

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA"



**AGREGAREA FAMILIALĂ LA PACIENȚII CU BOLI
AUTOIMUNE REUMATISMALE**

- rezumat -

Coordonator științific:

Prof. Dr. Ruxandra Ionescu

Doctorand:

Mădălina-Pușa Dună

BUCUREȘTI

2020

CUPRINS

Stadiul cunoașterii	pg. 3
Scopul și obiectivele lucrării	pg. 5
Material și metode	pg. 6
Rezultate și discuții	pg.10
Concluzii	pg.22
Bibliografie selectivă	pg.23

Stadiul cunoașterii

Afecțiunile autoimune reumatismale au un determinism multifactorial, fiind cauzate de diverși factori ambientali ce acționează pe susceptibilitatea genetică a individului, destabilizând sistemele de reglare ale răspunsului imun. Studiile epidemiologice și investigațiile genetice sunt de foarte mare importanță pentru a demonstra contribuția factorului genetic la dezvoltarea acestor boli autoimune. Contribuția factorilor genetici în producerea afecțiunilor autoimune a fost demonstrată de agregarea familială. Mai mult, a fost și cuantificată prin determinarea eritabilității ce exprimă proporția factorilor genetici în etiologia bolii.

Dintre bolile autoimune reumatismale, cele mai reprezentative afecțiuni cu implicare genetică sunt poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, lupusul eritematos sistemic și miopatiile inflamatoare.

Studiile de agregare familială reprezintă un prim pas comun în identificarea factorilor determinanți genetici ai bolii. Dacă se constată agregarea familială în aceeași familie, pot fi efectuate mai multe studii genetice mai specifice. Sistemele complexe de constatare sunt frecvent utilizate pentru a se asigura că eșantionul conține un număr suficient de familii cu membri multipli afectați, după cum este necesar pentru a detecta agregarea familială. De exemplu, un criteriu de eligibilitate pentru o familie ar putea fi acela că atât mama cât și fiica au o boală autoimună reumatismală. Trebuie să se facă ajustări pentru a se evita prejudecăți.

De-a lungul timpului, studiile de agregare familială au încercat să determine dacă a avea rude cu boală autoimună în aceeași familie crește riscul de boală. Ansamblul familial se referă la această grupare de boli în cadrul familiilor. Această grupare poate fi cauzată de factori genetici și / sau de mediu sau chiar de agenți infecțioși. Având în vedere costul și complexitatea identificării genelor care cauzează boală, acest pas inițial este util, deoarece îngustează concentrarea cercetărilor genetice viitoare (Matthews et al., 2008).

Design-ul acestor studii poate fi de 3 tipuri. Unele studii sunt bazate pe populația generală, însă acest design este ineficient dacă boala sau forma sa ereditară este rară. S-a folosit, de asemenea, eșantionarea de control a cazurilor, dar din nou, în cazul în care majoritatea cazurilor de boală sunt sporadice, este posibil să existe o putere insuficientă pentru a detecta agregarea în cadrul familiilor. Alte studii recrutează subiecți pe baza istoricului bolii familiei (Matthews et al., 2008).

Abordarea generală a studiilor de agregare familială este de a preleva individul (ele) numit proband (e) și de a obține istoricul familial detaliat al bolii. Familiile pot conține probanzi multipli, de exemplu, în cazul în care probanzii sunt recrutați prin recomandarea de către medic și mai mulți membri ai familiei sunt urmăriți de același medic. De exemplu, un studiu poate identifica persoanele afectate prin recomandarea de către medic, dar, în plus, necesită ca cel puțin două rude de gradul întâi să aibă boală.

Tosteson și colaboratorii săi (Tosteson, Rosner, & Redline, 1991) au extins această din urmă abordare prin ajustarea pentru constatare a tuturor probanzilor dintr-o familie. Ei au tratat statusul de constatare (adică, un indicator al statusului proband) ca fiind aleatoriu, astfel încât fiecare individ să contribuie cu două rezultate binare la probabilitate. Ele au fost condiționate de rezultatele bolii tuturor probanzilor, precum și de indicatorii de constatare ai întregii familii. Două ipoteze puternice implică faptul că este suficient să se condiționeze contribuția probabilității unei familii la starea de boală a tuturor probanzilor și să se ignore indicatorii de constatare. Astfel, în aceste ipoteze, este necesară specificarea unui model numai pentru boală. Prima ipoteză este că probabilitatea de a fi proband este independentă de antecedentele familiale ale bolii, iar a doua este că probabilitatea de a fi proband este în plus independentă de boală sau populația sursă din care sunt familii este extrem de mare. Tosteson et al. (Tosteson et al., 1991) propune această metodă pentru aceste situații specifice în care raportul de stabilire este mic și șansele de a fi selectate ca proband sunt doar o funcție a stării proprii a bolii. În schemele de constatare mai complexe propuse, aceste ipoteze pot fi necorespunzătoare și nerealiste.

Scopul și obiectivele lucrării

Scopul lucrării este de a evalua aspectele agregării familiale ale bolilor reumatismale autoimune într-un grup de pacienți diagnosticați cu poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică, polimiozită, artrită psoriazică și boală mixtă a țesutului conjunctiv.

O parte din lucrare prezintă date obținute de la rudele pacienților cu LES și PR, rezultatele oferind o evidență adițională care atestă existența unor anomalii imunologice printre rudele acestor pacienți.

Obiectivele studiului de cercetare sunt reprezentate de:

- ✓ evaluarea agregării familiale într-un lot de 3019 de pacienți cu boli autoimune reumatice
- ✓ descrierea caracteristicilor unei cohorte de 215 pacienți cu LES și identificarea rudelor acestora care aveau boli autoimune
- ✓ determinarea serologică a ac ANA la rudelor de gradul unu ale pacienților cu LES și corelații între rezultatele pozitive și caracteristicile bolii lupice
- ✓ identificarea acelor rude care sunt la risc de a dezvolta PR prin determinarea FR și a ac anti CCP și cercetarea posibilelor inter-relații între aceste variabile.

Material și metode

Teza de doctorat cuprinde patru studii:

♣ **Studiul 1:** Istoricul familial și personal într-o cohortă de pacienți cu boli autoimune reumatismale

Este un studiu retrospectiv, observațional ce a cuprins un lot de 3019 de pacienți cu boli autoimune reumatice care a avut ca scop evaluarea agregării familiale la acești pacienți .

♣ **Studiul 2:** Caracteristici generale și agregarea familială într-o cohortă de pacienți cu lupus eritematos sistemic

Este un studiu observațional transversal care a cuprins un lot de 215 pacienți cu LES și care a avut ca obiectiv, pe lângă descrierea caracteristicilor coortei, identificarea rudelor acestora care aveau boli autoimune.

♣ **Studiul 3:** Identificarea modificărilor imunologice apărute la rudele de gradul unu ale pacienților cu lupus eritematos sistemic

Studiu observațional longitudinal prospectiv, care și-a propus determinarea serologică a anticorpilor ANA la rudele de gradul unu ale pacienților cu LES și corelații între rezultatele pozitive și caracteristicile bolii lupice.

♣ **Studiul 4:** Anomalii imunologice întâlnite la rudele pacienților cu poliartrită reumatoidă

Studiu transversal analitic prospectiv ce a avut ca scop identificarea acelor rude care sunt la risc de a dezvolta PR prin determinarea FR și a ac anti CCP și cercetarea posibilelor inter-relații între aceste variabile.

Pentru a putea atinge obiectivele propuse, am utilizat o metodologie de cercetare amplă și riguroasă. Studiul de cercetare s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani. Pacienții au fost recrutați din Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a spitalul clinic Sfânta Maria din București și din Spitalul Județean Vâlcea.

Toți pacienții, precum și rudele acestora au semnat consimțământul informat, după primirea unui formular standard care precizează detalii despre determinarea anticorpilor, etapele efectuării studiului și faptul că rezultatele vor fi folosite în scop de cercetare. Numai după acceptarea și semnarea consimțământului informat, s-a trecut la etapa de recoltare a probei biologice unice în vederea determinării analizelor de interes pentru studiu.

Pacienții erau diagnosticați cu PR, SA, APs, LES, PM și ScS conform criteriile de clasificare sau de diagnostic existente la momentul evaluării, respectiv pentru PR criteriile de clasificare ACR și EULAR (2010) (Aletaha et al., 2010a), pentru SA conform criteriilor New York modificate (1984) (van der Linden, Valkenburg, & Cats, 1984), pentru APs au fost utilizate criteriile CASPAR din 2006 (Taylor et al., 2006), LES a fost stabilit la toți pacienții conform criteriilor de clasificare SLICC din 2012 (Petri et al., 2012), polimiozitele și dermatomiozitele au fost diagnosticate conform criteriilor Bohan și Peter (Lundberg et al., 2017) iar pentru pacienții cu scleroză sistemică s-au aplicat criteriile de clasificare ACR din 2013 (van den Hoogen et al., 2013).

La pacienții eligibili pentru studiu au fost colectate date demografice, date clinice și analize de laborator.

La intrarea în acest studiu, pacienții erau selectați pe baza următoarelor criterii de includere:

- Diagnostic cert (conform criteriilor menționate mai sus) de boală autoimună reumatică
- Vârsta peste 18 ani
- Semnarea în prealabil a unui consimțământ informat aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Clinic Sfânta Maria

În ultimele 2 studii, includerea pacienților cu LES s-a făcut pe baza criteriilor de clasificare SLICC din 2012 și a celor cu PR pe baza criteriilor de clasificare ACR/EULAR din 2010.

Criteriile de clasificare SLICC din 2012 pentru LES

Obligatoriu > 4 criterii (cel puțin unul clinic și unul imunologic)	
Criterii clinice	Criterii imunologice
Lupus cutanat acut	Ac ANA
Lupus cutanat cronic	Ac anti-ADN
Ulcere orale sau nazale	Ac anti-Sm
Alopecie	Ac antifosfolipidici
Artrită	Complement scăzut (C3, C4, CH 50)
Serozită	Test Coombs direct pozitiv
Afectare renală	
Afectare neurologică	

Anemie hemolitică	
Leucopenie	
Trombocitopenie < 100000/mm ³	

Sursa: adaptat după Petri, 2012 (Petri et al., 2012)

Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2010 pentru PR

Diagnostic cert ≥ 6 puncte	
Afectarea articulară	
1 articulație mare	0 pct
2-10 articulații mari	1 pct
1-3 articulații mici	2 pct
4-10 articulații mici	3 pct
> 10 articulații (cel puțin una mica)	5 pct
Serologie	
FR negativ și ac anti CCP negativi	0 pct
FR slab pozitiv sau ac anti CCP slab pozitivi (<3xVN)	2 pct
FR intens pozitivi sau ac anti CCP intens pozitivi (>3xVN)	3 pct
Durata bolii	
< 6 săptămâni	0 pct
> 6 săptămâni	1 pct
Reactanții de fază acută	
VSH și CRP normal	0 pct
VSH sau CRP anormal	1 pct

Sursa: adaptat după Aletaha, 2010 (Aletaha et al., 2010b)

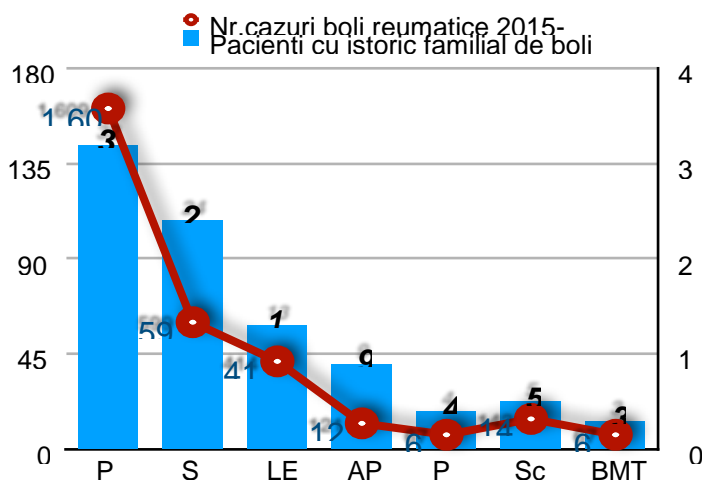
În cazul pacienților cu LES, activitatea bolii lupice a fost cuantificată cu ajutorul scorului SELENA-SLEDAI (Gladman, Ibañez, & Urowitz, 2002), iar în cazul pacienților cu PR, activitatea bolii a fost evaluată cu ajutorul scorului DAS28 (Wells et al., 2009) bazat pe viteza de sedimentare a hematiilor (VSH).

Rudele pacienților lupici au fost testați pentru ac ANA folosind un test de imunofluorescență indirectă (IIF), iar rudelor pacienților cu PR li s-au recoltat o probă unică sanguină pentru determinarea factorului reumatoid prin metoda imunoturbidimetrie și a anticorpilor anti CCP folosind tehnica ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay).

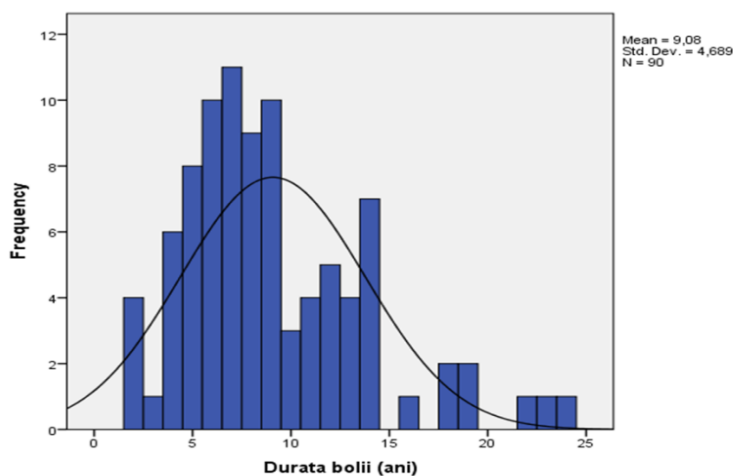
Pentru **prelucrarea statistică** a datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Informațiile obținute au fost stocate în fișiere Microsoft Excel, fiind apoi prelucrate statistic, în vederea analizării relațiilor dintre datele clinice și paraclinice ale pacienților. Pentru realizarea testelor statistice complexe (testul Chi pătrat / Fisher exact, testul Student) am folosit modulul XLSTAT sau programul SPSS. Pentru compararea valorilor medii ale datelor numerice, am folosit testul Student sau testul ANOVA. Corelațiile au fost stabilite utilizând coeficientul de corelație Spearman și Pearson. În cazul datelor ordinale sau nominale, pentru a identifica legăturile dintre categoriile unor variabile s-au utilizat testul Chi pătrat și testul exact Fisher.

Rezultate și discuții

Dintr-un total de 3019 pacienți cu boli autoimune reumatice, 90 de pacienți (2.98%) aveau rude diagnosticate cu aceeași sau cu o altă boală reumatică.

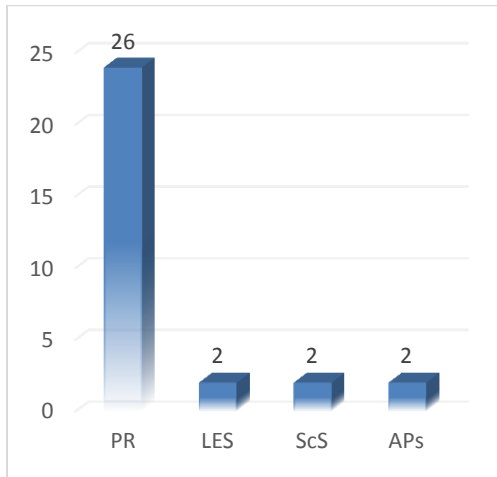


Durata medie a bolii a fost de 9.08 ani.

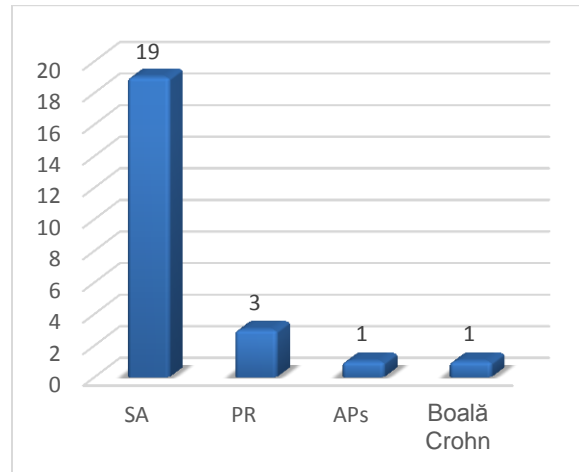


Sursa: Contribuție autor

Rudele de gradul unu au fost cele mai afectate ($n = 49$). Dintre pacienții diagnosticați cu poliartrită reumatoidă (32 pacienți), 26 dintre ei (81,25%) au rude cu poliartrită reumatoidă, dintre care 15 sunt rude de gradul unu. În ceea ce privește pacienții cu spondilită anchilozantă, se pare că 19 dintre ei au rude cu aceeași boală, dintre care 11 rude de gradul unu.



Istoricul familial al pacienților cu PR

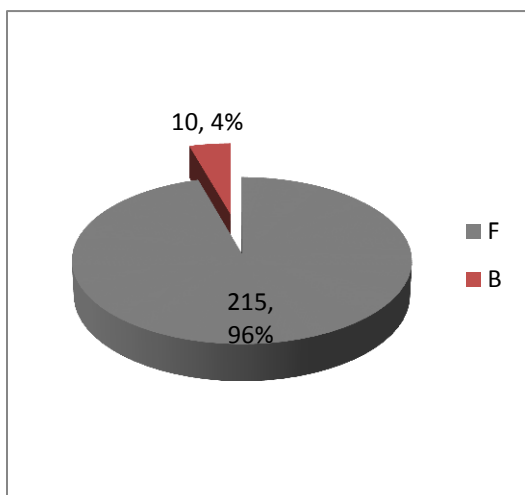


Istoricul familial al pacienților cu SA

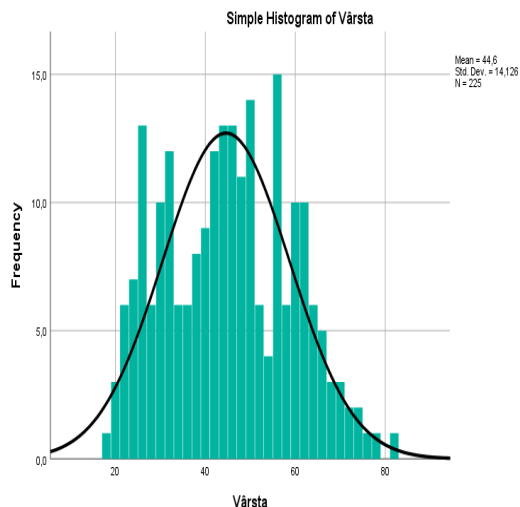
Sursa: Contribuție autor

53% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic aveau rude cu lupus eritematos sistemic, dar nici o rudă de gradul unu, aspect discordant cu datele din literatură, care spun că frecvența mai mare apare la rudele de gradul unu, iar 5% dintre rude dezvoltă aceeași boală și 10% fac o altă boală autoimună. 4 pacienți cu lupus eritematos sistemic au mamele lor diagnosticate cu poliartrită reumatoidă. 84,6% dintre pacienții cu lupus au fost tratați cu hidroxiclorochină pentru afectarea cutanată, manifestări articulare și afectarea hematologică. 2 dintre pacienți au fost tratați cu micofenolat de mofetil pentru nefrită lupică. Toți pacienții au fost diagnosticați conform criteriilor de clasificare SLICC (Petri et al., 2012).

Al doilea studiu de cercetare a cuprins 225 de pacienți cu LES dintre care 95.5% au fost femei. Vârsta medie a pacienților a fost 44.6 ± 14 ani.



Distribuția în funcție de sex a pacienților cu LES



Vârsta medie a pacienților cu LES

Sursa: Contribuție autor

Au fost colectate mai multe variabile pentru fiecare pacient:

- Date demografice: vârsta, sexul și regiunea geografică.
- Afectările majore de organ.
- Coexistența sindromului antifosfolipidic, așa cum este definit de criteriile de clasificare Sydney din 2006 (Dima et al., 2015).
- Statusul de activitate al bolii, utilizând indicii de activitate SELENA-SLEDAI (Gladman et al., 2002).
- Tratamentul urmat de către pacienți și motivul întreruperii lui, dacă este cazul.
- Istoricul familial de boli autoimune
- Incidența bolilor autoimune în cadrul rudelor pacienților cu LES versus non-LES

În studiul de față, am identificat 72 (32%) de pacienți cu rude de grad I, II și III cu boli autoimune.

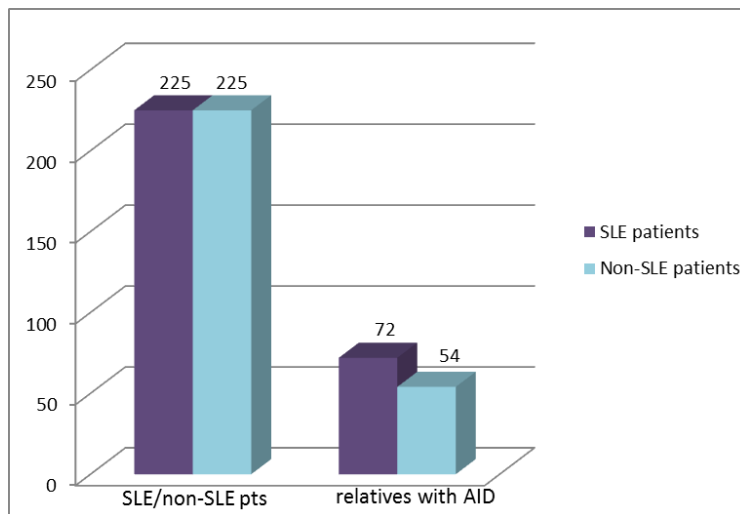
Boala autoimună a rudelor	Rude de grad I			Rude de grad II			Rude de grad III (veri)
	Părinți	Copii	Frați/surori	Bunici	Unchi/mătuși	Nepoți	
LES	3	4	2	4	3	1	3
PR	4	4	3	2	3	1	2

TAI	5	2	2	2	4	2	5
SA	1	0	1	0	0	0	0
DZ tip I	1	0	1	2	0	2	1
PM	0	0	0	0	0	1	1

Grupul pacienților cu LES a fost comparat cu un grup martor ce a cuprins 225 de pacienți non-LES admiși la camera de gardă a Spitalului Clinic Sfânta Maria București (Figura 22). Aceștia au fost chestionați în legătura cu antecedentele heredo-colaterale. Printre aceștia au fost identificați 54 de pacienți non-LES care aveau rude cu boli autoimune.

Riscul apariției în grupul non-LES este de 24%, astfel că riscul relativ (RR) este de $32\%/24\% = 1.33$, însemnând că pacienții cu LES au risc de 1.33 ori mai mare de a avea rude cu boli autoimune față de pacienții care nu au LES. În ceea ce privește odds ratio (OR), acesta este $OR = 0.64/0.31 = 2.06$, însemnând că pacienții cu LES au de 2 ori șansa să aibă rude cu LES decât pacienții non-LES (interval de încredere 95% = 0.959, 4.589, $p=0.059$).

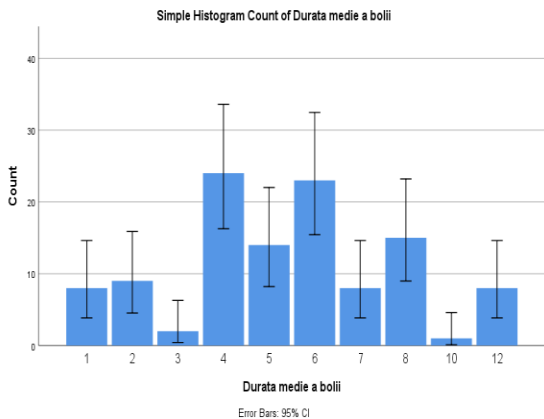
Studiul de față a remarcat o incidență mai crescută a bolilor autoimune la rudele pacienților cu LES față de pacienții cu non-LES.



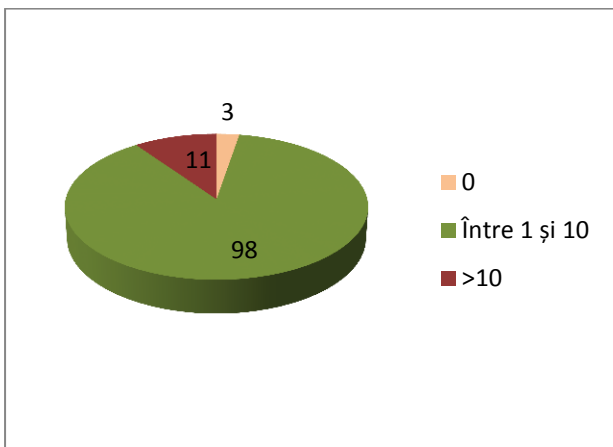
Incidența bolilor autoimune la rudele pacienților cu LES/non-LES

Sursa: Contribuție autor

Studiul al treilea de cercetare se referă la screening-ul rudelor într-un grup ce a cuprins 112 pacienți cu LES. Durata medie a bolii la pacienții lupici a fost de 5 ani și 98 dintre aceștia erau încadrați cu activitate moderată de boală, cu un scor SELENA-SLEDAI între 1 și 10



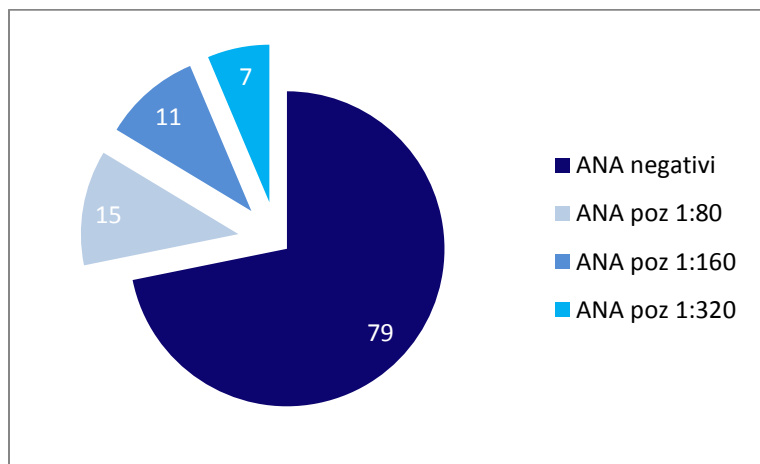
Durata medie a bolii a pacienților cu LES



Statusul de activitate al bolii la pacienții cu LES

Sursa: Contribuție autor

112 rude au fost testate pentru anticorpii ANA. Valoarea rezultatelor s-a considerat pozitivă la o diluție >1:80. Astfel, din totalul de 112 rude am identificat 33 de rude cu anticorpi ANA pozitivi, dintre care 15 rude cu anticorpi ANA cu titru 1:80, 11 rude cu titru 1:160 și 7 rude cu titru 1:320. Nicio rudă nu prezenta niciun semn clinic de lupus eritematos sistemic sau vreo altă boală autoimună reumatică.



Prezența anticorpilor ANA la rudelor pacienților cu LES

Sursa: Contribuție autor

Dintre rudele pacienților cu anticorpi ANA în titru 1:160, 6 dintre aceștia aveau în familie rude cu LES cu manifestari cardiace și neurologice, iar unul avea mama cu afectare neuropsihiatrică. 5 rude cu anticorpi ANA în titru de 1:160 aveau în familie pacienți cu LES cu afectare renală. O valoare semnificativ statistică o reprezintă faptul că pacienții cu anticorpi anti ADNc pozitivi se corelează cu anticorpii ANA negativi la rudele de gradul unu ($rS=-0.254$, $p=0.007$).

Rudele depistate cu titru crescut de anticorpi ANA (1:320) s-au corelat cu lupicii care aveau activitate înaltă de boală cu scor SELENA-SLEDAI >10 ($p = 0.041$).

Datele statistice demografice și clinice de bază sunt prezentate în tabelul de mai jos (N=112).

Variabile	Valoarea medie \pm deviația standard (minim; maxim) sau număr procentual (%)
Demografice	
Vârsta (ani)	47.3 \pm 11.9 (23; 71)
Feminin	86 (76.8 %)
Mediul habitual	
Rural	53 (47.3 %)
Urban	59 (52.7 %)
Caracteristici clinice	
Manifestări de organ	
Cutanate	96 (85.7 %)
Musculoskeletale	93 (83.0 %)
Hematologice	96 (85.7 %)
Imunologice	112 (100 %)
Renale	42 (37.5 %)
Cardiace	25 (22.3 %)
Neurologice	6 (5.4 %)
Psihiatrice	3 (2.6 %)
Serozitice	25 (22.3 %)
Pulmonare	2 (1.7 %)
Debut (ani)	5.5 \pm 2.7 (1; 12)
Scor SELENA	6.1 \pm 3.0 (0; 16)
Tratament	
Hidroxiclorochină	67 (59.8 %)
Metotrexat	8 (7.1 %)
Ciclofosfamidă	21 (18.7 %)

Azatioprină	11 (9.8 %)
Corticoterapie	76 (67.9 %)
Doză	
Mică	49 (43.8 %)
Medie	19 (17.0 %)
Mare	8 (7.1 %)
Autoimunitate	
ANA	110 (98.2 %)
ADNdc	75 (67.0 %)
Anti Sm	13 (11.6 %)
Anti-Ro	43 (38.3 %)
Anti-La	21 (18.7 %)
Rude gradul I	
Mamă	66 (58.9 %)
Fiică	39 (34.8 %)
Fiu	7 (6.3 %)
ANA pozitivi	33 (29.5 %)
Titru	
1:80	15 (13.3 %)
1:160	11 (9.8 %)
1:320	7 (6.3 %)

Sursa: Contribuție autor

Ultimul studiu a avut ca obiectivul principal determinarea utilității biomarkerilor în precizarea riscului de apariție a PR la 117 rude ale pacienților cu PR și corelarea acestor rezultate cu activitatea bolii, durata bolii și alte caracteristici ale pacienților cu PR.

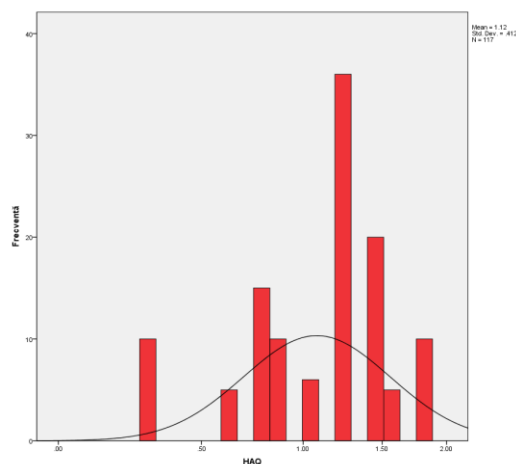
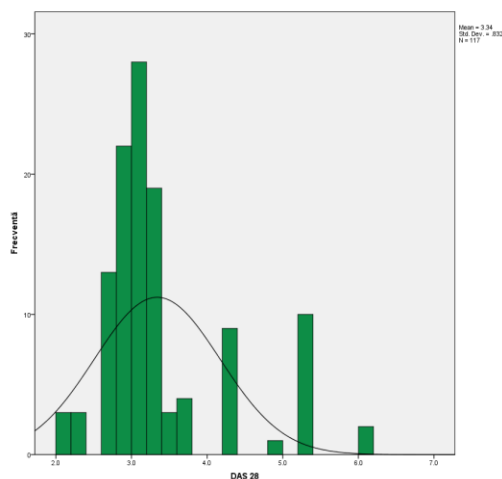
Date demografice și caracteristicile bolii la pacienții cu PR

Variabile	Valoarea medie ± deviația standard (minim; maxim) sau număr procentual (%)
Vârsta (ani)	59 ± 13.6 (35; 81)
Sex feminin	81 (69 %)
Mediul habitual	
Rural	63 (53.8 %)
Urban	54 (46.1 %)
Durata bolii (ani)	11±5.8
Expunerea la fumat	53 (45.2%)
Clasa funcțională Steinbrocker	
Clasa I	4 (3,4%)
Clasa II	80 (68.3%)

Clasa III	24 (20.5%)
Clasa IV	9 (7.6%)
DAS28 (valoarea medie)	3.3±0.8
HAQ (valoarea medie)	1.12 ±0.41
Manifestări extraarticulare	
Cutanate	17 (14.5 %)
Noduli reum	11 (9.4%)
Sjogren secundar	26 (22.2%)
Cardiace	16 (13.6 %)
Pulmonare	15 (12.8 %)
Tratament	
Metotrexat	63 (53.8%)
Leflunomid	15 (12.8%)
Sulfasalazină	10 (8.5%)
Ciclofosamidă	11 (9.4%)
Azatioprină	23 (19.6%)
Terapie biologică	48 (41%)
Corticoterapie	46 (39.3%)

Sursa: Contribuție autor

Așa cum reiese din tabelul prezentat mai sus, valoarea medie a scorului de activitate al bolii, DAS 28, în cadrul lotului de pacienți cu PR a fost de 3.3±0.8, iar valoarea medie a scorului HAQ a fost de 1.12 ±0.41.

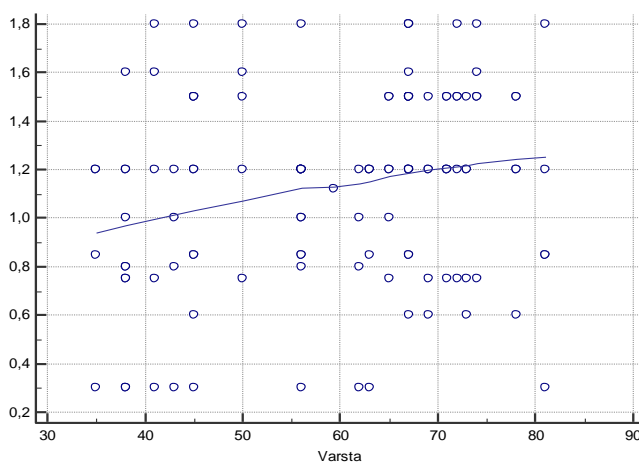


Valoarea medie a DAS 28 și valoarea medie a HAQ în cadrul lotului de pacienți cu PR

Sursa: Contribuție autor

În cadrul lotului de pacienți cu PR, s-a observat că scorul HAQ tinde să crească odată cu durata bolii, însă fără semnificație statistică (p=0,0935). Totuși, există o corelație direct

proporțională între HAQ și vârsta pacienților ($r=0.2$, $p=0.02$). Astfel, putem afirma că pacienții cu cât sunt mai vârstnici, cu atât au o scădere a funcționalității articulare și a calității vieții.

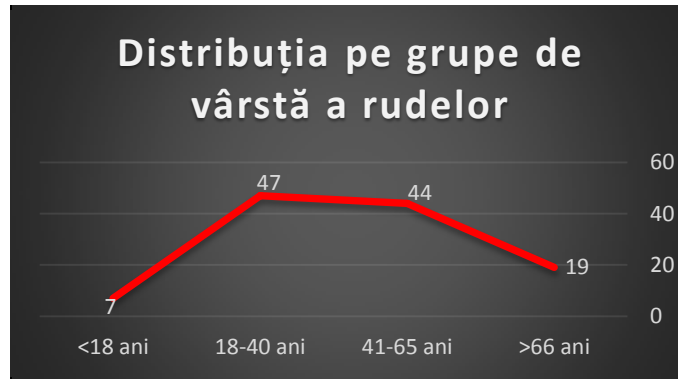


Sursa: Contribuție autor

Identificarea profilului imunologic al pacientului reprezintă o etapă deosebit de importantă atât pentru diagnostic, cât și pentru identificarea subiecților cu risc înalt de apariție a PR, dar și pentru caracterizarea anumitor subgrupuri cu particularități evolutive diferite. Beneficiul diagnostic al determinării profilului optim de anticorpi, cost-eficient, a constituit obiectul a numeroase studii, cu rezultate uneori divergente, consecutiv designului diferit, al arealului geografic și, implicit, a influenței genetice, ca și a vârstei pacienților și duratei medii a simptomatologiei.

117 rude de gradul unu și doi ale pacienților cu PR au fost testate cu ajutorul unei probe sanguine unice, determinându-se astfel factorul reumatoid prin metoda imunoturbidimetrie și anticorpilor anti CCP folosind tehnica ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Valorile cut-off au fost stabilite de laborator conform prospectului kitului de reactiv.

Vârsta medie a rudelor a fost 43.2 ani, gradul unu de rudenie fiind în procent de 70.9%. Ele au fost împărțite în 4 subgrupuri de vârstă, astfel: 47 de rude (40.1%) aveau vârsta cuprinsă între 18 și 40 de ani, urmași îndeaproape de rudele cu vârsta între 41 și 65 de ani (37.6%). 19 rude au avut vârsta peste 66 ani. Au fost și 7 minori, iar pentru prelevarea probelor sanguine ale acestora, părinții și-au dat acordul prin semnarea unui consimțământ informat.

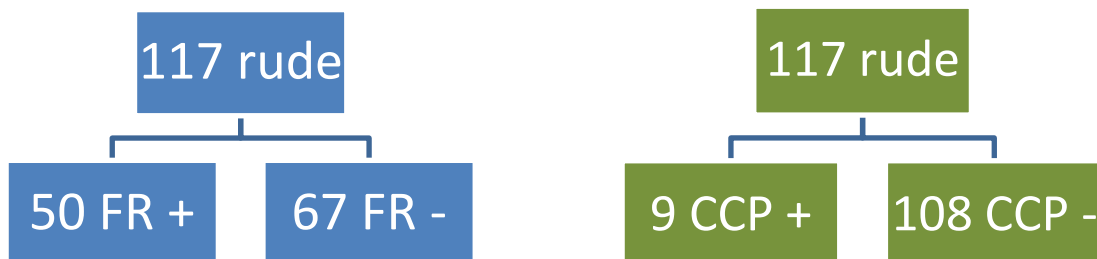


Sursa: Contribuție autor

56 au fost mostre de la fiice, 16 de la fii, 15 de la frați, 10 de la părinți și 20 mostre de la surori.

Analiza profilului imunologic la rudele pacienților cu PR a identificat un procent de pozitivitate de 7.69% (9) pentru ac anti-CCP. Multiple studii au evaluat rolul și sensibilitatea diagnostică a ac anti-CCP, folosind teste care determină atât ac anti-CCP1, cât și anti-CCP2. Primul care a raportat utilitatea ac anti-CCP în PR a fost Schelleken în 1988 (Schellekens, de Jong, van den Hoogen, van de Putte, & van Venrooij, 1998) demonstrând o specificitate a acestora de până la 98%.

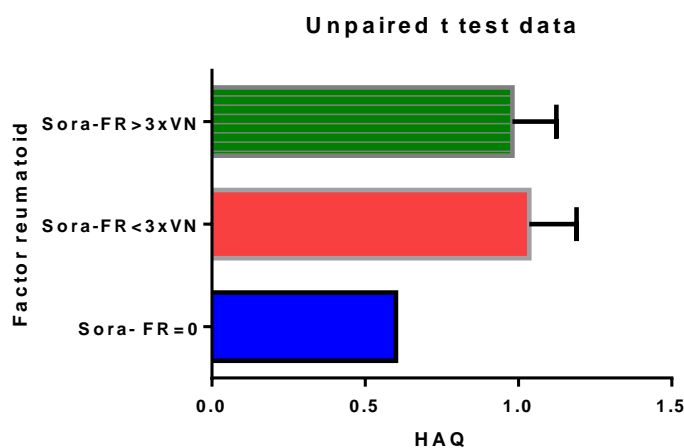
Factorul reumatoid, o familie de imunoglobuline cu diferite izotipuri și care constituie criteriu de diagnostic și marker prognostic la pacienții cu PR, sunt decelați la aproximativ 60-80% din cazurile cu evoluție îndelungată, și doar la aproximativ 50% dintre cazurile precoce. De asemenea ei se pot găsi într-un procent de 5% și la indivizii sănătoși (Newkirk, 2002). Datele noastre au identificat un procent de 42.7% rude (50) cu seropozitivitate. Din cele 50 de rude care au înregistrat valori pozitive ale FR, la 5 (10%) am identificat pozitivitatea concomitentă a ac anti-CCP.



Coroborând datele clinice cu cele imunologice, 8 (6.8%) rude au fost diagnosticate cu PR, dintre care 6 cu PR seropozitivă și 2 rude cu PR seronegativă.

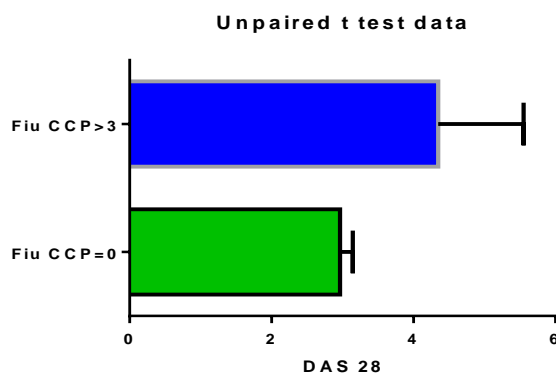
Există o corelație semnificativ statistică între fiicele cu FR crescut, dar care nu este de peste 3 ori valoarea normală cu un HAQ mai mare la pacienții cu PR decât pacienții care au fiice cu factor reumatoid negativ (1,37 vs 1.15, $p=0.0067$). Pacienții cu fiice cu FR de peste 3 ori valoarea normală au cel mai mare scor HAQ de 1,4.

Pacienții cu surori ce au factor reumatoid crescut, dar care nu este de peste 3 ori valoarea normală au un HAQ mai mare decât pacienții care au surori cu factor reumatoid negativ (1,03 vs 0,6, $p<0,0001$).



Sursa: Contribuție autor

Fiii cu ac anti CCP peste de 3 ori valoarea normal se corelează cu o activitate crescută a bolii la pacienții cu PR, corelație semnificativ statistică ($p=0.0009$, interval de încredere 95% 0.7076 – 2.065).



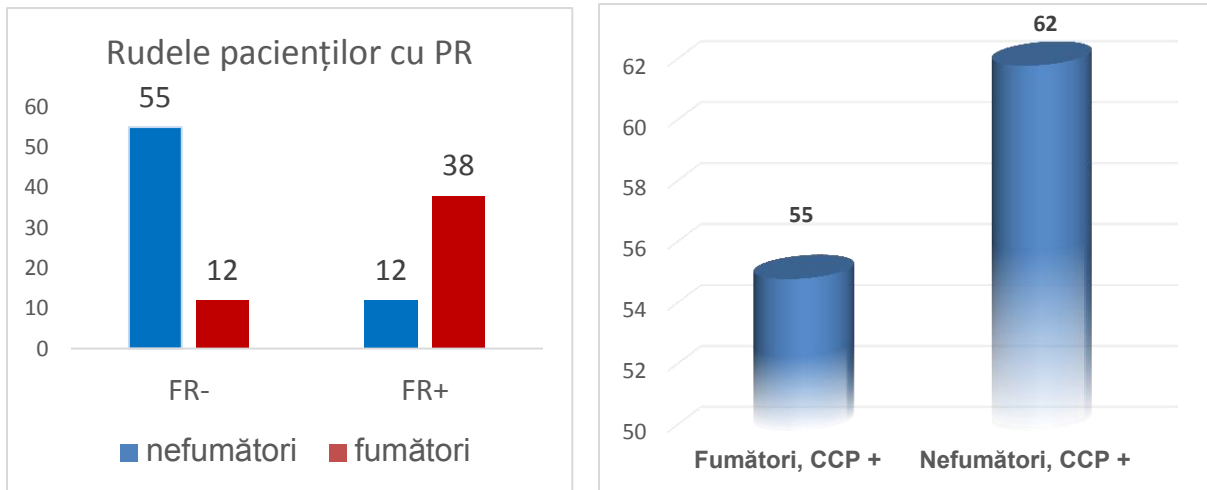
Sursa: Contribuție autor

Riscul relativ și corelațiile dintre fiicele cu ac anti CCP pozitivi și celelalte manifestări extraarticulare ale pacienților cu PR le regăsim în tabelul de mai jos.

Afectare extraarticulară pacienți cu PR	Fiice ac anti CCP + (n)	Fiice ac anti CCP – (n)	Risc relativ	Valoarea P	Î 95%
Cardiacă	2	44	6,900	0,0351	1,320-36,06
Pulmonară	1	46	20,89	0,0016	2,629-166,0
Cutanată	2	45	7,833	0,0254	1,517-40,44
Noduli reumatoizi	2	47	10,50	0,0112	2,110-52,26
Sjogren	1	41	12,00	0,0115	1,460-98,65

Sursa: Contribuție autor

Există o asociere moderată între fumat și prezența factorului reumatoid la rudele pacienților din lotul de studiu ($k=0.57$). S-a evidențiat pozitivarea FR la 38 de rude fumătoare. Totuși, fumatul nu influențează deloc valoarea ac anti CCP.



Sursa: Contribuție autor

Concluzii

- ✓ Lucrarea de față demonstrează faptul că pacienții cu boli autoimune reumatismale au de multe ori rude în familie rude cu aceeași boală autoimună reumatismală sau cu o altă boală autoimună.
- ✓ Rudele de gradul unu au fost cele mai afectate. PR, LES și SA au fost cele mai frecvente boli autoimune reumatismale la care s-au constatat frecvent rude cu boli autoimune reumatismale.
- ✓ Din lotul cu 225 pacienți cu LES, s-au identificat 72 de pacienți cu LES care aveau rude cu boli autoimune, dintre care 20 cu LES.
- ✓ Pacienții cu LES au risc de 1.33 ori mai mare de a avea rude în familie cu boli autoimune față de indivizii sănătoși și 2 ori mai mare de a avea rude în familie cu LES față de indivizii sănătoși.
- ✓ 33 de rude complet asimptomatice din 112 rude ale pacienților cu LES au fost pozitive pentru ac ANA.
- ✓ S-a efectuat un screening la rudele pacienților cu diagnostic veridic de PR seropozitivă care erau în mare parte asimptomatici. Datele noastre din al patrulea studiu au identificat un procent de 42.7% rude (50) cu FR pozitiv. Din cele 50 de rude care au înregistrat valori pozitive ale FR, la 5 (10%) am identificat pozitivitatea simultană a ac anti-CCP.
- ✓ În urma testării imunologice la rudele pacienților cu PR, coroborând datele clinice cu cele paraclinice și efectuând investigații suplimentare la pacienții cu semne clinice, am stabilit diagnosticul de poliartrită reumatoidă la 8 rude, procent de 6.8% deloc de neglijat, care poate fi un semnal de alarmă în ceea ce privește posibilitatea omiterii acestor diagnostice.
- ✓ Un diagnostic precis și precoce este esențial, mai ales că în PR există o fereastră de oportunitate pentru inițierea tratamentului cu scopul de a încetini evoluția bolii și de a preveni deteriorarea articulară.
- ✓ Toate rezultatele obținute din cele 4 studii distincte oferă un impact clinic asupra lucrării. Este necesar ca bolnavii și rudele cu risc de a dezvolta o boală autoimună reumatismală să fie sfătuiți în ceea ce privește natura și prognosticul afecțiunilor autoimune în general, dar și în ceea ce privește riscul de recidivă și căile prin care acest riscul poate fi diminuat

Bibliografie selectivă

- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010a). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of Rheumatology*, 29(2), 288–291. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838846>
- Lundberg, I. E., Tjärnlund, A., Bottai, M., Werth, V. P., Pilkington, C., Visser, M. de, ... Rider, L. G. (2017). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(12), 1955–1964. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
- Matthews, A. G., Finkelstein, D. M., & Betensky, R. A. (2008). Analysis of familial aggregation studies with complex ascertainment schemes. *Statistics in Medicine*, 27(24), 5076–5092. <https://doi.org/10.1002/sim.3327>
- Newkirk, M. M. (2002). Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity? *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 104(1), 1–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139942>
- Petri, M., Orbai, A.-M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., ... Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- Schellekens, G. A., de Jong, B. A., van den Hoogen, F. H., van de Putte, L. B., & van Venrooij, W. J. (1998). Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *The Journal of Clinical Investigation*, 101(1), 273–281. <https://doi.org/10.1172/JCI1316>
- Taylor, W., Gladman, D., Helliwell, P., Marchesoni, A., Mease, P., Mielants, H., & CASPAR Study Group. (2006). Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*, 54(8), 2665–2673.

<https://doi.org/10.1002/art.21972>

- Tosteson, T. D., Rosner, B., & Redline, S. (1991). Logistic regression for clustered binary data in proband studies with application to familial aggregation of sleep disorders. *Biometrics*, 47(4), 1257–1265. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1786318>
- van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., ... Pope, J. E. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(11), 1747–1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
- van der Linden, S., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and Rheumatism*, 27(4), 361–368. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6231933>
- Wells, G., Becker, J.-C., Teng, J., Dougados, M., Schiff, M., Smolen, J., ... van Riel, P. L. C. M. (2009). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 954–960. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084459>