli autoimune și/sau inflamatorii. De la primele terapii biologice aprobate de către FDA și EMA în anii 90 până la ultimele clase terapeutice – terapiile țintă beneficiile dar și riscurile acestora au fost disecate.



Șef Lucrări,
Dr. Monica Copotoiu

Medic primar reumatolog

Prinicipalele boli autoimune și/sau inflamatorii precum artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, artrita psoriazică sunt considerate a fi boli sistemice, invalidante în evoluție dacă nu se inițiază protocoalele terapeutice de tip “treat to target”. Inflamația este principalul actor al mecanismelor fiziopatologice care explică tabloul clinic și paraclinic în cadrul acestor afecțiuni. Inflamația este modulată de citokinele proinflamatorii: IL1, TNFalpha, IL6.

Terapiile biologice inovatoare sunt agenți care modulează blochează factorul de necroză tumorală, IL6, IL-12/23 și IL17 fie prin inhibiția citokinică directă sau a receptorului de citokină. La acestea se adaugă terapiile sintetice cu moleculă mică precum inhibitorii de Januskinază (JAK).

Principalele terapii biologice respective inhibitorii de JAK sunt: inhibitorii de factori de necroză tumorală alpha (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab), inhibitorii de IL6 și de receptor de IL6 (Sarilumab, Tocilizumab), antagoniștii de receptori de Il1 (Anakinra), antagoniștii CD20 (Ri-

tuximab), antagoniștii de CD80/86 (Abatacept), inhibitorii de IL12/23 (Ustekinumab), inhibitorii de IL17 (Secukinumab, Ixekizumab), inhibitorii de JAK (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib).

O mare întrebare a apărut odată cu aprobarea acestor terapii. Aceasta a fost legată de riscul de infecții asociate, cunoscându-se faptul că în sine bolile autoimune și/sau inflamatorii comportă un risc infecțios crescut; dar și faptul că cuparea acțiunii citokinelor proinflamatorii ar putea crește riscul infecțios datorită multiplelor funcții pe care acestea le dețin (ex: antibacteriene – TNF alpha).

Datele publicate în literatura de specialitate au demonstrat un risc crescut de infecții la pacienții tratați cu terapii clasice și ceea ce se cunoaște în literatura de specialitate ca “the healthy drug survival effect” s-a pus în evidență la pacienții care au urmat tratament biologic.

Acest “the healthy drug survival effect” este un paradox întâlnit în tratamentul bolilor autoimune. Analiza datelor de risc infecțios din lumea reală a demonstrat un număr crescut de cazuri în primele 6-12 luni de la debutul tratamentului cu scăderea acestuia ulterior fiind inferior comparativ cu a celor care au urmat terapie clasică. Explicația este conferită de gradul mare de activitate al bolii la debutul terapiei necesitând adjuvanți precum corticoterapia care este la rândul ei un factor adițional de risc infecțios.

Se impune o monitorizare pe termen scurt a riscului de reactivare a unei tuberculoze (TB) latente (în cazul inhibitorilor de TNFalpha) și o monitorizare pe termen lung pentru a urmări apariția infecțiilor oportuniste. Acestea ar fi: reactivarea unei TB latente, candidoza, infecțiile bacteriene cu microorganisme încapsulate, herpes zosterul (inhibitori de JAK).

Recomandările pentru prevenția și managementul procesului infecțios indus de inhibitorii de TNFalpha sunt:

- Oprirea administrării terapiei biologice cu reinițierea acesteia după stoparea răspunsului infecțios (paraclinic și clinic)
- Excluderea unui TB pre-administrare de agenți biologici. Inițierea protocoalelor naționale și locale – administrare de tuberculostatice la cei cu risc de reactivare a unui TB latent cu posibilitatea începerii terapiei biologice la o lună după inițierea terapiei tuberculostatice
- Pre-screening (AbHbs, AtcHbc) pentru hepatita virală B cunoscându-se potențialul de reactivarea a anti-TNF alpha
- Se recomandă pre-administrare terapii biologice vaccinarea pentru Streptococcus pneumoniae, influenza

Recomandările pentru prevenția și managementul procesului infecțios indus de agenți biologici non anti-TNFalpha:

- Terapiile anti-IL6 au un risc infecțios similar cu al anti-TNFalpha și a altor agenți biologici. Diagnosticul infecțios poate fi întârziat datorită supresiei sintezei de proteină C reactivă.
- Se impune screeningul pentru TB la agenții anti-IL6, chiar dacă acesta ar fi mai redus (explicație dată de mecanismele fiziopatologice).
- Tratamentul anti-IL17 este asociat cu riscul de candidoză (candidoză orală și vulvovaginală).
- Inhibitorii de JAK cresc riscul de herpes zoster. Riscul este mai mare la pacienții vârstnici (peste 65 ani) la care se asociază și corticoterapie. Tratamentul antiviral – aciclovir este individualizat. Alți factori de risc asociați cu infecția și terapia antiJAK sunt: diabetul și limfocitopenia.
- Agenții antiCD20 (Rituximabul) comportă un risc crescut de a se asocia cu infecții cu bacterii încapsulate. Se recomandă vaccinarea pentru *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip B și Influenza.
- Rituximabul poate crește riscul de infecție cu hepatită virală B. Este obligatoriu efectuarea screeningului pre-administrare medicație. Profilaxia antivirală se impune la un pacient cu AgHBs pozitiv, care urmează tratamentul și cel puțin 12-18 luni după ultima doză terapeutică. Agenții terapeuți preferați sunt cei cu barieră genetică crescută pentru rezistența hepatitei virale B – entecavir. Monitorizarea pentru reactivarea hepatitei B se efectuează cel puțin 1 an după terminarea profilaxiei. Profilactic se folosește lamivudina și se administrează pacienților AgHBs negativ și antiHBC pozitivi pentru a preveni o reactivare.

O altă problemă care pune în dificultate medicii de familie dar și de alte specialități în managementul pacientului cu afecțiuni autoimune și/sau inflamatorii este strategia de vaccinare la cei care beneficiază de tratament țintit sau biologic.

Vaccinurile indicate pre-inițiere terapie biologică sau țintită sunt pentru: influenza anual (doar cel inactivat, se contrain-

dică cel viu atenuat), tetanus, difterie – la 10-20 de ani; pertusis – 1 administrare la adulți, zoster inactivat – 2 doze la 0 respectiv 2 luni, hepatita B – 3 doze la 0,1, 6 luni (există combinații și cu hepatita A), hepatita A – 2 doze la 0,6 luni (există combinații și cu hepatita B), herpes papiloma virus (HPV) – 3 doze la 0,1,6 luni, vaccinul conjugat pneumococ 13 valent (PCV13) -1 doză la cel puțin 1 an după ultimul PPV23, vaccinul conjugat pneumococ 23 valent (PPV23) – 1 doză la cel puțin 2 luni după PCV13 și 5 ani după PPV 23.

Vaccinurile indicate în timpul terapiei biologice sau țintite sunt:influenza anual (doar cel inactivat, se contraindică cel viu atenuat), tetanus, difterie – la 10-20 de ani; pertusis – 1 administrare la adulți, zoster inactivat – 2 doze la 0 respectiv 2 luni, hepatita B – 3 doze la 0,1, 6 luni (există combinații și cu hepatita A), hepatita A – 2 doze la 0,6 luni (există combinații și cu hepatita B), herpes papiloma virus (HPV) – 3 doze la 0,1,6 luni,vaccinul conjugat pneumococ 13 valent (PCV13) -1 doză la cel puțin 1 an după ultimul PPV23, vaccinul conjugat pneumococ 23 valent (PPV23) – 1 doză la cel puțin 2 luni după PCV13 și 5 ani după PPV 23.

Perioadele estimate pentru a putea începe campania de vaccinare la pacienții care au urmat tratament imunosupresor sunt:

- Nu există nicio perioadă de așteptare pentru cei care au fost pe tratament cu glucocorticoizi aflați pe o doză de sub 20mg/zi și cel mult 2 săptămâni, metotrexat la o doză de sub 25mg/săptămână respectiv sulfasalazină
- 1 lună pentru cei care au fost pe tratament cu glucocorticoizi aflați pe o doză de cel puțin 20mg/zi și cel puțin 2 săptămâni, metotrexat la o doză de peste 20mg/săptămână, Etanercept, Tofacitinib
- 3 luni: Abatacept, Adalimumab, Azathioprină, Certolizumab, Golimumab, Infliximab, Tocilizumab, Ustekinumab
- 6 luni:Canakinumab
- Peste 12 luni: Rituximab

Nu există momentan destule date care să evalueze utilizarea co-trimoxazolului în profilaxia pacienților expuși la infecții oportuniste. Nu există protocoale internaționale care să menționeze utilizarea acestuia obligatoriu pentru prevenția infecțiilor oportuniste. Totuși pentru cei care doresc să o facă, se recomandă utilizarea acestuia la pacienții aflați pe doze crescute de corticoterapie adică cel puțin 30mg/zi cel puțin 1 lună și celor aflați pe tratament combinat imunosupresor (ex.: cei cu un număr scăzut de celule T CD4+). S-a constatat o scădere a riscului de a dezvolta pneumonie pneumococică la cei la care s-a administrat și care au avut cel puțin 2 din următorii factori de risc: vârsta peste 65 de ani, utilizarea corticoterapiei și a bolilor co-existente pulmonare.

Lecția învățată din datele existente ne obligă la o monitorizare atentă a pacienților aflați pe terapie biologică și țintită pentru infecțiile oportuniste. Managementul acestora necesitând o echipă multidisciplinară compusă din medicul curant reumatolog, medicul de familie, medicul infecționist, medicul pneumolog, medicul gastroenterolog și medicul de terapie intensivă.

Bibliografie selectivă:

1. Lortholary O, Fernandez-Ruiz M, Baddley FW, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1532-1543
2. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:960-77
3. Strand V, Ahadiet S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infection with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:362
4. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised-Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agent targeting lymphoid cell surface antigens): CD19, CD20 and CD52. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:S71-82
5. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019;5:e001035

Managementul modern al sindromului Behçet

Sindromul Behçet este o vasculită primară sistemică ce poate afecta vase de calibrul diferit (predominant teritoriul venos) și este caracterizat prin manifestări cutaneo-mucoase, articulare, oculare, vasculare, neurologice și gastrointestinale^[1].



Prof. Dr.
Claudia Mihailov

Spitalul Clinic CF Constanța
Universitatea Ovidius Constanța

Prima menționare a bolii a fost făcută de Hipocrate în secolul V î.e.n ca «ulcerație bucală aftoasă, genitală și iridociclită» și menționată de Adams în 1849.

Profesorul Hulusi Behçet (1881–1948), a descris sindromul Behçet, ca entitate patologică distinctă, asociind ulcerarea orală și genitală cu uveită (posibil etiologie virală).

Are debut frecvent între 20-30 de ani, rar la vârste peste 50 de ani, prezentând o evoluție alternantă cu exacerbări și remisiuni. Prognosticul este variabil, bărbații și tinerii prezintă o formă de boală cu evoluție severă și prognostic rezervat.^[4]

Ambele sexe sunt afectate în mod egal, dar există diferențe geografice între manifestările clinice (cu o prevalență mai mare a bărbaților în zona Orientului Mijlociu și a femeilor în nordul Europei și Statelor Unite). Bărbații și tinerii prezintă o evoluție mai severă a bolii.^[2]

Sindromul Behçet este o afecțiune multifactorială, iar manifestările bolii sunt considerate a fi declanșate de di-

verși factori de mediu, la persoanele cu fond genetic predispozant. Etiopatogenia bolii este incomplet elucidată, dar este recunoscută o activitate imunitară aberantă, declanșată de expunerea la factori trigger infecțioși la pacienții cu predispoziție genetică (în special alelele HLA-B51 și variantele IL-10 și la locusul IL-23-IL-12RB2). Studiile au demonstrat modificarea funcției sistemului imunitar înăscut și dobândit. Implicarea factorilor genetici a fost sugerată de prezența sindromului Behçet la pacienții din aria geografică cunoscută sub numele de „Drumul mătăsii”, unde prevalența alelei HLA-B51 este relativ mare, în comparație cu restul lumii. S-a observat agregarea familială în cazul debutului juvenil, asociind prevalența crescută a alelei HLA-B51 la membrii aceleiași familii și de rezistența înăscută în dezvoltarea sindromului Behçet la pacienții HLA-DR1 și HLA-DQw1 pozitivi. Un rol major în etiopatogenia sindromului Behçet îl joacă mecanismul imun, fiind implicate: proteine de șoc termic, citokine cu alterări în activitatea neutrofilelor și macrofagelor. Agentul trigger, infecțios, activează sistemul imunitar, atât pe cel înăscut și pe cel adaptativ la pacienții cu profil citokinic și Th1 pro-inflamator.^[3]

Disfuncția endotelială și inflamația vasculară sunt factori cheie care mediază tromboza.^[3]

Criteriile de diagnostic ale sindromului Behçet (după International Study Group) sunt reprezentate de prezența ul-

cerațiilor aftoase minore sau majore sau a ulcerărilor herpetiforme, recurente de cel puțin 3 ori într-o perioadă de 12 luni și a încă două din următoarele criterii: ulcerarea genitală recurentă, leziuni oculare (uveită anterioară, uveită posterioară, prezența de celule în corpul vitros sau vasculită retiniană observate de oftalmolog), a leziunilor cutanate (eritem nodos, pseudofoliculită sau leziuni papulopustuloase sau noduli acneiformi observate de medic la pacienți postadolescență și care nu urmează tratament cu corticosteroidi) și a testului de patergie pozitiv (citit de medic la 24-48 h).

Reacția de patergie este cea mai relevantă leziune diagnostică, fiind produsă prin hiperreactivitatea tegumentară la traumatism.

În anul 2018, experții EULAR au fost de părere că termenul de „sindrom” este mai exact pentru Behçet, acesta fiind considerat o constelație de simptome.

O serie de modele terapeutice cu mecanisme de acțiune complexe au fost studiate de un grup de lucru (experți din diferite arii de specialitate: medicină internă, reumatologi, oftalmologi, dermatologi, neurologi, gastroenterologi, chirurgi vasculari) sub auspiciile EULAR care a revizuit 3927 de articole și inclus 192 studii. Obiectivul grupului de lucru a fost îmbunătățirea recomandărilor privind managementul sindromului Behçet în lumina rezultatelor ultimelor studii și identificarea unor noi zone de interes pentru viitoarele cercetări.⁽¹⁾

Rezultatele au fost discutate și prezentate iar în final fiecărei recomandări i s-au alocat un nivel de evidență (de la I-IV) și grad de recomandare (de la A la D) elaborându-se 5 principii generale și 10 recomandări.

Principiile generale sunt reprezentate de abordarea multidisciplinară, individualizarea tratamentului în funcție de vârstă, gen, tip și severitatea afectării de organ, dar și de preferința pacientului, de suprimarea promptă a exacerbărilor inflamatorii și recăderilor pentru a împiedica afectarea ireversibilă de organ. Este de reținut că manifestările clinice se pot remite cu timpul la mulți pacienți, iar afectările oculare, neurologice, vasculare și gastrointestinale se pot asocia cu un prognostic rezervat. ⁽¹⁾

Recomandarea 1: afectare cutaneo-mucoasă - administrarea colchicinei ca terapie de primă intenție la pacienții cu manifestări cutaneo-mucoase și pentru exacerbări corticosteroizii topici vor ajuta la vindecarea leziunilor.

Recomandarea 2: afectare oculară - orice pacient cu sindrom Behçet și afectare inflamatorie la nivel ocular posterior trebuie să primească un regim terapeutic precum: azatioprina, ciclosporina A, interferon-alpha sau anticorp monoclonal anti-TNF.

Recomandarea 3: uveita anterioară (ca manifestare izolată) - agenții imunosupresori, trebuie luați în considerare pentru cazurile de uveită anterioară cu prognostic sever (vârsta tânără, sex masculin și debut precoce al bolii). Managementul uveitei necesită atenție sporită, diagnosticare precoce și evaluarea severității afectării oculare, necesitând colaborare strânsă cu oftalmologul, în vederea stabilirii conduitei terapeutice care să inducă și să mențină remisia clinică.

Recomandarea 4: tromboza venoasă profundă acută în sindrom Behçet - utilizarea glucocorticoizilor și agenților imunosupresori (azatioprina, ciclofosfamidă sau ciclosporina A).

Recomandarea 5: tromboza venoasă refractară - utilizarea anticorpilor monoclonali anti-TNF, terapia anticoa-

gulantă putând fi asociată atunci când riscul de sângerare este scăzut și se exclude prezența unui anevrism. Pentru pacienții cu risc major de hemoragie este recomandată embolizarea în locul chirurgiei clasice.

Recomandarea 6: afectarea arterială - pentru anevrismul de arteră pulmonară sau artere periferice, EULAR recomandă tratament cu ciclofosfamidă și glucocorticoizi, inițiat înaintea intervenției chirurgicale. Intervenția chirurgicală (stentare sau grefă) nu trebuie amânată chiar dacă pacientul este asimptomatic.

Recomandarea 7: afectare gastrointestinală - confirmarea endoscopică a afectării gastrointestinale la pacienții cu sindrom Behçet pentru a evita terapia imunosupresoare inutilă în cazul altor diagnostice ca utilizarea AINS, BII, infecții intestinale.

Recomandarea 8: afectare gastrointestinală refractară/severă - identificarea precoce a complicațiilor (perforații, hemoragii majore sau obstrucție intestinală) care necesită intervenție chirurgicală de urgență. ⁽⁸⁾

Recomandarea 9: afectare sistem nervos - pentru managementul atacurilor acute în cazul afectării parenchimatose a sistemului nervos, EULAR recomandă tratamentul cu doze mari de glucocorticoizi urmat de tapering lent, asociat cu azatoprină; ciclosporina-A trebuie evitată.

Recomandarea 10: afectare articulară - în cazul afectării articulare la pacienții cu sindrom Behçet, EULAR recomandă colchicina ca terapie de primă linie, de asemenea, glucocorticoizii administrați intraarticular pot fi o opțiune terapeutică pentru afectarea acută monoarticulară, iar pentru implicarea articulară cu caracter recurent și cronic, EULAR recomandă folosirea de azatioprină, interferon alpha sau inhibitori TNF.

Recomandările actuale au ca scop standardizarea tratamentului pentru pacienții cu sindrom Behçet, dar inevitabil vor fi diferențe între țări în funcție de variabilele geografice, de sistemele de sănă-

tate, diferențele culturale și programele de decontare. Diferențele sunt legate de dozele și durata utilizării glucocorticoizilor, de utilizarea mai frecventă a tratamentelor biologice în unele centre, preferința IFN- α în detrimentul anti-TNF, anticoagularea la pacienții cu tromboză venoasă profundă și tipul intervenției chirurgicale folosite pentru afectarea arterială.

Limitarea principală a acestor recomandări a fost că încă se bazează, în special, pe studii observaționale și dovezi necontrolate sau păreri ale experților; în consecință, recomandările au fost obținute prin extinderea opțiunilor terapeutice sugerate.

Au fost identificate probleme care necesită răspuns pe viitor și a fost propusă o agendă de cercetare pentru îmbunătățirea managementului sindromului Behçet. ⁽¹⁾

Bibliografie

- Hatemi G. Et al, Ann Rheum Dis 2018; 77:808-818. Doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225.
- Kelley's textbook of rheumatology / [edited by] Gary S. Firestein [et al.]. -8th ed/
- Lecces P. Et al, Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome, Seminars in Arthritis and Rheumatism Volume 48, Issue 4, February 2019, Pages 752-762.
- Rheumatology / [edited by] Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman.—Sixth edition
- Up-to-date: file:///E:/REUMATO/uptodate%2021.2/UpToDate/contents/mobipreview.htm?28/12/28874
- Reumatologie – Dr Ileana Claudia Mihailov – editia 2016.
- The Autoimmune Diseases - Fourth Edition / Noel R. Rose, Ian R. Mackay, 2006.
- Behçet's Syndrome; Yusuf Yazıcı, Hasan Yazıcı
- Hemmer T., Perez-Canto A., Distler A. et al. - IgA nephropathy in patients with Behçet's syndrome: Case report and review of literature, Br J Rheumatol, 1997, 36, 696-699.

Capilaroscopia și rolul său în reumatologie

Capilaroscopia reprezintă un instrument de investigare non invaziv, reproductibil și util, care permite o detectare timpurie și o descriere calitativă a anomaliilor microvasculare prezente la nivel unghial, la pacienți cu fenomen Raynaud primar sau secundar.



Șef lucrări Dr. Filipescu Ileana Cosmina

Medic primar reumatolog,
Clinica Reumatologie Cluj-Napoca
UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

În secolul 19 s-au identificat primele corelații între modificările de la nivelul capilarelor și anumite afecțiuni medicale⁽¹⁾. Începând cu anii 1980 s-a realizat o descriere morfologică complexă a microvascularizației și s-au decelat modificări specifice în diferite patologii⁽²⁾. La pacienții diagnosticați deja cu o patologie sistemică, afectarea capilarelor poate reflecta implicarea organelor interne și ajută la determinarea stadiului bolii^(1,3).

Fenomenul Raynaud (FR) poate să apară precoce ca patologie funcțională primară sau să acompanieze alte boli sistemice: sclerodermie sistemică (SS), lupus eritematos sistemic (LES), boală mixtă de țesut conjunctiv (BMTC), polimiozită sau dermatomiozită (PM/DM), sindrom Sjogren (SSj). FR primar (idiotipic) se manifestă la persoanele tinere, modificările de culoare apar simetric, cu episoade mai ușoare. Când FR apare la adulți (în general ≥ 30 ani), cu episoadele mai intense, dureroase și eventual asociate cu leziuni ischemice ale pielii este mai probabil asociat altor patologii. În fazele precoce ale acestor boli sistemice, când FR se asociază cu manifestări nespecifice, identificarea unor modificări capilaroscopice tipice sunt înalt sugestive pentru evoluția ulterioară^(4,5).

Numeroase studii de pionierat au evidențiat rolul capilaroscopiei în diferențierea dintre FR primar și secundar^(6,7,8). Dispoziția paralelă a anselor capilare, fără modificări de calibrul vascular caracterizează FR primar, iar apariția unor alterări de calibrul sau a unor aspecte particulare devin elemente înalt sugestive pentru încadrarea ca FR secundar și sugerează completarea investigațiilor^(2,5). Un studiu prospectiv efectuat sub coordonarea lui Hirschl și a colaboratorilor săi a descoperit că 20% dintre pacienți inițial diagnosticați cu FP primar au fost încadrați cu FR secundar în următorii 10 ani⁽⁹⁾. Un alt studiu care a inclus 639 de pacienți cu FR primar a constatat că 12.6% dintre subiecți au progresat spre forma secundară după un timp mediu de 10.4 ani. Principalul predictor al tranziției a fost un model capilar anormal depistat capilaroscopic, cu o valoare predictivă pozitivă de 47%⁽¹⁰⁾. Altă cercetare asupra adulților cu istoric de FR izolat a demonstrat, printr-un model prognostic, o corelație între anumite anomalii capilaroscopice (existența microhemoragiilor, a megacapilarelor și numărul de capilare) și progresia spre SS⁽¹¹⁾.

Capilaroscopia periunghială se poate efectua folosind oftalmoscopul, stereomicroscopul, microscopul optic convențional și videocapilaroscopul^(2,12). Tehnica constă în aplicarea unei picături de ulei de imersiune pe o zonă de 1 mm la nivelul cuticulei unghiei și ulterior iluminarea acestei zone de către o sursă de lumină. Imaginile sunt generate în timp real de un microscop

cu capacitate de mărire de 200 de ori și apoi sunt preluate de un dispozitiv cuplat cu aparat foto care oferă imagini de înaltă rezoluție. Sunt monitorizate capilarele din rândul distal, de la cel puțin patru degete de la fiecare mână⁽⁵⁾. Investigația se efectuează într-o cameră cu temperatura între 22-24°C, în care pacientul trebuie să stea aproximativ 15-20 de minute înainte de examinare pentru a se exclude anumite modificări date de factori externi (frigul). Pentru evitarea artefactelor este necesar ca unghiile să nu fie colorate cu oă și cuticulele să nu fi fost tăiate de cel puțin 7 zile.

Elementele urmărite la capilaroscopia sunt^(4, 13, 14):

dispoziția arhitecturală a rețelei capilare,

densitatea și distribuția capilarelor,

diametrul și lungimea capilarelor,

morfologie/transparența și vizibilitatea plexului venos subpapilar,

prezența zonelor hemoragice

prezența zonelor avasculare

neoangiogeneza

La un subiect sănătos, ansele capilare sunt regulate și paralele cu suprafața pielii, au distribuție uniformă, ca-

pilarele nu prezintă dilatații și nu există arii microhemoragice atraumatice.

1. Densitatea capilară este de 7-12/mm, cu 1-3 capilare în fiecare papilă dermică⁽¹⁴⁾.
2. În funcție de diametrul măsurat, capilarele se clasifică în: largite (cu un diametru mai mare de 20 μm) și gigante sau megacapilare (diametrele arteriale, venoase sau apicale sunt ≥ 50 μm)⁽¹⁵⁾.
3. Capilarele normale au o forma literei „U” inversată cu o arteriolă aferentă, mai subțire. Se pot găsi anomalii discrete și la persoane sănătoase (ramificări, dilatații sau anse cu aspect tortuos)^(13,15).
4. Microhemoragiile apar ca zone întunecate, ușor vizibile la nivelul patului capilar unghial, cauzate de ruptura peretelui capilar. Pot fi focale sau difuze, iar dacă apar izolat sugerează o microtraumă (se pot regăsi la sănătoși)^(2,14).
5. Zonele avasculare sunt definite când numărul de capilare este ≤7 pe milimetru sau prin absența a două sau mai multe capilare succesive. Devascularizarea poate fi focală sau difuză, atunci când între două bucle adiacente este o distanță mai mare de 500 μm. Existența acestor zone induce hipoxie tisulară, se asociază cu severitatea bolii și apar în spectrul sclerodermiei^(4, 14, 16).

La vârstnici pot să apară dilatații ale joncțiunii anelor capilare și tortuozi-tăți fără a fi induse de o anumită patologie, sau la copii pot să existe capilare de forme diferite și o ușoară pierdere a uniformității, modificări fără substrat patologic în lipsa altor acuze^(13, 17, 18, 19).

Capilaroscopia a fost inclusă în noile criterii de clasificare din 2013 pentru această patologie și este considerată o investigație cheie⁽²⁰⁾. Identificarea acestor modificări de microcirculație, specifice în faza precoce a sclerodermiei, la pacienți cu FR prezent și autoanticorpi pozitivi (anticentromer și antitopoizomerază) permite diagnosticarea și administrarea tratamentului în „fereastra de oportunitate”, așa cum reiese și din cercetarea condusă de Camargo și colaboratorii⁽²¹⁾.

Există anumite aspecte particulare, numite patternuri, care se corelează și cu afectarea organelor interne⁽¹⁴⁾. Cele

mai importante modificări capilaroscopice specifice SS, numite și scleroderma pattern, sunt: scăderea densității anelor capilare, prezența megacapilarelor, a microhemoragiilor sau a capilarelor ramificate⁽²⁾.

Alterările microvasculare periunghiale din SS au fost descrise de echipa condusă de Maurizio Cutolo în trei pattern-uri sclerodermice diferite (figura 1)⁽¹⁵⁾.

1. Pattern-ul precoce: câteva capilare dilatate, rare megacapilare și microhemoragii, densitate capilară relativ bine păstrată, fără pierderi capilare evidente.
2. Pattern-ul activ: megacapilare și microhemoragii frecvente, pierdere moderată de capilare, dezorganizare arhitecturală moderată.
3. Pattern-ul tardiv: pierdere importantă de capilare cu zone avasculare întinse, dezorganizare arhitecturală marcată, frecvente capilare ramificate megacapilare și microhemoragii reduse sau absente.

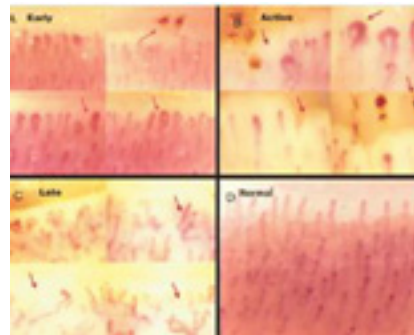


Figura 1. Capilaroscopie – aspect de boală precoce (A), faza activă (B), faza tardivă (C) și normal (D)⁽²³⁾.

Aceste modificări capilaroscopice tipice se regăsesc la 80-94% dintre pacienții cu SS, dar și în alte patologii autoimune⁽²²⁾. Un studiu observațional prospectiv efectuat pe 3000 pacienți, urmărit pe o perioadă de 5.3 ani a identificat patternul specific sclerodermiform la 94% dintre cei cu SS, cu 6 luni anterior apariției manifestărilor specifice. Aceste aspecte s-au regăsit la 71% dintre cei care au dezvoltat DM, respectiv 37% dintre cei cu BMTC⁽²⁴⁾.

La subiecții cu LES modificările capilaroscopice au o specificitate redusă pentru diagnosticul și evaluarea prognostică, fără modele tipice⁽²⁵⁾. Se

descriu în special creșterea tortuozi-tății capilare și a vizibilității plexului subpapilar^(16, 25). Dacă în LES se asociază și FR, pot să apară microhemoragii și zone avasculare limitate⁽²⁴⁾. A fost demonstrată o corelație semnificativă între indexul de activitate a bolii SLE-DAI și severitatea modificărilor capilaroscopice. De asemenea, anomaliile capilare au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu LES și cu anticorpi anti U1-RNP, comparativ cu cei care nu aveau acești anticorpi^(14,26,27). Cercetări în domeniu au găsit nivele serice crescute ale factorului de creștere al endoteliului vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) la pacienții cu LES și anomalii capilaroscopice moderate sau severe⁽²⁸⁾.

Creșterea tortuozi-tății capilare și a vizibilității plexului subpapilar s-a regăsit și la subiecți diagnosticați cu poliartrita reumatoidă, mai ales dacă prezentau și autoanticorpi⁽²⁹⁾.

Pacienții cu sindrom antifosfolipidic (SAFL) pot să prezinte microhemoragii simetrice. Lungimea capilarului este modificată mai frecvent la cei cu SAFL primar, în timp ce microhemoragiile sunt mai evidente în cazurile de SAFL secundar asociat LES^(14, 30).

Un studiu care a analizat anomaliile de microcirculație la pacienți cu vasculită a găsit modificări discrete și izolate la 73% din eșantion. Microhemoragiile au fost cel mai frecvent regăsite în cazurile cu boală activă⁽³¹⁾.

Aspecte particulare ale microcirculației au fost identificate capilaroscopic și la pacienți cu boală Behcet sau sindrom Sjogren, mai ales la cei care asociază și FR, dar sunt nespecifice^(32, 33).

S-a demonstrat că devascularizarea și modificările arhitecturii capilare sunt predictorii puternici ai complicațiilor care implică organe țintă (pielea, plămâni, inima, tractul gastro-intestinal și rinichi)^(14, 33).

Modelul capilaroscopic a fost cel mai bun predictor independent pentru apariția ulcerărilor digitale (UD) la pacienții cu SS, atât pentru primul episod, cât și în cazul recurenței acestora⁽³⁴⁾. S-au regăsit asocieri semnificative între anomaliile tardive și UD (14). Patternul activ a fost regăsit la toți pacienții cu SS și UD și numai în 47% dintre cei fără UD⁽³⁵⁾.

Alte cercetări au raportat rezultate despre rolul capilaroscopiei în monitorizarea evoluției și a răspunsului la tratament. Datele obținute sunt inconstante și necesită lărgirea eșantioanelor și extinderea perioadei de monitorizare⁽²⁷⁾.

Capilaroscopia diagnostică în dermatologie are aplicații în psoriazis (aspecte controversate), dar și în melanomul malign, având ca pattern vase dilatate cu o distribuție arhitecturală relativ specifică⁽¹⁾.

Capilaroscopia este o metodă simplă și reproductibilă cu multiple întrebuințări. În bolile de țesut conjunctiv nediferențiate, prezența anomaliilor capilare poate conferi pacienților un risc crescut de a dezvolta o boală de țesut conjunctiv definită și impune o umărare atentă a acestor pacienți (inclusiv prin capilaroscopii repetate). Este recunoscută ca tehnică adiitivă în monitorizarea evoluției bolilor autoimune ce afectează microcirculația.

Referințe

- Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2595-2604
- Chojnowski MM et al. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology *Reumatologia* 2016; 54, 2: 67–72 DOI: 10.5114/reum.2016.60215
- Kuryliszyn-Moskal A et al. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy. *Reumatologia* 2015; 53: 87-93
- Cutolo M et al. Nailfold capillaroscopy in rheumatology: ready for the daily use but with care in terminology. *Clinical Rheumatology* (2019) 38:2293–2297 <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04716-w>
- Po-Chang Wu et al. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *Journal of the Formosan Medical Association* (2013) 112, 482e488
- Mannarino E, et al. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994;45:37e42.
- Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:11e30.
- Zufferey P, et al. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 1992;11:536e41
- Hirschl M, et al. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1974–81
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a metaanalysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):595–600.
- Ingegnoli F, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2174–82
- Jammal M et al. Periungueal capillaroscopy: an easy and reliable method to evaluate all microcirculation diseases. *Rev Med Interne.* 2015 Sep;36(9):603-12. doi: 10.1016/j.rev-med.2015.03.015.
- Carina M, Ionitescu RC, et al. Capilaroscopia periunguală în bolile de țesut conjunctiv. *Rev Med Interna.* Vol 4. 2009
- Kayser C et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Advances in Rheumatology* (2019) 59:5 <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0046-4>
- Cutolo M, et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155–60
- Ingegnoli F et al. Capillaroscopy in Routine Diagnostics: Potentials and Limitations. *Current Rheumatology Reviews.* Volume 14, 2018. DOI : 10.2174/1573397113666170615084229
- Ingegnoli F, et al. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy. *Microvasc Res.* 2013;90:90–5
- Piotto DP, et al. Nailfold videocapillaroscopy in healthy children and adolescents: description of normal patterns. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(Suppl 100(5)):193–9.
- Herrick AL, et al. The influence of age on nailfold capillary dimensions in childhood. *J Rheumatol.* 2000;27(3):797–80
- von de Hoogen F et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative *Arthritis Rheum.* 2013 November ; 65(11): 2737–2747. doi:10.1002/art.38098
- Camargo CZ, et al. Microvascular abnormalities in patients with early systemic sclerosis: less severe morphological changes than in patients with definite disease. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(1):48–55
- Tavakol E et al. Nailfold Capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;2015:974530
- Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and followup of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford).* 2006 Oct;45 Suppl 4:iv43-
- Pavlov-Dolijanovic S, et al. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):303945
- Kuryliszyn-Moskal A, et al. Clinical significance of nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: correlation with endothelial cell activation markers and disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(1):38–45
- Furtado RN et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus* 2002, 11: 34-41.
- Ingegnoli F et al. A systematic overview on the use and relevance of capillaroscopy in systemic sclerosis. Pages 1091-1097 | 2014. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.849198>
- De Santis M et al. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Autoimmun Highlights* (2016) 7:5 DOI 10.1007/s13317-016-0077-y
- Caramaschi P et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(10):1566–9.
- Bredemeier M, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2004;31(2):286–94
- Sendino Revuelta A, et al. Capillaroscopy in vasculitis. *An Med Interna.* 1991;8(5):217–20.
- Movsat A, et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):603–5.
- Capobianco KG, et al. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):789–94
- Silva I, et al. Endothelial dysfunction and Nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: a cohort study and review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(2):240–52.
- Lambova S, Müller-Ladner U. Capillaroscopic findings in systemic sclerosis - are they associated with disease duration and presence of digital ulcers? *Discov Med.* 2011;12(66):413–8.

Comisia de Reumatologie a Ministerului Sănătății

Recomandări privind vaccinarea împotriva covid-19 la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator / autoimun / terapii imunosupresoare

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 este responsabilă pentru apariția până acum în România a peste 650.000 de cazuri confirmate de COVID-19 și peste 16.000 de decese. În condițiile în care până în prezent nu există terapii specifice care să vindece boala, utilizarea vaccinurilor are o importanță esențială pentru reducerea impactului pandemiei. Implementarea corectă a **vaccinării anti COVID-19** este în mod particular importantă la pacienții cu **boli reumatice de tip inflamator sau autoimun**, la care se poate întâlni reducerea performanței sistemului imun, urmare a consecințelor bolii sau tratamentului cu medicamente imuno-supresoare.

Vaccinurile împotriva COVID-19 utilizate în UE, inclusiv în România, au fost aprobate pe baza unor **studii intensive** care au dovedit eficacitatea și siguranța acestora. Ele se bazează pe injectarea unor fragmente sintetice de informație genetică (ARN-ul mesager), care determină apariția la persoana vaccinată a unui răspuns cu anticorpi neutralizanți și celule imune, ce vor contribui la protecția împotriva COVID-19. Aceste vaccinuri **nu folosesc particule virale vii sau întregi, motiv pentru care nu pot transmite virusul de la o persoană la alta, nu pot determina îmbolnăvirea și nu pot modifica informația genetică a persoanei vaccinate**. La nivel mondial, până în prezent au fost vaccinate peste 15 milioane de persoane, fără semnale notabile de reacții adverse majore. Aceste vaccinuri nu conțin derivați din ou sau alte produse animale, de asemenea nici aluminiu.

Pacienții cu boli reumatice de tip inflamator sau autoimun sau cei tratați

cu medicamente imunosupresoare pot fi vaccinați anti COVID-19, fără restricții. Sunt aplicabile contraindicațiile și atenționările generale privind vaccinarea. Conform datelor existente, eficacitatea și siguranța vaccinurilor anti COVID-19 aprobate în UE sunt similare.

Pentru a asigura eficacitatea maximă a vaccinării, în mod ideal este recomandabil ca aceasta să fie realizată într-un moment când boala reumatică este bine controlată sau înainte de începerea tratamentului imunosupresor. Pentru pacienții aflați deja în cursul unui tratament imunosupresor, **vaccinarea poate fi făcută de regulă fără să necesite modificarea schemei de tratament antireumatic**. În situații particulare, medicul reumatolog poate decide altfel, ținând cont de tipul bolii reumatice, gradul de activitate al acesteia, tratamentul imunosupresor folosit (cu atenție specială la pacienții tratați cu Rituximab), precum și de comorbiditățile prezente.

Nu există informații care să ateste că vaccinarea împotriva COVID-19 ar putea reactiva bolile reumatice de tip inflamator sau autoimun, de asemenea nu au fost semnalate reacții adverse particulare post-vaccinare la acești pacienți.

Pacienții cu boli reumatice de tip inflamator sau autoimun sau cei tratați cu medicamente imunosupresoare care au avut COVID-19 pot fi vaccinați, de regulă nu mai devreme de 28 zile de la infecție. Pacienți cu funcție deficitară a sistemului imun au fost incluși în studiile clinice de aprobare a vaccinurilor anti COVID-19, dar pentru moment nu au fost comunicate date specifice de siguranță pentru acest grup. Deși este posibil ca în această

situație eficacitatea vaccinării să fie diminuată, vaccinarea acestor pacienți este recomandabilă, pentru reducerea riscului de îmbolnăvire cu COVID-19.

Protecția asigurată de vaccin poate varia de la o persoană la alta și se instalează progresiv, fiind considerată maximală la o săptămână după a doua doză vaccinală. Chiar și persoanele vaccinate trebuie să continue să respecte măsurile generale de protecție anti COVID-19: purtarea măștilor faciale, distanțarea fizică, evitarea locurilor aglomerate, igiena mâinilor.

Medicul reumatolog va putea individualiza atitudinea de urmat, funcție de particularitățile fiecărui caz. Aceste recomandări se bazează pe datele științifice disponibile la acest moment și vor fi actualizate pe măsura acumulării cunoștințelor referitoare la subiect.

Referinte:

www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines
www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm
www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html
www.lupusuk.org.uk/covid19-vaccination/
www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_ro.pdf
www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine
www.srreumatologie.ro/ghid-recomandari-covid/

Stilul de Viață și Regimul alimentar

- un Sistem de Modulare a Riscului de Boală



Dr. Carolina Negrei

Conferențiar universitar, MD PhD MSc HDR
ERT, primar medicină internă, medic specialist
reumatologie, Disciplina de Toxicologie,
Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicina
și Farmacie „Carol Davila”, București, România,
carolina.negrei@umfcd.ro

Regimul alimentar și stilul de viață sunt modulatori bine definiți ai bolilor cronice. Obiceiurile alimentare nesănătoase (ca de exemplu, consumul mărit de alimente procesate bogate în grăsimi și aportul redus de fructe și legume), precum și un stil de viață sedentar contribuie în mod clar la nivelul inadecvat de calitate a vieții din ziua de astăzi.

Odată cu trecerea timpului, devine din ce în ce mai clar că regimul alimentar poate prezenta efect de modulare și a toxicității poluanților de mediu.

Scopul intervenției de față este formularea anumitor observații pe marginea recomandării referitoare la necesitatea considerării regimului alimentar ca variabilă de avut în vedere în studiul bolilor apărute la om în asociere cu expunerea la poluanții de mediu.

În acest sens, există dovezi clare în sprijinul faptului că expunerea la diverse substanțe chimice sau poluanți de mediu poate contribui la deteriorarea sănătății precum și la patologia multor boli asociate cu înaintarea în vârstă.

În cea mai mare parte, sursele expunerii omului la substanțe sau amestecuri

chimice toxice par să fie de mediu și ocupaționale. Depozitățile necontrolate de deșeurile periculoase și utilizarea pe scară din ce în ce mai largă și acumularea tot mai mare de poluanți chimici, în special din clasa poluanților organici persistenți (POP), constituie o preocupare majoră în cadrul problematicii de mediu și sănătate publică.

Bolile cronice asociate cu dieta reprezintă cea mai mare cauză de morbiditate și mortalitate. Cu preponderență în rândurile populației țărilor dezvoltate, astfel de afecțiuni precum bolile cardiovasculare, diabetul și obezitatea au atins proporții epidemice, acestea fiind însă încă mai puțin răspândite sau chiar inexistente în rândul persoanelor a căror sursă de hrană o constituie chiar și în prezent vânătoarea/culegerea alimentelor sau agricultura individuală.

Cercetările din ultimele decenii indică în mod clar faptul că patologia tuturor bolilor asociate cu vârsta sau cronice (denumite uneori „boli ale civilizației”) depinde de factori multipli printre care regimul alimentar, expunerea la agenți de mediu și susceptibilitatea genetică.

Pentru protejarea împotriva bolilor asociate cu expunerea la poluanți din mediu sau intervenție în această direcție nu există „soluții” facile, în condițiile existenței multor poluanți, precum metalele grele și substanțele organice persistente, care se acumulează în organismul uman, ceea ce face ca strategiile de remediere prin eliminarea acestor substanțe chimice din mediu să fie extrem de dificile și costisitoare.

În plus, există mulți poluanți de mediu care induc căi de semnalizare receptivă la stres oxidativ, asociindu-se astfel cu etiologia și patologia timpurie a multor boli cronice.

Prin urmare, strategiile care modulează efectul agenților toxici asupra proceselor fiziopatologice implicate în etiologia și evoluția bolii prezintă o importanță deosebită pentru sănătatea publică.

Există anumite regimuri alimentare care pot contribui la deteriorarea stării de sănătate, fiind o sursă de expunere la poluanți toxici de mediu, dintre care mulți sunt liposolubili, ceea ce permite alimentelor grase un conținut adesea mai ridicat de POP decât materia vegetală. Regimul alimentar poate dicta mediul lipidic, stresul oxidativ și statusul antioxidant al celulei. Modularea acestor parametri de către statutul nutrițional al individului poate avea urmări profunde la nivelul proceselor biologice și influența astfel efectele poluanților de mediu în ceea ce privește provocarea de boli sau disfuncții. De exemplu, potențialele efecte nocive asupra sănătății asociate cu expunerea la bifenili policlorurați se pot accentua din cauza ingestiei anumitor grăsimi alimentare, în timp ce consumul de fructe și legume, bogate în substanțe nutritive antioxidante și antiinflamatoare sau compuși bioactivi, poate oferi protecție împotriva acțiunii acestora.

Concluzii

Dirjecțiile de perspectivă în domeniul cercetării sănătății mediului se îndreaptă către studiul paradigmei alimentare, ceea ce implică analiza relațiilor dintre regimul alimentar și stilul de viață, expunerea la substanțe toxice de mediu și diversele boli. Intervențiile la nivelul alimentației pot constitui cele mai adecvate mijloace de dezvoltare a unor strategii de prevenire primară a bolilor asociate cu mulți dintre factorii toxici de mediu.



Actonel®

Risedronat de sodiu



PROTECȚIE eficientă
antifrac tură*

de la

6
luni

de tratament^{1,2}

*fracturi vertebrale, non-vertebrale și de șold



Theramex
For Women, For Health

Acest material promoțional se adresează profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest produs se eliberează pe bază de prescripție medicală de tip P6L. Rezumatul caracteristicilor produsului se regăsește în interiorul revistei.

Referințe: 1. Roux et al., Current Medical Research and Opinion Volume 20, 2004; 4 :433-439. 2. Harrington et al., Calcified Tissue International, 2004; 74:129-135.