

CAUZE DE DECES ÎN SCLERODERMIA SISTEMICĂ - EXPERIENȚA CLINICII REUMATOLOGIE CLUJ-NAPOCA

ANA PETCU¹, CRISTINA PAMFIL¹, ILEANA FILIPESCU¹,
LAURA DAMIAN¹, SIAO PIN SIMON¹, LAURA MUNTEAN¹,
DANIEL LEUCUȚA², SIMONA REDNIC¹

¹Clinica Reumatologie

²Catedra de Informatică Medicală și Biostatistică

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Sclerodermia sistemică se asociază cu morbiditate și mortalitate crescută, rezultate din disfuncția vasculară, fibroza și inflamația viscerală, dismotilitatea gastrointestinală și afectarea cardiacă.

Obiective. Studiul supraviețuirii și al cauzelor de deces la pacienții cu sclerodermie sistemică, urmăriți în Clinica Reumatologie Cluj, în perioada ianuarie 2002 - iunie 2011.

Metode. Au fost evaluate retrospectiv datele clinice și demografice ale pacienților diagnosticați cu sclerodermie sistemică, conform criteriilor ACR, urmăriți în perioada ianuarie 2002 - iunie 2011.

Rezultate. Au fost înregistrate 11 decese în rândul celor 126 de pacienți cu sclerodermie sistemică urmăriți. 26,3% dintre pacienții bărbați au decedat, comparativ cu 5,6% dintre femeii. Majoritatea deceselor au fost determinate de afectarea pulmonară (45,4%). Criza renală sclerodermiformă a fost prezentă la 2 dintre pacienții decedați, însă nu a determinat evenimente fatale.

Concluzii. Supraviețuirea pacienților cu sclerodermie sistemică din Clinica Reumatologie Cluj este de peste 90%. Datele noastre indică un procent mai ridicat al deceselor în rândul bărbaților afectați de sclerodermie sistemică. Criza renală sclerodermiformă nu a fost cauză de deces la pacienții noștri, majoritatea cazurilor fiind datorate hipertensiunii arteriale pulmonare.

Cuvinte cheie: sclerodermie sistemică, cauze de deces, supraviețuire, hipertensiune pulmonară arterială, fibroză pulmonară, criză renală.

CAUSES OF DEATH IN SYSTEMIC SCLEROSIS – THE EXPERIENCE OF RHEUMATOLOGY CLINIC, CLUJ-NAPOCA

Abstract

Background. Systemic sclerosis is associated with substantial morbidity and mortality resulting from vascular dysfunction, organ fibrosis and inflammation, gastrointestinal dysmotility and myocardial involvement. Studies suggest a changing pattern of mortality in systemic sclerosis over the past decades, due to better management of the disease overall, and pharmacologic interventions such as ACE inhibitors and endothelin antagonists.

Objective. To determine the frequency and cause of death among a cohort of patients with systemic sclerosis between January 2002 and June 2011.

Methods. The clinical data from medical records of systemic sclerosis patients were retrospectively reviewed and analyzed statistically.

Results. We report 11 patients who died in the last 5 years. 26.3% of male patients included in the database died compared with 5.6% of female patients. The majority of death (45.4%) were attributed to pulmonary causes. Renal crisis was

present in 2 patients, but no fatal event was described.

Conclusions. The survival rate among our patients was 91.26%. Our data indicates an increased percent of deaths among men affected by systemic sclerosis. Renal crisis was not the cause of death among our patients, the majority of the cases being attributed to pulmonary arterial hypertension.

Keywords: systemic sclerosis, causes of death, survival rate, pulmonary arterial hypertension, pulmonary fibrosis, renal crisis.

INTRODUCERE

Sclerodermia sistemică este o afecțiune cronică autoimună rară, manifestată prin inflamație, vasculopatie și fibroză și grevată de o rată crescută a mortalității [1,2]. Suprapunerea acestor elemente patogenetice determină aspecte clinice variate, de la forme cu extensie limitată și evoluție lentă, până la forme rapid progresive, cu afectare majoră a organelor interne.

Studiile efectuate în ultimii ani sugerează că evoluția naturală a complicațiilor sclerodermiei sistemice (cum sunt criza renală și hipertensiunea pulmonară arterială) este modificată prin metode de prevenție și tratament. În plus, se descriu variații regionale ale prevalenței afectărilor de organ și ale supraviețuirii [1,4].

Mortalitatea în sclerodermia sistemică forma difuză este de 5-8 ori mai mare decât în populația generală, iar pentru cei cu forma limitată mortalitatea atinge rate de 2 ori mai mari [3].

Afectarea pulmonară reprezintă principala cauză de mortalitate în sclerodermie; criza renală sclerodermiiformă reprezenta un eveniment terminal frecvent până la introducerea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Frecvența deceselor datorate crizei renale sclerodermiiforme a scăzut de-a lungul anilor, de la 42% la 6%, în timp ce proporția pacienților care au decedat din cauza fibrozei pulmonare a crescut de la 6% la 33%. Frecvența hipertensiunii pulmonare ca și cauză de deces, independentă sau asociată fibrozei pulmonare, a crescut de asemenea în această perioadă. Nu au fost înregistrate modificări în ceea ce privește decesele din cauza afectării gastrointestinale, cardiovasculare sau a cauzelor nelegate de sclerodermie [1].

OBIECTIVE

Evaluarea supraviețuirii și a cauzelor de deces la pacienții cu sclerodermie sistemică aflați în evidența Clinicii Reumatologie în perioada ianuarie 2002 - iunie 2011. Cohorta de pacienți cu sclerodermie sistemică a Clinicii de Reumatologie Cluj a fost inițiată în 2002 și numără în prezent 126 de pacienți urmăriți longitudinal.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost evaluate datele clinice și demografice ale pacienților diagnosticați cu sclerodermie sistemică, conform criteriilor ACR, urmăriți în Clinica Reumatologie

Cluj, între ianuarie 2002 și iunie 2011. Pacienții au fost înscriși într-o bază de date și urmăriți periodic la interval de 6 luni. Cauzele de deces au fost clasificate ca direct legate de sclerodermie și nelegate de sclerodermie; cauzele legate de sclerodermie au fost apoi atribuite afectării majore de organ. **Datele calitative au fost descrise prin număr și procente.** Datele cantitative au fost descrise prin medie și deviație standard. Pentru a evalua influența diferitelor variabile asupra supraviețuirii s-a folosit regresia Cox. Pentru toate testele s-a utilizat ca și prag de semnificație statistică alfa 0,05 și s-a luat în considerare valoarea p bilaterală în testele care o ofereau. **Pentru prelucrarea statistică s-a utilizat mediul pentru calcule statistice și grafică R versiunea 1.12.1.**

REZULTATE

Au fost incluși în studiu toți cei 126 de pacienți cu sclerodermie sistemică, preponderent femei (84,9%). Toți îndeplineau criteriile ACR de diagnostic al sclerodermiei sistemice, proporția pacienților cu formă difuză fiind egală cu cea a pacienților cu formă limitată (45,2%). Au fost înregistrate 11 decese în ultimii 5 ani. Șase pacienți au fost femei (54,5%). 26,3% dintre pacienții bărbați incluși în baza de date au decedat, comparativ cu doar 5,6% dintre femei. Vârsta medie la momentul decesului a fost de 58 de ani (DS 8,9). Din totalul de 11 pacienți decedați, 81,8% (9 pacienți) aveau sclerodermie sistemică forma cutanată difuză și 18,2% (2 pacienți) forma limitată. S-a testat dacă există diferențe în ceea ce privește probabilitatea de supraviețuire în funcție de diferite variabile. Datele obținute au arătat că prezența anticorpilor antinucleari, indiferent de pattern, se asociază cu scăderea supraviețuirii ($p=0,32$) (Fig. 1). Sexul masculin, scorul cutanat Rodnan mai mare și vârsta înaintată la debutul fenomenelor non-Raynaud s-au corelat cu o supraviețuire redusă.

Tabel I. Caracteristicile clinice și demografice decedați versus supraviețuitori.

| Caracteristică | Decedați | Supraviețuitori |
|--|----------|-----------------|
| Forma (difuză/limitată/sine scleroderma/overlap) (număr de cazuri) | 9/2/0/0 | 48/55/4/8 |
| Vârsta medie la debutul fenomenelor non-Raynaud (ani) | 54,5 | 46,6 |
| Ani de urmărire (medie) | 2,9 | 2,6 |
| Scor Rodnan maximal (valoare medie) | 19,9 | 8,57 |
| Prezența ulcerărilor (procent) | 90,9% | 57,3% |

Adresa pentru corespondență: Petcu.Ana@umfcluj.ro

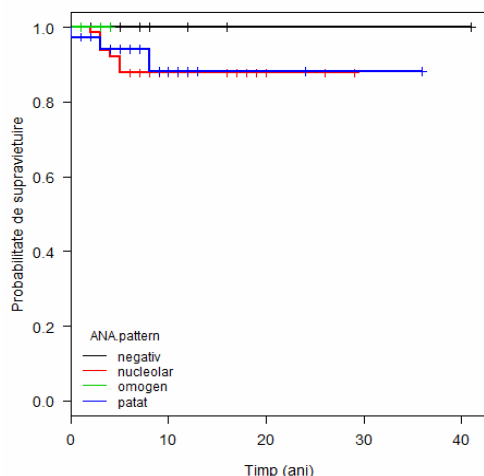


Fig. 1. Probabilitatea supraviețuirii în funcție de pattern-ul AAN.

72,8% (8 cazuri) dintre decese au fost atribuite direct sclerodermiei, iar 27,2 % (3 cazuri) cauzelor nelegate de sclerodermie. În rândul pacienților decedați s-a decelat prezența mai frecventă a ulcerărilor digitale și un scor Rodnan modificat mai mare, comparativ cu lotul supraviețuitor. Cauzele decesului au fost repartizate astfel (vezi tabelul II, III).

Tabel II. Rata hazardului pentru variabilele urmărite.

| Variabilă | Rata hazardului (95% CI) | p |
|---|--------------------------|--------|
| Bărbați/femei | 6,1 (1,7-21,96) | 0,005 |
| Limitată/difuză | 0,27 (0,06-1,27) | 0,09 |
| Absența/prezența ulcerărilor digitale | 0,23 (0,03-1,79) | 0,15 |
| Vârsta la debutul fenomenelor non-Raynaud | 1,05(1-1,11) | 0,05 |
| Scor Rodnan maximal | 1,13 (1,06-1,2) | 0,0001 |

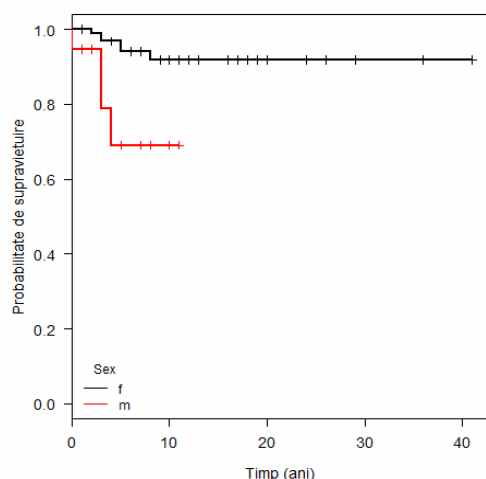


Fig. 2. Probabilitatea de supraviețuire în funcție de sex.

Tabel III. Cauzele de deces.

| Cauza de deces | Număr pacienți (%) |
|---|--------------------|
| Hipertensiune arterială pulmonară | 3 (27,2%) |
| Fibroza pulmonară | 2 (18,1%) |
| Afectare cardiacă | 2 (18,1%) |
| Malabsorbție | 1 (9,09%) |
| Malignitate (sarcom retroperitoneal, cancer bronhopulmonar) | 2 (18,1%) |
| Moarte accidentală (accident de mașină) | 1 (9,09%) |

Criza renală a fost prezentă la 5 din totalul de 126 de pacienți din baza de date (prezentă și la 2 din pacienții decedați), însă nu a determinat nici un eveniment fatal. Rata supraviețuirii globale a fost de peste 90%, supraviețuirea în rândul femeilor fiind mai mare, comparativ cu cea în rândul bărbaților (94,3% versus 73,6%).

DISCUȚII

Acesta este un studiu retrospectiv efectuat într-un singur centru, având scopul de a identifica cauzele de deces la pacienții cu sclerodermie și de a le compara cu cele descrise în literatură.

Fibroza pulmonară este în prezent principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu sclerodermie sistemică, fiind responsabilă de 33% dintre decesele legate de boală și de 16% dintre decesele de toate cauzele. Hipertensiunea pulmonară contribuie semnificativ la morbiditatea și mortalitatea prin sclerodermie [1].

Un studiu recent efectuat pe baza de date a EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and research) descrie fibroza pulmonară ca și cauză de deces în 19% din cazuri, hipertensiunea pulmonară arterială în 14% din cazuri, procent egal întâlnit și în cazul deceselor de cauză cardiacă; criza renală sclerodermică a fost descrisă ca și cauză de deces la 4% din cazuri (cu o rată a fatalității de 16% la cei care au dezvoltat criză renală), iar 3% din decese au fost atribuite cauzelor gastrointestinale. Rata mortalității raportată în acest studiu a fost de 5,2%, cu o frecvență mai mare a deceselor în rândul femeilor (80,6%) [2].

Datele noastre arată o inversare a procentelor în ceea ce privește substratul cauzelor de deces pulmonare (27,2% din cazuri s-au datorat hipertensiunii pulmonare arteriale și doar 18,1% fibrozei pulmonare), cu o rată a deceselor de cauză cardiacă similară cu cea descrisă pe cohorta EUSTAR (18,1%). Nu am înregistrat nici un deces legat de criza renală sclerodermiformă, deși aceasta a fost prezentă la doi dintre pacienții decedați. Rata mortalității a fost mai mare în lotul nostru (8,74%), cu un procent mai mare al deceselor în rândul bărbaților (26,3%), comparativ cu cel raportat în literatură. Diferența între datele noastre și cele raportate de literatură poate fi determinată și de numărul relativ mic de cazuri.

Decesele direct legate de sclerodermie sunt încă prezente într-un procent ridicat, afectarea pulmonară reprezentând principala cauză de mortalitate, dar progresele

terapeutice recente par a crește supraviețuirea acestor pacienți.

CONCLUZII

Supraviețuirea pacienților cu sclerodermie sistemică din Clinica Reumatologie Cluj este de peste 90%. Decesele printre pacienții cu sclerodermie sistemică sunt determinate în principal de boala de bază, cu modificarea cauzelor acestora în decursul anilor în favoarea afectării pulmonare. Criza renală sclerodermiformă nu a fost cauză de deces la pacienții noștri, majoritatea cazurilor fiind datorate hipertensiunii arteriale pulmonare. Datele noastre indică un procent mai ridicat al deceselor în rândul bărbaților afectați de sclerodermie sistemică, comparativ cu raportările

recente descrise în literatură. Limitele acestui studiu sunt date de numărul mic de pacienți și de subestimarea rolului cauzal al comorbidităților prezente.

Bibliografie

1. Steen VD, Medsger TA. **Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002.** *Ann Rheum Dis*, 2007; 66(7):940-944.
2. Tyndall AJ, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69(10):1809-1815.
3. Denton C. UpToDate, 2004.
4. Chung L, Krishnan E, Chakravarty EF. **Hospitalizations and mortality in systemic sclerosis: results from the Nationwide Inpatient Sample.** *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1808-1813.