

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”

TEZĂ DE DOCTORAT

**IMPACTUL CLINIC ȘI SOCIAL AL
ARTRITEI PSORIAZICE**

- rezumat -

Coordonator științific:

Prof. Dr. Ruxandra Ionescu

Doctorand:

Tania Elena Gudu

BUCUREȘTI
2018

Introducere

Deși s-au făcut progrese impresionante în ceea ce privește opțiunile terapeutice în artrita psoriazică (APs), evaluarea acestor pacienți rămâne în continuare o provocare în reumatologie, din mai multe motive: manifestările APs sunt extrem de heterogene, putându-se prezenta sub diverse fenotipuri, nu există biomarkeri paraclinici care să reflecte activitatea de boală și nu toate tratamentele funcționează la fel de bine pe toate domeniile de activitate de boală. Prin urmare, nu există un scor compozit de măsurare a activității bolii care să fie unanim acceptat și nici nu există instrumente specifice bolii pentru fiecare domeniu în parte. APs este o boală cu potențial distructiv și cu un impact important asupra tuturor domeniilor vieții pacienților: fizic, emoțional sau social și comorbidități. Deși împrumută elemente de la alte boli, cum ar fi poliartrita reumatoidă (PR), spondilartrita (SpA) și psoriazisul, impactul APs este diferit față de fiecare din aceste boli în parte. De aceea nu este foarte corectă utilizarea de instrumente „împrumutate” de la aceste boli pentru evaluarea impactului. Evaluarea impactului bolii ar trebui să țină cont de toate aceste particularități ale bolii și ar trebui să se bazeze și pe perspectiva pacienților, întrucât s-a dovedit că instrumentele existente în evaluarea bolii nu reflectă în totalitate părerea acestora.

În reumatologie și în APs în mod particular există un interes crescut pentru integrarea perspectivei pacienților în elaborarea tuturor instrumentelor sau indicilor de măsurare, a recomandărilor și ghidurilor de tratament. Mai mult, ultimul Core Set pentru APs, adică acea listă cu domenii de evaluat în studiile din APs, s-a bazat în principal pe implicarea pacienților parteneri în toate etapele de evaluare. Dintre cele 8 domenii obligatorii a fi raportate în orice studiu pe APs, 5 sunt domenii raportate de pacient (durere, calitatea vieții, evaluarea globală a pacientului, fatigabilitate, funcționalitate). De asemenea, ultimele instrumente de evaluare a impactului/calității vieții au avut ca punct de plecare studii calitative, majoritatea indicilor compoziți de măsurare a activității bolii includ cel puțin o măsură raportată de pacient (patient reported outcome, PRO), iar în elaborarea ultimelor ghiduri de tratament pentru APs au fost implicați și pacienți parteneri. PRO-urile sunt tot mai folosite în studiile pe APs: orice trial clinic trebuie să includă răspunsul unui tratament nu doar pe domeniile clinice, „obiective”, ci și pe cele raportate de pacienți, conform Core Set-ului APs.

Perspectiva pacientului este așadar esențială în cercetarea de orice fel în APs, dar și în practica clinică curentă, încadrându-se astfel în conceptul modern din medicină, acela al deciziei

terapeutice împărțite între medic și pacient („shared decision”). Totuși, aceste măsuri și instrumente raportate de către pacient nu înlocuiesc metodele obiective de evaluare, ci au rolul de a le completa, oferind o imagine exhaustivă și completă a bolii.

Cu toate acestea, impactul bolii și perspectiva bolii în APs sunt departe de a fi bine cunoscute; deși există un trend ascendent de a le raporta, acestea sunt mult mai puțin studiate ca în alte boli reumatologice. Nu se cunosc încă foarte bine toate domeniile de impact și măsura în care acestea sunt afectate, o parte din domeniile care au început să fie recunoscute ca fiind importante pentru pacienți (de exemplu fatigabilitatea, copingul) sunt încă insuficient raportate și evaluate, iar studiile calitative care explorează perspectiva pacienților cu APs sunt în mod semnificativ mult mai puține numeric ca în PR sau SpA.

De aceea, ne-am dorit ca prin teza propusă să aprofundăm impactul APs, într-un prim pas printr-o abordare globală, identificând acele domenii de sănătate/ de viață care sunt alterate și care prezintă importanță pentru pacienți și ulterior prin abordarea specifică a anumitor domenii sau teme de impact cum ar fi de exemplu fatigabilitatea, comorbiditățile sau severitatea bolii.

Lucrarea de față cuprinde 4 studii:

1. Impactul artritei psoriazice din perspectiva pacientului
2. Fatigabilitatea în artrita psoriazică
3. Comorbidități în artrita psoriazică: Prevalența comorbidităților în artrita psoriazică.
Hiperuricemia în artrita psoriazică
4. Factori asociați severității în artrita psoriazică

Metodologie

Primele două studii au fost efectuate în cadrul unei burse de mobilitate oferit de Liga Europeană Împotriva Reumatismului (EULAR) în centrul de cercetare al secției de reumatologie din spitalul Pitie-Salpetriere, Paris, Franța. Primul studiu, „Impactul artritei psoriazice din perspectiva pacientului” este bazat pe o revizie sistematică a literaturii incluzând studii cu metodologie calitativă în urma căreia s-au identificat domenii și concepte importante pentru pacienții cu APs. Ulterior aceste concepte au fost conectate la un sistem de referință standardizat, respectiv Clasificarea Internațională a Funcționalității, Dizabilității și Sănătății (the International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF). S-au urmărit 4 etape în această analiză: acoperirea ICF, adică distribuția conceptelor în cadrul categoriilor ICF; calcularea frecvenței

cumulate, adică identificarea categoriilor ICF cel mai frecvent citate în cadrul publicațiilor citate; numărul de concepte care nu au putut fi conectate precis la categoriile ICF; și nivelul de conectare cu ICF (nivelul de precizie). Datele au fost analizate descriptiv. Cel de-al doilea studiu, „Fatigabilitatea în artrita psoriazică” este o analiză post-hoc a unei baze de date deja existente, respectiv cea construită pentru validarea chestionarului de impact PsAID [1], susținut de EULAR și care a presupus participarea a 474 de pacienți cu APs din 13 țări europene. Studiul din această lucrare a inclus numai acei pacienți care îndeplineau criteriile de clasificare CASPAR [2] și care aveau disponibile datele legate de fatigabilitate. S-au urmărit 3 etape: determinarea importanței fatigabilității, evaluată prin importanța atribuită domeniului „fatigabilitate” într-un exercițiu de prioritizare pe nouă domenii de impact; magnitudinea fatigabilității, evaluată printr-o scală numerică; și identificarea variabilelor care s-au asociat cu nivele înalte de fatigabilitate, folosind regresiiile logistice uni și multivariate și regresia lineară multiplă.

Următoarele două studii au fost efectuate în cadrul centrului de cercetare al bolilor reumatismale RCRD aparținând clinicii de Reumatologie din Spitalul Sf Maria, București, România în perioada 2014-2016. Studiul numărul 3, „Comorbidități în artrita psoriazică” a inclus în mod consecutiv pacienți cu APs monitorizați în cadrul clinicii, a căror evaluare completă clinică și paraclinică a presupus și notarea comorbidităților asociate. Studiul a fost împărțit la rândul lui în 2 substudii: primul substudiu în care s-a descris prevalența comorbidităților la pacienții cu APs și s-au efectuat corelații între comorbidități și diverse variabile clinice și paraclinice și cel de-al doilea substudiu în care s-a făcut o analiză suplimentară numai la acei pacienți care aveau date disponibile despre nivelul acidului uric, calculând-se prevalența și factorii asociați hiperuricemiei în APs. Cel de-al patrulea studiu, „Factori asociați severității în artrita psoriazică” s-a bazat pe aceeași cohortă de pacienți a clinicii la care s-a evaluat existența unor elemente de severitate conform criteriilor de severitate ale grupului de cercetare GRAPPA [3] și apoi identificarea factorilor asociați severității prin intermediul regresiiilor logistice uni și multivariate.

Studiul 1: Impactul artritei psoriazice din perspectiva pacientului

În APs, gama problemelor trăite de pacienți este foarte largă și cuprinde activități zilnice, activități legate de muncă și timp liber și participare socială [4]. Impactul unei boli poate fi analizat cel mai bine din perspectiva pacientului prin studii calitative deoarece poate identifica cel mai bine experiența pacienților. În literatura de specialitate [5], domeniile importante pentru pacienți cel mai frecvent evaluate sunt durerea, urmată de funcționalitate, evaluarea globală a pacientului și calitatea vieții, în timp ce alte domenii, precum fatigabilitatea și productivitatea, participarea socială, coping-ul sau starea de bine nu sunt atât de des raportate.

În general, obținerea unei imagini de ansamblu a impactului APs este dificil de obținut. Prin urmare, este important ca acest impact al bolii în APs să fie categorisit prin raportarea lui la un sistem de referință standardizat, unanim acceptat. Organizația Mondială a Sănătății a dezvoltat și vizat un limbaj standard și un sistem de clasificare pentru funcționalitate și dizabilitate: ICF [6] care cuprinde două părți mari, fiecare cuprinzând la rândul ei mai multe componente: prima parte cu componentele: funcțiile corpului, structurile corpului și activități și participare și partea a doua cu componentele: factori de mediu și factori personali. Fiecare din aceste secțiuni cuprinde multiple categorii, organizate într-o structură ierarhică. ICF poate fi folosit ca un cadru de referință, permițând raportarea de instrumente sau de „outcome measures” la acesta după un set de reguli de conectare bine stabilit [7, 8]. Conectarea domeniilor de impact în APs la ICF ar putea permite structurarea și categorisirea impactului APs și compararea acestuia cu alte boli.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost așadar de a evalua impactul APs din perspectiva pacientului în literatura de specialitate și de a-l „conecta” la ICF.

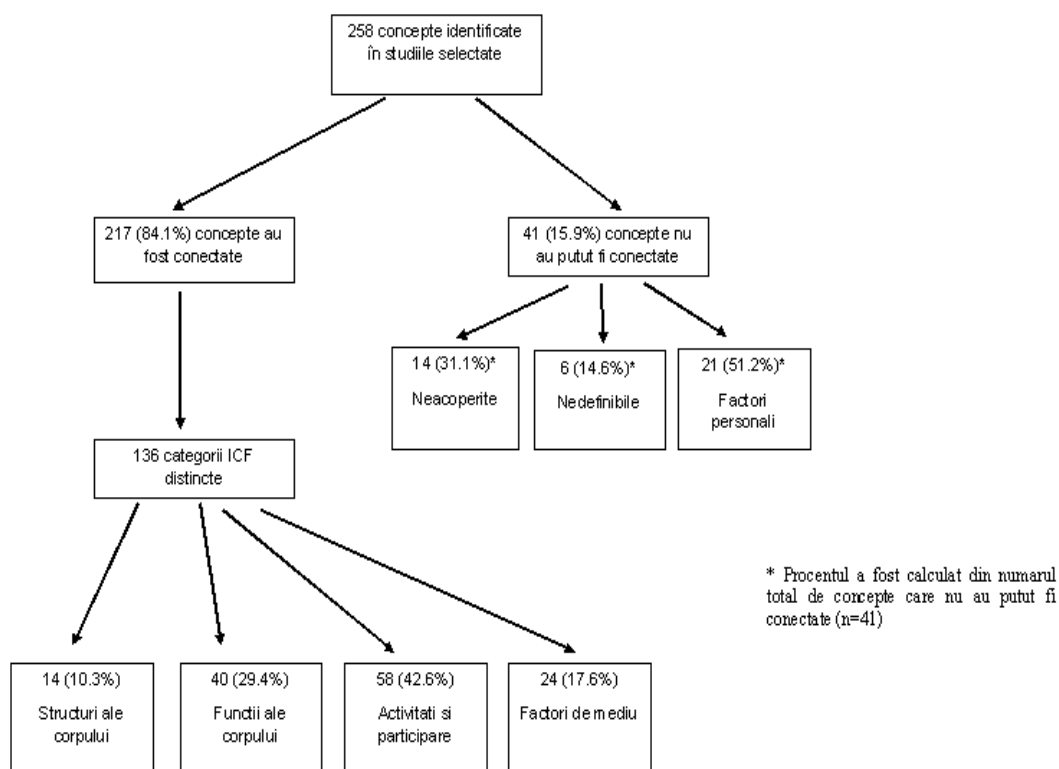
În acest scop, s-au urmărit doi pași: identificarea domeniilor de impact și a conceptelor importante pentru pacienții cu APs și conectarea acestor concepte la categoriile ICF. Inițial, s-a efectuat o revizie sistematică a literaturii în bazele de date Pubmed/Medline și Embase, utilizând sinonime ale termenilor “artrită psoriazică”, „calitatea vieții”, „impact” și incluzând numai studiile care au evaluat impactul bolii din perspectiva pacientului folosind parțial sau în totalitate metodologie calitativă. Ulterior, din aceste studii s-au extras domenii de impact și s-au generat concepte, acestea din urmă fiind conectate de către doi coteratori independenți, conform regulilor revizuite de conectare [8]. După conectarea conceptelor, datele au fost analizate folosind teste descriptive de statistică și urmărind următoarele etape: acoperirea ICF (distribuția conceptelor în

cadru categoriilor ICF), frecvența cumulată (numărul de ori în care o categorie ICF a fost conectată la unul sau mai multe concepte ICF în toate studiile, transformat în procent prin raportarea lui la numărul total de concepte identificate), numărul de concepte care nu au putut fi conectate la ICF (numărul de concepte care nu au putut fi conectate precis la categoriile ICF) și nivelul de conectare cu ICF sau nivelul de precizie (numărul și procentul de categorii ICF, pentru fiecare nivel în parte: nivel 2, nivel 3 și nivel 4, respectiv, unde un nivel mai înalt al categoriilor exprimă o specificitate sau o precizie mai mare a conectării, oferind o imagine mai detaliată a impactului).

În urma reviziei sistematice, după eliminarea duplicatelor, în total au fost identificate 460 de publicații, din care în final, după aplicarea criteriilor de excludere și după citirea integrală a articolelor, au fost reținute 13 publicații (12 articole originale și un abstract de la un congres al cărui conținut complet a fost obținut de la primul autor), raportând rezultate din 11 studii. Au fost identificate 25 de domenii de impact importante pentru pacienții cu APs, dintre care cel mai frecvent raportate au fost: Capacitatea de a munci/voluntariat și Participarea socială (10 studii sau 90.9% din studii), Durerea, Afectarea cutanată (psoriazis) și Imaginea de sine (pentru fiecare în parte 7 studii, 63.6%). În total au fost extrase 258 de concepte, din care 217 (84.1%) au putut fi conectate la categoriile ICF. Concordanța între codatori a fost foarte bună (87.2%). Cele 217 concepte au fost conectate la 136 categorii ICF distincte, din care 14 (10.3%) din categoria Structuri ale corpului, 40 (29.4%) Funcții ale corpului, 58 (42.6%) Activități și participare și 24 (17.6%) Factori de mediu (Figura 1).

În total au fost identificate 344 categorii ICF de nivel 2 în toate studiile analizate. Cea mai frecventă categorie a fost b152 Funcții emoționale (raportate de 45 de ori, reprezentând 13% din 344), urmată de d920 Petrecerea timpului liber (raportată de 23 ori, 6.7%). De asemenea, au mai fost citate frecvent: b134 Funcții ale somnului și b455 Funcții de toleranță la efort/exercițiu, fiecare cu o frecvență a raportării de 14 (4%). Fatigabilitatea a fost de asemenea un domeniu frecvent citat, însă dificil de conectat la ICF, întrucât nu există o categorie ICF care să exprime întreaga semnificație a termenului așa cum este definit din perspectiva pacienților cu APs. Astfel încât conceptul de fatigabilitate a fost conectat la două categorii ICF: b130 Funcții de energie și motivație și b455 Funcții de toleranță la efort/exercițiu, reflectând atât componenta fizică, cât și cea psihologică, ambele fiind aspecte intrinseci conceptului de fatigabilitate.

Figura 1. Numărul de concepte identificate în cele 11 studii incluse în revizia sistematică a literaturii și distribuția lor în cadrul componentelor principale ale ICF



Aproape jumătate dintre concepte au fost conectate la categorii ICF de nivel 2 (67 din 136, 49.2%). Componenta ICF care a avut categorii de cel mai înalt nivel, adică cu cel mai înalt nivel de specificitate a fost Structurile corpului, având 57.2% din categorii conectate la conceptele extrase de nivel 3 sau 4, în cea mai mare parte legate de problemele articulare. În total au fost 41 concepte (15.9%) care nu au putut fi conectate la ICF. Cea mai mare parte a acestor concepte au fost Factori personali (21 concepte din 41, 51.2%) și au fost legate în cea mai mare parte de coping, restul fiind categorii ICF „nedefinibile” sau „neacoperite de ICF”.

Conceptele extrase au putut fi conectate la toate componentele ICF, confirmând că impactul APs este de largă amploare și răspândit pe toate aspectele vieții. Din câte cunoaștem, nu există nicio altă publicație în literatura de specialitate care să fi conectat la ICF datele din lucrări calitative ce evaluează impactul altor boli reumatologice, cum ar fi de exemplu PR sau spondilita anchilozanta (SA), nefiind posibilă o comparație directă între aceste boli. Totuși, există date din Core Set-urile ICF pentru PR [9] și SA [10] care demonstrează că în aceste două boli cele mai

afectate componente au fost Structurile și Funcțiile corpului: 44.9% în PR și 52.5% în SA. În APs, rezultate similare au fost raportate într-un studiu [4] care a arătat că jumătate din categoriile afectate au fost din componenta Activități și participare, în timp ce în studii similare din PR [11] și AS [12] această componentă a reprezentat doar o treime. Acest fapt reflectă efectul social mai mare al APs, probabil datorat impactului suplimentar al afectării cutanate și consecințelor acesteia, fiind binecunoscută dizabilitatea socială a psoriazisului [13-15].

Activități și participare a fost o componentă bine reprezentată, indiferent de tipul de studiu. Totuși, în studiile pur calitative Structurile corpului și Factorii de mediu au fost reprezentate într-o proporție mai mare decât în studiile cu metodologie calitativă și cantitativă. Aceasta se datorează probabil faptului că în a doua categorie de studii, componenta calitativă din etapele inițiale ale elaborării chestionarelor a fost prezentată mult mai succint față de studiile exclusiv calitative. Informații cât mai detaliate din studii calitative sunt necesare în evaluarea impactului bolii, întrucât oferă o imagine mai fidelă a perspectivei pacientului. În studiile cu pacienți exclusiv cu APs, diferența între proporțiile componentelor ICF Activități și participare și Structurile corpului nu a fost atât de semnificativă ca în cazul studiilor care au inclus și pacienți cu psoriazis cu sau fără artrită. În plus, Structurile corpului au fost mult mai bine reprezentate în studiile doar pe APs, probabil datorită impactului adițional al afectării musculo-scheletale. Aceasta întărește ideea că în APs, amploarea impactului rezidă din afectarea concomitentă articulară și cutanată.

De asemenea, în APs sunt dovedite și consecințele psihologice semnificative ale bolii. Categoria ICF de nivel 2 „Funcții emoționale” a fost frecvent raportată și a fost conectată la varietate largă de concepte: anxietate, teamă, nesiguranță, tristețe, depresie, lipsa motivației, iritare, frustrare, furie etc. Aceasta reflectă impactul psihologic înalt al APs, care poate fi explicat parțial de afectarea participării sociale și a relațiilor. Un număr de concepte (41; 15.9%) nu au putut fi conectate la categoriile ICF, procent similar și altor studii [16, 17], indicând o altă limitare a ICF. Majoritatea acestor categorii „non-conectabile” au fost Factori personali, îndeosebi concepte legate coping. Acest rezultat subliniază importanța subestimată a strategiilor de coping ale pacienților cu APs.

APs afectează toate aspectele vieții pacienților ce suferă de această boală, în mod particular domeniul activităților și participării, reflectând limitările funcționale și impactul social al APs. Rezultatele acestui studiu pot fi utile în evaluarea pacienților cu APs.

Studiul 2: Fatigabilitatea în artrita psoriazică

La fel ca în alte boli reumatologice cronice, fatigabilitatea este un simptom important care interferă cu toate aspectele vieții, ducând la dizabilitate și în APs. Este o experiență subiectivă care poate fi descrisă ca un sentiment susținut, copleșitor de epuizare și o capacitate de muncă fizică și mentală scăzută [18-20]. Există puține informații despre fatigabilitate în APs. Cu toate acestea, fatigabilitate moderată este raportată de către 49.5 – 57% din pacienții cu APs, iar fatigabilitate severă în proporție de 26-32% [18, 21], similar cu datele raportate în PR. Date mai noi din elaborarea și validarea unui scor de impact al APs [1] confirmă și întăresc importanța fatigabilității în definirea impactului bolii asupra vieții pacienților. Dar, spre deosebire de PR, unde există mai multe studii calitative care explorează impactul negativ al fatigabilității asupra vieții cotidiene a pacienților [20, 22-26], în APs există o penurie a datelor legate de importanța fatigabilității din perspectiva pacienților [27]. În ceea ce privește factorii explicativi ai fatigabilității, în APs aceasta se asociază cu diverși factori, care țin atât de activitatea de boală, cât mai ales de caracteristicile psiho-sociale ale pacientului [18, 21, 28].

Principalele obiective ale acestui studiu a fost evaluarea importanței fatigabilității pentru pacienții cu APs, a magnitudinii acesteia și identificarea factorilor care pot explica nivelele înalte ale fatigabilității în APs.

Acest studiu reprezintă o analiză post hoc a studiului Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) susținut de EULAR [1] și a inclus pacienți din 13 țări europene care îndeplineau criteriile CASPAR de clasificare a APs [2] și care aveau disponibile datele legate de fatigabilitate. Importanța fatigabilității a fost evaluată prin importanța atribuită domeniului „fatigabilitate” într-un exercițiu de prioritizare: pacienților li s-a cerut să „distribuie” 100 puncte între 9 domenii de impact/ sănătate: durere, fatigabilitate, probleme cutanate, muncă/ timp liber, funcționalitate, disconfort, probleme legate de somn, coping și anxietate. Apoi, pe baza numărului de puncte atribuite fiecărui domeniu, s-a identificat o ierarhie a importanței de la fiecare pacient în parte și s-a calculat rangul mediu pentru fiecare domeniu în parte. Magnitudinea fatigabilității a fost evaluată cu o scală numerică cu valori între 0 și 10: „Încercuiți numărul care descrie cel mai bine nivelul general de fatigabilitate (oboseală) datorată artritei psoriazice, pe care l-ați simțit în ultima săptămână”, unde 0 semnifică „fără oboseală”, iar 10 „epuizare totală”. Aceasta a fost exprimată ca medie $\pm$ deviație standard, [DS] a scalei numerice a scorurilor atribuite fatigabilității de către

fiecare pacient. Nivelul înalt de fatigabilitate a fost definit ca un scor de fatigabilitate pe scara numerică peste 5/10, similar altor studii, având în vedere că nu există un cut-off validat în literatură. Pentru a evalua ce variabile se asociază nivelelor înalte de fatigabilitate, s-au efectuat regresii logistice uni și multivariate și regresie lineară multiplă. Factorii testați pentru această asociere au fost: vârsta, sexul, durata bolii, nivelul de educație (ani de educație), numărul de articulații tumefiate (NAT) și dureroase (NAD), proteina C reactivă (PCR), psoriazis curent de peste 5% din suprafața corporală, alte afectări în cadrul bolii (axială, entezită, dactilită) și damage structural (da/nu).

În total, au fost analizați 246 de pacienți. Vârsta medie $\pm$ DS a fost 51.2 ± 13 ani și majoritatea aveau o durată lungă a bolii, cu durata medie de 9.9 ± 10.1 ani; 127 (51.6%) erau femei. Majoritatea aveau o activitate moderată a bolii și 34.4% erau tratați cu biologice. Cei mai mulți (84.2%) aveau psoriazis concomitent, de peste 5% din suprafața corporală.

Importanța relativă a fatigabilității în procesul de prioritizare a fost semnificativă: fatigabilitatea a fost poziționată pe locul al doilea, după durere și înaintea problemelor cutanate, dintr-un total de 9 domenii evaluate. Nivelul mediu $\pm$ DS al fatigabilității a fost 5.0 ± 3.0 , cu 44.7% dintre pacienți raportând nivele înalte de fatigabilitate.

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între pacienții care au raportat nivele înalte de fatigabilitate versus cei cu nivele joase în ceea ce privește vârsta și durata bolii. Cu toate acestea, pacienții cu nivele înalte de fatigabilitate au avut activitate mai intensă a bolii, cu număr mai mare de articulații afectate și nivele mai înalte ale durerii.

Variabilele asociate nivelelor înalte de fatigabilitate în analiza univariată au fost sexul feminin ($p=0.01$), anii de educație ($p=0.01$), articulațiile dureroase ($p=0.0005$) și tumefiate ($p=0.002$). În regresia logistică multivariată ($n=210$ pacienți) (tabel 1), variabilele independente asociate nivelelor înalte de fatigabilitate au fost: psoriazis cutanat de peste 5% din suprafața totală corporală, număr articulații dureroase și ani de educație. Sexul feminin nu a atins semnificația statistică ($p=0.06$). Modelul a explicat bine fatigabilitatea (varianța explicată 73%). În regresia multiplă lineară (tabel 1), fatigabilitatea a fost explicată de următorii factori: psoriazisul cutanat, articulațiile dureroase, entezita, sexul feminin și anii de educație. Procentul din varianța explicată de acest model a fost 79%.

Tabel 1. Factori asociați cu nivele înalte de fatigabilitate la 246 de pacienți cu APs. Regresie logistică multivariată și lineară multiplă.

Variabila	Analiza multivariată OR [95% IC] (valoare p)	Regresie multiplă lineară beta [95% IC] (valoare p)
Vârsta	0.99 [0.97 ; 1.02] (0.89)	0.008 [-0.01; 0.03] 0.51
Sexul feminin	1.81 [0.97; 3.44] (0.06)	1.66 [0.90; 2.42] <0.0001
Durata bolii	1.00 [0.97 ; 1.03] (0.90)	0.009 [-0.03; 0.05] (0.66)
Anii de educație (pentru fiecare an în minus)	1.09 [1.02 ; 1.23] (0.02)	-0.10 [-0.20; -0.008] (0.03)
Articulații dureroase (pentru fiecare 5 articulații în plus)	1.30 [1.01 ; 1.68] (0.05)	0.07 [0.02; 0.13] (<0.05)
Articulații tumefiate	1.04 [0.94 ; 1.14] (0.43)	0.01 [-0.09; 0.12] (0.78)
Psoriazis cutanat >5%	4.67 [1.05 ; 20.72] (0.04)	2.62 [1.17; 4.06] (<0.001)
Afectare axială	0.98 [0.51 ; 1.87] (0.94)	0.24 [-0.59; 1.07] (0.56)
Entezită	1.53 [0.76 ; 3.05] (0.23)	0.99 [0.11; 1.88] (0.02)
Dactilită	0.56 [0.23 ; 1.37] (0.20)	-0.37 [-1.47; 0.72] (0.50)
Damage structural	1.39 [0.72 ; 1.44] (NS)	-0.18 [-1.07 ; 0.70] (0.68)
Proteina C-reactivă peste limita normală	NA *	NA *

Importanța acordată fatigabilității de către pacienții cu APs în acest studiu prin nominalizarea acesteia ca al doilea cel mai important domeniu de impact ar putea fi explicată de nivelele înalte de fatigabilitate raportate de către acești pacienți [1]. Totuși, nivelele de fatigabilitate sunt similare altor studii [18, 21] și o analiză a unui exercițiu de prioritizare în PR nu a putut demonstra nicio asociere între importanța atribuită fatigabilității și nivelul simptomelor [29]. Nivelele de fatigabilitate în acest studiu au fost ridicate, cu aproape jumătate dintre pacienți raportând nivele înalte (>5/10). Aceste rezultate le confirmă pe cele ale cohortei canadiene [18, 21], unde aproximativ jumătate din pacienți au raportat fatigabilitate moderat – severă, indicând că fatigabilitatea este o problemă în APs indiferent de cultură.

Nivelele înalte de fatigabilitate au fost explicate în acest studiu atât de factori legați de boală, cât și de factori legați de pacient. În ceea ce privește factorii legați de boală, psoriazisul cutanat concomitent și NAT au fost asociate nivelelor înalte de fatigabilitate atât în regresia logistică, cât și în cea lineară, ceea ce întărește rezultatele acestui studiu. Asocierea dintre fatigabilitate și psoriazisul concomitent poate fi explicată de durerea și pruritul asociate afectării cutanate, rezultând în tulburări ale somnului și mai departe în fatigabilitate. În plus, impactul psoriazisului cutanat asupra sănătății mentale și a stării de bine emoționale pot de asemenea să contribuie la nivelele înalte de fatigabilitate, așa cum s-a raportat și în studii anterioare [30]. Fatigabilitatea s-a asociat în acest studiu și cu entezita. Aceasta ar putea sugera o posibilă ipoteză conform căreia fatigabilitatea în APs este legată de sindroamele de oboseală cronică/ durere generalizată, care se asociază de regulă cu puncte entezeale dureroase. Totuși, probabilitatea de a include în mod greșit pacienți cu fibromialgie în acest studiu a fost redusă prin folosirea criteriilor CASPAR [2]. Singura variabilă legată de pacient care s-a asociat cu nivelele înalte de fatigabilitate în ambele regresii, logistică și lineară a fost nivelul educațional scăzut, fapt care poate fi explicat fie printr-un impact mai mare la pacienții mai puțin educați, fie prin dificultatea de a înțelege conceptul de „fatigabilitate”. Într-adevăr, fatigabilitatea are diverse înțelesuri în funcție de aspectele culturale ale fiecărei țări. Se mai poate datora, de asemenea, și unor probleme legate traducere; totuși, procesul de traducere s-a efectuat conform recomandărilor în vigoare, presupunând mai multe etape, incluzând aici două traduceri separate, re-traducere și validare cross-culturală de către un comitet multidisciplinar [1]. Femeile au avut nivele mai înalte de fatigabilitate (deși semnificația statistică a fost prezentă doar în regresia lineară multiplă), așa cum s-a observat și în PR [30], și în populația generală [31].

În concluzie, rezultatele acestui studiu subliniază importanța fatigabilității în APs, demonstrând că acest domeniu de sănătate joacă un rol important în impactul APs așa cum îl percepe pacienții și confirmând că nivelele de fatigabilitate sunt mari la pacienții cu APs. Aceste lucruri trebuie luate în considerare în managementul pacienților cu APs.

Studiul 3: Comorbidități în artrita psoriazică

3.1. Prevalența comorbidităților în artrita psoriazică

APs se asociază cu comorbidități importante, precum afecțiunile cardiovasculare (CV), complicațiile infecțioase, osteoporoza, malignitățile sau depresia [32, 33]. Obiectivul acestui studiu a fost a fost calcularea prevalenței comorbidităților și a factorilor de risc asociați APs într-un lot de pacienți dintr-un centru terțiar.

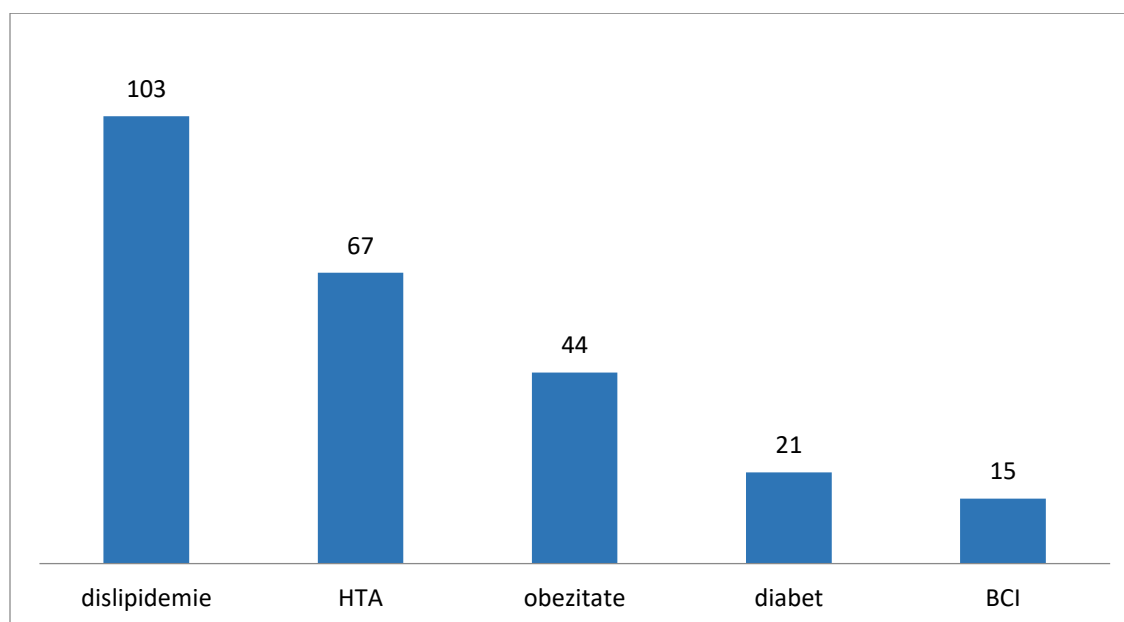
Acesta a fost un studiu observațional transversal, incluzând pacienți neselectați, evaluați consecutiv, având diagnosticul cert de APs confirmat medicului reumatolog curant, cu o varietate de manifestări clinice și de tratament, recrutați din secția de Reumatologie a Spitalului Clinic Sf Maria București în perioada 2014-2016. Au fost colectate date demografice, date legate de pacient, de boală și de tratament. Prezența comorbidităților au fost evaluată conform noilor recomandări ale EULAR de raportare și de screening a comorbidităților în bolile reumatologice inflamatorii cronice [34]. Pentru analiza statistică s-au folosit teste descriptive. Variabilele nominale au fost raportate ca frecvență și procent, iar cele numerice, ca medie $\pm$ DS în cazul celor cu distribuție parametrică și ca mediana (minim, maxim) în cazul celor cu distribuție non-parametrică. Pentru corelații s-au folosit testele de corelație Spearman și Pearson, în funcție de tipul de variabilă. S-a considerat semnificativ statistic o valoare a $p < 0.05$. Pentru analizarea statistică a datelor s-a folosit SPSS pentru IBM, versiunea 20.0.

În total au fost incluși 129 de pacienți cu APs: majoritatea erau femei, cu o vârstă medie de 53.5 ± 11.8 ani și cu o durată mare a bolii, atât pentru APs, cât și pentru psoriazis. Majoritatea pacienților prezentau o activitate medie de boală. Majoritatea se aflau sub tratament remisiv sintetic (79.1%) și aproximativ un sfert sub remisiv biologic (24.8%); peste jumătate (63.6%) primeau tratament cu antiinflamator non-steroidian (AINS).

Pacienții din lotul studiat au prezentat o prevalență ridicată a comorbidităților și factorilor de risc CV. Cele mai frecvente au fost: dislipidemia 103 pacienți (79.8%), hipertensiunea arterială 67 (51.9%), obezitatea 44 (34.1%), diabetul zaharat 21 (16.3%) și boala cardiacă ischemică 15 (11.6%) (figura 2). Aproximativ o treime din pacienți (42, 32.6%) au prezentat evenimente CV, dintre care infarct miocardic 2 pacienți, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor 4, insuficiență cardiacă 4 și boală arterială periferică câte un pacient. Evenimentele CV s-au asociat semnificativ statistic doar cu trei factori: fumatul ($r=0.893$, $p<0.001$), psoriazisul curent ($r=0.218$,

$p=0.013$) și la limită cu afectarea unghială ($r=0.146$, $p=0.099$), primul factor fiind singurul cu o corelație mai strânsă. Nu au existat diferențe semnificative ($p>0.05$) între pacienții cu evenimente CV și cei fără în ceea ce privește datele demografice, cele legate de boală, de tratament sau alte comorbidități.

Figura 2. Prevalența comorbidităților cardio-vasculare în lotul pacienților cu APs



În ceea ce privește comorbiditățile infecțioase bacteriene, cea mai frecventă a fost tuberculoza pulmonară în antecedente (8.5%). Infecțiile virale cronice au fost raportate la 7 pacienți (5.4%), dintre care 4 pacienți cu virus hepatitic B și 3 cu virus C, iar infecții severe au fost prezente la 5 pacienți (3.9%). Un număr mic de pacienți (5 pacienți, reprezentând 3.9%) au prezentat în antecedente ulcer peptic. În schimb, la momentul evaluării 52 de pacienți (40.3%) se aflau sub tratament cu inhibitori de pompă protonică. În total, 5 pacienți (3.9%) au prezentat o neoplazie în antecedente, respectiv: câte un caz de epiteliom, carcinom bazo-celular, Kaposi plantar și două cazuri de cancer mamar. Nu s-a putut identifica nicio asocieră semnificativă statistic cu variabilele clinice, paraclinice sau legate de tratament. Din lotul studiat, 11 pacienți (8.5%) purtau un diagnostic de sindrom depresiv. Dintre toate variabilele demografice, clinice și paraclinice, depresia s-a corelat cu sexul feminin ($r=0.194$, $p=0.027$), cu antecedentele de infarct miocardic ($r=0.411$, $p<0.001$) și cu prezența unei forme mai severe de boală ($r=0.284$, $p=0.001$).

Comorbiditățile CV au avut prevalența cea mai ridicată: peste jumătate au prezentat hipertensiune arterială sau dislipidemie și aproximativ o treime un eveniment CV. Aceste rezultate confirmă date din studiile anterioare care au arătat că APs se asociază cu o incidență și prevalență crescute ale bolilor CV, mai mari decât în populația generală [35, 36] și decât în populația cu psoriazis fără artrită [37], precum și cu un risc CV mai mare. Acest risc crescut este atribuit nu numai factorilor de risc tradiționali (hipertensiune, dislipidemie, obezitate, diabet etc), dar și al celor non-tradiționali, dintre care inflamația sistemică cronică [38-41].

Prevalența infecțiilor a fost relativ asemănătoare cu datele din literatură [32, 42]. Totuși, datele legate de rata infecțiilor în APs nu sunt la fel de bine cunoscute ca în PR de exemplu [32]. Se crede că prevalența infecțiilor serioase în APs este mai mică decât cea din PR, probabil din cauza folosirii mai rare a combinațiilor de imunosupresoare sau a corticosteroizilor [32]. Totuși, riscul există, în special la pacienții tratați cu agenți biologici anti TNF alfa [43]. Datele din literatura de specialitate despre comorbiditățile maligne în APs sunt mult mai restrânse ca în PR. Este dificil de stabilit dacă apariția neoplaziilor în APs este datorat activității intense, necontrolate a bolii sau a tratamentului. Un studiu pe o cohortă canadiană [44] a demonstrat că nu există un risc crescut de cancer la pacienții cu APs. Cu toate acestea, ar trebui făcut un screening intensiv pentru malignități în APs, în special la cei aflați sub terapie biologică. Pacienții cu APs au o prevalență ridicată a simptomelor de depresie și anxietate cu o prevalență variind între 7.9% și 36.6% [45-47], mai ridicată decât a pacienților cu psoriazis și PR. În studiul de față, prevalența a fost 8.5%, dar este probabil subestimată, căci s-au luat în calcul doar pacienții care purtau deja diagnosticul de sindrom depresiv, fără a se face un screening tuturor pacienților. De multe ori, în practica clinică nu se acordă importanță evaluării acestor simptome, astfel încât trec neobservate și nediagnosticate.

In concluzie: APs se asociază cu o prevalență mare a comorbidităților, în special a celor CV. Raportarea lor este esențială întrucât se asociază cu morbiditate și mortalitate mari și pot interfera cu răspunsul la tratament. Este important de făcut un screening pentru comorbidități tuturor pacienților cu APs pentru un mai bun control al bolii și al complicațiilor.

3.2. Hiperuricemia în artrita psoriazică

Una din comorbiditățile asociate APs este hiperuricemia. În populația generală, prevalența hiperuricemiei asimptomatice variază în intervalul 2-13% [48, 49], în timp ce la pacienții cu psoriazis este raportată a fi de 8 ori mai mare [50]; în APs este estimată la aproximativ 20% [48]. Cu toate că există câteva studii care au demonstrat o corelație între hiperuricemie și psoriazis, rezultatele sunt contradictorii [51-53] în sensul că nu este clară etiologia sau cauza acestei asocieri. Sunt propuse mai multe mecanisme: extensia leziunilor cutanate [54, 55], inflamația asociată bolii [54, 55] sau asocierea frecventă a comorbidităților CV și a sindromului metabolic în APs [48-50, 56, 57].

Obiectivele acestui studiu au fost evaluarea prevalenței hiperuricemiei în APs și identificarea factorilor care i se asociază. Ca metodologie, din lotul prezentat anterior (studiul 3.1. Prevalența comorbidităților în artrita psoriazică), au fost selectați acei pacienți care aveau determinat acidul uric seric. Hiperuricemia a fost definită ca nivel de acid uric peste 6.8 mg/dl [58], întrucât s-a dovedit că această valoare reprezintă punctul de saturație a sării de urat de sodiu în fluidele biologice la un pH și la o temperatură fiziologice [59]. Asocierea dintre hiperuricemie și diversele variabile au fost testate cu ajutorul corelației Spearman (semnificația statistică $p < 0.05$). Factorii asociați hiperuricemiei au fost identificați prin folosirea regresiei logistice uni- și multivariată. În analiza multivariată au fost incluse numai acele variabile care s-au asociat semnificativ statistic în analiza univariată ($p < 0.10$). Variabilele testate au fost: vârsta, sexul, durata bolii, NAT, NAD, PCR, viteza de sedimentare a hematiilor, psoriazis concomitent moderat/sever, afectare unghială, alte afectări musculo-scheletale (dactilită, entezită, afectare axială), AINS concomitent, corticoterapie concomitentă și în istoric, remisie sintetice și biologice concomitente și numărul de remisive anterioare, prezența de comorbidități și factori de risc, așa cum au fost enumerați mai sus.

În total au fost analizați 120 pacienți cu APs. Majoritatea erau femei, cu o durată lungă a bolii (APs constituită). În general pacienții prezentau activitate minimă de boală și o cincime dintre ei prezentau psoriazis moderat-sever. Cea mai mare parte erau tratați cu remisiv sintetic și aproximativ un sfert cu remisiv biologic. Mulți dintre pacienți prezentau și comorbidități și factori de risc asociați, dintre care cele CV au fost cele mai prevalente: dislipidemie 80%, hipertensiune arterială 51.7%, obezitate 34.2% și evenimente CV 34.2%. În jur de o treime dintre pacienți (27.5%) prezentau și hiperuricemie.

Nu au existat diferențe între pacienții cu APs cu nivele înalte de acid uric și cei cu nivele normale în ceea ce privește variabilele demografice și clinice. Cu toate acestea, pacienții cu hiperuricemie au prezentat o prevalență mai mare a comorbidităților CV, respectiv obezitate, hipertensiune arterială, boală cardiacă ischemică și diabet zaharat. Hiperuricemia s-a corelat numai cu comorbiditățile CV: obezitate ($r=0.296$, $p=0.001$), diabet ($r=0.221$, $p=0.015$), boală cardiacă ischemică ($r=0.219$, $p=0.016$) și hipertensiune arterială ($r=0.181$, $p=0.049$), dar nu și cu psoriazisul cutanat moderat/sever ($r=0.016$, $p=0.862$). Variabilele care s-au asociat semnificativ statistic cu hiperuricemia în regresia logistică univariată și care au fost ulterior în analiza multivariată au fost: obezitatea, hipertensiunea, boala cronică de rinichi, diabetul și boala cardiacă ischemică (tabel 2). În analiza multivariată, hiperuricemia a fost explicată cel mai bine de către diabet, boală cardiacă ischemică și obezitate (tabel 2).

Tabel 2. Factorii asociați hiperuricemiei în artrita psoriazică: regresiiile logistice uni-și multivariate

Variabila	Analiza univariată valoarea p	Analiza multivariată OR [95% IC] (valoarea p)
Obezitate	0.001	1.86 [1.04; 3.32] (0.03)
Hipertensiune arterială	0.049	1.17 [0.42; 3.30] (0.76)
Boală renală cronică	0.098	0.28 [0.03; 1.48] (0.12)
Diabet zaharat	<0.001	4.95 [1.47; 16.67] (0.01)
Boală cardiacă ischemică	0.016	3.61 [1.00; 12.98] (0.05)

Pentru analiza multivariată, rezultatele semnificative statistic sunt în bold

Hiperuricemia a apărut la 27.5% dintre pacienții cu APs, similar altor studii [347]. Prevalența este mai mare decât în populația generală unde hiperuricemia este raportată la 5-13% [60]. Acest lucru se datorează probabil asocierii cu sindromul metabolic, care a fost demonstrat a fi mai frecvent în APs în comparație cu populația generală [35, 61]. Factorii care s-au asociat cu hiperuricemia în acest studiu au fost în cea mai mare parte legați de comorbiditățile CV, neexistând nicio relație cu extensia leziunilor cutanate. Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiile anterioare. În psoriazisul fără artrită, hiperuricemia s-a dovedit a avea o prevalență mai mare decât în populația generală și se asociază mai degrabă cu obezitatea și hipercolesterolemia decât cu

afectarea cutanată [57, 62]. Nici în APs nu s-a observat nicio corelație între nivelul de acid uric și extensia psoriazisului. În cohorta canadiană cu pacienți cu APs, hiperuricemia s-a asociat cu vârsta, hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, tratamentul vasodilatator, nivelurile crescute ale creatininei și nivelul crescut de colesterol total [48]. Cu toate acestea, indicele de masă corporală/obezitatea nu au fost incluse. Modelul predictiv care a explicat cel mai bine hiperuricemia în APs în acest studiu a cuprins afectarea renală, mai exact nivelul crescut al creatininei (OR 30.8, $p < 0.001$) și hipercolesterolemia (OR 3.7, $p < 0.001$) [48].

În practica clinică este important să se determine nivelul de acid uric la pacienții cu APs, ținând cont că valorile mari pot sugera o posibilă asociere cu sindromul metabolic, de aceea trebuie efectuat screeningul pentru comorbidități CV. În APs există o prevalență înaltă a comorbidităților CV, mai mare decât în populația generală și psoriazis, fiind similară cu cea din diabet și PR [32, 35, 61, 63]. Aceasta se datorează atât factorilor de risc tradiționali, cât și celor non-tradiționali [32, 63]. Chiar și în absența factorilor de risc și a comorbidităților manifeste, trebuie acordată o atenție deosebită acestor comorbidități, având în vedere că hiperuricemia s-a dovedit a fi corelată cu ateroscleroza subclinică în APs [32].

În concluzie, hiperuricemia în APs se asociază mai degrabă cu sindromul metabolic decât cu extensia leziunilor psoriazice, dar este nevoie de alte studii longitudinale care să identifice astfel de relații cauzale.

Studiul 4: Factori asociați severității în artrita psoriazică

În trecut, APs era considerată o artropatie cu o evoluție blândă, o formă non-progresivă de artrită, cu un impact mult mai important asupra dizabilității decât PR [64]. Cu toate acestea, se știe la momentul actual că APs este o boală cu potențial distructiv mare, care se asociază cu morbiditate semnificativă [65-68] și mortalitate crescută [69]. Nu există o definiție universală pentru severitatea bolii în APs, așa cum nu există nici pentru celelalte artrite inflamatorii cronice, de exemplu PR sau SpA. Se folosesc, în schimb, surrogate pentru severitatea bolii: damage structural, dizabilitate sau afectarea calității vieții.

Obiectivele acestui studiu au fost evaluarea prevalenței severității bolii în APs și identificarea factorilor asociați cu o evoluție mai severă a bolii.

Ca metodologie, s-au analizat datele pacienților din lotul prezentat anterior (studiul 3.1. Prevalența comorbidităților în artrita psoriazică). Severitatea bolii a fost definită conform criteriilor de severitate GRAPPA [3], respectiv întrunirea a cel puțin una din următoarele criterii: peste 5 articulații afectate, afectare structurală radiologică severă, dizabilitate, afectare severă a calității vieții sau evaluarea afectării periferice de către pacient ca „severă”, suprafața corporală afectată de psoriazis peste 10%, lipsa răspunsului la tratament pentru afectarea axială, lipsa mobilității, peste 2 puncte entezeale afectate sau lipsa răspunsului la tratament pentru afectarea entezeală și pentru dactilită. Pacienții au fost împărțiți în funcție de prezența elementelor de severitate în două grupuri. Variabilele legate de pacient și de boală au fost comparate între ele între aceste două grupuri folosind teste de diferență: t-Student, Mann Whitney sau chi-pătrat, în funcție de tipul de variabilă. Mai departe, factorii asociați severității au fost identificați prin regresii logistice uni și multivariate.

În total au fost analizați datele a 129 de pacienți cu APs. Vârsta medie a fost 53.5 ± 11.8 ani, peste două treimi fiind femei. Majoritatea aveau boală deja constituită: durata bolii de 7 ± 7.4 ani pentru APs și 15.9 ± 12.1 ani pentru psoriazis. Mai puțin de o cincime aveau psoriazis moderat/sever. Cea mai mare parte aveau un remisiv sintetic în schema de tratament și aproximativ un sfert primeau un biologic. Mulți dintre pacienți aveau și comorbidități asociate, cele CV fiind cele mai frecvente: dislipidemie 79.8%, hipertensiune 51.9%, obezitate 34.1% și evenimente CV 32.6%.

În total au fost 24 (18.6%) pacienți cu boală severă, din care 11 (45.8%) din cauza afectării structurale radiologice, majoritatea coxită și 6 (25%) din cauza dizabilității. Pacienții cu boală mai severă au fost majoritar bărbați, cu o durată mai mare a bolii, atât pentru APs, cât și pentru psoriazis și au primit un număr mai mare remisive sintetice și biologice; au avut de asemenea și un istoric de corticoterapie într-o mai mare măsură decât cei cu boală non-severă. Cu excepția indicelui de masă corporală (pacienții cu boală mai severă au avut indice de masă corporală mai mare), nu a fost identificată nicio diferență în ceea ce privește comorbiditățile între pacienții cu APs în funcție de severitatea bolii.

În analiza univariată (tabel 3), severitatea în APs s-a asocit cu durata APs ($p=0.001$), durata psoriazisului ($p=0.041$), psoriazisul concomitent moderat/sever ($p<0.001$), afectarea unghială ($p=0.003$), istoricul de corticoterapie ($p=0.011$) și numărul anterior de remisive sintetice și biologice ($p=0.011$ și $p=0.007$). În analiza multivariată, severitatea bolii a fost explicată de

prezența psoriazisului moderat/sever (OR 5.88 [95% IC, 1.39; 25.00]) și istoricul de corticoterapie (OR 4.65 [95% ic 1.13; 18.87]).

Tabel 3. Factori asociați cu severitatea în artrita psoriazică: regresii logistice uni- și multivariate

Variabile	Analiza univariată coeficient β (p value)	Analiza multivariate OR [95% IC] (p value)
Durata APs, ani	0.302 (0.001)	1.03 [0.95; 1.12] (0.448)
Durata psoriazisului, ani	0.192 (0.041)	1.01 [0.95; 1.06] (0.725)
Psoriazis moderat/sever concomitent, da/nu	0.436 (<0.001)	5.88 [1.39; 25.00] (0.016)
Afectare unghială, da/nu	0.256 (0.003)	0.42 [0.09; 1.81] (0.248)
Istoric de corticoterapie, da/nu	0.227 (0.011)	4.65 [1.13; 18.87] (0.032)
Număr de remisive sintetice anterioare	0.229 (0.011)	1.36 [0.65; 2.87] (0.416)
Număr de remisive biologice anterioare	0.237 (0.007)	1.29 [0.32; 5.27] (0.717)

Pentru analiza multivariată, rezultatele semnificative statistic sunt evidențiate în bold.

În studiul de față, mai puțin de un sfert dintre pacienți (18.6%) au avut APs severă, majoritatea datorat afectării structurale sau dizabilității. Din câte cunoaștem, acesta este primul studiu care a evaluat severitatea bolii conform criteriilor GRAPPA [3], făcând dificilă compararea cu alte studii similare. Severitatea bolii s-a asociat în acest studiu cu durata bolii, atât a APs, cât și a psoriazisului, probabil din cauza acumulării efectelor bolii. Acesta este un rezultat intuitiv, ținând cont că damage-ul este ireversibil și are tendința de a progresa în timp. Dizabilitatea și afectarea negativă a calității vieții măsurate cu chestionarul Health Assessment Questionnaire (HAQ) s-au dovedit a varia în timp și s-au asociat cu o durată mai lungă a bolii atât în APs [70], cât și în PR [71, 72]. Mai mult, și damage-ul structural s-a dovedit a fi corelat cu durata mai lungă a bolii [73]. Numărul de remisive anterioare sintetice, respectiv biologice a fost și el asociat cu severitatea bolii. Acest fapt poate reflecta fie o durată mai mare a bolii, fie o boală persistent activă, non-responsivă și implică un damage mai mare. Corticoterapia s-a asociat cu severitatea bolii în ambele regresii

logistice. Din câte cunoaștem, în APs sunt puține date referitoare la relația dintre terapia cortizonică și severitatea bolii. Datele dintr-un studiu [74] au arătat că un număr mai mare de medicamente la prima prezentare în clinică, în particular folosirea corticosteroizilor reprezintă un factor predictiv pentru progresia damage-ului clinic. Totuși, corticoterapia nu este atât de des folosită în APs, spre deosebire de PR unde se știe că asociază cu dizabilitatea funcțională [75, 76]. Afectarea cutanată moderată/ severă s-a asociat și ea cu severitatea bolii în ambele regresii logistice. Studii anterioare au demonstrat deja că psoriazisul se asociază cu o calitate a vieții scăzute și că aria suprafeței corporale afectate de psoriazis a avut cea mai strânsă corelație cu afectarea calității vieții [77, 78]. În mod similar, și pentru afectarea unghială, care a fost și ea asociată severității bolii în studiul de față, există date din studii anterioare care sugerează că are un impact semnificativ pe calitatea vieții în psoriazis și APs [79, 80].

În concluzie, APs este o boală potențial severă, ducând la damage structural important și pierderea funcționalității. Severitatea APs se asociază cu durata bolii, afectarea cutanată și unghială în cadrul psoriazisului, tratamentul cu cortizon și numărul de remisive anterioare; este cel mai bine explicată de psoriazisul moderat/ sever și istoricul de corticoterapie. Studii longitudinale sunt necesare în continuare pentru a identifica factori predictivi ai severității bolii în APs.

Concluzii generale:

1. APs are un impact important asupra tuturor aspectelor vieții pacienților, reflectând atât limitările funcționale, cât și cele psiho-sociale ale bolii.
2. Categoria cea mai afectată în APs este reprezentată de Activități și participare, demonstrând astfel că impactul bolii este nu doar funcțional ci și social, spre deosebire de PR și AS, unde predomină domeniul fizic/ funcțional, sugerând astfel că în APs impactul bolii se explică și prin efectul și consecințele adiționale ale afectării cutanate.
3. APs prezintă și o încărcătură psihologică importantă, demonstrată prin raportarea frecvență a categoriei Funcții emoționale în studiile calitative din APs.
4. Perspectiva pacienților este importantă în evaluarea și tratamentul APs.
5. Fatigabilitatea este un domeniu important de impact al bolii în APs și prezintă o natură duală, fizică și mentală.
6. Aproape jumătate din pacienții cu APs prezintă nivele înalte de fatigabilitate.
7. Fatigabilitatea este multifactorială în APs, poate mai degrabă legată de boală decât de factorii demografici.
8. Pacienții cu APs prezintă o prevalență mare a comorbidităților și factorilor de risc cardio-vasculari, precum și a evenimentelor cardio-vasculare.
9. Prevalența depresiei este probabil subestimată, întrucât nu se face un screening sistematic al pacienților cu APs
10. Hiperuricemia este frecventă la pacienții cu APs și se asociază în principal cu sindromul metabolic, și nu cu leziunile extensive de psoriasis.
11. Comorbiditățile trebuie avute în vedere întotdeauna în managementul terapeutic și global al pacienților cu APs
12. APs este o boală potențial severă cu un impact important pe funcționalitate și calitatea vieții.
13. Severitatea bolii în APs se asociază cu durata bolii, numărul de remisie anterioare, cu afectarea unghială, cu afectarea cutanată și cu tratamentul cortizonic, fiind cel mai bine explicată de ultimii doi factori.

Originalitate și contribuții personale

Managementul modern al bolilor în reumatologie are ca scop principal ameliorarea calității vieții pacienților, ținând cont de toate elementele bolii, dar și de particularitățile individuale ale pacienților. Evaluarea impactului bolii este așadar importantă în abordarea unui pacient cu boală reumatologică, și implicit în cazul APs. Totuși, APs este o boală extrem de complexă și heterogenă, fiind dificil de evaluat și cuantificat. Această teză de doctorat a pornit de la această premisă, a datelor insuficiente legate de evaluarea impactului APs, în special din perspectiva pacientului. Lucrarea are la bază cercetarea aprofundată a literaturii de specialitate și cuprinde patru studii mari. Într-un prim pas, s-a efectuat o revizie largă a literaturii legată de calitatea vieții în APs și impactul acesteia asupra pacienților.

Primul studiu al tezei reprezintă o evaluare a impactului APs din perspectiva pacienților, demonstrând că APs este o boală cu un impact important asupra indivizilor, atât la nivel funcțional/fizic, cât și psiho-social. Rezultatele confirmă date anterioare care susțin că în APs, domeniul cel mai afectat este cel legat de activități și participare. Până la momentul actual, este singura lucrare din reumatologie care să fi standardizat perspectiva pacienților asupra impactului bolii din literatura de specialitate, ceea ce ar putea fi util în viitor pentru compararea directă între boli.

Cel de-al doilea studiu a adus date suplimentare despre fatigabilitatea în APs, un domeniu adesea subevaluat în studii, dar cu importanță deosebită pentru pacienți, fapt recunoscut și prin includerea fatigabilității de către grupurile GRAPPA/OMERACT în lista de domenii obligatorii a fi evaluate în studii. Studiul a demonstrat că fatigabilitatea este considerată a fi foarte importantă pentru pacienții cu APs (al doilea domeniu din 9 ca importanță, după durere), că aceștia raportează nivele înalte de fatigabilitate într-o proporție mare (aproximativ jumătate din pacienți) și că etiologia fatigabilității este multifactorială, fiind explicată atât de factorii legați de pacient, cât și de activitatea de boală. În plus, studiul are avantajul de a fi inclus pacienți cu APs din 13 țări europene, asigurând astfel o variabilitate culturală și socio-economică a pacienților și permițând astfel generalizarea concluziilor.

Cel de-al treilea studiu a abordat tema comorbidităților în APs, respectiv a prevalenței acestora și insistând în detaliu asupra hiperuricemiei. Comorbiditățile reprezintă o problemă importantă în APs din cauza prevalenței înalte și a impactului lor asupra tratamentului și calității vieții pacienților. Până acum nu au mai fost publicate date legate de prevalența comorbidităților la

pacienții români cu APs, fiind primul de acest gen până la momentul actual. Studiul a cuprins o evaluare sistematică a comorbidităților într-un lot de pacienți, precum și a tuturor elementelor clinice, paraclinice și de tratament, reflectând o populație din practica curentă. Rezultatele au fost asemănătoare datelor din literatură, pacienții din studiu prezentând în special o prevalență mare bolilor și factorilor de risc cardio-vasculari; hiperuricemia a fost și ea frecventă, fiind explicată de sindromul metabolic și nu de extensia leziunilor psoriazice.

Studiul numărul 4 a evaluat prevalența și factorii asociați severității bolii în APs, fiind primul studiul care a utilizat definiția severității conform criteriilor propuse de GRAPPA. Rezultatele reflectă de asemenea practica clinică curentă și abordează o temă importantă deoarece este cunoscut faptul că APs este o boală potențial distructivă și cu un impact important asupra funcționalității fizice și soiale și a calității vieții pacienților afectați. Definirea standardizată a conceptului de „boală severă” și identificarea factorilor predictivi ar putea îmbunătăți managementul pacienților cu APs.

Rezultatele studiilor din lucrarea prezentată reprezintă puncte de plecare în cercetarea APs, respectiv a impactului acesteia asupra pacienților afectați. Ne propunem să lărgim această cercetare și asupra altor domenii de impact (factori personali, coping, remisiune etc), dar și a metodelor de evaluare ale acestora (instrumente, studii calitative), contribuind astfel la o abordare cât mai completă a impactului APs.

Bibliografie:

1. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1012–9
2. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665–73
3. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94
4. Taylor WJ. Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO international classification of functioning, health, and disability. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:369–374
5. Kalyoncu U, Ogdie A, Campbell W, et al. Systematic literature review of domains assessed in psoriatic arthritis to inform the update of the psoriatic arthritis core domain set. *RMD Open*. 2016;2:e000217
6. World Health Organization. International Classification Of Functioning, disability and health (ICF) [Internet]; [cited 2017 Dec 2]. Available from: www.who.int/classifications/icf/en/
7. Cieza A, Brockow T, Ewert T, Amman E, Kollerits B, Chatterji S. Linking health-status measurements to the international classification of functioning, disability and health. *J Rehabil Med* 2002;34:205–10
8. Cieza A, Geyh S, Chatterji S, Kostanjsek N, Ustün B, Stucki G. ICF linking rules: an update based on lessons learned. *J Rehabil Med* 2005;37:212-8
9. Stucki G, Cieza A, Geyh S, Battistella L, Lloyd J, Symmons D, et al. ICF Core Sets for rheumatoid arthritis. *J Rehabil Med* 2004;44 Suppl:87-93
10. Boonen A, Braun J, van der Horst Bruinsma IE, Huang F, Maksymowych W, Kostanjsek N, et al. ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis* 2010;69:102-7

11. Ewert T, Fuessl M, Cieza A, Andersen C, Chatterji S, Kostanjsek N, et al. Identification of the most common patient problems in patients with chronic conditions using the ICF checklist. *J Rehabil Med* 2004;44 Suppl:22-9.
12. van Echteld I, Cieza A, Boonen A, Stucki G, Zochling J, Braun J, et al. Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol* 2006;33:2475-83.
13. Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN; Psoriasis Patient Interview Study Group. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016;27:19-26.
14. Feldman SR, Malakouti M, Koo JY. Social impact of the burden of psoriasis: effects on patients and practice. *Dermatol Online J* 2014;20(8).
15. Baker CS, Foley PA, Braue A. Psoriasis uncovered—measuring burden of disease impact in a survey of Australians with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2013;54 Suppl 1:1-6
16. Geyh S, Cieza A, Kollerits B, Grimby G, Stucki G. Content comparison of health-related quality of life measures used in stroke based on the international classification of functioning, disability and health (ICF): a systematic review. *Qual Life Res* 2007;16:833-51
17. Brockow T, Cieza A, Kuhlow H, et al. Identifying the concepts contained in outcome measures of clinical trials on musculoskeletal disorders and chronic widespread pain using the International Classification of Functioning, Disability and Health as a reference. *J Rehabil Med* 2004;44 Suppl:30-6
18. Husted JA, Tom BD, Schentag CT, et al. Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1553–8
19. Chandran V, Bhella S, Schentag C, et al. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):936-9
20. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005;53:697–702
21. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, et al. Longitudinal analysis of fatigue in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1878–84

22. Repping-Wuts H, Uitterhoeve R, van Riel P et al. Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): a qualitative study. *Int J Nurs Stud*. 2008;45(7):995-1002
23. Nikolaus S, Bode C, Taal E, et al. New insights into the experience of fatigue among patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):895-7
24. Nikolaus S, Bode C, Taal E et al. Four different patterns of fatigue in rheumatoid arthritis patients: results of a Q-sort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2191-9
25. Carr A, Hewlett S, Hughes R, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *J Rheumatol*. 2003;30(4):880-3
26. Feldthusen C, Björk M, Forsblad-d'Elia H et al. Perception, consequences, communication, and strategies for handling fatigue in persons with rheumatoid arthritis of working age--a focus group study. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):557-66
27. Palominos PE, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Dougados M, Gossec L. Clinical outcomes in psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Arthritis Care Res* 2012;64:397-406
28. Carneiro C, Chaves M, Verardino G, et al. Evaluation of fatigue and its correlation with quality of life index, anxiety symptoms, depression and activity of disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:155–163
29. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1680–5
30. Nikolaus S, Bode C, Taal E, et al. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1128–46
31. Dagfinrud H, Vollestad N, Loge J, Kvien T, Mengshoel AM. Fatigue in patients with Ankylosing Spondylitis: A comparison with the general population and associations With Clinical and Self-Reported measures. *Arthritis Rheum* 2005; 53(1): 5–11
32. Husni ME, Mease PJ. Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(4):281-7
33. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):326-32

34. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):965-73
35. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:211-6.
36. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27 Suppl 3:12-29.
37. Lin YC, Dalal D, Churton S, et al. Relationship between metabolic syndrome and carotid intima-media thickness: Cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res* 2014;66:97-103
38. Husted J, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman D. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40:1349–1356
39. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patient with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res* 2011;63:1729-35
40. Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E, et al. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clin Rheumatol*. 2011;30:877–885.
41. Beinsberger J, Heemskerk JW, Cosemans JM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):345-52
42. Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Dec 28;3(2):e000588
43. Spadaro A, Scrivo R, Spinelli FR et al. Monitoring biological therapies in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:69-70
44. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, et al. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 58:82–87
45. Freire M, Rodriguez J, Moller I, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with psoriatic arthritis attending rheumatology clinics [Spanish]. *Reumatol Clin*. 2011;7:20–26.

46. Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, et al. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1593–1601
47. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol.* 2014;41:887–896
48. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J C Rheumatol* 2000;6(1):6-9.
49. AlJohani R, Polachek A, Ye JY, et al. Characteristic and Outcome of Psoriatic Arthritis Patients with Hyperuricemia. *J Rheumatol.* 2018 Feb;45(2):213-217
50. Gisondi P, Targher G, Cagalli A et al. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jan;70(1):127-30
51. Yilmaz E, Tamer E, Artüz F et al. Evaluation of serum uric acid levels in psoriasis vulgaris. *Turk J Med Sci.* 2017 Apr 18;47(2):531-534
52. Li X, Miao X, Wang H et al. Association of Serum Uric Acid Levels in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(19):e3676.
53. Lai YC, Yew YW. Psoriasis and uric acid: a population-based cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol.* 2016 Apr;41(3):260-6
54. Kizaki H, Matsuo I, Sakurada T. Xanthine oxidase and guanase activities in normal and psoriatic epidermis. *Clin Chim Acta.* 1977 Feb 15;75(1):1-4.
55. Merola JF, Wu S, Han J et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and risk of gout in US men and women. *Ann Rheum Dis.* 2015 Aug;74(8):1495-500
56. Scott JT, Stodell MA. Serum uric acid levels in psoriasis. *Adv Exp Med Biol.* 1984;165 Pt A:283-5
57. Peserico A, Zanetti G, Padovan S et al. Relationship between body weight and blood pressure and some metabolic parameters in psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1988;118(2):191-4
58. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82(3):421-6
59. Loeb J. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum* 1972;15:189-92

60. Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum Uric Acid Its Relationship to Coronary Heart Disease Risk Factors and Cardiovascular Disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973;132(3):401-410
61. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis (PsA). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131–5
62. Brenner W, Gschnait F. Serum uric acid levels in untreated and PUVA-treated patients with psoriasis. *Dermatologica* 1978;157(2):91-5
63. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, et al.: Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167–2172
64. Wright VMJ: Psoriatic arthritis. In: Wright V, Moll JM (Eds.) *Seronegative polyarthritis*. Amsterdam: North Holland Publishing Co (1976)
65. Kane D. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* 2003; 42: 1460-8
66. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 778-83
67. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PsA)—an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;238:127-41
68. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar; 66(3): 370–376
69. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868–72
70. Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Description and prediction of physical functional disability in psoriatic arthritis: a longitudinal analysis using a Markov model approach. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun 15;53(3):404-9
71. Aletaha D, Ward M M. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb; 65(2): 227–233
72. Norton S, Fu B, Scott DL, et al. Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: Systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):131-144

73. Siannidis F, Farewell VT, Cook RJ, et al. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:478–481
74. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22:675-9
75. Krause ML, Crowson CS, Bongartz T, Matteson EL, Michet CJ, Mason TG, Persellin ST, Gabriel SE, Davis JM 3rd. Determinants of Disability in Rheumatoid Arthritis: A Community-Based Cohort Study. *Open Rheumatol J*. 2015 Nov 20;9:88-93
76. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Iikuni N, Taniguchi A, Momohara S, Singh G, Yamanaka H. Effects of long-term corticosteroid usage on functional disability in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of controlled disease activity. *Mar*;32(3):749-57
77. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of Psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Ps Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*. 2001;137:280–284
78. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:7048
79. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: Results of a recent interview with 1728 patients. *Dermatology*. 1996;193:300–3
80. Radtke MA, Langenbruch AK, Schäfer I, et al. Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2011;2:1-6