

M.33 MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Universitatea de Stat  
de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

**Minodora MAZUR**



# LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

**Ghid esențial**



616.5  
M33

**Ministerul Sănătății al Republicii Moldova**  
**Universitatea de Stat**  
**de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

**Minodora MAZUR**

**LUPUSUL**  
**ERITEMATOS**  
**SISTEMIC**

**Ghid esențial**

765339

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»  
*Biblioteca Științifică Medicală*

sl.

**Aprobat de Consiliul metodic Central al USMF „Nicolae Testemițanu”**  
**Proces-verbal nr. 3 din 08.04.2011**

**Recenzenți:**

*Chiriac Rodica* – profesor universitar, dr. hab. med, Universitatea Gr. Popa, Iași, România  
*Ion Corcimar* – membru corespondent al AȘM, profesor universitar, dr. hab. med., USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

*În redacția:* Mazur Minodora, profesor universitar, doctor habilitat în medicină

**Colectivul de autori:**

- Mazur Minodora* – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Catedra Medicină Internă nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Revenco Nineli* – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Catedra Pediatrie nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Cernețchi Olga* – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Revenco Valeriu* – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Catedra Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Nasonov Evghenii* – profesor universitar, dr. hab. med., academician al AȘFR, directorul Institutului de Reumatologie, Moscova, Federația Rusă
- Cervera Ricard* – Senior consultant, Physician and Head at Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic Barcelona, Spain
- Khamashta Munther* – Honorary consultant Physician, Lupus Unit, Department of Rheumatology, St. Tomas Hospital, London, UK
- Mazur-Nicoric Lucia* – doctor în medicină, asistent universitar, Catedra Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Vetrlă Snejana* – doctor în medicină, asistent universitar, Catedra Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Grejdieru Alexandra* – doctor în medicină, conferențiar universitar, Catedra Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Bodrug Inga* – doctor în medicină, specialist reumatolog, Spitalul Clinic Republican
- Știrbul Ana* – șef secție Vicii Cardiace, Institutul de Cardiologie
- Samohvalov Elena* – doctorand, Catedra Medicină Internă nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Burduja Valentina* – specialist reumatolog, Dispensarul de Cardiologie
- Soroceanu Alu* – doctorand, Catedra Medicină Internă nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Darciuc Olga* – specialist reumatolog, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Leahov Xenia* – medic rezident, licențiată a Catedrei Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Victoria Sadovici* – medic rezident, licențiată a Catedrei Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Ediție apărută în colaborare cu Editura „Prut Internațional”**

**Mazur, Minodora**

Lupusul eritematos sistemic / Minodora Mazur. – Ch.: Prut Internațional, 2011  
(F.E.-P. „Tipogr. Centrală”). – 248 p.

ISBN 978-9975-54-022-3

616.5-002.5

M 53

## Cuvânt-înainte

---

*Uneori oamenii se împiedică  
de adevăr, dar trec mai departe  
în grabă fără să-l observe.*

W. Churchill

Cunoașterea *lupusului* presupune cunoașterea medicinei interne. *Lupusul eritematos sistemic* nu este o boală obișnuită, ci o patologie complexă și dificil de abordat din mai multe motive. În primul rând este o boală cu un spectru larg de manifestări. În al doilea – clinica se prezintă polimorf, și, deseori, după eșecul din clinica de dermatologie asupra erupțiilor cutanate deranjante ale feței, este indicată consultația la: pneumolog, pentru febra ce nu cedează la remediile eminate antibacteriene; la cardiolog, pentru pericardită, sau în nefrologie, pentru nefrită, care uneori e foarte severă. Integrarea tuturor acestor simptome ar trebui făcută de reumatolog. Dar acest moment poate întârzia, ocolind serendipitatea și tratamentul cu săptămâni și luni. Astfel de situații invită la completarea paradigmei, dovadă bazată pe practica cu reversul – adică pe dovezi. Cititorul va evoca locul *lupusului* în galeria bolilor reumatologice care îmbină cu succes clinica, imunologia, genetica și imagistica, presupunând că va fi diagnosticat precoce, iar admirația colegilor și mulțumirea pacienților nu va întârzia.

## Prefața autorului

---

Potrivit unei comparații inspirate, un model de *lupus eritematos sistemic* ar putea fi hidra, din mitologia greacă – o fiară cu mai multe capete care, fiind tăiate, cresc din nou (D. Isenberg). În analogie cu hidra, *lupusul* se poate prezenta într-o multitudine de înfățișări, de obicei intermitent activ, cu acutizări produse uneori subit, alteori cu perioade prelungite de boală activă, precum și cu intervale diferite de remisiune clinică. Adică în evoluția bolii planează mereu riscul ca boala să reapară.

*Lupusul* activ poate provoca leziuni organice, iar activitatea bolii de-a lungul timpului s-a dovedit a fi puternic asociată cu mortalitatea, prin implicarea organelor și sistemelor. Pentru supravegherea pacienților este necesară monitorizarea activității bolii, evaluarea leziunii organelor și starea de sănătate cu ajutorul instrumentelor de calitate, precum și urmărirea adecvată a rezultatelor pe termen lung și a răspunsului la tratament. La fiecare vizită medicul trebuie să decidă dacă boala pacientului este activă și dacă activitatea bolii este aceeași, dacă lucrurile stau mai bine sau mai rău în comparație cu vizita precedentă. Mai mult, evaluarea anuală a leziunilor organice și calitatea vieții ar trebui să fie făcute pentru a permite o evaluare completă a răspunsului terapeutic și a considerațiilor de pronostic.

O multitudine de sugestii pentru evaluarea activității LES au fost prezentate de-a lungul anilor, dar puține instrumente au fost validate oficial. Originalul LES, Indicele de Activitate a Bolii – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), a fost dezvoltat în Toronto în 1985, modificat ulterior cu mai multe ocazii. Acest indice a presupus evaluarea manifestărilor noi și recurente, în timp ce activitatea în evoluție a fost doar parțial înregistrată și nu a furnizat o evaluare detaliată a modificărilor activității bolii în diverse organe. O revizuire a fost SLEDAI-2K, prezentat în 2003, care a permis înregistrarea în dinamică pentru proteinurie, erupții cutanate, alopecie, și ulceratii ale mucoasei. Un mare avantaj al SLEDAI-2K constă în faptul că este facil pentru a efectua înregistrări de rutină în lucrul clinic.

Există și alte alternative de indici la nivel mondial pentru Evaluarea Activității Lupusului Sistemic – Systemic Lupus Activity Measurement (SLAM) și European Consensus Lupus Activity Measurement – ECLAM (Consensul European de Evaluare a Activității în Lupus), care, de asemenea, au fost validate și au demonstrat sensibilitatea scontată. A fost elaborat și validat și Indexul de Evaluare a Lupusului

aparținând Grupului din Insulele Britanice – British Isles Lupus Activity Index (BILAG-2004), care are avantajul de a evalua mai detaliat organele specifice și se bazează pe tratament. Un posibil dezavantaj al acestui indice este că necesită instruire atentă și repetată de formare a medicilor pentru competența de utilizare a instrumentului. Mai mult, deoarece necesită consumare de timp, utilizarea acestui indice de activitate poate fi dificilă în programul de zi cu zi, din motive că este destinată unei perioade limitate de timp. Riscul de erori ale utilizatorului este mai mare cu BILAG-2004 decât cu SLEDAI-2K.

Un alt aspect important pentru medic în estimarea activității LES este diagnosticul diferențial al activității reale a lupusului, lezarea organică de boli intercurrente, cum ar fi infecțiile secundare și tumorile maligne. Aici, nevoia de noi biomarkeri de încredere este evidentă. Evaluarea activității bolii în evoluție pentru aprecierea pronosticului pe termen lung și eficacitatea medicamentului administrat este un moment foarte important.

Se estimează la ce intervale de timp pacienții ar trebui reevaluați pentru a obține o curbă de activitate a bolii. Este importantă această preocupare pentru a prevedea momentul acutizării și a face estimări ale episoadelor de activitate a bolii, fiind dificil atunci când intervalul dintre vizite este mai mult de 3 luni. Deoarece unele manifestări ale *lupusului*, cum ar fi implicarea renală cu puține simptome subiective, pentru a prinde astfel de evenimente trebuie să fie ordonate anumite orare de supraveghere a pacienților. Astfel, supravegherea bazată pe cel puțin o vizită trimestrială este mai fiabilă decât cea bazată pe vizitele mai rare. În studiile bazate pe tratament, indicii privind activitatea bolii nu sunt suficient de sensibili pentru detectarea eficacității clinice valoroase la pacienții cu LES. Acest lucru este valabil în special în afară de nefrita lupică.

Nevoia de tratament nou în LES este demonstrată prin acumularea leziunilor organice pe fondul bolii active, estimat în cohorte de pacienți în Occident. Eficacitatea remediilor biologice se poate face doar parțial în studii din lipsă de instrumente sensibile de măsurare a consecințelor. Astfel există, evident, o nevoie de dezvoltare și de validare a indicilor de răspuns exact și fiabil în acest nou context, care poate detecta și verifica eficacitatea noilor medicamente în tratamentul *lupusului*. Indicii existenți de activitate au demonstrat că funcționează bine în câteva studii de terapii mai vechi la nivel mondial, cum ar fi cea cu micofenolat mofetil și cu ciclofosfamida intravenoasă.

## Istoricul problemei și evoluția naturală a maladiei

---

*Lupusul* este o boală cunoscută de mai bine de 2000 de ani. Hipocrite, care a trăit între anii 460 și 370 î. Hr., a descris pentru prima dată consecințele acestei boli. Numele de *lupus* provine de la cuvântul latinesc care înseamnă *lup* și a fost folosit cu referire la ulcerările de pe față similare cu mușcătura lupului. În ce mod a ajuns numele acestui carnivor mare să fie asociat cu o boală este obscur. Cea mai timpurie folosire medicală a termenului *lupus* a apărut în sec. X, într-o biografie a Sfântului Martin, care a trăit în Galia. Episcopul din Liege a fost vindecat în altarul Sfântului Martin din Tours. El a fost serios afectat și aproape adus la punctul de deces din cauza acestei boli. Locul de amplasare a bolii nu a fost de văzut, totuși, un fel de linie roșie subțire a rămas ca un semn de cicatrice.

Spre sfârșitul sec. XII, Rogerius Frugardi, un chirurg salernitan, a prezentat termenul *nole me tagere* – *nu vă atingeți de mine* – să desemneze un ulcer facial cu descrierea manifestărilor clasice de *malar rash*. El a afirmat, de asemenea, că *lupusul* apare uneori pe coapse și partea inferioară a picioarelor, fiind distins de cancer. Istoricii medicinei au emis teoria precum că oamenii cu porphyria (boală care are multe simptome comune cu *lupusul*) au generat în folclor poveștile cu vampiri și oameni-lupi, din cauza fotosensibilității, a leziunilor pielii de porfirie și a căderii părului, și, în unele cazuri severe, colorația roșu-închis a dinților. Distincția a fost clarificată oarecum de către Roland din Parma: „La etapele precoce [cancerul] a fost numit *sclîrosis* [indutație] sau *negrosis* [înnegrire], ulterior, prin depistarea elementelor de putrefacție, a fost denumită *cancrena* [gangrene], în final fiind supranumită *carcinoma* [cancer]”. Această leziune progresivă este numită în acord cu localizarea sa: pe față s-a folosit de termenul propus de Roger – *nu vă atingeți de mine*, pe trunchi – *cingulum* [brâu], pe partea inferioară a corpului, picioare, coapse și șold erau numite *lupula* [femelă mică de lup]. Toate aceste boli, la acel moment, erau considerate incurabile (cit. 37).

Paracelsus (1493–1541) prezintă un exemplu de utilizare a termenului indefinit: „Arta medicinei constă în recunoașterea patologiei, cum ar fi cancerul, *lupusul*, guta, pesta, febra, poliuria etc.” *Lupusul* a rămas asociat cu leziunile ulcerose până în sec. XVI, după care a fost considerat în primul rând

o leziune facială. Majoritatea autorilor considerau să fi fost mai degrabă o boală decât o fază de evoluție a afecțiunii, dar nimeni nu a descris *lupusul* detaliat pentru un diagnostic modern, care urmează să fie dedus. Diverse afecțiuni purtau probabil numele de *lupus*. Manifestările unei boli sub denumirea de „flux sebaceu” a fost descrisă în anul 1827 de medicul Rayer (10, 11).

În 1845, Ferdinand von Hebra (1816–1880) din Viena (2) a propus clasificarea bolilor de piele bazate pe anormalitățile specifice ei. Sub „hiperactivitatea glandelor sebacee” el a descris *seborrhea congestiva*, care, cu câțiva ani mai târziu, a fost denumit *lupus eritematos*. Laurent T. Bielt (1761–1840), la Paris, a descris în 1833 patologia similară ca *eritem centrifug*, publicată abia în 1851 la Paris de studentul L. Cazenave (1795–1877), unde a precizat: „Boala are incidență joasă, apare mai frecvent la persoane tinere, cu preponderență femeii, erupțiile se localizează pe față ca papule roșii, rotunde, proeminente în centru”. La o altă conferință, tot în 1851, Cazenave a prezentat un caz clinic, folosind termenul *lupus eritematos* (1).

Istoria LES se divizează convențional în 3 perioade: clasică, neoclasică și modernă. Perioada clasică a început în Evul Mediu. În 1851, Cazenave a făcut cunoscută această boală sub denumirea de *lupus eritematos*, ulterior boala a fost recunoscută pentru prima dată prin descrierea manifestărilor dermatologice, făcută de doctorul Elphinger Anton (foto 1) în 1856 (12).

Perioada neoclasică începe cu descrierea M. Kaposi (3), din 1872, a manifestărilor clinico-histologice ale *lupusului* (foto 2). William Osler (4), medic canadian, a lărgit conceptul de *lupus*, numind-o boală sistemică, care poate afecta multe părți ale organismului. Jadassohn, în 1904, face diferențierea între *lupus eritematos cronic* și *lupus eritematos diseminat* (LED). În 1924, Libman și Saks (6) descriu printre atingerile viscerale din *lupus*, implicarea endocardului, numind-o *endocardită verucoasă lupică*. În 1942, P. Klemperer și A. Pollak (7) introduc o nouă noțiune, cea a *bolii de colagen*. Perioada modernă a început în 1948, când M. Hargraves (8) a descris celulele lupice și fenomenul lupic, ce au aprofundat cunoștințele în fiziopatologie, manifestările clinice și anormalitățile paraclinice ale bolii, precum și modificările în tratamentul bolii.

Primul tratament adresat acestei maladii s-a inițiat în 1894 prin folosirea chininei, care s-a apreciat atunci ca terapie eficientă. Patru ani mai târziu, la acest tratament s-au asociat salicilatele, care au crescut important beneficiul curativ, astfel că până la era glucocorticosteroizilor (GCS) salicilatele au rămas la terapia de referință a LES. Până la etapa de tratament cu GCS, pronosticul LES era rezervat, decesul fiind determinat de afectarea progresivă a multiplelor organe cu asocierea complicațiilor infecțioase. Primul steroid – cortizonul –



utilizat în controlul inflamației artritei reumatoide, a fost elaborat de Hench Ph. și Kendall E. în 1949 și, fiind indicat inclusiv în tratamentul *lupusului eritematos sistemic*, a marcat un pas gigantic în istoricul reumatologiei. Progresele ulterioare înregistrate în LES se referă atât la etiopatogenie prin aplicarea realizărilor în imunologie, genetică, dar și folosirea de teste așa ca anticorpii antinucleari, anti-ADN, și a tehnicii imagistice. Supravegherea pacientului a generat noi tipuri de evidențe, așa ca monitorizarea activității bolii, dinamica lezării organice, verificarea rezultatului actului medical traduse prin instrumente, așa ca SLEDAI (anexa 1), SLICC/ACR (anexa 2), NPLES (anexa 3) care rezultă din standardizarea și cuantificarea diagnosticului, activității și rezultatele tratamentului modern (38, 96, 168).

#### *Clasificarea maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv*

- Lupus eritematos
- Lupus cutanat – 15%
- Lupus eritematos sistemic – 70%
- Lupus indus medicamentos – 5%
- Sindromul Overlap – 10%
- Sclerodermie sistemică (scleroză sistemică)
- Sclerodermie localizată
- Sclerodermie difuză
- Sindromul CREST
- Sclerodermie indusă de substanțe chimice sau medicamentoase
- Fasciită difuză (cu sau fără eozinofilie)
- Miopatii inflamatorii difuze
- Polimiozită primară
- Dermatomiozită primară
- Dermatomiozită juvenilă
- Miozită asociată maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv
- Miozită asociată cu tumori
- Miozită cu incluziuni
- Miozită asociată cu eozinofilie
- Miozită osificantă
- Miozită în focar
- Miozită cu celule gigantice
- Miopatii determinate de infecții
- Miopatii induse de medicamente și toxine
- Miopatie oculară
- Miopatie nodulară

- Sindromul Sjogren; primar, secundar
- Boală mixtă a țesutului conjunctiv (sindromul Sharp)
- Boală nediferențiată a țesutului conjunctiv
- Polimialgie reumatică
- Paniculită recidivantă (Boala Weber Christian)
- Policondrită recidivantă
- Eritem nodos

## DEFINIȚIA ȘI CRITERIILE DE DIAGNOSTIC ALE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

Lucia Mazur

*Definiția.* Lupusul eritematos sistemic este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor.

Actualmente, rata de supraviețuire a pacienților cu lupus la 5 ani atinge 90%, peste 10 ani supraviețuirea constituie 82%. Progresele sunt evidente, deoarece în anii '50 ai sec. XX supraviețuirea la 5 ani constituia numai 50%. Nu în ultimul rând, acest fapt se datorează grupului de lucru al Colegiului American de Reumatologie (ACR), care a elaborat criteriile de diagnostic al lupusului eritematos sistemic în 1982, ca mai apoi, în 1997, aceste criterii să fie revizuite.

### *Criteriile de diagnostic al lupusului eritematos sistemic (ACR, 1997)*

1. **Rash malar:** eritem facial fix, plat sau în relief pe suprafețele malare cu tendință de limitare la șanțul nazo-labial.

2. **Eritem discoidal:** plăci eritematoase, cu cruste cheratozice, aderențe, cu astuparea foliculilor, uneori atrofie cicatricială pe leziunile vechi.

3. **Fotosensibilitate** tradusă cu rash cutanat consecutiv expunerii la soare, observat de pacient sau medic.

4. **Ulcerații orale:** ulcerații orale sau nazofaringiene, de obicei nedureroase, observate de medic.

5. **Artrită:** artrite periferice nonerozive, caracterizate prin durere, tumefacție și exsudat.

6. **Serozită:** a) pleurită, istoric de durere pleurală, frecătură pleurală sau revărsat pleural; b) pericardită, sugerată de ECG sau auscultativ prin frecături pericardice sau prin identificarea lichidului pericardic.

7. **Afectare renală:** a) proteinurie persistentă  $>0,5\text{g}/24\text{ h}$ ; b) cilindri celulari, care pot fi și hematoci, granuloși, tubulari sau micști.

8. **Afectare neurologică:** a) convulsii; b) psihoză în absența administrării unor medicamente responsabile sau a dezordinilor metabolice ca uremia, acidocetoza sau dezechilibre electrolitice.

9. **Anomalii hematologice:** a) anemie hemolitică cu reticulocitoză; b) leucopenie  $< 4000/\text{mm}^3$  la două sau mai multe determinări; c) limfopenie  $< 1500/\text{mm}^3$  la două sau mai multe determinări; d) trombocitopenie de  $< 100000/\text{mm}^3$  în absența altor cauze.

10. **Anomalii imunologice:** a) titru majorat de anticorpi anti-ADN dublu catenar; b) anticorpi anticardiolipinici pozitivi; c) anticorpi antinucleari anti-Sm sau testul la lues pozitiv (de cel puțin 6 luni).

11. **Anticorpi antinucleari (ANA):** titru majorat de anticorpi antinucleari determinați prin imunofluorescență sau prin orice altă tehnică echivalentă în absența medicamentelor cunoscute ce pot induce la *lupus*.

Astfel, diagnosticul LES se poate stabili în prezența a patru și mai multe criterii ACR, prezente simultan sau succesiv în timpul oricărei perioade de observație.

Criteriile ACR, stabilite în 1997, au peste 90% sensibilitate și specificitate. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că aceste criterii de clasificare nu au avut un scop diagnostic. Acest lucru este demonstrat în studiile care au arătat că peste 50% dintre pacienții cu LES nu au îndeplinit un anumit criteriu, iar, după o perioadă, majoritatea l-au respectat (Levin ș. a., 1984). Unele inerențe reprezintă omisiuni importante: (1) unii pacienți cu biopsie documentată de *lupus nefrită* nu întrunesc aceste criterii; (2) manifestările neurologice nu sunt relatate deplin, decât psihozele și convulsiile; (3) problema *lupusului ANA-negativ* nu este abordată adecvat; (4) criteriile stabilite sunt puternic ponderate față de manifestările cutaneo-mucoase, astfel cineva poate respecta criteriile date având *lupus cutanat* fără manifestări sistemice; (5) nu a fost considerată activarea complementului. Criteriile de clasificare sunt în prezent în curs de revizuire, pentru a ține seama de aceste preocupări (Petri M. ș. a., 2009).

## EPIDEMIOLOGIE

Lucia Mazur

Cu toate că LES este răspândit în toate zonele geografice ale lumii, se consideră că în incidență, evoluție și pronostic un rol important au factorii demografici, situația socio-economică și componența etnică a populației.

Conform datelor oferite de C. Bartels (2007), incidența constituie un caz la 10 mii de persoane (variații 1,8–7,6 la 100 mii) pe an, iar morbiditatea/prevalența constituie circa 500 de pacienți la 1 mln de persoane (variații 12–50 cazuri/100 mii de persoane, J. Klippel, 1993). Frecvența variază între etnii de la 12–50 la 100 mii populație, cea mai înaltă fiind atestată printre afro-americieni. Rezultatele studiilor recente (bazate de diagnosticul medicului) relevă că din 100 mii de oameni, 124 reprezintă cazuri de *lupus* în SUA, în baza foilor de observație clinică, 35 în Suedia, 37 – Finlanda, 40 – Norvegia, 43 – Malasia, 48,5 – China, 50,5 – Japonia, 55 – Grecia și 56 pacienți cu *lupus* la 100 mii în Italia (cit. Rus V., ș. a., 2007 în Dubois Lupus Erythematosus). Decalajul mare dintre datele prezentate depinde de metodologia aplicată, de registrul de diagnostic în practica generală, pacienți internați, supravegherea pacienților după externare, profesionalismul medicilor ș.a. La compararea studiilor în care s-a utilizat o metodologie unică, s-a demonstrat o similitudine sporită, cum sunt datele din SUA și Marea Britanie, prin evaluarea foilor de observație a pacienților internați cu *lupus* au decedat 44–46 cazuri de *lupus* la 100 mii. Prevalența LES este de aproximativ 40 la 100 mii de albi în Rochester, Minnesota, față de 100 la 100 mii de persoane hispanice din Nogales, Arizona. Potrivit unui raport prezentat de Lahita R., 1995, aproximativ 239 mii de americani suferă de *lupus eritematos sistemic probabil sau definit*. Prevalența LES variază în funcție de rasă și origine etnică, cu rate mai mari raportate în rândul persoanelor negroide și hispanice. Cu toate acestea, din cauza diferitelor cercetări, la rata prevalenței în rândul persoanelor de aceeași rasă în diferite locații geografice o concluzie clară nu poate fi încă trasă. Evidențele actuale au atestat rată scăzută a LES în Africa, în contrast cu o prevalență crescută printre femeile negrese în Regatul Unit, ce sugerează importanța influenței mediului. Studii de estimare a prevalenței *lupusului* în Republica Moldova nu au fost efectuate. Istoria naturală a LES variază de la o boală relativ benignă la una rapid progresivă și chiar fatală. LES decurge cu exacerbări și remisiuni la persoanele afectate pe parcursul vieții, precum și caracteristicile bolii diferă foarte mult de la o persoană la alta. Cursul de boală este dement și rata de supraviețuire mai mare în rândul persoanelor cu piele protejată și cu implicarea aparatului musculo-scheletic, decât la cei cu afecțiuni renale și ale sistemului nervos. LES desfășoară o medie de 10 de ani la rata de supraviețuire, care acum depășește 90%. Reducerea ratelor mortalității la pacienții cu LES poate fi atribuită diagnosticului precoce (inclusiv cazuri cu evoluție mai ușoară), îmbunătățirii tratamentului cu remedii specifice, precum și realizărilor din îngrijirea medicală generală. Potrivit datelor literaturii, o treime din decesele legate de LES în Statele Unite survin la pacienții mai tineri de 45 de

ani, făcând această problemă gravă, în ciuda scăderii cotelor de mortalitate generală. Studiul Framingham Offspring a demonstrat că femeile cu vârsta cuprinsă între 35 și 44 de ani, diagnosticate cu LES, au de 50 de ori mai multe șanse de a dezvolta *cardiopatie ischemică* decât femeile sănătoase. Cauze ale *bolii coronariene* la persoanele cu LES sunt probabil multifactoriale, inclusiv disfuncții endoteliale prin prezența mediatorilor inflamatori, administrarea de glucocorticoizi și dislipidemia asociată cu patologia renală. Grupul de studiu LUMINA a analizat LES în rândul pacienților negri, albi și hispanici în Statele Unite (inclusiv Puerto Rico) care au raportat că atât activitatea înaltă a bolii, cât și sărăcia presupune scor crescut al mortalității în rândul minorităților rasiale și etnice (J. Jewett-Tennant, 2008).

Speranța de viață a acestor pacienți s-a îmbunătățit de la o creștere de aproximativ 4 ani de supraviețuire de 50%, în 1950, la o rată de supraviețuire peste 15 ani de 80%, în prezent. Un pacient la care LES este diagnosticat la vârsta de 20 de ani încă mai are șansa, în raport 1 din 6, de a muri în termen de 15 de ani, cel mai frecvent de *infarct miocardic* sau *accident vascular cerebral*. Bolile infecțioase au apărut ca una dintre cauzele principale de morbiditate și mortalitate, reprezentând 29% din totalul deceselor la acești pacienți. Femeile cu LES între 35 și 44 de ani au un risc de 52 de ori mai mare de a avea un infarct miocardic decât femeile incluse în cohorta Framingham (Manzi S., 1997). Rata de supraviețuire de peste zece ani în țările din Asia și Africa este semnificativ mai mică, variind între 60–70% din cazuri. Femeile din rasa neagră au o rată de îmbolnăvire cu LES mai mare decât orice altă rasă, urmată de asiatici, apoi femeile din rasa albă. În Statele Unite, femeile de culoare au de 4 ori mai multe șanse de a avea LES decât femeile din rasa albă. *Lupusul eritematos* se instalează frecvent la femeile aflate la vârsta fertilă, și utilizarea de hormoni estrogeni a fost asociată cu debutul *lupusului*, ceea ce sugerează un rol decisiv pentru factorii hormonalți în patogeneza bolii. Riscul de dezvoltare LES la bărbați este similar cu cel de pubertate sau de postmenopauză la femei. LES, diagnosticat după vârsta de 49 de ani, are tendință de a micșora raportul femei/bărbați, boala evoluând mai puțin activ, cu acumulare de leziune mai mare de organe; crește incidența afectării seroaselor, cea pulmonară, precum și implicarea neurologică; de altfel și mortalitatea fiind mai mare. Interesant este că LES este mai frecvent la bărbații cu boala *Klinefelter* decât la bărbații fără această boală, de asemenea, fiind sprijinită ipoteza hormonală.

Astfel, o corelație între vârstă și incidența LES se consideră apogeul în perioada de reproducere, nu s-a descoperit predilecție de vârstă la bărbați. Pentru toate vârstele, raportul femeie-bărbat este 7:1 și 11:1 pe durata anilor fertili (Danchenko N., 2006).

### Factorii de risc în *lupusul eritematos sistemic*

Din motive că nu se cunosc cauzele *lupusului*, au fost identificați factorii care pot crește riscul bolii, ce includ: *lupusul* are predilecție pentru femei, afectează oameni de toate vârstele, inclusiv copii, adulți, mai frecvent fiind diagnosticat între 15 și 40 de ani, la negri, hispanici și asiatici (95, 229, 230).

**Razele solare.** Expunerea la soare poate provoca leziuni ale pielii în formă de *lupus* sau poate fi un factor trigger la declanșarea unui răspuns imun la persoanele susceptibile. Savanții versași în subiect presupun că lumina soarelui ar putea determina celulele pielii să formeze anumite proteine pe suprafața lor. Anticorpii, care sunt în mod normal prezenți în organism, prin dispozitivul de blocare pe proteine, inițiază un răspuns inflamator. Celulele pielii, de asemenea, par să moară mai frecvent la persoanele cu *lupus* și pot conduce la o inflamație mai pronunțată.

**Lupusul indus de medicamente utilizate pe termen lung.** Deși multe medicamente pot declanșa potențial *lupusul*, exemple de medicamente cel mai clar legate cu boala includ: antipsihotice – Clorpromazină; medicamente antihipertensive, cum ar fi Hidralazina (Apresoline); medicamente folosite în tuberculoză – Isoniazida, în maladiile cardiace – Procainamidă (Pronestyl, Procanbid). Este nevoie, de obicei, de câteva luni sau ani de tratament cu aceste medicamente înainte de apariția simptomelor, dar și atunci, doar un număr mic de oameni vor dezvolta vreodată *lupusul*.

**Infecția cu virusul Epstein-Barr.** O mare parte din lume a fost infectată cu un virus uman comun numit virusul Epstein-Barr. Virusul provoacă semne și simptome nespecifice, cum ar fi febră și dureri în gât. După ce dispare infecția inițială, virusul rămâne în stare latentă în celulele sistemului imunitar cu excepția cazurilor de reactivare a acestuia. Din motive care nu sunt clare, recurențele infecției cu Epstein-Barr, par să crească riscul de *lupus*.

**Expunerea la substanțe chimice.** Este dificil să se dovedească faptul că substanțele chimice pot provoca sau crește riscul unei boli. Dar unele studii au arătat că persoanele care au un loc de muncă ce presupune expunerea la mercur și dioxid de siliciu pot avea un risc crescut de *lupus*.

## ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

Alexandra Grejdieru, R. Cervera, Minodora Mazur

Descifrarea etiologiei *lupusului eritematos sistemic* (LES) este un dezi-derat dificil de realizat, deoarece este anevoioasă stabilirea legăturii dintre simptomele inițiale ale maladiei și evenimentele trigger ce au incitat declan-

șarea proceselor imune la pacienții susceptibili. Studiile contemporane descriu o interacțiune multifactorială între factorii genetici, hormonal și de mediu care declanșează LES. Aceștia sunt prezentați schematic în figura 1 (Mok C., Lau C.S., 2003; Sullivan K.E., 2000; Pisetsky D.S., 1997).

În literatura de domeniu sunt raportate cercetări care dovedesc rolul infecției virale (cronice persistente) în dezvoltarea acestei patologii. Prima probă ar fi prin microscopia

electronică în organele afectate (piele, rinichi, membrană sinovială), în citoplasma celulelor endoteliale, în trombocitele sângelui periferic, a unor elemente care seamănă cu nucleoproteinele paramixovirusului. În LES au fost detectate și titre ridicate de anticorpi circulanți antirujeolă, rubeolă, parainfluenza și ARN, care conțin virusuri din grupul paramixovirusurilor. La bolnavii de LES, dar și la rudele acestora s-au evidențiat anticorpi limfocitotoxici, considerați un marker al infecției virale persistente, precum și ARN dublu catenar viral. În etiologia LES sunt luate în calcul și fenomene cum ar fi hibridarea genomică a virusului rujeolic cu ADN-ul din celulele organelor afectate (splină, rinichi), detectarea antigenelor la oncornovirusurile de tipul C în biopsatul splenic, placentar și renal în studii experimentale pe șoareci) (Hansen A. ș. a., 2007; Rahman A., Isenberg D. A., 2008).

### I. Factorii genetici

Există multiple dovezi în favoarea predisunerii genetice (familiale și etnice) a LES. Astfel, dacă incidența LES în populația generală variază între 1 la 10 000 și 1 la 1000 de locuitori, la rudele de gradul întâi ale bolnavului acest indice oscilează de la 1:20 până la 1:250. La gemenii monoziгоți morbiditatea constituie până la 50%, pe când la cei bizigoți se apropie de incidența gradului întâi de rudenie. Probabilitatea dezvoltării LES la gemenii monoziгоți, incidența mare a bolii la rudele de gradul I și riscul important de LES la descendenții pacienților cu lupus denotă moștenirea poligenică a afecțiunii (308). S-a dovedit că cel puțin 4 gene ar fi responsabile pentru dezvoltarea LES și că doar la un număr redus de pacienți (5%) procesul patologic implică numai o singură genă (ex. pacienții cu deficit genetic al C2, C4).

Un studiu efectuat în SUA a determinat că boala se dezvoltă de 3 ori mai frecvent la subiecții de etnia negroide decât la caucazieni (Sestak A.L. ș. a., 2008).

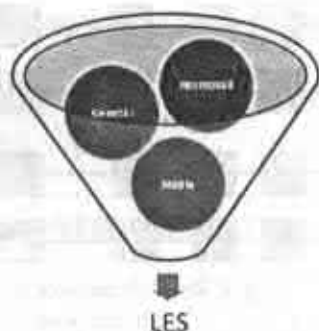
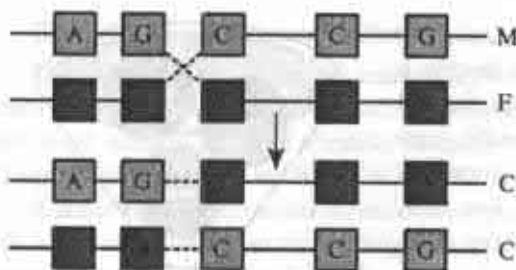


Fig. 1. Factorii cu impact causal în etiologia LES



Cercetările savanților contemporani (402, 406) au delimitat criteriile de argumentare a predispoziției genetice de a dezvolta LES (tabelul 1).

Fig. 2. Recombinarea cromozomilor (lincajul linear)

Tabelul 1

**Predispoziția genetică în LES**

1	Coincidența bolii la gemenii monoziگوٹی este de 25-50% versus 5% la bizigoٹی.
2	Riscul dezvoltării LES la rudele de gradul I este de 8 ori mai mare decât la cei de gradul II, III etc. și cca 10-16% din bolnavi cu LES au o rudă de gradul I sau II afectată.
3	Prezența halotipurilor și genelor asociate cu LES
4	Scanarea genomului uman a corelat afecțiunea cu câteva regiuni de pe cromozomi diferiți.

Un rol important se atribuie genelor complexului major de histocompatibilitate (CMH - *the major histocompatibility complex*), în prezent fiind studiată contribuția lor în declanșarea LES.

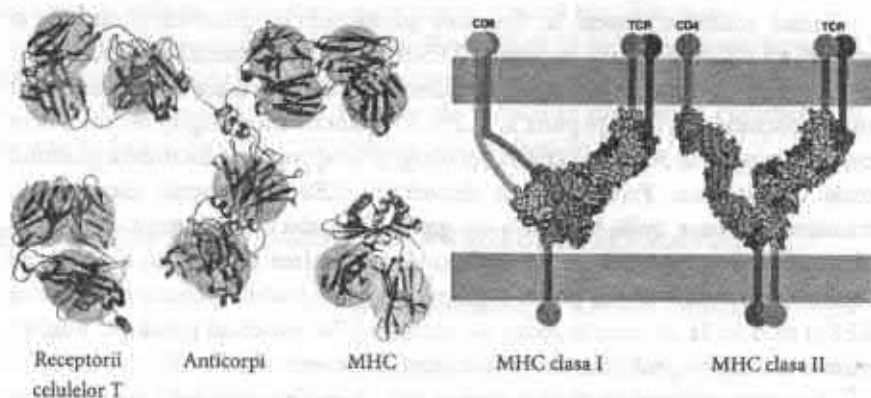


Fig. 3. Interacțiunea CMH cu anticorpii și receptori celulelor T



Studiile populaționale au atestat că susceptibilitatea în LES implică antigenul leucocitelor umane (*human leucocyte antigen* - HLA) - CMH la om, clasa de polimorfisme ale genei II, de pe cromozomul 6.

S-a constatat o asociere frecventă de HLA DR2 și DR3 cu LES la pacienții de etnii diferite și un risc relativ de dezvoltare a bolii

de circa 2 la 5. Genele HLA clasa II au fost, de asemenea, asociate cu prezența autoanticorpilor: anti-Sm (proteine mici ribonucleare), anti-Ro, anti-La, anti-nRNP și anti-ADN (298, Sullivan K. E., 2000). Se estimează că cel puțin patru gene sunt implicate în dezvoltarea maladiei. Genele HLA clasa III, în special cele de codificare, completează componentele C2 și C4 și conferă riscul de LES în anumite grupuri etnice. Pacienții cu C4A, indiferent de originea etnică, au un risc crescut de dezvoltare a LES. Maladia este asociată cu deficiențe de moștenire a C1q, C1r/s, și C2. Un declin în activitatea de completare a acestora ar promova o sensibilitate a bolii prin distrugerea și neutralizare antigenelor alogene (Mok C., Lau C. S., 2003; Walport M. J., Davies K. A., Botto M., 1998; Schur P. H., 1998). Multe gene ale CMH au fost raportate ca fiind asociate cu LES. Acestea includ gene care codifică proteinele obligatorii (MBP), factorul  $\alpha$  de necroză tumorală, receptorul celulelor T, interleukina 6 (IL-6), CR1, imunoglobulinele GM, Fc $\gamma$ RIIA și Fc $\gamma$ RIIIA (ambele Ig G receptori Fc). Cu toate acestea, în cadrul studiilor ulterioare realizate, în diferite grupuri etnice nu au fost obținute rezultate consecvente. Unele dintre genele polimorfe pot conferi un risc pentru anumite subseturi de pacienți cu LES. Polimorfismul Fc $\gamma$ RIIA a fost asociat cu nefrită la afro-americani și coreeni, iar polimorfismul Fc $\gamma$ RIIIA - cu LES la hispanici și populația caucaziană (294, 305, Zuniga R., Ng S, Peterson M. G., 2001; Yun H. R., Koh H. K., Kim S. S., 2001; Koene H. R., Kleijer M., Swaak A. J., 1998). Mutațiile codonului 54 al genei MBL denotă un risc minor de sensibilitate LES, demonstrat în studiul unor autori chinezi (Mok C., 1998). În tabelul 2 sunt prezentate genele implicate în declanșarea LES.

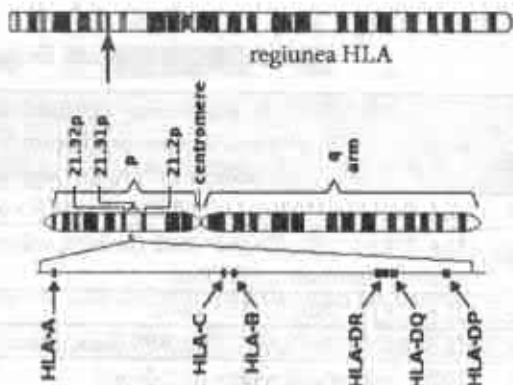


Fig. 4. Regiunea HLA a MHC de pe cromozomul 6

705339

## Genele care predispun dezvoltarea LES

<b>Histocompatibilitatea (HLA)</b>	
<b>I.</b>	<b>Haplotipurile care predispun la dezvoltarea LES (diferă în funcție de grupul etnic)</b>
1.	HLA-B8/DRB1*0301/DQB1*0201/C4AQO (anti-Ro)
2.	HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 (nefrită, valori scăzute ale factorului necrozei tumorale $\alpha$ (FNT- $\alpha$ ))
3.	HLA-DRB1*0801/DQB1*0402
4.	HLA-A10/B18/C4A4/C4B2/BFS (asociată cu deficit de C2)
5.	DR2 (crește riscul relativ de 2-3 ori)
6.	DR3 (crește riscul relativ de 2-3 ori)
7.	DR2/DQw1 (anti-Ro)
8.	DR3/DQw2 (anti-Ro plus anti-La)
9.	DR2 or DR3 with DQB1*0201, 0602, 0302 (anti-DNA)
10.	DR4 with DQw5, w8 ș. a. (anti-U1 RNP)
11.	DR2 with DQw6 or w7 ș. a. (anti-Sm)
12.	DR4, DR7 with DQw7, w8, w6 ș. a. (anticardioplinul sau anticoagulantul lupic)
13.	Genele complementului (C2, C4, C1q)
<b>II.</b>	<b>Genele histonecompatibile (non HLA)</b>
1.	Factorul necrozei tumorale $\alpha$ (FNT- $\alpha$ )
2.	Receptorii celulelor T
3.	Interleukina 6
4.	Imunoglobulina Gm și Km
5.	C1q (cromozomul 1)
2.	Fc $\gamma$ RIIA receptor allele (cromozomul 1)
3.	Fc $\gamma$ RIIIA receptor allele (cromozomul 1)
4.	Acceleratorul polimorfismului interleukinei (IL)-10 (cromozomul 1)
5.	PDCD1 polmorfism (cromozomul 2)
6.	Mannose obligatoriu polimorfismului lectinei (cromozomul 10)

Descoperirea zonelor de cromozomi care conferă multipli factori de risc pentru dezvoltarea LES susține ideea că LES este o boală poligenică. Studiile efectuate în domeniu au stabilit locația specifică a unei gene sau o secvență de ADN pe un cromozom, ce poartă denumirea de alelă. A fost completată o listă de locusuri pentru un anumit genotip (un gen de hartă genetică). Figura 5 redă schematic locusul 12.2 al brațului lung (q) al cromozomului 22.

După nivelul de localizare a fragmentului susceptibil s-au constatat 6 linkuri de bază, asociate fenotipului lupic și redată în tabelul 3: HLA (6p21)



Fig. 5. Locusul q12.3 al cromozomului 22 (22q12.3)

și Fc (1q23), 1q41, 2q37, 4p15, and 16q13 (299; 309; Tsao B. P., 2003; Moser K. L., Gray-McGuire C., Kelly J., 1999).

Tabelul 3

**Locusurile susceptibile pentru LES delimitate prin scanare genomică**

Locusul	Scorul LOD	Genele
1q22-24	3.4	FCGR2A, FCGR3A
1q41-43	3.3, 3.5	PARP
2q35-37	4.2	PDCD1
4p16-15	3.8	
6p11-22	4.2	DR, DQ
16q12-13	3.8	NOD2

\* Notă: Scorul LOD (logarithm (base 10) of odds).

Scorul LOD este un test statistic computerizat pentru analiza genealogică complexă pentru evaluarea probabilității de dezvoltare a maladiei legate de locusul genomic susceptibil. Scorul LOD pozitiv favorizează prezența legăturii, în timp ce scorul LOD negativ indică faptul că legătura este mai puțin probabilă.

Cercetările moderne demonstrează cu probe clare predispunerea genetică a dezvoltării *lupusului eritematos sistemic* (308; B. Rhodes, T.G. Vyse 2008, Sestak A. L., et al., 2008, Lee-Kirsch M. A., Gong M., Chowdhury D., 2007, Tsao B. P., 2003; Mok CC, Lau CS 2003).

## II. Factorii hormonal

LES este o afecțiune predominant feminină (Alarcon-Segovia D., Alarcon-Riquelme M.E., Cardiel M.H. ș. a., 2007; Cervera R., Khamashta M. A., Font J., 1993). Debutul maladiei până la pubertate și după menopauză se întâlnește foarte rar (Namjou B., Kilpatrick J., Harley J. B., 2007, Formiga F., Moga I., Pac M., 1999), iar șansele de dezvoltare a bolii la sexul feminin scade cu depășirea vârstei fertile. Pacienții cu sindromul Klinefelter, cu hipogonadism hipergonadotrop, sunt mai predispuși la LES (French M. A., Hughes G., 1983). Observațiile asupra contingentului de bolnavi au relevat rolul hormonilor sexuali endogeni în declanșarea LES.

### Metaboliți ce intensifică proliferarea celulelor

Pe figura 6 a fost imaginat schematic rolul hormonilor în instalarea procesului autoimun sau în recrudescența acestuia. Estrogenii stimulează imunitatea humorală, proliferarea macrofagilor [1]. Citochinele proinflamatorii (FNT  $\alpha$ , IL-1, IL-6) induc aromataza în țesutul sinovial, accelerând conversia metabolismului estrogenilor și androgenilor [2]. Concentrația estrogenilor crește, iar a cea a androgenilor descrește în lichidul sinovial al pacienților de ambele sexe [3]. Hidroxilarea metaboliților estrogenici acționează asupra proliferării celulelor [4], iar androgenii exercită efect apoptotic și antiproliferativ [5].

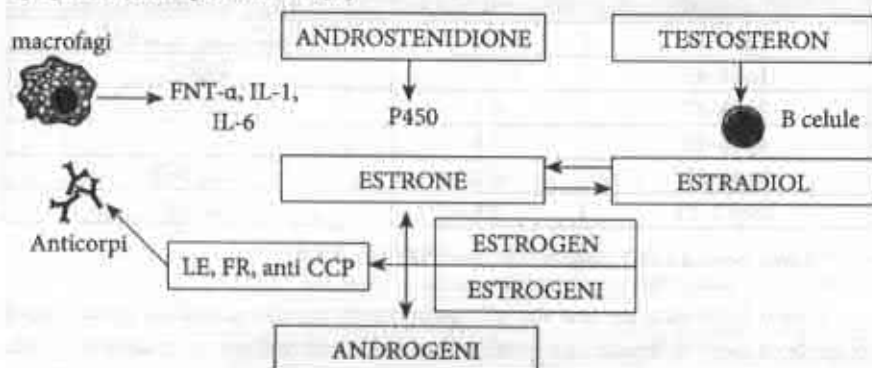


Fig. 6. Rolul hormonilor în declanșarea LES

Modificarea nivelului de estrogeni a fost demonstrată la pacienții cu LES de ambele sexe, la care s-a observat și o accentuare a hidroxilării estronei 16 $\alpha$ , cu sporirea concentrației de 16 $\alpha$ -hidroxyestronă (Rahman A., Isenberg D.A., 2008, Mok CC, Lau CS, 2003). Metaboliții 16 $\alpha$  sunt cei mai potenți hormoni feminini. Pentru femeile cu LES, sunt, de asemenea, caracteristice concentrațiile plasmatiche joase ale hormonilor masculini: androgeni, testosteron, dehidrotestosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA) și DHEA sulfat. Aceste devieri pot fi explicate prin oxidarea mai intensă a testosteronului C-17 sau hiperactivitatea tisulară (Dougados M., Beaune J. 1992). Concentrația testosteronului prezintă o legătură inversă cu activitatea bolii. Astfel, la bărbații cu LES s-au depistat concentrații joase ale testosteronului plasmatic și creșterea hormonului luteinizant (LH) (Mok C., Lau C. S. 2003; Sequeira J.F., Keser G., Greenstein B., 1993). Prin urmare, fondul estrogenic excesiv și activitatea androgenică hormonală inadecvată par a fi responsabile de alterările răspunsului imun prezente la ambele sexe cu LES.

În tabelul 4 este prezentată acțiunea exercitată de estrogeni asupra celulelor sistemului imun.

Tabelul 4

## Efectele estrogenilor asupra celulelor sistemului imun

Tipul celulei	Efect demonstrat	Doza
Celulele B	↑ diferențierea celulelor B, <i>in vitro</i> și producerea de Ig, inclusiv anti-ADN dublu catenar (la sănătoși și la bolnavii de LES)	Fiziologică
	↓ <i>in vitro</i> apoptoză mononucleară periferică și ↓ producerea TNF-α (exclusiv la cei cu LES)	Fiziologică
Celule T	↓ răspunsul proliferativ la mitogene și antigene	Mare
	↓ expresia IL-2R și producerea IL-2 în celulele T activate, periferice (la sănătoși)	Mare
	↑ valorile calcineurinei mRNA în celulele T cultivate (la pacienții cu LES, nu și la sănătoși)	Dependente de doză
	↑ expresia CD40 și a celulelor T periferice (la pacienții cu LES)	Fiziologică
Monocite	↑ producerea de IL-10 (pacienți cu LES și sănătoși)	Fiziologică
	↑ eliberarea sintezei oxidului nitric citoplasmatic	Fiziologică
Altele	↑ adhezia expresiei moleculare la celulele endoteliale	Mare

Analizând datele incluse în tabel, reiese că atât concentrațiile fiziologice, cât și cele suprafiziologice ale estrogenilor exagerează răspunsul imun, cauzând creșterea proliferării celulelor B și hiperproducerea de anticorpi. Dozele înalte de estrogeni inhibă răspunsul limfocitelor T, proliferarea lor și producerea IL-2 (Ardoin S.P., Pisetsky D.S. 2008; McMurray R. W., Ndebele K., Hardy K.J., 2001; Kanda N., Tsuchida T., Tamaki K., 1999; Evans M. J., MacLaughlin S., Marvin R.D., 1997). Estrogenii, de asemenea, măresc nivelul calcineurinei ARNm și induc expresia ligandului CD40 (CD40L) în celulele T, cultivate de la pacienții cu LES (Horwitz D. A., 2008, Rider V., Jones S., Evans M., 2001; Rider V., Foster R. T., Evans M., 1998). Aceste efecte par a fi unice la pacienții cu LES, indicând că celulele T sunt sensibile la acțiunea estrogenilor. Rezumând efectele produse de estrogeni asupra celulelor sistemului imun, conchidem că aceștia agravează evoluția LES prin prelungirea supraviețuirii celulelor autoimune, stimulând astfel producția de citokine prin limfocitele T helper tipe 2 (Th2) ca și pe cea de autoanticorpi prin celulele B.

Impactul androgenilor asupra funcției limfocitare a fost cercetat mai puțin, iar studiile raportate relevă că testosteronul inhibă producerea imunoglobulinei de către celulele mononucleare (R. Asherson, 2009; Kanda N., Tsuchida T., Tamaki K., 1997). Nivelul dehidroepiandrosteronului este asociat cu creșterea Th1 și inhibiția Th2 (Дядык А.Э., Багрий И.В., Ракитская Е.В., Щукина,

2009; Suzuki T., Suzuki N., Engleman E. G., 1995). Efectul advers al estrogenilor și androgenilor asupra sistemului imun, cuplat cu activitatea estrogenică și androgenică dereglată la pacienții cu LES, poate explica aberațiile imune din contextul acestei patologii. Studiile epidemiologice efectuate la acești pacienți relevă o asociere între aportul exagerat de estrogeni externi și debutul LES. Studiul unui lot de femei care administrau contraceptive orale și tratament hormonal de substituție a relevat o sporire a incidenței LES (Дядык А. Э., Багрий И. В., Ракитская, Е. В. Шукина, 2009; Sanchez-Guerrero J., Karlson E. W., Liang M. H., 1997; Sanchez-Guerrero J., Liang M. H., Karlson, 1995). Există dovezi că nivelul de estrogeni endogene se corelează cu activitatea maladiei și prognosticul rezervat al pacienților cu lupus (Mok C., Lau C. S., 2003; Meier C. R., Sturkenboom M. C., Cohen A. S., 1998). În era presteroidă, ameliorarea LES a fost semnalată la pacientele în menopauză sau după ovariectomie (Rose E., Pillsbury D. M., 1944). Deci și acutizările LES ar putea fi condiționate de schimbările hormonale precipitate din organismul pacienților, de exemplu în perioada de pubertate, sarcină, ovulația indusă de fertilizarea *in vitro*, la administrarea estrogenilor exogeni (contraceptive orale, tratament hormonal de substituție) (Mok C., Lau CS 2003; Mok C., Lau C. S., Wong R. W. S., 2001; Petri M., 2001; Guballa N., Sammaritano L., Schwartzman S., 2000). S-a observat și faptul că recrudescențele bolii sunt mai frecvente în a doua perioadă a ciclului menstrual (Hansen A., Hiepe F., Dorner T., 2007; Bruce I. N., Laskin C. A., 1997), iar debutul tardiv al LES, după vârsta de 50 de ani, are o evoluție mai benignă, cu atingeri organice minore (Mok C., Lau C. S., 2003, Ho CTK, Mok CC, Lau C. S., 1998). Este demonstrat și faptul că la femeile cu LES care aveau și valori minore de estrogeni în debutul bolii prezintă un risc scăzut de mortalitate în comparație cu femeile care aveau titre de hormoni sexuali normale sau crescute (Mok C., Lau C. S., 2003; Rood M. J., Van Der Velde EA, Ten Cate R., 1998).

Prolactina este recunoscută ca hormon imunostimulator (E. Peeva, J. Vonkatesh, D. Michael, ș. a. 2004, Berczi I., 1992), se cunoaște și faptul că sursa de bază a prolactinei este adenohipofiza, dar mai recent s-a dovedit că și limfocitele pot produce prolactină cu rol de mediator autocrin sau/și paracrin (R. Asherson 2009, E. Peeva, J. Vonkatesh, D. Michael, ș. a. 2004, Matera L., 1997). Datele unor studii recente au sugerat că acțiunea stimuloare de estrogeni asupra celulelor B soliciită prezența prolactinei (Peeva E., Grimaldi C., Spatz L., 2000). Mai mult, bolnavii de ambele sexe cu LES le s-a notat hiperprolactinemie, concentrația hormonului fiind în corelație directă cu activitatea bolii (Pacilio M., Migliaresi S., Meli R., 2001; Mok C., Lau CS, Lee K. W., 2003; Ostendorf B., Fischer R., Santen R., 1996). În acest context, administrarea bromocriptinei, agonistul dopaminei, care inhibă selectiv secreția hipofizară

a prolactinei, s-a dovedit a fi eficientă la unii pacienți cu LES (Walker S. E., Reddy G. H., Miller D., 1999; McMurray R. W., Weidensaul D., 1995).

Rolul gonadotropinei în dezvoltarea LES a constituit obiectul unor studii avizate (Grasso G., Massai L., De Leo V., 1998), care au emers de la funcția gonadotropinei (*Gonadotropin releasing hormone* (GnRH)), o decapeptidă produsă de hipotalamus, prin care aceasta reglează eliberarea hormonului lutein (LH) și a hormonului foliculostimulant (FSH) de către adenohipofiză (Jacobson J. D., Nisula B. C., Steinberg A. D., 1994). Pe animale s-a demonstrat că acțiunea imunostimulatoare a GnRH exacerbează lupusul la șoareci (Jacobson J. D., Ansari M. A., Kinealy M., 1999). Efectul respectiv nu este încă studiat și pe subiecții umani.

Sistemul hipotalamo-hipofizo-adrenargic (HHA) constituie componenta de bază a stresului. Ulimul induce eliberarea glucocorticosteroizilor necesari pentru prevenirea autoreactivării sau amplificării răspunsului imun, care poate induce fenomenul de autolezare și formarea autoimunitații. Defecțiunile acestui sistem cresc firesc, precum și susceptibilitatea la diferite afecțiuni imune. Studiile preliminare au presupus că la pacienții cu LES, sistemul HHA este dereglat, iar experiențele efectuate pe șoareci au demonstrat scăderea considerabilă a concentrației plasmatice a corticosteroizilor după stimularea cu Il-1 recombinată (Lechner O., Dietrich H., Oliveira dos Santos A., 2000). Studiarea sistemului HHA este dificilă, deoarece se suprapun efectele tratamentului cu corticosteroizi. Un studiu efectuat pe femei cu LES activ netratat a demonstrat că răspunsul cortizolului la hipoglicemia indusă este semnificativ scăzut la aceste bolnave comparativ cu lotul martor (Shanks N., Moore P.M., Perks P., 1999). Se anticipă că dereglarea sistemului HHA în LES ar putea fi responsabilă și de progresarea maladiei (Gutierrez M. A., Garcia M. E., Rodriguez J. A., 1998). În tabelul 5 sunt redate sumar supliciile patogenice ale hormonilor în evoluția LES.

Tabelul 5

### Rolul hormonilor în dezvoltarea LES

Susceptibilitatea la dezvoltarea LES
Concentrațiile scăzute ale estrogenilor endogeni sunt protective
Concentrațiile joase ale androgenilor la bărbați cresc riscul maladiei
Folosirea estrogenilor exogeni sporește riscul maladiei la femei
Profilul hormonal și sistemul hipotalamo-hipofizar la pacienții cu LES
Sporirea metabolismului estrogenic cu producerea metabolizilor activi ( la ambele sexe)
Valorile scăzute ale androgenilor (la ambele sexe). Androgenii se corelează indirect cu activitatea maladiei la femei

Hiperprolactinemia corelează cu activitatea bolii la ambele sexe, iar bromocriptina este benefică în tratamentul LES cu activitate moderată.
Se va evalua sistemul HHA la femeile netratate cu LES
Hormonii definesc activitatea și pronosticul LES
Incidența bolii scade după menopauză
Acutizările se produc în timpul schimbărilor hormonale accelerate
Fluctuațiile LES la femei pe parcursul ciclului menstrual
La pacienții cu debutul LES în postmenopauză activitatea maladiei este minimă și pronosticul bolii este favorabil.

Analizând cercetările savanților în domeniu, concludem că rolul etiologic direct al hormonilor în dezvoltarea LES nu este descifrat până la capăt, dar efectul lor sumar creează un mediu endogen favorabil dereglărilor imune cu declanșarea procesului lupic.

### III. Factorii de mediu

**Razele ultraviolete.** Studiile efectuate în domeniu relevă că mai mult de 70% din pacienții cu LES dezvoltă debutul maladiei după o expunere la soare (Baumann I., Kolowos W., 2002; Shoshan Y., Shapira I., 2001; Casciola-Rosen L., Rosen A., 1999). Razele ultraviolete sunt de două tipuri: „moi” sau „de tip A” și „dure” sau „de tip B”. Spectrul razelor ultraviolete B are un rol mai semnificativ comparativ cu spectrul A în inducerea afecțiunii. Din studiile efectuate în acest domeniu menționăm câteva presupuneri referitor la mecanismul de acțiune a razelor ultraviolete (RUV). Prima susține că acidul dezoxiribonucleic (ADN), sub influența undelor ultraviolete (UV), mărește dimerii timinei și ADN-ul devine mai imunogenic. Alte studii demonstrează faptul că expunerea keratinocitelor la lumina razelor UV induce apoptoza, care declanșează perturbări imune (Baumann I., Kolowos W., 2002). Leziunile celulare induse de RUV, de asemenea, cresc eliberarea proteinelor denaturate de șocul caloric (heat-shock proteins (HSP)), care participă la activarea celulelor T autoreactive (Monneaux F., Muller S., 2002). În virtutea acestor evidențe, pacienții cu LES trebuie atenționați să fie prudenți la expunerea RUV, chiar și în zilele înnoirate sau friguroase, fiindcă cel puțin 80% din razele dăunătoare reușesc să ajungă la tegumente. Deși razele RUV sunt ecranate de sticlă, acestea reușesc să treacă prin geamuri. Nisipul, cimentul, apa și zapada pot reflecta până la 78% din lumina soarelui, dar intesitatea soarelui crește cu până la 5% la fiecare 400 m în înălțime, așa că în zonele montane pacienții cu LES trebuie să fie bine protejați.

*Agenții infecțioși* se intrică prin faptul că induc răspunsul imun specific prin mimicrie moleculară, astfel că orice poate avea un rol important în extinderea



răspunsului imun indemn. Studiile efectuate pe șoareci cu LES au dovedit că administrarea de lipopolizaharide bacteriene poate accelera la aceștia boala. De asemenea, au fost detectați anticorpi contra proteinei retrovirale p24 gag a HIV-1 la 1/3 din pacienții cu LES, comparativ cu rata de 1/120 din grupul de control. Oncornavirusul tip C s-a arătat implicat în declanșarea nefritei LES la șoarecii NZB/B1 și rasele înrudite (B. Rhodes, T. J. Vyse 2008). Deci se presupune că agenții infecțioși și produsele lor (superantigenele și lipopolizaharidele) activează policlonal celulele B și T, agravând evoluția LES sau chiar inducând maladia la o persoană cu gene predispozante (Jacob H. Rand, 2009).

**Factorii chimici/fizici.** Dovezile, argumentate științific, cum ar fi că drogurile ar putea cauza LES nu se pot aduce la apel, chiar dacă unii cercetători descriu *lupusul medicamentos* cu manifestările sale clinice proprii acestuia: artrită, serozită, fatigabilitate, subfebrilitate. Aceste simptome dispar în câteva săptămâni, la majoritatea pacienților, după întreruperea tratamentului. Important este de menționat faptul că aminele aromatice și hidrazina se găsesc în multiple substanțe folosite în agricultură, industrie, produsele de uz casnic. Hidrazina este un component al fumului de țigară. Soluțiile de vopsire a părului, fiind folosite permanent, se absorb prin pielea scalpului și, de asemenea, cresc riscul dezvoltării LES (Cooper G. S., Dooley M. A., 2001). Femeile în postmenopauză și cu scop de contracepție administrează remedii cu estrogeni, iar acestea pot induce LES (Petri M., 2001; Guballa N., Sammaritano L., ș. a., 2000, Mok C., Lau CS., 2000). S-a mai observat că Echinaceea, care stimulează imunitatea, ca și Goldenseal (*Hydrastis canadensis*), folosite îndelungat pot stimula activitatea *lupusului*.

**Produsele alimentare.** Multiple studii au demonstrat impactul estrogenilor exogeni în calitatea de triggeri în declanșarea LES (Hee-Kap Kang, Diane Ecklund, 2007; Tsao B.P., 2002). Riscul estrogenilor proveniți din exterior a sporit odată cu consumul de carne și lapte de la animale hrănite cu estrogeni sintetici. Un studiu recent efectuat în Japonia a demonstrat că femeile ce preferă alimentele grase sunt mult mai susceptibile la LES decât cele care urmează o dietă mai saracă în grăsimi. Deci, o dietă compusă din fructe și legume, carne slabă (curcan, pui, pește) este preferabilă pentru pacienții cu o maladie autoimună. De asemenea, carnea animalelor hrănite natural este mai sănătoasă decât a celor crescute cu hormoni și antibiotice. Uleiul de pește, așa cum este tonul, somnul, heringul, ansoa, somonul și macroul, este bogat în acizi grași omega-3, care au proprietăți antiinflamatoare puternice și pot reduce simptomele bolii. Acidul gras omega-3, numit DHA se găsește în laptele de mamă și în creier. Acesta este esențial pentru producerea membranei celulare și mielinei, în consecință reducând starea de oboseală mentală.

Zincul constituie o substanță nutritivă esențială și în cantități rezonabile se găsește în uleiurile de primula, porumb, floarea-soarelui, șofran, în semințele de mac. Și din contra, alimentele care conțin acizi grași omega-6 și zinc în exces (stridii) pot stimula răspunsul imun și intensifica simptomele bolii. S-a mai observat că fasolea și ciupercile, care conțin compuși de amină și hidrazină, pot intensifica simptomele maladiei. Pâinea dospită, porumbul sau ciupercile constituie medii care „colonizează” flora intestinală, ceea ce este un efect nedorit pentru bolnavii cu LES, pe când aluaturile nedospite (tortilla, pizza, mana ș.a.) sunt mult mai sănătoase. Și plantele din familia solonaceelor conțin solanină, o substanță care sporește artralgiile și acutizează *lupusul*, de aceea vinetele, cartofii, tomatele, tutunul și toate tipurile de ardei nu sunt preferabile în rația zilnică a pacienților cu LES. Soia, cu toate că este o sursă bogată de proteine și conține toți aminoacizii necesari organismului uman, trebuie limitată în alimentația bolnavilor cu LES din cauza nivelului înalt de isoflavone, substanțe cu structură similară hormonilor estrogeni umani. Cu prudență se vor ingera produsele ce conțin aspartam, un ingredient frecvent în multe alimente, deoarece acesta imită și accelerează instalarea simptomelor lupice, accentuează fibromialgia, artrita, diabetul, sindromul de oboseală cronică, maladia Alzheimer, scleroza multiplă, incită atacurile de panică, depresie etc. Deci, limitarea tutunului, a cărnii, lactatelor, sării, zahărului alb, făinii, alcoolului și băuturilor răcoritoare poate fi benefică pentru pacienții cu LES.

Rezumăm prin constatarea că factorii genetici și hormonalii creează predispoziția pentru dezvoltarea LES, dar în declanșarea maladiei un rol important revine și factorilor exogeni, prezentați în tabelul 6. Agenții infecțioși pot induce răspunsuri specifice de mimetrie moleculară și perturbări ale imunoreglării; dieta afectează producerea mediatorilor inflamatori; drogurile, toxinele modifică reacțiile celulare și imunogenicitatea de antigeni; agenții chimici și fizici, cum ar fi razele ultraviolete, pot provoca inflamația, induc apoptoza celulară și cauzează leziuni tisulare. Acțiunea factorilor de mediu asupra indivizilor predispuși să dezvolte LES este extrem de neomogenă și poate fi o explicație suplimentară pentru heterogenitatea maladiei cu perioadele sale de acutizare și remisie.

Tabelul 6

## Factorii de mediu declanșatori ai LES

<b>Efect demonstrat</b>
Raze ultraviolete B
<b>Efect posibil</b>
Factori dietetici:
Consumul sporit de grăsimi

Rădăcinile de lucernă și alimente cu L-canavanină (pâine dospită, porumb, ciuperci)
Agentii infecțioși
ADN-ul bacterial
Retrovirusul uman
Endotoxinele
Medicamentele, drogurile
Hidralazine
Procainamidele
Isoniazida
Hidantoina
Clorpromazina
Metildopa
D-Penicilamina
Monociclina
Anticorpii factorului de necroză tumorală (FNT- $\alpha$ )
Interferonul $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )

## APOPTOZA

Procesul de apoptoză sau moartea programată a celulelor prevede o serie de căi care converg spre eliminarea reglementată a celulelor nedorite, inclusiv inducerea de toleranță pentru autoantigene.

*Ipoteze de dezvoltare a răspunsului anticromatinei în LES*

1. Disturbuirea apoptozei fie la timp greșit și/sau la micromediul modificat.
2. Anularea defectelor celulelor apoptotice care să conducă la eliberarea bulelor apoptotice ce conțin cromatină.
3. Apoptoza indusă de modificările cromatinei.
4. Stimularea răspunsului imun de cromatină.
5. Formarea de complexe anticromatină/cromatină prin legăturile dintre complexe de heparan sulfat din membrana bazală datorită interacțiunii dintre N-terminațiunile cationice ale histonelor și sulfatul de heparan anionic perceput. Formarea autoanticorpilor antinucleari este principala caracteristică a bolilor autoimune de tipul *lupusului eritematos sistemic* (LES). Acest proces

este strict reglementat, în special eliminarea adecvată a celulelor apoptotice timpurii este de mare importanță, deoarece autoantigenele nucleare devin grupate în bule apoptotice, iar o îndepărtare depreciată poate genera eliberarea de structuri nucleare, eventual modificată în timpul apoptozei (figura 7).

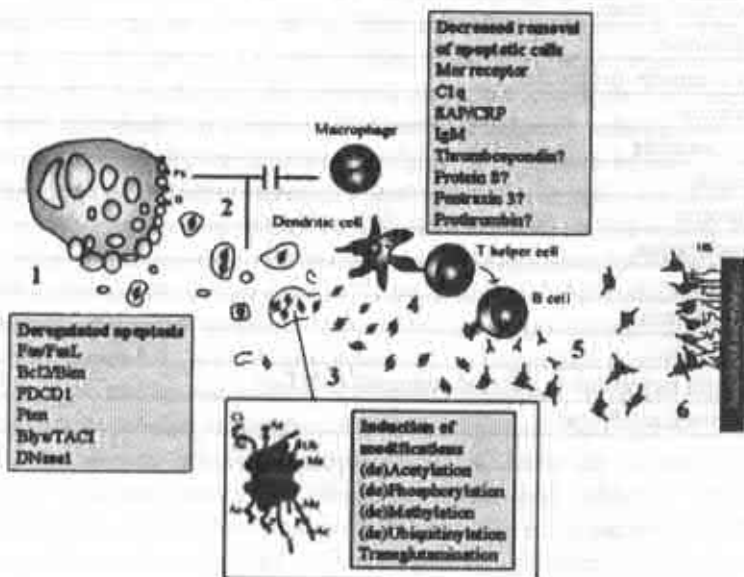


Fig. 7. Procesul de apoptoză și rolul acestuia în geneza lupusului

Eliberarea de structuri nucleare modificate induce, probabil, un răspuns imun la aceste autoantigene care conduc la producerea de autoanticorpi. Cromatina, un complex de proteine și ADN dublu catenar este un autoantigen grupat în bule apoptotice. Astfel că autoanticorpii împotriva cromatinei (inclusiv anti-ADNdc, antihistone și anticorpii nucleosome-specifice) sunt un semn distinctiv al LES. Mai mult de atât, formarea de complexe anti-cromatină/cromatină poate duce la legarea acestor complexe la membrana bazală. Aceasta induce inflamație, ceea ce poate conduce la nefrită lupică, manifestarea cea mai gravă a LES.

*Apoptoza inadecvată*, adică remedierea defectelor celulelor apoptotice poate induce eliberarea bulelor apoptotice care conțin cromatină. Apoptoza este esențială nu doar pentru eliminarea celulelor deteriorate, dar este, de asemenea, foarte importantă în inducerea și menținerea autotoleranței. Toleranța la auto-antigene presupune eliminarea celulelor T și B prin apoptoză și, în consecință, defectele în inducerea apoptozei ar putea duce la persistența

celulelor T sau B. Prima dovadă pentru relația dintre apoptoză și LES a venit de la un model de șoareci care comportau un defect al sistemului ce induce apoptoza, funcție de caracteristicile genetice.

Cu *lupusul* au fost asociate și alte molecule apoptotice. BIM, cum ar fi un membru al familiei proteinei Bcl-2, care deține și funcția de inducere a apoptozei în timocite, astfel că pierderea acestei molecule duce la dezvoltarea glomerulonefritei autoimune fatale. Titrele înalte de autoantigene ar putea însă rezulta și dintr-o insuficiență de eliminare a celulelor apoptotice. Important pentru această ipoteză a fost să se observe autoantigenele care se dispun pe suprafața keratinocitelor apoptotice după expunerea la razele UV.

În mod normal, celulele apoptotice sunt rapid eliminate de către celulele vecine, iar acolo unde sarcina celulelor apoptotice este mare – de către macrofage sau alte fagocite abilitate. Această absorbție nu induce un răspuns proinflamator, ci generează o reacție mai degrabă antiinflamatorie. Această îndepărtare rapidă noninflamatorie previne formarea bulelor apoptotice, care ar putea incita eliberarea de autoantigene, ce pot deveni extraimunogenetice prin modificările conferite în cursul apoptozei.

Implicarea unui sau mai multor defecte în inducerea apoptozei și, mai ales, eliminarea celulelor apoptotice a devenit mai clară în ultimul deceniu (figura 1). Apoptoza denaturată prin creșterea sau întârzierea în micromediul anormal și/sau printr-un clearance redus de celule apoptotice duce la eliberarea de autoantigene nucleare, care, la rândul lor, declanșează un răspuns imun prin formarea nucleosomilor din celulele T autoreactive după prezentarea de către celulele dendritice sau alte antigene. Acest fenomen induce producerea de autoanticorpi, cum ar fi autoanticorpi anticromatină, care, sub forma unui complex cu cromatina, pot fi depuse pe membrana bazală, în special la nivel de tegumente și rinichi, caz în care acestea pot provoca glomerulonefrită.

Sistemul imun are un rol central în patogeneza *lupusului eritematos sistemic*. Limfocitele B și T sunt două componente celulare pivot ale imunității adaptive și cheia procesului de mediere a glomerulonefritei – o manifestare frecventă și gravă a *lupusului*. Depunerea glomerulară a imunoglobulinelor, a limfocitelor renale și infiltrarea cu macrofagi conduce la un moment dat în cursul clinic al bolii la afectarea renală – la 75% dintre pacienții cu *lupus*.

Limfocitele și mediatorii lor solubili participă la toate etapele de patogenie a bolii: inițiere, perpetuare, amplificare, reglementare, lezarea țesuturilor și implicarea organelor, și, desigur, la recidiva bolii. Ei reprezintă astfel ținte pentru intervenții noi. Investigațiile clinice și de laborator din ultimii zece ani au deschis perspective importante prin identificarea unor subseturi celulare de semnalizare, a unor mediatorii și căi de reglementare, realizări prin care s-au introdus imunoterapii noi și promițătoare.

## Toleranța și susceptibilitatea autoimună

*Lupusul* este o boală ce presupune o toleranță imună compromisă. Tipurile de imunoglobuline și receptori ai celulelor T sunt multiple, iar recunoașterea lor este comună, generată de gene recombinante și evenimente somatice ce se produc în timus și măduva osoasă. Se estimează că până la 75% din celulele B nou-formate și până la 40% din cele ce țin de centrul germinal matur recunosc autoantigenii. Acest lucru este în mod normal autoreactivitate reglementată, care influențează dezvoltarea limfocitelor în organele limfoide centrale și asupra celulelor mature din ganglionii limfatici și splină.

Toleranța specifică este indusă de interacțiunea receptorilor antigenului limfocitar cu autoantigen, pentru recunoașterea de către TCRalpha/beta-expresia celulelor T (figura 8).

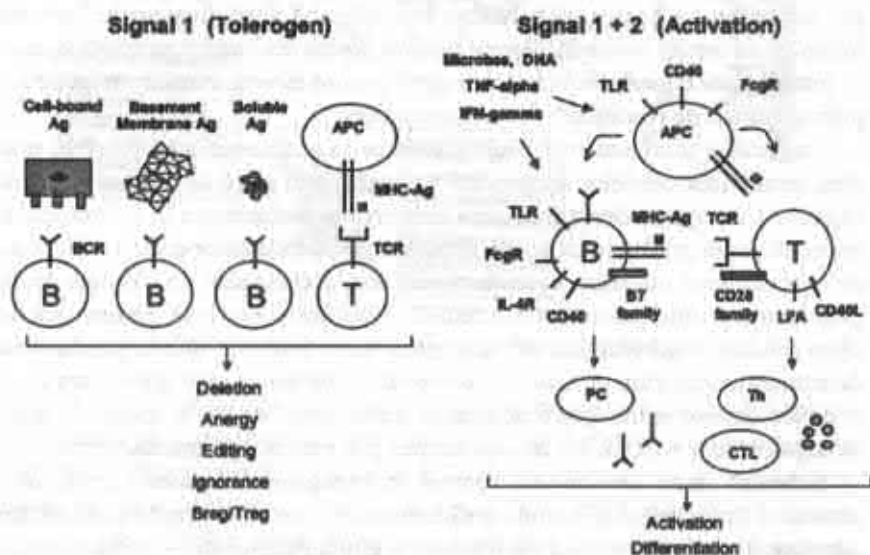


Fig. 8. Antigenul regulator al autoimunității.

Contactul autoantigenului cu receptorii celulari T sau B pot induce toleranța specifică sau activă în limfocitele respondente. Rezultatele depind de interacțiunea dintre factorii micromediului și inflamație.

Puterea acestui semnal poate influența tipul de toleranță indusă (ștergerea sau anergia).

Costimulatorii majori implică celulele T și B în colaborare cu CD40/CD40L, aceștia fiind membri ai familiei B7/CD28 (B7/CD28, ICOSL/ICOS)

[4]. În plus, potențialii mitogeni sau produsele microbiene pot declanșa semnale periculoase care permit evitarea de toleranță a receptorilor obligatorii Toll-like (TLR) de pe celulele B și APC. Insuficiența unuia sau mai multor mecanisme de reglementare permite limfocitelor autoreactive supraviețuirea și extinderea (figura 9). Dereglarea semnificativă a amplitudinii sau a unui număr suficient de puncte de control în combinație cu activarea limfocitelor și expunerea antigenului în cele din urmă duce la lezarea țesutului. Modificările ce rezultă din expunerile la factorii mediului și predispoziția ereditară autoimună de multe ori acționează convergent.

Probele acumulate sugerează că diferite influențe modifică diferite căi, și că diverse mecanisme de reglementare se prezintă anormale la diverse persoane. Din modelele animale devine evident că o mare varietate de anomalii imunitare pot conduce la boli similare *lupusului*.

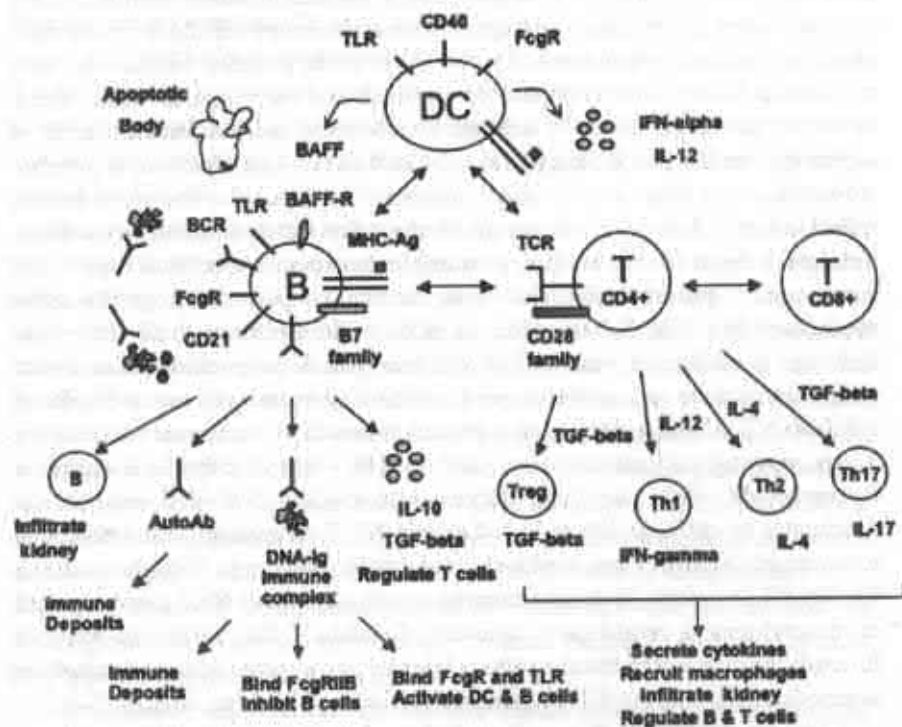


Fig. 9. Rolul celulelor T- și B- limfocitelor și dendritului celular în controlul autoimunității și patogenia nefritei lupice.

### Mecanismele de reglare a autoimunității

- Inițierea și amplificarea răspunsului autoimun-nefritogenic în *lupus*;
- Activarea celulelor dendritice;
- Mimicria antigenică;
- Expunere la autoantigeni neo- (modificați);
- Expresia autoantigenilor;
- Disbalața sau defectul subpopulației celulelor reglatorii T- sau B-limfocite;
- Activarea policlonală (mitogene);
- Expresia, defectele sau excesivitatea apoptosei;
- Modificarea receptorilor antigenelor ce semnalează BCR, TCR;
- Majorarea supraviețuirii BlyS/BAFF;
- Răspândirea epitopilor.

Agenții exogeni pot provoca defecte în toleranța imună, care să conducă la unul sau alt fenotip de *lupus*. Procainamida și hidralazina induc autoimunitatea sistemică la om și rozătoare. Susceptibilitatea autoimună rezultă din variantele alelice sau mutații în gene ce codifică o varietate de proteine imune relevante cu diverse funcții. Supraexpresia transgenică sau întreruperea moleculelor implicate în celule B și T, selecția limfocitelor, adeziunea, activarea și supraviețuirea lor pot, de asemenea, suscita boli similare *lupusului* și nefritei. Anomaliile celulelor B și T sunt caracteristice *lupusului murin* și *uman*, reflectând atât defecte intrinseci ale limfocitelor, cât și influențe extrinseci. Celulele T dețin un rol central și multiplu în patogenia nefritei lupice. Ele concurează la producția de celule B ale autoanticorpilor nefritogeni și astfel modulează funcțiile T helperilor, ca și funcțiile efectoare și de extindere. Celulele T infiltrază rinichiul și celulele renale parenchimatose direct prin citotoxicitate sau, indirect, prin activarea și recrutarea macrofagelor și celulelor NK. Un dezechilibru în numărul și funcția de subseturi ale celulelor T este raportat, inclusiv creșterea CD4 + CD8 + față de celulele T, creșterea frecvenței de celule circulante dublu-negative CD4-CD8-T și modificarea producției de citokine Th1 și Th2. Celulele NK-T activate produc citokine și imunomodulatoare ce pot media citotoxicitatea. Deficiența CD1 nu modifică CMR/LPR de nefrită, întrucât activarea *in vivo* a celulelor NKT a fost asociată cu exacerbarea și remisiunea *lupusului*. Celulele T diferențiate își exercită funcțiile lor prin interacțiuni cu alte celule sau prin supraproducție de citokine imunodulatorii, cum ar fi IFN-gamma, TNF-alfa, TGF-beta, IL-4, și IL-17.

Celulelor B le revin diverse funcții de reglare în biologia imună și *lupus*. Celulele B sunt importante prin producerea de anticorpi și citokine, acestea interacționând direct cu celulele T și celulele dendritice, prin care au un



impact profund în modelarea răspunsului imun. Celulele B sunt celule eficiente și capabile să capteze antigenul receptorilor Ig de pe suprafața celulei pentru internalizare ulterioară, prelucrarea și prezentarea prin clasa I sau II a moleculelor MHC, activând direct celulele T autoreactive. Celulele B modulează celulele T de memorie și reglementează dezvoltarea celulelor dendritice și de activare. Subseturi distincte de efectoarele diferențiate și de reglare a celulelor B produc cantități semnificative de citokine imune modulatorie, cum ar fi IL-10 și TGF-beta. Genația de IL-10 producătoare de celule B de reglare a inflamației poate fi indusă prin receptorii Toll-like (TLR) de semnalizare.

Datele prezentate sugerează intricarea a numeroase mecanisme, multe dintre care sunt prezentate în tabelul 3. Printre acestea ar fi celulele B, care modulează expansiunea celulelor T și funcționalitatea, induc toleranța celulelor T și întrețin inflamația. Anticorpilor sunt secretați, de asemenea, prin funcția de reglementare, prin specificul de protecție autoantigen, iar Ig G are un angajament constant de inhibare a receptorilor FcγRIIB pe APC sau în cadrul rețelelor de reglementare idiotype. Cu toate acestea, ablația celulelor B sau a anticorpilor monoclonali anti-CD20 diminuează mortalitatea precoce și lezarea organică în *lupus*, ceea ce sugerează eficacitatea ei terapeutică în lupusul uman, evidență care conferă un rol patogen dominant celulelor B în această boală [306].

Celule B dețin numeroase funcții în *lupus*, dar cea mai importantă este producția de autoanticorpi antinucleari și polireactivi, care sunt reperul diagnostic esențial și o caracteristică a glomerulonefritei în *lupus*. Depunerea anticorpilor în glomerule induce glomerulonefrita lupică. Anticorpilor angajează receptorii celulelor legate de fragmentul Fc, activează complementul, mediază tromboze și modifică la modul direct funcțiile celulelor. *In situ*, formarea complexelor imune poate fi mecanismul dominant de depunere a Ig renale, iar antigenele nucleare cu afinitate intrinsecă pentru o celulă glomerulară sau suprafețele membranelor bazale ar putea servi ca antigen pentru anti-ADN și anticorpilor antinucleosomali. Colagenul, laminina, fibronectina au site-uri cu caracter obligativ proADN și care atrag ADN anionic la complexe imune cationice, histonice și nucleosomale la site-urile anionice ale membranei bazale glomerulare sau pe membranele celulare. Factorul reumatoid și anti-C1q Ig poate angaja depozite de Ig G sau C1q.

Mecanismele suplimentare de afectare renală sunt perturbarea funcției celulare prin autoanticorpi cu acces intracelular; formarea trombelor din cauza interferențelor de coagulare dependente de fosfolipide și citotoxicitatea mediată de celule fenotipice de complement-parenchim renal. În final se poate

afirma că patologia renală este dependentă de mai mulți factori, inclusiv de specificitatea anticorpilor, izotipul și efectoarele determinate de Ig în domenii constante, pentru fiecare subclasă care are un profil unic de interacțiune. Consecințele sunt reglate de un sistem de proteine și citochine regulatorii. Ig presupun activarea receptorilor Fc pe macrofagi, neutrofile și celulele renale parenchimatose prin care promovează adeziunea leucocitelor și eliberarea mediatorilor multipli ai inflamației.

În schimb, inhibitorii fragmentului Fc gamma al receptorilor RIIB de pe celulele B modulează receptorii celulelor B. Complexele imune inhibă, de asemenea, celulele B prin CD21/CD35, iar deficitul acestui receptor întrerupe inducerea anergismului celulelor B și promovează nefrita lupică.

În concluzie consemnăm că limfocitele T și B se implică cu diverse roluri la etapele dezvoltării și progresiei nefritei lupice. Boala depinde de echilibrul efectoarelor patogene și imune ale subsetului de celule ce reglementează produsele secretate (tabelul 4). Progresele majore recente includ aprecierea funcției-cheie modulatorie a elementelor imune moștenite, apoi și noi roluri de reglementare pentru celulele B și anticorpi. S-a descoperit astfel și un nou subset de celule T (Th17), o listă de expansiune genetică, anomalii dobândite ale limfocitelor care predispun autoreactivitatea, precum și recunoașterea de noi funcții în cascada moleculelor efectoare, inclusiv componentele care au un impact puternic atât la nivelul membrului inductiv și efectoare ale bolii, câteodată cu efecte opuse consecințelor așteptate. Rezultatele acestora vor permite aplicarea unui arsenal de remedii netoxice pentru nefrita lupică și bolile sistemice autoimune.

În urma cercetărilor s-a constatat că în inflamație se implică și mecanisme adiționale. Citochinele și chemochinele generate în context cu activarea sistemului imun nativ și adaptiv sunt produsul acțiunii triggerilor endogeni și exogeni care induc autoimunitatea. Celulele răspunsului imun – macrofagii, neutrofilele și celulele detritice – reacționează precoce în *lupus*. Triggerii relevanți în *lupus* sunt complexe imune ce conțin ADN și ARN. Interferonul alfa mediază efectele funcționale ale celulelor sistemului imun. Legăturile macrofagilor, procesul și prezența peptidelor antigenice la celulele T interacționează fizic cu celulele T, oferind semnale secundare de activare prin adeziune pe suprafața celulelor și moleculelor costimulatoare, și ei secretă produse solubile, inclusiv TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 și stimulatorul limfocitelor B (BlyS) care oferă importante accesorii și semnale regulatorii celulelor T și B. Citochinele răspunsului imun sunt derivate atât ale celulelor T, așa ca T helper 1 și 2 (Th-1 și Th-2), IL-2, interferonul-gama și TGF-beta, cât și ale celulelor B.

Domeniul ce vizează tulburările sistemului imun în *lupus* este atât de complex, încât este dificil de a determina care ar fi cele primare în patogenia *lupusului*. Astfel, în răspunsul imun la microbii sistemului imun este angajat în activarea răspunsului imun, doar că în *lupus* acesta se centrează pe autoantigene. Activarea celulelor T și B rezultă din producerea diverselor citochine concomitent cu autoanticorpilor care contribuie la instalarea diverselor variante ale bolii. Interferonul-gama, produs de celulele T și NK, este un inductor potent de chemochine care atrag celulele proinflamatorii ce implică organe și țesuturi. BLYS, IL-6, IL-10, fiind produse ale răspunsului imun nativ, promovează diferențierea și supraviețuirea celulelor B, amplificând producerea de către acestea a autoanticorpilor patogenici. Fiecare citochină este o țintă rațională de tratament, ce presupune evaluarea potențialului terapeutic la inhibarea citochinelor.

### **Complementul ca factor patogenic în declanșarea *lupusului***

Conceptul prin care complementul ar fi implicat în patogenia LES a apărut inițial din observațiile ce depistau nivelul scăzut de componente ale căii clasice de activare a complementului la pacienții cu boală activă și constatările de depozite de imunoglobuline și complement în organele afectate, cum ar fi pielea și rinichii. Paradoxul a fost că deficitul C în calea clasică nu protejează de LES, dar predispon accentuat la boală. Efectul a devenit mai evident din motivul că patogenia LES este complexă, dar procesul este inițiat și modificat de mai multe gene și factori ai mediului. Dovada cum că produsele de activare a complementului contribuie cu adevărat la formarea de leziuni tisulare în LES este oarecum circumstanțială, chiar dacă efectele inflamatorii ale complementului sunt bine documentate. Implicarea genelor, toleranța și producția de citokine au fost sugerate de constatările asupra *lupusului* uman și modelele murine. Astfel, polimorfismul genelor de interferon de reglare în LES uman și a PCR/SAP, DNASE1, C1q, receptori Fcγ și PDCD1 în LES uman și modele murine de LES s-au dovedit a fi importante pentru susceptibilitatea bolii. Celulele apoptotice sunt considerate principala sursă de autoantigen în LES, și C1q, împreună cu câteva alte proteine, cum ar fi proteina C-reactivă (PCR) și Ig M naturale, sunt molecule de recunoaștere. Sistemul complementului protejează împotriva răspunsului imun la autoantigene prin creșterea eliminării limfocitelor autoreactive. Deficitul de complement ar conduce la lipsa de toleranță a celulelor B normale. O altă posibilitate ar fi ca componentele complementului să fie importante pentru reglementarea producției de citochine implicate în patogenia LES, de exemplu prin celulele dendritice. Exemple de astfel de citokine sunt interferonul de tip 1, care într-o serie de studii s-a prezentat a avea un rol central în patogenia LES.

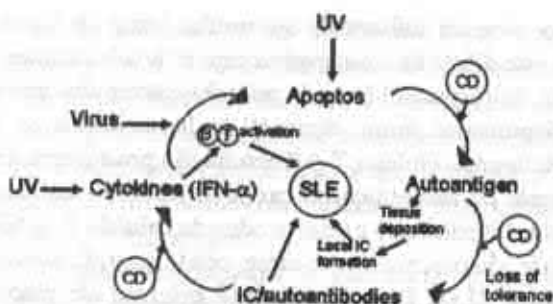


Fig. 10. Roluri sugerate pentru complement în patogenia LES.

Disfuncția complementului (DC) este propusă pentru a explica accelerarea mai multor etape patogenetice. Razele ultraviolete (RU) și infecția virală sunt exemple de influență a mediului, IC – complexe imune.

Figura 10 imaginează șirul de ipoteze propuse cu referire la modul în care disfuncția complementului poate influența patogenia LES.

Pentru a proteja deteriorarea țesuturilor indusă de complement, celulele-gazdă expresează o serie de proteine reglatorii. Cu toate acestea, mecanismele patogenetice în LES rămân complexe, iar activarea mediată de leucocite a receptorului Fc este, evident, de importanță pentru inflamația indusă imun și lezarea țesutului.

### Autoanticorpii la componentele complementului

Autoanticorpii au fost identificați cu mulți ani înainte de diagnosticul LES. Mai mult, apariția autoanticorpilor la pacienții cu LES tinde să urmeze un curs previzibil, cu o acumulare progresivă de autoanticorpi specifici, înainte de debutul propriu-zis al bolii, în timp ce pacienții sunt încă asimptomatici.

Componentele complementului pot fi ținta răspunsurilor prin autoanticorpi, care pot să apară împotriva componentelor individuale, a complexelor de convertază – proteine reglatoare de complement și de receptorii complementului. S-a demonstrat că autoanticorpii, de obicei, se leagă de proteinele modificate sau de neo-antigene și nu sunt reactive cu componentele native. Prezența autoanticorpilor poate fi, mai cu seamă a anticorpilor antinucleari dar nu și obligativ, asociată cu manifestările bolii.

La pacienții cu LES sunt adesea depistați autoanticorpi împotriva componentelor complementului. Imunoconglutininele recunosc fracțiile C3 și C4, pot interfera cu factorul 1 de clivaj mediat de C3 și, prin urmare, au efecte asupra clearance-ului de reglementare a complexelor imune. Autoanticorpii anti-C1q sunt depistați la aproximativ 30–50% din pacienți cu LES. Majoritatea pacienților cu anticorpi anti-C1q au glomerulonefrită, clasa III–IV după

OMS. Acești anticorpi pot fi implicați în patogenia lupus nefritei prin legarea fracției complementului C1q. Și autoanticorpii împotriva C1s au fost raperați în LES, dar pentru aceștia nu a fost definit și un efect patogenetic. Fracțiile C3 și C4 sunt autoanticorpi Ig G care stabilizează calea alternativă și calea clasică a C3. Acești autoanticorpi pot fi găsiți în contextul LES și s-au asociat cu un pronostic rezervat în ceea ce privește implicarea renală. Autoanticorpii antireglatori ai complementului, cum ar fi RC1, RC3 și receptorul C1q, au fost identificați și în LES, ceea ce poate avea importanță patogenetică când se afectează clearance-ul complexelor imune și antigenilor lupici, cum ar fi materialul apoptotic.

### **Complementul analizat ca biomarker în diagnosticul și supravegherea lupusului**

Depistarea concentrației scăzute a complementului și, de asemenea, de activare a sistemului complementului sunt constatările caracteristice ale LES activ, evidență care a sugerat practica de apreciere a complementului pentru diagnosticul, clasificarea și monitorizarea cursului bolii în LES.

În setul de criterii ACR pentru LES din 1997, componentele complementului nu au fost incluse. De menționat că nivelul scăzut al CH50, C3 și C4 a fost depistat în perioada când criteriile erau deja elaborate. Sensibilitatea și specificitatea pentru componentele testate s-au apreciat cu 70% pentru CH50, 64 pentru C3 și de 65% pentru C4. Într-un studiu mai recent, nivelul scăzut al C1q a fost găsit de înaltă specificitate pentru LES (96%), de vreme ce sensibilitatea indicelui respectiv a fost infimă, constituind circa 20%. În *lupusul* activ s-a observat depunere de C4 și C3 pe fragmentele de eritrocite. Concentrația redusă a componentelor complementului, datorită catabolismului accentuat se regăsește la majoritatea pacienților cu LES activ și sever. Disparația sau concentrația redusă de acești anticorpi s-a asociat cu normalizarea C1q, care ar fi un semn de pronostic favorabil. Este important să realizăm că măsurările secvențiale sunt necesare pentru utilizarea nivelului complementului și fracțiilor lui în monitorizarea activității *lupusului*. Complementul este implicat patogenetic și contribuie la lezarea organelor în mai multe boli, inclusiv în tulburările complexe imune și la activarea complementului indusă de ischemie. Reglatorii membranoși de activare a complementului s-au prezentat ca agenți cu potențial terapeutic. Porțiunile extracelulare ale acestor proteine pot circula ca proteine solubile, menținând adesea funcția de reglare a complementului. Efectul adjuvant al fragmentului C3d, care are caracter obligatoriu pentru completarea receptorilor RC2 de pe celulele B, a fost utilizat în elaborarea vaccinului. Pe poziția de terapie complementară aceasta

poate, în viitorul apropiat, să se impună ca fiind o alternativă adecvată prin completarea inhibiției în situații clinice acute. Tratamentul pe termen lung poate fi anticipat de complicații și de risc crescut de infecții și, de asemenea, de boli autoimune. Dezvoltarea ulterioară poate oferi o bază pentru reglarea selectivă și eficientă a activării complementului și controlul terapeutic al complementului în anumite boli.

Autoanticorpii produși în *lupusul eritematos sistemic* rezultă din răspunsul imun apropiat antigenului imunizat sau prin defectul reglării limfocitelor. Este cunoscut că autoanticorpii sunt imunoglobuline ce se leagă cu site-ul antigenului original. Important pentru funcția anticorpilor este clasa, valența, titrul și afinitatea lor. Astfel, anticorpii Ig M reflectă răspunsul imun primar, cu afinitate joasă. Anticorpii Ig G sunt bivalenți, indică persistența stimulării antigenice, cu afinitate înaltă, sunt proeminenți în bolile autoimune, atât sistemice cât și organospecifice. Autoantigenul poate fi proteină, acid nucleic, carbohidrat, lipide sau complex multimolecular. Corelația dintre antigen și imunogen rămâne problema centrală în autoimunitate. Răspunsul imun la antigenul proteic străin este policlonal (derivă din B celule). Autoanticorpii monoclonali, în specil umani, au proprietăți de autoanticorpi naturali, supranumiți imunoglobuline de clasa Ig M cu afinitate joasă și polispecifici. Faza solidă a evaluării imunologice (hemaglutinarea) este influențată de nivelul total de imunoglobuline și detectează anticorpi cu afinitate joasă. De importanță crucială este natura antigenului.

**Proprietățile generale ale autoanticorpilor prezentați în *lupusul eritematos sistemic*.** Majoritatea autoanticorpilor prezentați în *lupusul eritematos sistemic* sunt izotipurile Ig G, după care urmează incidență Ig M. Cauza producerii continue de Ig M rămâne necunoscută, dar fenomenul poate fi relatat la schimbarea proprietăților celulelor B sau al răspunsului la prezența mitogenilor sau a citochinelor. Analiza subclaselor acestora rămâne dificilă din cauza utilizării diversilor reactanți pentru detectarea lor.

Autoanticorpii specifici sunt prezenți în *lupus* la titre foarte înalte. Gradul de heterogenitate a autoanticorpilor specifici a fost evaluat prin focusarea isoelectrică, fiind reperată în lanțul luminos de anticorpi. Studiile au pus în evidență că în acest caz avem un răspuns imun policlonal la fiecare autoantigen. Idiotipul și antiidiotipul de anti-ADN sugerează rolul regulator al antiidiotipului, fiind asociate cu leziunile tisulare, și astfel pot servi drept marcheri serologici adiționali în aprecierea activității bolii.

**Autoanticorpii specifici.** Autoanticorpii emiși în *lupusul eritematos sistemic* primar au drept țintă acizii nucleici intranucleari, proteinele și complexul ARN, de aceea sunt referiți la anticorpii antinucleari. În *lupus* autoanticorpii

se leagă, de asemenea, și cu antigenii de la suprafața celulelor și se expresează pe diverse tipuri de celule, inclusiv limfocite. Alteori, antigenii pot fi localizați pe diverse site-uri. De exemplu, fosfolipidele sunt postate pe suprafața internă a celulelor membranei, dar sunt prezente și în ser.

Informația genetică a organismelor vii se conține în ADN. Când ADN este intact, formează un helix dublu catenar între baza complementară și fiecare catenă. În nucleul ADN este compact și înconjurat de proteine. Unele din acestea, așa ca histonele sunt structurate, altele reglează transcripția (sinteza ARN) sau replicarea ADN. Complexul ADN-histon este cromatina, ambalată în nucleozomi.

Anticorpii anti-ADN sunt detectați la circa 60% din pacienții cu *lupus eritematos sistemic*. În general, nivelul de anti-ADNdc reflectă activitatea bolii. Asocierea clinică a anti-ADN se face cu nefrita, dar prezența acestuia nu presupune obligatoriu și dezvoltarea în timp a nefritei, adică pacienții pot avea nivele înalte de anti-ADNdc fără nicio manifestare renală. Există și explicațiile de rigoare: pentru anticorpi – afinitate, specificitate fină și subclase, pentru antigeni – mărimea, forma și conținutul de proteine, dar există și teste utilizate pentru detectarea anti-ADN. Anticorpii anti-ADN și antihistaminici reflectă răspunsul imun dominant la nucleosomi.

**Antihistonele.** Anticorpii antihistonici au fost depistați în procent înalt la pacienții cu *lupus indus medicamentos*. Antihistonele și anticorpii anticromatinici sunt responsabili de fenomenul *lupusului eritematos*. Specificitatea anticorpilor antihistonici diferă în corespundere cu remediile care i-au indus.

Anti-ku (factorul nuclear Ki IV) este un heterodimer compus din 2 proteine JOKDa și 86 Kda. Ku leagă termenii ADNdc și joacă rol în replicarea, recombinația sau repararea ADN. Anticorpii anti-ku produc ambele pete (culori) imunofluorescente – nucleare și nucleolare. Se detectează în sindromul overlap, miosclerodermic și în sclerodermie. Anti-PCNA (ciclina) – antigenul celular nuclear proliferativ – este o proteină complementară de 36 kDa (auxiliară) a ADN  $\alpha$ -polimerazei. Se descoperă în cadrul *lupusului eritematos* în 26 de poziții. Cercetarea proteinei se realizează în ciclul celular C – în faza tardivă și S – în faza precoce.

### **Anticorpii anti-ARN și antiribonucleoproteinele**

Nucleul celular ADN se transcrie în ARN prin enzimele ARN polimeraze. ARN este unicatenar, adoptând structuri terțiare în soluții. Virusul ARN poate fi unicatenar (poliovirus, retrovirus) sau dublu catenar (reovirus). Anticorpii dețin ARN uni- sau dublu catenar și se depistează la 60% din pacienții cu *lupus eritematos sistemic*, cu o frecvență mai joasă se depistează la pacienți cu alte maladii autoimune.

Anti-Sm se detectează la 10% din populația de etnie caucaziană și la 30% din negroizi și chinezi cu *lupusul eritematos sistemic*. Acești anticorpi sunt foarte specifici pentru *lupusul eritematos sistemic*, ei denotă asociere clinică cu afectarea renală și a sistemului nervos, nivelul anti-Sm este, de asemenea, și un indicator de activitate a bolii. În serul unde s-au detectat anti-Sm se conțin și anti-RNP. Pacienții cu titre înalte de anti-RNP, în lipsa anti-Sm, au sindromul overlap: asociere de lupus, polimiozită și sclerodermie.

#### *Anti-Ro (SS-A) și anti-La (SS-B)*

La este o fosfoproteină nucleară care se leagă cu ARN polimeraza III transcrisă și ARNm, fiind un factor de transcripție terminală. Relații structurale și funcționale între Ro și La nu au fost distinse cu certitudine. Frecvența depistării Ro și La depinde de metoda utilizată. Anticorpul anti-Ro sau anti-La au importanță clinică în asociere cu *lupus eritematos cutanat subacut (LECS)* și cu *lupusul neonatal*. Anticorpul anti-Ro se detectează la 70% din pacienții cu LECS, dar mai frecvent la mamele copiilor cu *lupusul neonatal*. Mai importantă este depistarea anticorpilor anti-Ro sau la mamele ce au născut copii cu bloc cardiac congenital.

*Anticorpul anticitoplasmatic*, definiți mai corect ca antiribosomal, se depistează la circa 10% din pacienții randomizați cu *lupus* și la 40% din pacienții cu *lupus activ*. Anticorpul antiribosomal sunt îndreptați contra a 3 fosfoproteine (P-proteine) localizate în ribozomi. Anticorpul anti-P sunt înalt specifici pentru *lupusul eritematos sistemic*, fiind rar detectați în alte maladii de sistem. Titru anticorpilor anti-P crește în colocalizare cu activitatea bolii.

*Anticorpul contra celulelor sangvine*. Anticorpul limfocitotoxici reactivi reci, preponderent de clasa Ig M, se depistează la peste 80% din pacienții cu *lupus eritematos sistemic*. Au fost descriși și anticorpul reactivi calzi de clasa Ig G în contextul *lupusului eritematos sistemic*. Anticorpul antilimfocitari sunt prezenți în serul pacienților cu *lupus eritematos sistemic*, dar ei se pot detecta și în cazul infecțiilor virale. Au fost identificați antigeni localizați exclusiv sau predominant în limfocite - CD45. Anticorpul antilimfocitari au semnificație patogenetică prin responsabilitatea de limfopenie și de modulare a funcției limfocitare. Circa 10% din pacienții cu *lupus eritematos sistemic* se prezintă cu testul coombs pozitiv. Pozitivitatea testului reflectă prezența anticorpilor antieritrocitari. Prezența lor clasa Ig G este responsabilă de anemia hemolitică în cadrul *lupusului eritematos sistemic*. Complexele imune sunt legate de trombocite prin receptorul Fc prezent pe membrana trombocitelor. Specificitatea anticorpilor antitrombocitari nu este cert stabilită, dar ei pot contribui la instalarea trombocitopeniei.



Anticorpul antineural se găsește în serul pacienților cu *lupus eritematos sistemic* în asociere strânsă cu neuro-lupusul în psihoze, convulsii și sindromul cerebral organic.

*Anticorpul contra stresproteinelor.* Stresproteinele se localizează în mitocondrii și în reticulul endoplasmatic. Anticorpul Ig G și Ig M se depistează în proporții mici la pacienții cu *lupus eritematos sistemic*. De consemnat răspunsul limfocitelor T, mediat de stresproteine în bolile autoimune.

*Anticorpul antifosfolipidici.* Primele anomalități serologice depistate în *lupusul eritematos sistemic* au fost testul fals pozitiv la sifilis și anticoagulantul lupic. Acești anticorpi sunt determinați de fosfolipidele acide – cardiolipina, dilserina, fosfatidilinositolul și acidul fosfatidic. Din cauza că fosfolipidele acidice se localizează pe suprafața anterioară a membranei celulare, antigenii sunt inaccesibili în celula intactă. În sânge fosfolipidele sunt amplasate pe marginea lipoproteinelor și au un rol important în coagulare. Importanța lor clinică este determinată de asocierea cu unele tromboze patologice obstetricale și cu trombocitopenia.

*Valoarea diagnostică și utilitatea clinică.* Majoritatea anticorpilor detectați în *lupusul eritematos sistemic* nu se depistează în cadrul infecțiilor cronice. ANA negativ face suspect diagnosticul de *lupus eritematos sistemic*. În serul pacienților cu *lupus eritematos sistemic* cu activitate antiribozomală ANA poate fi negativ, dar este catena citoplasmatică Hep-2 celule. Depistarea anti-ADNdc, anti-Sm sau proteina-P ribozomală presupune diagnosticul de *lupus eritematos sistemic*. Pentru majoritatea autoanticorpilor nivelul lor nu are semnificație de pronostic. Prezența anticorpilor anti-Ro (SS-A) și anti-La (SS-B) la pacientele însărcinate sau a unor criterii certe pentru boli autoimune presupune un risc crescut pentru lupusul neonatal. Studiile prospective referitor la prezența anticorpilor anticardiolipinici la femei însărcinate au dedus că aceștia presupun și o patologie obstetricală: avort spontan, moartea intrauterină a fătului, naștere prematură, copil nedezvoltat ș.a. Pacientele cu *lupus eritematos sistemic* și anticorpul anti-La au o incidență joasă de lupus-nefrită. Anticorpul anti-P ribozomal presupune o activitate clinică marcată a bolii și implicarea sistemului nervos.

*Autoanticorpul și lezarea tisulară.* Studiile recente au pus la dispoziție date care sugerează că antiproteinele intracelulare se leagă cu suprafața membranei celulare, aici fiind posibile reacții încrucișate – anti-ADN și antigenul LAMP. Este posibil ca asocierea anticorpilor anti-Ro sau anti-La să inducă fotosensibilitatea și erupțiile cutanate și pot fi explicate prin acest mecanism. Un alt mecanism de lezare tisulară în bolile autoimune este depozitarea complexului antigen-anticorp. Autoanticorpul contra proteinelor

intracelulare și acizii nucleici se leagă cu antigenele eliberate de celulele moarte din circulație și se depozitează în vase, provocând vasculită sau nefrită. Un alt mecanism posibil include legarea autoanticorpilor cationici cu antigeni *in situ* și depozitarea complexelor imune virus-antivirus sau imunitate celulară mediată. Un mecanism mai controversat de lezare mediată de autoanticorpi este penetrarea lor în celula vie, interferența cu cascada complexului extracelular și toxicitatea celulară anticorp dependentă. Evidența penetrării anticorpilor în celula vie constă în depistarea Ig G în celulele epidermale la biopsierea pielii pacienților cu *lupus eritematos sistemic* și Ig G în subpopulația de limfocite T la pacienții cu titru înalt de anticorpi anti-RNP. Celulele chileri naturali (NK – natural killer) amplifică potențialul citotoxic al autoanticorpilor direcționați contra antigenelor de pe suprafața celulară.

*Imunopatologia.* Complexitatea imunoreglării anormale constatată la pacienții cu *lupus eritematos sistemic* face dificilă identificarea cu certitudine a elementelor imunopatologice în *lupus*. Producerea de autoanticorpi conduce la creșterea nivelului de nucleosomi, probabil prin accelerarea apoptozei limfocitare și nivelul anormal de citochine. Luând în considerare deficiența funcției fagocitelor mononucleare și clearance-ul complexelor imune în *lupusul eritematos sistemic*, se stabilește un model pentru a înțelege imunopatogenia bolilor mediate de complexe imune pe modelul *lupusului eritematos sistemic* și diferențierea acestuia de alte maladii autoimune așa ca tiroidita Hashimoto, care afectează sistemic diferite organe, dar nu este organospecifică.

Este cert că formarea autoanticorpilor, depozitarea de imunoglobuline, infiltrarea țesuturilor cu celule mononucleare sunt manifestări cardinale ale acestei boli. Procesul eventual începe prin manifestări patologice ca necroza fibrinoidă a corpusculului hematxilinic, injurii vasculare, afectarea pielii și a rinichilor.

*Leziunile caracteristice.* Corpusculii hematxilinici sunt niște formațiuni bazofilice ovale sau alungite, care, după dimensiune, se apropie de celula intactă. Conțin ADN și imunoglobuline, reflectând probabil interacțiunea anticorpilor antinucleari cu materialul nuclear în degenerare. Mai frecvent, corpusculii hematxilinici au fost descriși în glomeruli și în endocard, dar pot fi depistați și în alte organe. Fenomenul „rozetă” este apropierea diverselor celule sangvine pentru a fagocita corpusculul hematxilinic. Celula lupică (LE-celulă) se prezintă ca un fagocit cu o incluziune bazofilică a corpusculului hematxilinic.

*Endocardita Libman-Sacks.* La pacienții lupici endocardita nonbacteriană vericoasă, supranumită endocardită Libman-Sacks, se descoperă mai frecvent la necropsie. Pe secțiuni, aceste vegetații mici sunt prezente în număr mare

pe valve (Edberg J., 2002, cit. eMedicine), mai cu seamă pe valva mitrală. Microscopic, veruca constă din depozite proteice și celule mononucleare, în context cu trombi trombocitari și detrit de celule necrotice. Inițierea patologiei valvulare, care asociază și nivele crescute de anticorpi antifosfolipidici prezintă interes prin patogenia endocardiei verucoase. Este posibil ca, în cazul când complexe imuno-circulante aderă la suprafața valvulară, să se producă lezarea endocardului și depozitarea ulterioară a trombocitelor și fibrinei.

**Imunopatologia cutanată.** Patologia leziunilor cutanate ilustrează mecanismele patofiziologice de bază ale *lupusului eritematos sistemic*: formarea complexelor imune circulante cu lezarea tisulară ulterioară, inflamația acută vasculară și perivasculară și infiltrația cu celule mononucleare. Fiecare dintre aceste manifestări poate fi depistată histopatologic în *lupusul cutanat*, iar depozitul de imunoglobuline pe joncțiunea dermoepidermică este o probă diagnostică consistentă.

Analiza leziunilor cutanate în cadrul *lupusului* relevă degenerarea celulelor bazale ale epidermisului, necroza fibrinoidă a dermisului și infiltrația perivasculară și perifoliculară a celulelor inflamatorii. În cazul lezării cronice este proeminentă hipercheratoza – dopul sau *plugging*-ul folicular, mai puțin evidente în *lupusul subacut cutanat* și lipsesc cu desăvârșire în leziunile cutanate acute. Dezorganizarea celulelor bazale epidermale se depistează în leziunile cutanate cronice și subacute, pot fi găsite, de asemenea, și în leziunile cutanate acute ca manifestări subtile. Infiltrarea de celule mononucleare, preponderent cu limfocite T în zonele superioare ale dermului se atestă în leziunile cronice, dar tind a fi localizate perivascular sau periapendagial în alte genuri de leziuni lupice. În dermă, cu extravazarea eritrocitelor, se poate depista orice lezare cutanată prin *lupus eritematos sistemic*, dar fiecare tip de lezare lupică cutanată are tabloul său histologic caracteristic. În *lupusul bulos* bulele sunt localizate subepidermal fără degenerare vacuolară, dar cu infiltrat inflamator prezent (predominant cu neutrofile) în papila dermală. În *lupusul eritematos profund* (paniculită) se implică stresul dermal adânc și subcutanat. Leziunile din epidermis pot să nu se asocieze cu formațiuni nodulare.

În majoritatea cazurilor, depozitele de imunoglobuline și componentii complementului sunt depistați în joncțiunile dermo-epidermice. Aceste semne se pot depista în alte maladii autoimune (sindromul Sjögren, polimiozită, artrita reumatoidă). Complementul și imunoglobulinele localizate în stratul dermo-epidermal pot rezulta din material nuclear.

Acești antigeni nucleari au oportunitatea de a reacționa cu autoanticorpii circulanți, pentru a forma complexul antigen-anticorp (se pot precipita ca complex imun) și pot iniția lezarea tisulară. Acest model sugerează originea

fotosensibilității specifice *lupusului eritematos sistemic*, prin care razele ultraviolete cresc apoptoza keratinocitelor, detritul nuclear și precipitarea materialului imunocomplex pe linia de joncțiune dermo-epidermică.

*Imunopatologia vasculară.* Depozitul de complexe imune circulante în cadrul *lupusului eritematos sistemic* se depistează în arterele mici și arteriole. La pacienții cu activitate mai înaltă se găsesc și infiltrații perivascularare cu celule limfoide, diferite de cele depistate în periarterita nodoasă sau glanulomatoza Wegener.

*Imunopatologia renală.* Majoritatea pacienților cu *lupus eritematos* au modificări patologice cel puțin la biopsia rinichilor. La microscopia cu luminescență se evidențiază infiltrări de celule mononucleare în glomerule și în interstițiul tubular. Nefrita mesangială nu se asociază cu necroza și cariorexis. Nefrita proliferativă se consideră celularită asociată cu necroză activă, care se pot considera drept răspuns celular inflamator. Pronosticul afectării renale în *lupusul sistemic* este corelat cu clasificarea histologică. În membrana bazală se depistează aglomerații de imunoglobuline și complement, văzute ca depozite granulare la imunofluorescență. IgG poate fi depistat în mesangium și în peretele arteriolar. Microscopia electronică distinge depozite imune subendoteliale, localizate între endoteliul capilar și membrana bazală glomerulară. Localizarea variabilă a depozitelor IgG reflectă heterogenitatea imunochimică și biofizică a complexelor imune.

*Imunopatologia cardiopulmonară.* Modificările patologice pot interesa parenchimul pulmonar, endocardul, miocardul și pleuropericardul. În plămânul lupic cu hemoragii intraalveolare, cu depozite tipice IgG, se provoacă lezarea mediată imun-similară cu cea indusă în rinichi sau alte organe. Pericardita se depistează frecvent la necropsie, indiferent dacă pacienții au avut semne de pericardită. Morfologic se găsește exsudație fibrinoidă, infiltrație perivasculară cu celule mononucleare, edem și necroză fibrinoidă. Miocardita nu este un proces comun pentru *lupusul eritematos sistemic*, iar ateroscleroza precoce este susținută de vasculită, administrarea glucocorticosterizilor și de hipertensiune, care se consideră factori acceleratori.

*Proprietățile complexelor imune circulante.* Cu toate că nu toate manifestările *lupusului eritematos sistemic* pot fi atribuite complexelor imune circulante, acestea dețin rolul principal în patologia și imunopatologia *lupusului*.

Din cele cinci clase și subclase de Ig umane (Ig G, Ig M, Ig A, Ig E, Ig D), Ig G este principalul constituent al complexelor imune circulante din *lupusul eritematos sistemic*. Reglarea producției subclaselor Ig G este influențată de antigen și de citochine. Diferența între subclasele Ig o face prezența istmului

(*hinge region*). Partea de jos a istmului participă la legarea componentului precoce al complementului C1q cu IgG sau IgG prin receptorul celular Fc $\gamma$ . Antigenele sunt parte componentă a complexelor imune circulante și influențează natura răspunsului humoral imun, proprietățile fiziochimice, dimensiunile și valența acestora din urmă. Și din contra, formarea și distrugerea complexelor imune solubile depinde de proprietățile biofizice și imunologice ale antigenului și anticorpului. Aceste proprietăți includ: dimensiunile, sarcina și valența antigenului, clasa sau subclasa anticorpilor, afinitatea interacțiunii antigen sau anticorp, sarcina și concentrația anticorpului. Raportul antigen sau anticorp și abilitatea complexelor imune circulante de a interacționa cu proteinele din sistemul complementului, ca și fixarea complementului sunt mai eficiente în complexe mari. Clasa sau subclasa anticorpilor are importanță în activarea complementului, determinând ce receptor Fc $\gamma$  poate fi legat.

*Mecanisme patogenetice.* Depozitele de complexe imune provin din formarea directă sau *in situ* a acestora. Receptorul Fc mediază activarea mastocitelor sau a fagocitelor și, în comun cu activarea complementului, sunt principalii mediatori ai răspunsului inflamator. Acești mediatori activează leucocitele polimorfonucleare și fagocitele nucleare, care sunt mediatorii adiționali ce activează limfocitele granulare mari. Activarea trombocitelor poate cauza agregarea plachetară, formarea microtrombilor și creșterea permeabilității vasculare. Producerea metaboliților reactivi de oxigen, realizată de enzimele hidrolitice și secreția de citochine, poate cauza distrugerea țesutului local și ulterior stimulează leucocitele. Prezența complexelor imune presupune agravarea leziunii tisulare ce se manifestă clinic prin vasculită, pleuropericardită, leziuni cutanate și nefrită.

*Biologia formării complexelor imune.* Complexul imun antigen-anticorp este eliminat de către fagocitele mononucleare. În cazul când atât antigenul, cât și anticorpul persistă mai mult timp și este prezent defectul mecanismului de clearance imun sau complex, complexe imune se pot depozita în țesuturi cu lezarea lor ulterioară. Endoteliul vascular și membrana bazală glomerulară sunt țesuturi susceptibile pentru lezare imuno-complexă.

#### *Etapele de identificare a anticorpilor în lupusul eritematos sistemic*

- 1949 - Fenomenul lupusului eritematos sistemic celular
- 1952 - Anticorpii antifosfolipidici
- 1957 - Anticorpii acidului antidezoxiribonucleic (aADN)
- 1970 - Anticorpi antihistonici Sm  
Antiribonucleoproteicini (ARN)

Astfel, patogenia LES rămâne neclară, deși conceptul apoptozei poate explica modul în care sistemul imun poate recunoaște antigenii predominant intracelulari. Autoantigenele sunt realizate prin celule atât necrotice, precum și apoptotice. Defecte în clearance-ul celulelor apoptotice au fost descrise în LES, acestea pot conduce la preluarea aberantă de către macrofagi și prezentarea antigenelor intracelulare (celule T și B) în autoimunitate. Lucrările recente au explicat aceste concepte și eventualele defecțiuni, inclusiv deficitul de complement, defecte în macrofagi și prezentarea acestor antigeni pentru sistemul imun. Cele mai recente studii au demonstrat dezvoltarea autoanticorpilor cu ani înainte de debutul propriu-zis al bolii, prin caracteristicile clinice ale LES și sindromului antifosfolipidic.

De asemenea, a fost descrisă prevalența altor autoanticorpi, cum ar fi anticorpii antinucleari, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, și anti-ARN înainte de dezvoltarea simptomelor clinice ale *lupusului*. Anticorpii antinucleari au fost depistați mai precoce decât anti-ADN și un număr semnificativ dintre acești pacienți au avut majorarea titrului anti-ADN chiar înainte de stabilirea diagnosticului de *lupus eritematos sistemic*. Acest lucru este valabil mai ales prin concluziile făcute după terapia cu agenți anti-celule B, pacienții prezentând răspuns clinic rapid, cu reduceri moderate ale nivelurilor de anticorpi anti-ADN. Patogenitatea potențială a autoanticorpilor anti-ADN rămâne controversată.

# Manifestările clinice ale lupusului eritematos sistemic

---

## AFECTĂRILE CUTANATE ÎN LES

Inga Bodrug

Termenul de *lupus* se utilizează încă din epoca medievală pentru descrierea anumitor boli dermatologice: unele fiind relatate la asemănarea cu o față de lup, altele – la leziunile tegumentare ce ar aminti mușcăturile de lup. Printre acestea se includea și *lupus vulgaris* – o formă de tuberculoză cutanată; *lupus perino* – forma nazală a sarcoidozei cutanate și *lupusul eritematos* – o maladie autoimună. Cazenave și Kaposi sunt primii care au descris manifestările cutanate coroborate cu cele sistemice ale *lupusului eritematos*. Importanța evaluării dermatologice în scopul stabilirii diagnosticului și a managementului optimal este indispensabilă și a fost menționată încă în descrierile originale ale acestor autori. Sugestia își păstrează actualitatea și până în prezent. Manifestările cutanate ale LES cuprind 4 din cele 11 criterii de diagnostic conform ACR (1997) și, alături de multipli alți indici ai unui diagnostic potențial de *lupus*, sunt aparente la 85% din pacienții care suferă de LES (73, 95, 52, 48).

Tipicul *eritem facial* (malar) în formă de „fluture” se întâlnește la peste o jumătate din pacienții cu LES și constituie trăsătura clinică cea mai recunoscută a acestei maladii la momentul stabilirii diagnosticului. Această imagine facială se menține de la câteva zile până la câteva săptămâni și uneori poate fi dureroasă sau chiar pruriginoasă. Se caracterizează printr-o erupție eritematoasă cutanată fixată, plată sau proeminentă în regiunea obrazilor, cel mai frecvent fără antrenarea plicilor nazolabiale [foto 22, 23]. Eritemul tipic poate fi prima manifestare a bolii, precedând debutul acesteia cu câteva săptămâni sau chiar luni. „Fluturile” se exteriorizează frecvent după o expunere la razele solare, deși mai mulți pacienți infirmă anamneza unei

insolații. Eminențele malare, prin structura lor anatomică, sunt mai înclinate față de alte trăsături ale feței și deci sunt mai expuse la razele UV. Eritemul malar se vindecă fără urme și nu lasă careva descuamări sau pigmentări. Acesta este adesea intermitent și evanescent, iar la indivizii cu pielea deschisă se instalează în urma consumului de alcool sau a unei nervozități [foto 4, 6].

O altă leziune tegumentară, ordinară acestei maladii, se prezintă sub forma unei erupții eritematoase maculopapuloase. Această formă de erupție se aseamănă cu cea medicamentoasă și este pruriginoasă și apare pe orice arie a corpului expusă la razele solare. De regulă, se localizează pe partea superioară a corpului, inclusiv și pe scalp, dar poate disemina pe degete și palme, mult mai rar atingând suprafețele picioarelor și ale tălpilor. Leziunile maculopapuloase, de obicei, regenerează complet și nu generează descuamări sau hiperpigmentări. Totuși, la unii pacienți, acestea persistă în timp și formează cruste (pojghiță), dezvoltând ulterior atrofii specifice.

*Fotosensibilitatea* reprezintă o hiperemie a pielii în urma reacției neobișnuite la lumina solară, elucidată mai frecvent din anamnestical pacienților cu LES, este atestată la 37% din aceștia. Erupțiile fotosensibile adesea au morfologie maculară și se prezintă ca arii eritematoase pe suprafețele expuse ale corpului: față, brațe, mâini și alte tegumente exteriorizate. Cauza acestora poate fi atât soarele arzător de vară, cât și razele mai cuminți din timpul iernii. Unii subiecți foarte sensibili pot fi chiar mai afectați de lămpile fluorescente din interior. Fotosensibilitatea poate fi confirmată prin fototeste, care se efectuează prin intermediul unei lumini artificiale emise de diverse surse de lumină (raze) cu intensitatea diferită a iradierii pe zone mici de tegumente [foto 59]. Astfel se verifică dacă erupțiile cutanate pot fi reproduse. Două treimi din pacienții care suferă de LES sunt sensibili la razele solare. Jumătate din ei (o treime din cei cu LES) au erupții reproductibile când sunt expuși la razele ultraviolete (UV), în cazul testărilor de control. Reacția variază de la erupții ușoare până la stări febrile, adenopatii, artite și un eritem sever. Nu toți pacienții au probleme în cazul expunerii la soare. Pentru alții este semnificativă doza și durata expunerii la razele UV, care poate fi nocivă inclusiv și în zilele înnoirate, mai periculoasă fiind la orele prânzului și la altitudini înalte. Se consideră că sunt dăunătoare razele de tip UVA2 (cu spectru de 320–340 și 340–400 nm), în contrast cu cele de tip UVA1 (290–320 nm), ce se presupune că ar avea un efect antiinflamator. Erupțiile tegumentare cauzate de fotosensibilitate la pacienții cu LES pot exacerba boala (233).

*Leziunile mucoaselor* sub formă de ulcerații orale și nazofaringiene sunt semnalate la 40% din pacienții cu LES. De obicei, acestea sunt nedureroase, uneori constituie prima manifestare a maladii și sunt vizualizate chiar la exa-



minarea primară, când ajută diagnosticul bolii. Ulcerele orale sunt prezente la 20% din pacienții cu LES și necesită a fi deosebite de leziunile herpetice. Sunt localizate, de regulă, pe mucoasa bucală și cea a palatului dur, mult mai rar – pe limbă și palatul moale – și variază ca formă de la arii mici roșietice până la ulcere extinse și dureroase. Ulcere pe mucoasa nazală se atestă la 20% din pacienți [foto 21]. Acestea se situează pe una dintre părțile inferioare ale septului nazal, practic în interiorul narinelor. S-au semnalat până și perforații ale septului nazal în rezultatul acestor ulceratii. Leziunile mucoaselor se reduc, de obicei, rapid – odată cu scăderea activității bolii și mult mai rapid – după inițierea terapiei cu glucocorticosteroizi. Deseori, ulceratiile mucoasei nazale sunt omise la examinări, dar s-a observat că prezența acestora în debut va fi reconstituită la orice exacerbare următoare a maladiei. Unii cercetători au atestat și ulcere vaginale (2% din cazuri). Sunt interesante relatările despre afectarea mucoasei căilor respiratorii superioare, care, de asemenea, se poate instala uneori. Au fost descrise manifestări ale epiglotitei acute pe fondul activității severe a LES, atestate la 2 pacienți într-un studiu realizat cu 520 de pacienți. Au fost descrise și traheite ulceroase necrotizante, depistate post-mortem. Mai mulți autori invocă răgușeala (disfonia), ca semn aparent în perioada activă a bolii (până la 13% din cazuri). Simptomele epiglotitei acute sunt niște dureri în gât, asociind o dispnee ușoară și o dificultate progresivă a respirației. Extrem de rar, în aceste cazuri apare necesitatea de traheostomie pentru a degaja pasajul respirator. Laringoscopia relevă în aceste cazuri epiglote extrem de edemate (o triplă hipertrofie față de normă), cu inflamație granulară și fibrinoidă a mucoasei. La biopsie s-au detectat descumări necrotice ale epiteliului, cu țesut conjunctiv necrotic dens, infiltrat cu celule mononucleare (71, 75).

*Alopecia* (foto 11, 48, 49, 50) se manifestă prin subțierea părului sau căderea acestuia și este o trăsătură tipică pentru LES, la momentul diagnosticului bolii se întâlnește la 58% din pacienți și la 71% – pe tot parcursul ei. Pacienții lupici au părul fin, uscat, extrem de fragil și cădere în smocuri. Fenomenul se explică prin prezența unei inflamații autoimune, iar cicatricile cutanate ale scalpului derivă din medicația imunosupresivă și cea cu glucocorticosteroizi (responsabilă de subțiere și chelire la bărbați). Se afectează mai frecvent regiunea temporală. Alopecia este, de obicei, difuză, uneori poate fi prima manifestare în debut, iar recurențele acesteia sunt legate de creșterea activității bolii. Forma limitată de alopecie (în focar) se întâlnește mai rar, dar se instalează, de asemenea, în faza activă a bolii. La unii bolnavi sunt vizualizate fenomene eruptive în centrul focarului. Părul regenerează, dar nu și în leziunile produse de *lupusul eritematos discoid* (87, 95).

*Modificări pigmentare* dezvoltă 10% din pacienții cu LES. Acestea sunt datorate inflamației și utilizării remediilor antimalarice. Unii pacienți suferă concomitent și de vitiligo (foto 15).

*Urticaria* apare la 10% din pacienții cu LES, când apar reacții pruriginoase de tipul urticariei, supranumită *urticaria lupică*, care se întâlnește mai frecvent la pacienții alergici (atopici). Urticaria este de tip cronic și se realizează prin competența citochinelor și chemochinelor, care, la rândul lor, activează histaminele și mastocitele, activizând imunoglobulinele clasei E. Adesea se asociază cu crioglobulinemie.

*Livedo reticularis* (foto 48, 49) se caracterizează printr-o afectare vasospastică, de cauză necunoscută, afișată prin modificări ale colorației tegumentare (desen „marmorat” ce se extinde suprafețe de dimensiuni mari la nivelul membrelor, cu expresie maximală pe perioada exacerbării bolii. Pielea capătă aspectul de „plasă de pește”, cu zone cianotice (vineții) ce înconjoară niște zone centrale palide. La nivelul arterelor periferice pulsul este normal. Modificările de livedo se observă cel mai bine la nivelul coapselor și antebrățelor, iar uneori pe hipoabdomen, fiind mult mai accentuate în perioadele reci (în anotimpul cald se menține o tentă roșietică, dar nu dispar complet). Livedo reticularis (foto 8) asociază parestezii și hipotonie în zonele afectate. În cazurile severe pot apărea ulcere recidivante ale membrelor inferioare. Extremitățile membrelor interesate, atât la mâini cât și la picioare pot fi reci și mereu umede (187).

*Fenomenul Raynaud* poate fi observat prin modificările de culoare cianotică, albă și roșie la nivelul falangelor distale. Capilaroscopia poate fi realizată prin intermediul unui oftalmoscop pentru a vizualiza capilarele dilatate ale plicilor unghiale.

*Leziunile vasculare tegumentare* sunt atestate la aproximativ 20% din pacienți. Acestea sunt localizate cu predilecție pe suprafețele extensorii ale antebrățelor și la capătul degetelor, sunt moderat dureroase și puțin indurate. Mai rar acestea se găsesc pe palme, în apropierea articulațiilor mici, pe tălpi sau la picioare. La unii pacienți erupțiile vasculare sunt situate pe membrele inferioare, lângă maleole și tind să formeze ulcerații (prezente la cca 6% din pacienții cu LES). Ulcerele sunt suficient de dureroase și se exteriorizează când maladia este activă. Se tratează gradual, concomitent cu supresia activității bolii prin intermediul glucocorticosteroizilor, în timp de 6–8 luni, în funcție de adâncimea straturilor implicate în procesul inflamator. În faza activă nu se recomandă grefarea lor. Leziunile vasculare prezente la pacienții cu LES se aseamănă unei purpuri palpabile, iar histologic acestea au aparențele angeitei leucocitoclastice (foto 12, 13, 61).

*Hemoragiile peteșiale* sunt fenomene vasculare cutanate extrem de rar întâlnite, ocazional la pacienții cu evoluția gravă a maladiei, de obicei cu persistența febrei. De menționat că prezența infecției nu este necesară (foto 37). De fapt, unii autori menționează în aceste cazuri și prezența nodulilor Osler.

*Capilaritele palmare și eritemul periunghial* (foto 12, 13, 35) au fost descrise primar de către Baehr. Sunt atestate la 10% din pacienții cu LES. *Purpura trombocitopenică* (sau posibil de genază vasculară), de asemenea, a fost invocată de către mai mulți cercetători, în special pe parcursul fazei active a LES – de la 14 până la 50% din bolnavi. *Deformări unghiale* de tipul leziunilor transversale, cu baza dedublată și marginea estompată au fost semnalate la 6% dinte pacienții cu LES.

### **Subseturile cutanate asociate cu lupusul eritematos**

Spectrul maladiilor incluse în termenul de *lupus eritematos* (LE) variază de la afecțiunile dermatologice limitate, preponderent la nivelul pielii, până la condiția implicării a tuturor organelor și țesuturilor, cunoscută ca nozologie reumatică de *lupus eritematos sistemic* (LES). *Lupusul eritematos* al pielii cuprinde un grup de tulburări dermatologice mai puțin frecvente în rândurile populației. Acestea afectează cu precădere femeile ce au vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani, mult mai rar sunt afectați bărbații, persoanele vârstnice și copiii. La ora actuală sunt diferențiate mai multe tipuri ale LE cutanat.

*Lupusul eritematos cutanat cronic – discoidul.* Leziunile de tip discoid sunt prezente mai rar la pacienții cu LES (aproximativ 6%) și caracterizează varianta tegumentară cronică, adesea fiind prezente cu mult înainte de apariția altor manifestări sistemice ale maladiei. Primar apare o erupție gen papulă în zona „fluturelui”, dar se poate localiza, de asemenea, pe scalp, urechi și frunte, pe părțile superioare ale brațelor, pe piept și spate. Ulterior, erupțiile evoluează lent până devin mature (hipercheratozice). Ocazional, acestea pot fi mai exprimate în debut și constau din leziuni eritematoase care se extind rapid, proeminând ușor pe suprafața pielii și se aseamănă cu herpesul zoster. Leziunea discoidală matură constă din papule și plăci cu eritem și edem intens, net delimitate, ce avansează spre zona centrală. Cu cât plăcile discoidale expansionează, aria centrală se atrofiază și treptat dispare, în timp ce marginile rămân cert eritematoase. La finele fazei acute apar descuamări și obstrucții foliculare, iar sectoarele centrale atrofiate se extind spre periferia plăcii. Astfel putem delimita trei stadii de evoluție a leziunii discoidale: eritemul, hipercheratoza și atrofia. Dacă procesul se stinge spontan, rămâne doar o placă atrofică albă, de obicei puțin pigmentată, hiperpigmentarea fiind

vizualizată pe marginile acesteia. Leucoderma extinsă este întâlnită la nativii din populația negroidă. În literatura de specialitate sunt menționate câteva forme de leziuni discoidale. *Lupusul discoid hipertrofic* este termenul utilizat în cazul unei keratoze exagerate). *Lupusul eritematos tumidus* indică prezența sporită a mucinei dermice. Maculele mov-roșietice și plăcile ce se localizează pe degete și facies, sunt precipitate de frig și clima umedă și se atribuie *lupusului hipotermic*. De asemenea, mai există formele *buloasă* (foto 5), caracterizată prin manifestări pemfigoide, și *calcinoasă*, mai frecvent asociată sclerodermiei. Forma hipertrofică constă din leziuni indurate și hipercheratozice, elevate, ce pot fi foarte ușor confundate cu psoriazisul sau lichenul plan hipertrofic. Un diagnostic eronat poate sugera un tratament incorect, spre exemplu, cu raze ultraviolete, ceea ce ar putea induce o exacerbare severă a *lupusului eritematos discoid* și la o degradare sistemică gravă.

*Lupusul eritematos cutanat subacut* (foto 7) se întâlnește la 10% din pacienții cu oricare formă de *lupus* și reprezintă o reacție dermică de tip papulo-scuamos, frecvent asociată cu anticorpii -Ro și -La. Acestea se deosebesc de cele discoidale printr-o evoluție benignă: nu lasă cicatricii reziduale și se tratează complet. La fel ca și cele discoide, au marginea tipică eritematoasă, iar sectorul central poate fi depigmentat, însă nu atrofiat. Au o formă anulară și tendința de a se răspândi difuz. Aceste injurii tegumentare reprezintă fereastra între leziunile discoidale cronice și erupțiile maculo-papulare prezente la pacienții cu LES. Peste 20 de remedii farmaceutice pot induce *lupusul eritematos subacut*, în particular hidroclorotiazidele, inhibitorii angiotensinici, blocantele canalelor de calciu și terbinafina.

*Lupusul profund* este o formă rară a *lupusului cutanat*, care se manifestă prin leziuni limfatice, ce reflectă inflamațiile hipodermice și cele ale țesutului subcutanat. Paniculita (199) recidivantă nonsupurativă se întâlnește extrem de rar la pacienții cu LES (2% cazuri), care prezintă nodozități subcutanate ce apar ca niște formațiuni indurative dureroase sau nedureroase, de obicei localizate pe extremități, spate sau fese. Porțiunea adiacentă a dermului poate provoca ulceratii, iar modificările inflamatorii pot implica epidermul, rezultând atrofii și indurații, iar ariile superficiale pot forma sectoare de fibroză sau sclerodermă de focar. Paniculitele pot fi prima manifestare a *lupusului eritematos sistemic* (foto 45).

Drept exemplu prezentăm cazul pacientei B., cu vârsta de 69 de ani, ce suportă *lupus eritematos profundus* timp de 19 ani. Evoluția maladiei este benignă, cu afectarea tegumentelor (rash malar), mucoaselor (ulcerații bucale), articulațiilor (artrite) fără afectare organică (foto 46).

S-a efectuat tratament cu Methipred 8 mg per os/zilnic, Ca vit D, remedii vasculare.

În anul 2010 – la al 18-lea an de boală – au apărut erupții pe față, brațe, coate, cutie toracică, tip paniculită de culoare roșie aprinsă, dimensiunile fiind 3 cm în diametru cu implicarea țesutului adipos subcutanat, dureroase la palpate.

A fost preluat biotatul, care a confirmat diagnosticul de LE profundus. A fost majorată doza de glucocorticosteroizi până la 40 mg /zi, s-a indicat Plaquenil 200 mg de 2 ori pe zi, s-a efectuat pulsterapia cu Sol. Methyl-Prednisolon 250 mg i/v perfuzie 3 zile consecutive, apoi s-a indicat pulsterapie programată lunar, 3 luni consecutive.

Peste 5 luni erupțiile de tip paniculita au regresat, lăsând în consecință cicatrici adânci (foto 46).

## MANIFESTĂRILE ARTICULARE ȘI MUSCULARE LA PACIENȚII CU LES

*Snejana Vetrilă*

*Lupusul eritematos sistemic*, fiind o maladie autoimună multisistemică, este caracterizată printr-un tablou clinic variat, care include și semne clinice musculo-scheletice (131).

Durerile articulare fiind cea mai frecventă suferință clinică din această categorie, sunt atestate la circa 90% din pacienții cu LES. Este caracteristică afectarea poliarticulară, simetrică, episodică și migratorie. Acuza pacienților deseori depășesc manifestările clinice obiective, semnele artritei, de regulă, fiind absente. Artrita afectează în special articulațiile mici, are o evoluție reversibilă și fără consecințe. Totuși, în literatură s-au raportat 10% din numărul pacienților cu artrită deformantă Jaccoud, care, spre deosebire de artrita reumatoidă, nu este asociată cu eroziuni și hipertrofii sinoviale la examenul radiologic. Fenomenul se explică prin caracterul procesului inflamator, care, în LES, este caracterizat ca fiind exsudativ, iar în artrită reumatoidă – proliferativ.

În LES mai frecvent sunt afectate articulațiile interfalangiene proximale, metacarpo-falangiene, coatele și genunchii. Circa 50% de pacienți semnalează redoare matinală de diversă durată (71, 87).

În evoluția bolii se pot dezvolta tenosinovite. Sinovitele nu sunt caracteristice, rareori, instalându-se, se caracterizează prin cantități minimale de lichid sinovial. Examinarea lichidului sinovial denotă prezența citozei (< 3000/mm<sup>3</sup>), predominantă de celule mononucleare. Analiza lichidului poate releva prezența factorului reumatoid și titrul crescut al anticorpilor antinucleari.

În perioadele de stare ale bolii, la circa 7% din pacienți, pot apărea noduli subcutanați, localizați în perimetrul articulațiilor, preponderent pe suprafețele extensorii. În literatură se stipulează că 1-2% din pacienții cu LES se conformează criteriilor ACR pentru diagnosticul de artrita reumatoidă (201).

O altă manifestare osteoarticulară este necroza avasculară (foto 40), depistată la 10% dintre pacienții cu LES, care este cauzată de vasculite și corticoterapia de durată. La etapa modernă, osteonecroza este apreciată ca fiind cea mai frecventă cauză a dizabilității în fazele tardive ale bolii. Se dezvoltă la pacienți tineri cu vechimea bolii de cca 4 ani (235). Articulația coxofemorală este cel mai frecvent implicată în acest proces. De la 1/2 până la 2/3 din pacienții ce dezvoltă necroză avasculară a capului femoral au administrat doze mari de glucocorticosteroizi. Nu au fost aduse dovezi convingătoare privind rolul predictiv în patogenia osteonecrozei al unor fenomene ca sindromul Raynaud sau vasculitele din apanajul LES. Diagnosticul osteonecrozei la pacienții ce au dureri focalizate în articulațiile coxofemorale este dificil de stabilit. Modificările radiologice se instalează la etape tardive, iar, de aceea, la fazele incipiente se indică examenul cu radionuclizi sau rezonanța magnetică nucleară, care pot releva precoce procesul patologic osos. Pacienții acuză dureri articulare și limitarea mișcărilor. De regulă, aceste tulburări conduc la necesitatea intervenției chirurgicale – implantarea protezelor articulare (42, 71).

Referitor la miozite s-a relatat prezența lor la circa 30-50% din pacienții cu LES. Diagnosticul de polimiozită și dermatomiozită, bazat pe criteriile emise de A. Bohan și J. Peter, s-a putut emite doar la 5% din pacienții cu LES. Manifestările musculare sunt variate și pot fi prezentate prin mialgii, astenie și crampe, prin indurația și tumefierea țesutului muscular. Miopatiile rezultă, mai frecvent, din afectarea vaselor mici, responsabile de vascularizarea fibrelor musculare, patogenia lor fiind similară cu cea a dermatomiozitei primare. Pe de altă parte, lezarea musculară poate fi asemănătoare cu polimiozita, procesul patologic fiind susținut de procesele inflamatorii autoimune localizate în fibrele musculare propriu-zise.

Totodată, miopatiile pot fi și urmarea unei varietăți de complicații în cadrul maladiei, ceea ce sugerează diferențierea miopatiilor inflamatorii de variantele clinice induse medicamentos, ca urmare a tratamentului cu glucocorticosteroizi și hidroxiclorochină. Adițional, mialgiile pot fi provocate de durerile în articulațiile adiacente.

Un loc aparte se atribuie manifestărilor neuromusculare, care se instalează la pacienții cu LES, drept consecință a implicării în procesul patologic a nervilor periferici sau a joncțiunilor neuromusculare, tabloul clinic fiind prezentat prin sindromul miastenic. Neuropatia periferică evoluează clinic

prin mononeurită multiplă sau prin polineuropatii confluențe. Este important să se diferențieze miozita, care se prezintă clinic prin astenie musculară simetrică proximală, de polineuropatiile caracterizate prin astenie musculară distală și mononeurita multiplă, manifestată prin astenie musculară asociată cu tulburări senzoriale și localizată în focar. Reper în diagnosticul acestor forme clinice devine examenul electrofiziologic neuromuscular.

Studiile ce au abordat problema miopatiilor, în special a miozitelor în cadrul LES, au relevat o serie de particularități, în special semne și simptome clinice care acompaniază mai frecvent sindromul muscular. Astfel au fost relevate alopecia, ulcerele bucale, artritele erozive și implicările pulmonare. Totodată s-a demonstrat că miozita se asociază mai rar cu manifestările sistemice renale la pacienții cu LES.

*Fibromialgia.* Manifestările musculo-scheletice din LES deseori se datorează fibromialgiei, care este frecventă la această categorie de pacienți. Fibromialgia poate fi diferențiată de artrite și miozite prin prezența punctelor dureroase clasice și prin lipsa artritelor inflamatorii sau a asteniei musculare. Pe de altă parte, fibromialgia ar putea acompania artrita, iar astfel de situații necesită prudență la alegerea programului de tratament al pacienților. Este un fapt demonstrat că fibromialgia contribuie la reducerea calității vieții pacienților cu LES.

*Vasculitele.* Afectarea vasculară în cadrul LES include proliferarea intimei, necroze în intima medie și fibrozarea adventice. De regulă se afectează arteriolele de calibr mic și mediu, de asemenea, persistă vasculita leucocitoclastică și hipersenzitivă. În cele din urmă, se afectează și venulele postcapilare, leziuni manifestate cu macule peteșiale palpabile. Necroza cutanată, ulceratiile și gangrena sunt atestate mai rar în cadrul LES. Tratamentul afectărilor vasculare include corticosteroizi și colchicină. Vasculita crioglobulemică a fost raportată la 1 din 1000 de pacienți cu LES. Purpura poate să se asocieze cu vasculita cutanată, în același timp necesită a fi diferențiată cu echimozele induse de corticosteroizi.

În atenția noastră a intervenit un caz clinic de *lupus eritematos sistemic*, interesant prin debutul său, mai puțin specific. De altfel, ar fi dificil de spus că debutul acestei maladii prezintă trăsături comune pentru toți pacienții. Este vorba despre o adolescentă, cu vârsta de 18 ani, care este internată în secția de Reumatologie. Acușele prezentate la acel moment erau evidente pentru un diagnostic sugestiv de LES: se evidențiază febra constantă de 38°C pe parcursul a două săptămâni, cefalee cu localizare difuză, scăderea ponderală până la 5 kg pe parcursul acestei perioade, persistența artralgiilor în articulațiile periferice, mialgii ale mușchilor membrelor inferioare și superioare mai

puțin pronunțate, o fatigabilitate marcată. Prezența febrei la debut a motivat medicul de familie să examineze pacienta în direcția unei infecții oportuniste, fapt confirmat prin prezența unei salpingooforite deja cronice, care a fost tratată la ginecolog prin antibiotocoterapie (cefalosporine, metronidazol), dară fără efect benefic asupra evoluției bolii. Alte date din antecedente au reliefat prezența unor artrite, aparute anterior cu 9 luni (luna mai), însoțite de erupții de tip urticarie, care s-au redus la terapia cu desensibilizante, antiinflamatorii. Pacienta menționează întreținerea unor relații sexuale neprotejate la această perioadă, care posibil au provocat infecțiile urogenitale, complicate ulterior cu salpingooforita atenționată mai sus.

La examenul clinic prezenta o stare de gravitate medie, cu adinamie și fatigabilitate marcate, dar menținerea unei atitudini totuși active, lipsa erupțiilor tegumentare la momentul prezentării, totuși era compensată de prezența fenomenelor vasculare tip Raynaud și livido reticularis pe membrele inferioare. Adițional au fost exteriorizate edeme paraorbitale, ganglionii limfatici măriți (1.0 cm) în regiunea occipitală, tumefierea și sensibilitatea moderată a mușchilor gastrocnemieni. FR era 18/min, auscultativ era o respirație înăspriță difuz pe toată aria pulmonară, absența ralurilor. Limitele matității relative a cordului nedepășite, zgomote cardiace moderat atenuate, fcc = ps, TA cu valori de 160/100 mm Hg, fapt care a condus la o suspjecție de afectare renală. Abdomen obișnuit la palpare, sacun și tranzit gastrointestinal normale. La topotamentul renal s-a determinat o sensibilitate neesențială, dar prezența unor fenomene dizurice sub formă de polachiurie, alternate cu micții în cantități mai mici ca de obicei, pe parcursul a 24 de ore, dereglări ale ciclului menstrual – prin lipsa menzisului ultimele 2 luni. A fost exclusă o sarcină eventuală și s-a purces la examinări paraclinice.

*Examenul radiografic* al cutiei toracice nu a reliefat patologie, la *radiografia sacroileacelor* s-a suspectat lărgirea sațiilor articulare bilateral, pe când radiografia miinelor și plantelor nu a evidențiat nimic deosebit. Examenul la *infecțiile urogenitale* (chlamidia, ureaplasma) prin metoda PCR s-a dovedit a fi pozitiv. La examen ECG s-a atestat o tahicardie moderată, fcc = 90 bătăi/minut, iar la ecocardiografie s-a apreciat o hipertrifție ușoară a SIV (12 mm), insuficiența valvelor mitrală și tricuspidală de gradul II, PSVD = 34 mm, funcția de pompă păstrată (FE = 62%), funcția diastolică cu relaxarea afectată.

*Hemograma:* Hb – 75,0 g/l; er. –  $2,6 \times 10^{12}$  /l; tr. –  $188,0 \times 10^9$  /l; leu. –  $16,4 \times 10^9$  /l; VSH – 63mm/h;

*Urograma:* d.r – 1012; proteina – 0,64g/l; eritrocite – acoperă c/v; leucocite – acoperă c/v; cilindri – 0–1 în câmpul de vedere.



*Proba Niciporencu*: leucocite – 990/ml de urină; eritrocite – 300.000/ml de urină.

Probe renale funcționale: filtrația glomerulară – 40,26 ml/min; reabsorbția apei – 97,59%.

*Biochimia*: urea – 21,4 m.mol/l; creat – 117,9 m.mol/l; colesterol – 5,6 m.mol/l; trigliceride – 4,7 m.mol/l; ALT – 14,0 U/l; AST – 27,6 U/l; Ca – 1,89 m.mol/l; Fe(seric) – 20,8 mcmol/l; amilaza – 78,8 U/l; fosfataza alcalină – 45,6 U/l; glicemia – 3,5 m.mol/l.

*Cuagulograma*: protrombina – 115%; TTPA – 31 sec; Fibrinogen – 4,2 g/l.

*Probe imune*: ASLO – 200 Iu/ml; PCR – negativ; test Latex – negativ; LE celule – 14:500 leucocite; anti-ADN Ig G – 253,9 U/ml; ANA(anticorpii antinucleari) – 0,418/0,409 (sugestiv a fi pozitiv); anti-Cardiolipinul Ig G – 31,8 GPL/ml; a CI Ig M – 18,9 GPL/ml.

S-a inițiat terapia sistemică cu GCS inițial puls (1000 mg – 3 zile consecutiv și tab. Methipred 40 mg oral, asociat Ciclofosfan 1000 mg), ulterior per/os 1mg/kg pe parcursul lunii ulterioarei, cu reducerea titrată pe parcurs.

## MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

*Lucia Mazur-Nicorici, V. Revenco*

Ca structură bogată în țesut conjunctiv, inima este adesea afectată în cadrul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv (MDȚC). În ultimele decenii s-au făcut progrese importante în înțelegerea mecanismelor patogenetice ale acestor boli, dar etiologia lor rămâne în continuare necunoscută. Evoluția lor este grevată de riscul apariției multiplelor complicații sistemice: pulmonare, cardiace, renale, digestive etc. Afectarea cardiacă în LES are o importanță aparte, datorită complexității manifestărilor, dificultăților de diagnostic și a potențialului evolutiv sever. Determinările cardiace pot interesa oricare dintre structurile anatomice ale inimii: pericardul, miocardul, sistemul de conducere, aparatul valvular și arterele coronare (39, 79, 129).

*Pericardita* (foto 24). În *lupusul eritematos sistemic* mai frecvent apare pericardita acută, cu sau fără colecție pericardică, care se manifestă clinic prin durere precordială și rareori prin dispnee. Se pot asocia tulburări de ritm atriale, mai rar – ventriculare. Colecțiile mari, formate un timp îndelungat, sunt bine tolerate și nu determină simptomatologie semnificativă. Cele două complicații majore ale pericarditei – tamponada cordului sau constricția pericardului – sunt mai rar întâlnite. În primul rând, aceste pericardite

trebuie diferențiate de cele de etiologie infecțioasă sau tumorală. În lupus și sclerodermie, care evoluează frecvent cu determinări renale importante, ce pot conduce la insuficiență renală cronică, intră în discuție și pericardita uremică. Diferențierea pericarditei din colagenoze cu pericarditele de etiologie infecțioasă, îndeosebi virală, care determină aceleași manifestări clinice, este adeseori dificilă. Modificările electrocardiografice sunt și ele similare. Argumente în sprijinul pericarditei lupice sunt afișarea acesteia în fazele de activitate crescută a maladiei. Examinarea ecocardiografică poate aduce câteva date în sprijinul etiologiei reumatismale, prin evidențierea îngroșărilor pericardice prezente în LES, alături de alte determinări, miocardice sau valvulare. Lichidul pericardic are aspect de lichid „inflamator”, fiind un exudat cu celularitate moderată, în care predomină leucocitele polimorfonucleare. Examenul bacteriologic, citologic și biochimic al lichidului poate exclude pericarditele infecțioase sau neoplazice, care intră în discuție la bolnavii tratați cu corticoizi sau imunosupresoare. Specific pericarditei din LES este constatarea concentrației reduse a complimentului seric și lichidian, prin legarea acestuia în complexe imune și, de asemenea, o concentrație scăzută a glucozei, prin perturbarea locală a mecanismului de transport. Pot fi prezenți, de asemenea, anticorpi antinucleari, dar valoarea diagnostică a acestora este redusă, deoarece, în situațiile în care crește titrul lor seric, va crește și concentrația în lichidul pericardic. Tratamentul formelor ușoare constă din terapia de bază și remedii nesteroidiene, iar în formele mai grave, se pot administra doze mari de corticosteroizi. Evoluția este, de regulă, favorabilă, spre resorbție spontană sau sub tratament. Pericardiocenteza se impune la cazurile cu tamponadă.

*Afectarea miocardică.* Interesarea miocardică în LES îmbracă aspectul de miocardită acută sau de cardiomiopatie. Miocardita presupune infiltrarea cu celule inflamatoare a mușchiului cardiac. Boala a fost evidențiată histologic în multe colagenoze, fiind mai frecventă în cele în care există posibilitatea afectării concomitente a musculaturii scheletale. Clinic, apare suspiciunea de miocardită la bolnavii cu tulburări de ritm sau de conducere, modificări electrocardiografice nespecifice de repolarizare sau alterarea funcțiilor sistolică și diastolică, evidențiate ecografic. Evoluția severă, cu instalarea rapidă a semnelor de insuficiență cardiacă, este foarte rar întâlnită. La examenul histopatologic se evidențiază infiltrat inflamator format din limfocite PMN, dispus predominant perivascular. Pot fi afectate și vasele mici, prin proliferare intimală și arii de degenerare fibrinoidă, care determină zone mici de necroză perivasculară. În funcție de boala cauzală, pot exista anumite aspecte particulare: corpi hematoxilini în miocardita lupică. Biologic, prezența miocarditei poate determina creșterea fracțiunii MB a creatinkinazei, ceea ce

constituie un criteriu util de diagnostic, în special la cazurile care prezintă și afectare concomitentă a musculaturii scheletice. Tratamentul miocarditei constă, în principiu, din administrarea unor doze mari de corticoizi sau imunosupresoare, atitudinea curativă stabilindu-se în funcție și de celelalte manifestări ale bolii de bază.

*Cardiomiopatia presupune existența unei boli cronice a miocardului. Sunt cunoscute trei forme anatomo-clinice de cardiomiopatie: dilatativă (congestivă), hipertrofică și restrictivă.*

Cardiomiopatia dilatativă se caracterizează prin creșterea dimensiunilor tuturor cavităților cordului și alterarea funcției sistolice ventriculare. Cauzele cardiomiopatiei dilatative apărute în contextul LES sunt multiple: infarct miocardic datorat vasculitei coronariene intramurale, tromboză *in situ* în cadrul sindromului antifosfolipidic secundar LES. Tratamentul include preparate cardiotonice și diuretice, la care, în măsura posibilităților, trebuie asociată terapia patogenetică. Cardiomiopatia restrictivă se caracterizează prin reducerea complianței miocardice, cu alterarea consecutivă a umplerii diastolice, în condițiile menținerii limitei normale a funcției sistolice. Același aspect poate să apară și în contextul fibrozei miocardice din SDS. În stadiile inițiale ale afectării miocardice, examinarea ecografică evidențiază alterarea funcției diastolice care sugerează creșterea rigidității miocardului, îngroșarea semnificativă a pereților miocardici. Hipertofii ventriculare se pot dezvolta în contextul hipertensiunii arteriale, care însoțește frecvent nefropatia din LES. *Tulburările de conducere.* Sistemul de conducere este afectat frecvent în LES, deoarece acesta este înconjurat de un țesut conjunctiv bogat reprezentat și este irigat de artere de calibru mic și mijlociu, care sunt adesea ținta preferată a procesului de vasculită. Vasculita vaselor mici și mijlocii, care apare în primul rând în LES și mai rar în artrita reumatoidă, poate determina bradicardie sinuzală, blocuri sinoatriale sau atrio-ventriculare, prin interesarea arteriolelor care irigă structurile corespunzătoare (95, 171).

Evidențierea tulburărilor de conducere la nou-născuții din mame cu LES a suscitat în ultimii ani un interes deosebit sub aspect imunologic. S-a constatat existența unei strânse corelații între prezența blocului congenital la nou-născuți și a concentrațiilor serice crescute ale anticorpilor anti-Ro (SSA) la mamă. Lupusul neonatal se manifestă prin bradicardie, care, de obicei, nu este severă și nu necesită implantare de pace-maker. Rareori manifestările de lupus de la naștere sunt urmate de dezvoltarea ulterioară a tabloului clinic complet de LES.

*Afectarea valvulară.* Insuficiența aortică poate să apară consecutiv dilatării aortei emergente sau ca rezultat al leziunilor și deformărilor valvulare. Dilata-

rea inelului valvular, urmată de închiderea insuficientă a orificiului, apare mai frecvent în spondilartropatii. Deformarea și retractarea cuspidilor valvulari aortici sunt, de obicei, consecința endocarditei Libman-Sachs din LES. Se pare că Sindromul antifosfolipidic secundar din LES favorizează complicațiile valvulare, prin formarea locală a trombelor, urmată de fibroză și depunere de calciu. Diagnosticul de insuficiență aortică și al mecanismului de producere a acesteia – distrugere și distorsionare valvulară sau dilatare a rădăcinii aortei – se pot face încă din perioada asimptomatică, prin examinare ecocardiografică. Evoluția este lent progresivă, cu semne clinice minore, datorită unei adaptări bune a inimii stângi. În stadiile avansate apar manifestări de insuficiență cardiacă. Tratamentul nu este indicat la bolnavii asimptomatici. Primele manifestări de decompensare cardiacă pot fi combătute eficient prin terapie cardiotonică și diuretică. Înlocuirea chirurgicală a valvelor aortice este indicată la bolnavii cu deteriorare valvulară severă și tulburări hemodinamice importante. IA acută este rar întâlnită în LES, fiind menționată în literatură câteva cazuri. Reprezintă o urgență majoră și necesită intervenție chirurgicală promptă, cu protezare valvulară.

Insuficiența mitrală (foto 29) apare ca o consecință a deformărilor valvulare mitrale, produse prin localizarea la acest nivel a vegetațiilor caracteristice endocarditei Libman-Sachs.

Prolapsul valvular mitral a fost constatat cu o frecvență mai mare decât în populația generală la pacienții cu LES.

*Afectarea coronariană.* Afectarea coronariană în LES este deosebit de complexă, fiind rezultatul unor mecanisme intricate. În LES întâlnim vasculita arteriolelor de calibr mic și mijlociu și, mai rar, vasculita localizată la nivelul vaselor coronariene principale. Sindromul antifosfolipidic determină tromboze, atât la nivelul vaselor mari cât și a celor de calibr mic. Vasculita coronariană poate fi manifestarea inițială a unei colagenoze, dar, de regulă, ea apare în contextul unei boli cunoscute, care evoluează de mai mult timp. Vasculita vaselor coronariene mari este rară. A fost descrisă în LES în contextul unui tablou clinic de angină pectorală, infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă sau moarte subită prin tulburări severe de ritm. Vasculita vaselor de calibr mic și mijlociu este mult mai frecventă și are drept consecință producerea unor zone mici de necroză tisulară, diseminate în toată masa miocardică, urmate de fibroză și apariția ulterioară a manifestărilor de insuficiență cardiacă (45, 87).

În marea majoritate a maladiilor autoimune s-a constatat asocierea frecventă și precoce a aterosclerozei. LES s-a dovedit un factor de risc pentru apariția bolii, iar vasculita pare a fi elementul esențial în dezvoltarea acesteia.

Se pot asocia o serie de alți factori care cresc riscul aterogen: terapia cu corticosteroizi, hipertensiunea arterială, nivelul crescut al fibrinogenului și al homocisteinei, dislipidemia, agresiunea exercitată asupra endoteliului de către complexe imune circulante și de fracțiunile complementului. Tratatamentul acestor pacienți ridică frecvent probleme deosebite. În principiu, la un pacient cu manifestări clinice de angină pectorală instabilă, la care există mare suspiciune de vasculită coronariană, se indică administrarea terapiei cortizonice sau imunosupresoare, asociată tratamentului antianginos. Prezența sindromului antifosfolipidic impune administrarea anticoagulantelor.

În concluzie, se poate afirma că afectarea cardiacă în LES este complexă și multiplu condiționată. Simptomatologia clinică este, de obicei, minoră și necaracteristică, iar evoluția – lent progresivă. De aceea este necesară examinarea clinică repetată a acestor pacienți și efectuarea ecocardiografiei la cel mai mic indiciu de determinare cardiacă. Stabilirea în timp util a diagnosticului permite instituirea unui tratament prompt, evitând astfel evoluția nefavorabilă și apariția complicațiilor.

Rezultatele de investigare obținute prin Dopplerografia arterelor carotide relevă modificarea CIM la pacienții cu LES (foto 30), se pare că semnele subclinice ale aterosclerozei vaselor, manifestate prin îngroșarea CIM și conturarea plăcii aterosclerotice, sunt mai frecvente decât manifestările clinice ale patologiei cardiovasculare atestate.

Instalarea aterosclerozei vaselor, inclusiv din observațiile proprii, este influențată atât de factorii de risc cardiovascular considerați clasici, cât și de variabilele relaționate cu *lupusul eritematos sistemic*, ceea ce se conformă cu publicațiile din literatură. Însă alte grupuri de cercetători atribuie un rol primordial în instalarea precoce a aterosclerozei pacienților cu LES care au factori de risc cardiovascular tradiționali, ceea ce nu am consemnat și la pacienții din studiile noastre. Concomitent cu cele expuse menționăm că manifestările subclinice aterosclerotice ale vaselor la pacienții cu LES din lotul pacienților examinați în studiul LUMINA s-au detectat la o vârstă tânără (în mediu de 33 de ani), cu HTA și tratamentul cu GCS în doze medii/mari. Astfel s-a putut confirma ipoteza că semnele determinate de însăși boala, mai cu seamă activitatea lupică înaltă (după SLEDAI), au contribuit la dezvoltarea aterosclerozei precoce la pacienții cu LES.

În pofida succeselor terapeutice obținute, mortalitatea pacienților cu *lupus* prin patologie cardiovasculară a rămas înaltă. Deci, diagnosticarea modificărilor cardiovasculare la etapele preclinice este foarte importantă, ca aprecierea activității lupice ce determină instalarea precoce a aterosclerozei și dictează necesitatea profilaxiei evenimentelor cardiovasculare.

Tehnicile imagistice noninvazive sunt printre cele mai sensibile și specifice metode de depistare precoce a afectării aterosclerotice a vaselor. Astfel, cercetarea ultrasonografică a arterelor carotide oferă șansa de a detecta oportunitățile aterosclerotice și, deci, de a anticipa riscul evenimentelor cardiovasculare. În paralel se poate aprecia GIM și comensura diametrul arterelor carotide.

Studiile contemporane afirmă că factorii de risc cardiovascular contribuie la activarea endoteliului, cu disfuncție endotelială ulterioară, care se prezintă ca stadiu precoce al aterosclerozei. Indicii care influențează ateroscleroza în fazele timpurii, așa ca mediatorii inflamației, producții finali glicolizați și variabilele lupusului au fost abordați de mai mulți savanți versați în subiect, iar probele obținute de ei au fost adevărate puncte de referință prin faptul că datele provin din cercetări federale multicentrice recente (95, 234).

Drept exemplu prezentăm cazul clinic al pacientei R., anul nașterii 1963, f.o. nr. 785/42, a fost internată în secția de Reumatologie a Institutului de Cardiologie în septembrie 2006, prezentând acuze de: fatigabilitate, artralгии pe mâini și la genunchi, cefalee pronunțată, somnolență, mialgii difuze.

*Anamnestical bolii:* se consideră bolnavă din 1992, când a semnalat febră de 38°C, scădere ponderală cu 7 kg în 3 luni, erupții faciale, alopecie difuză. Administrează tratament cu GCS, doza de întreținere – Prednisolon 10 mg.

*Obiectiv:* Stare generală este de gravitate medie, atitudine activă, constituție supraponderală, IMC – 28 kg/m<sup>2</sup>, tegumentele cu eritem „în fluture”, ulcerații pe mucoasa velară. Ganglionii limfatici submaxilari se palpează, sunt indolori. Edeme gambiene. În plămâni respirație veziculară, raluri nu se auscultă. Aparatul cardiovascular: șocul apexian se auscultă la nivelul spațiului intercostal VI stâng pe linia medioclaviculară, zgomotele cardiace ritmice, atenuate, FCC – 100 băt./min., TA 160/100 mmHg. Abdomenul moale, antrenat mobil în mișcările respiratorii, tranzit fiziologic, ficatul mărit în volum +5 cm, lienul nu se palpează. Aparatul urogenital fără patologie. Sistemul nervos central: se orientează în timp și spațiu.

Protocolul investigațional aplicat în clinica de reumatologie:

*Hemoleucograma:* Hb – 101,0 g/l, er – 3,2·10<sup>12</sup>, IC – 0,87, trombocite – 235,2, L – 4,1·10<sup>9</sup>, seg. – 67%, neseg. – 5%, eozin. – 2, limf. – 34, mon. – 5, VSH – 36 mm/h

*Examenul sumar al urinei:* densitate – 1014, pH alcalin, er 0-1c/v, leuc. 4-6, oxalați în cantități mari, bacterii lipsă

*Statutul imunologic:* ASLO – 200 Un, CIC – 298 Un, PCR – 48 mg, PCRhs – 6,0 mg/l, celule lupice în 1000 leucocite, aCL Ig G – 29,1 GPL, Ig M – 18,2 MPL, anti-ADN – 16Un

*Profilul lipidic:* Ch - 7,4 mmol/l, TG - 2,8 mmol/l, HDL-Ch - 1,03 u/a, LDL-Ch - 3,9 u/a

*Examinarea biochimică a sângelui:* bilirubina - 18,9 μmol/l, AlAT - 0,44 nmol/l, AsAT - 0,29 nmol/l, IP - 100 %, INR - 1,0, CFK - MB - 45 U/l

*Troponina* - pozitivă

*ECG* - ritm sinusal, FCC - 76 bătăi, AEC orizontală, semne de ischemie a regiunii apicale a ventriculului stâng. Hipertrofia miocardului VS.



*EcoCG* - Poziție apicală, 2 camere. Dischinezia apexului ventriculului stâng (anevrism apical a VS cu tromboză parietală a apexului, FE - 45%). Afectarea relaxării ventriculului stâng

*Dopplerografia* - HTP moderată. Insuficiența VM gr. II, VTr gr. II, VAO și VP gr. I. Lichid fibrinos în pericard - nivel de până la 11 mm pe peretele posterior al VS

*USG abdominală* - Stare după colecistectomie. Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului

*Spirograma* - Modificări de tip restrictiv

*Tomografia computerizată* - dilatare a fisurii Sylvius, mai accentuată pe stânga. În regiunea temporală stângă se distinge un chist arahnoidal 15/8 mm

*Concluzie:* Arahnoidită chistoasă

*Dopplerografia arterelor carotide:* La nivelul bifurcației arterei carotide comune pe dreapta s-a vizualizat placă de aterom plată cu calcificat

*Activitatea bolii:* SLEDAI-2K – 32 puncte

*Indexul lezării organice:* SLICC/ACR – 3 puncte

*Diagnosticul:* *Lupus eritematos sistemic* cu evoluție cronică, activitate de 32 p. SLEDAI, cu afectarea tegumentelor (eritem facial în „fluture”), articulațiilor (poliartralgi), mucoaselor (afte, enantem) seroaselor (pericardită), cordului (cardiopatie ischemică), vaselor (infarcte periunghiale), SNC (psihoze, cefalee).

Luând în considerație diagnosticul de *lupus eritematos sistemic* al pacientei cu vârstă tânără, stabilirea diagnosticului de *lupus* propriu-zis peste 7 luni de la debut, inițierea tratamentului cu GCS, pe perioadă lungă de timp nu s-a dezvoltat vreun eveniment cardiovascular. Însă în ultimii 3 ani au fost consemnate frecvente acutizări și au fost administrate doze mari de GCS, inclusiv pulsterapie, cu complianță redusă la tratament, care au indus dezvoltarea precocă a aterosclerozei. Cu scopul depistării prezenței manifestărilor subclinice la pacientă, am evaluat grosimea complexului intima media prin Dopplerografia arterelor carotide, care a vizualizat prezența plăcii de aterom la nivelul bifurcației arterei carotide comune drepte. Suplimentar, la această pacientă au fost evidențiați și factori de risc cardiovascular tradiționali – indexul masei corporale crescut ce denotă obezitate gr. I, dislipidemie, eventual și hipodinamia care pot fi incluși drept complicații ale tratamentului. Evaluarea riscului cardiovascular global conform diagramei SCORE ne sugerează 1% de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare majore. Deci riscul cardiovascular a fost minimal, această persoană a făcut infarct miocardic acut. Totodată este important de subliniat că, probabil, instalarea infarctului a fost favorizată de implicarea factorilor de risc netradiționali – activitatea lupică și sindromul antifosfolipidic secundar.

## ENDOCARDITA LIBMAN-SACKS

*Xenia Leahov, Minodora Mazur*

Endocardita Libman-Sacks (ELS) sau endocardita verucoasă reprezintă manifestarea cardiacă a *lupusului eritematos sistemic* (LES). Libman și Sacks au publicat pentru prima dată o descriere a excrescentelor verucoase, sterile, atipice în 1924. Vegetațiile specifice LES se găsesc la aproximativ 1 din 10



bolnavi la examinarea ecocardiografică și la 50% – post-mortem. Detectarea lor este în legătură directă cu durata și activitatea *lupusului*, prezența anticorpilor anticardiolipinici și a sindromului antifosfolipidic. Vegetațiile prezintă aglomerări muriforme de veruci pe suprafața ventriculară a cuspei mitrale posterioare, frecvent cu aderența cuspelor mitrale și a cordajelor la endomiocardul mural, mai rar sunt implicate valvele aortice și tricuspide. Vegetațiile au aspect roșietic, granular, sunt plate sau conopidiforme, sesile sau pe picioruș, mărimea lor variază, fiind în mediu de 4 mm. Acestea formează rar clustere masive de 10–12 mm. La examenul histologic sunt descrise două stadii: leziuni active și vindecate. Verucile active au trei zone distincte: nucleul de neovascularizare, degenerescența fibrinoidă și necroza focală; o zonă intermediară de organizare cu proliferare capilară și fibroblastică; o zonă externă formată din exudat cu infiltrație monocitară, microhemoragii și trombi fibrinoși. Leziunile vindecate constau din țesut fibros dens și vascularizat. La examenul histologic valvele sunt, de obicei, în stadiul final de remodelare, cu țesut fibrotic disfuncțional, retractat și parțial calcificat.

Patogenia LES se explică prin defect imun cu producerea de anticorpi antinucleari, care alături de complexe imune circulante și limfocitele T activate atacă țesuturile proprii. În acest context, endoteliul valvular afectat prezintă substrat favorabil pentru depunerea fibrinei și plachetelor. Anomaliile valvulare includ vegetațiile Libman-Sacks clasice, cuspele îngroșate difuz, regurgitare valvulară, mai rar stenoză. După introducerea terapiei steroidiene, îngroșarea valvulară și regurgitarea par a fi mai frecvente, iar vegetațiile active se identifică mai rar.

Evoluția endocarditei Libman-Sacks este de obicei asimptomatică. Clinica afecțiunii constă preponderent din complicațiile sale. Regurgitarea valvulară (rar stenoza) determină insuficiență cardiacă și aritmii, frecvent – fibrilație atrială. Embolismul cerebrovascular duce la ischemie cerebrală cu variate semne de leziuni în focar. Trombembolismul sistemic se manifestă prin semne de ischemie periferică, uneori abdomen acut (tromboza arterelor mezenterice). Endocardita infecțioasă secundară se manifestă cu febră, scădere în greutate, transpirații nocturne, obnubilare și durere precordială.

Inițial, examenul fizic poate să nu fie revelator, dominând manifestările afecțiunii de bază. În stadii avansate apar semnele insuficienței cardiace. Valvele cel mai frecvent afectate sunt cea mitrală și aortală. Tabloul auscultativ redă suflurile holosistolice ale insuficienței mitrale și tricuspide, suflul diastolic precoce al regurgitării aortice cu sau fără suflul Austin-Flint, rar se distinge suflul mezodiastolic al stenozei mitrale. Prezența deficitului neurologic se explică prin fenomene embolice sau tromboză cu sau fără sindrom antifosfolipidic.

Diagnosticul se stabilește în baza examenului de laborator și imagistic. Se colectează hemoculturile pentru a exclude endocardita infecțioasă, hemo-leucograma completă, profilul de coagulare cu timpul de protrombină și timpul tromboplastinei parțial activate. Teste imunologice pentru determinarea anticorpilor antinucleari cu sau fără antigenii nucleari antiextractibili sau anti-beta2-glicoproteină, a anticorpilor anti-AND, antifosfolipidici, anti-cardiolipinici, a anticoagulantului lupic, VDRL și testul Russell.

Ecocardiografia transtoracică (ETT) este metoda de elecție pentru evaluarea inițială a suflului cardiac și cuantificarea volumului atrial și ventricular stâng, a masei și funcției contractile. ETT a demonstrat o sensibilitate scăzută pentru vegetațiile valvulare (63%), specificitate scăzută (58%), valoarea predictivă fiind negativă (40%), iar valoarea predictivă pozitivă este de doar 78% pentru determinarea endocarditei Libman-Sacks. De aceea, rezultatele negative obținute la ETT, însoțite de examenul clinic suspect, necesită efectuarea ecocardiografiei transesofagiene (EET). Cu ETT se vizualizează valvele cu margini neregulate, îngroșate difuz, lipsa mișcărilor independente ale maselor verucoase care sunt, de obicei, mici, sesile, uneori însă atingând dimensiuni de până la 10 mm. Porțiunile bazală și de mijloc ale valvelor mitrală și aortică sunt implicate cel mai frecvent. Majoritatea pacienților nu au o disfuncție valvulară semnificativă clinic. Regurgitarea este notată ecocardiografic la 25–61% dintre pacienții cu *lupus* și la 10–24% din cei cu sindrom antifosfolipidic primar. Prevalența regurgitării severe sau moderate a fost raportată la 4–26% pacienți cu *lupus* și la 0–12% din pacienții cu sindrom antifosfolipidic. Complicațiile cardiace coexistente cu LES: efuzie sau îngroșare pericardică, hipertrofie ventriculară stângă (datorată hipertensiunii), dilatare a VS, disfuncție segmentară sau globală a miocardului VS, hipertensiune pulmonară.

Angiografia se efectuează la suspjecția de ischemie cardiacă sau dacă este indicată protezarea valvulară, întrucât LES este asociat cu o ateroscleroză prematură, boala arterelor coronariene și cu vasculita coronariană. Indicațiile angiografiei sunt restrânse întrucât există riscul înalt de embolizare. Se recomandă evaluarea noninvazivă prin angiotomografie computerizată.

Diagnosticul diferențial se face cu endocardita infecțioasă, cu afecțiunile valvulare degenerative, afecțiunile valvulare reumatice, fibroelastomul, excrescențele Lambl (excrescențe filiforme ce se întind de-a lungul marginii libere a cuspelor și se consideră o variantă a normei, dar uneori pot fi sursă de embolii).

Nu se indică un tratament specific pentru endocardita Libman-Sacks. Utilizarea corticosteroizilor și/sau agenților citotoxici în faza acută de formare

a vegetațiilor este controversată, ei fiind implicați în îngroșarea cuspelor și disfuncția valvulară consecutivă. Este necesară antibioticoprofilaxia endocarditei infecțioase secundare până la procedurile care induc bacteriemie (intervenții dentare, colonoscopie, bronhoscopie, cistoscopie, operații pe colon). Tratatamentul anticoagulant cu warfarină este indicat pacienților cu fibrilație atrială, stenoză mitrală, proteze valvulare mecanice sau cu evenimente tromboembolice în anamneză. Dozele mari de anticoagulanți se recomandă pentru sindromul antifosfolipidic. Eficacitatea aspirinei în prevenirea fenomenelor embolice din endocardita Libman-Sacks nu este determinată. Managementul insuficienței cardiace include medicația cu vasodilatatoare, beta-blocante, diuretice și digoxină. Pacienții cu insuficiență renală și LES au un risc crescut de a dezvolta depresia măduvei osoase și agranulocitoză prin utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei.

Protezarea valvelor este indicată în disfuncții valvulare semnificative hemodinamic. Se preferă protezele mecanice, deoarece cele biologice se complică frecvent cu degenerarea precoce. Deși au fost publicate numeroase cazuri de protezare cu succes a valvelor afectate în endocardita Libman-Sacks, rata de mortalitate la pacienții cu *lupus* rămâne înaltă (25%). Este necesară terapia agresivă a complicațiilor trombotice și profilaxia acestora. Rezultatul depinde de activitatea *lupusului* și severitatea implicării organice.

## AFECTAREA PULMONARĂ ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

*Lucia Mazur-Nicorici*

Pentru prima dată, afectarea pulmonară în LES a fost raportată în 1940 de către William Osler la o femeie de 24 de ani, care se manifesta prin consolidarea pulmonară bilaterală, hemoptizie asociată cu erupții cutanate, anemie și nefrită. De atunci, mai multe manifestări distincte pulmonare au fost raportate cu o incidență variabilă. Afectarea pulmonară în LES se poate datora implicării directe a patologiei de bază primară sau ca o consecință a altor condiții (atingere secundară).

Afectările primare grave ale parenchimului pulmonar sunt mai puțin frecvente, pe când complicațiile pulmonare în LES au o proporție mai mare și includ: pneumonia acută lupică, sindromul de disfuncție diafragmatică cu micșorarea ariei pulmonare, nodulii cavitari pulmonari, hipertensiunea

pulmonară, vasculita pulmonară, embolia pulmonară (induse de anticorpii anticardiolipinici circulanți), hemoragia alveolară (reflectând un prejudiciu difuz al endoteliului), pneumonia interstițială cronică, bronșiolita obliterantă (cu sau fără pneumonie de organizare) și o serie de infecții oportuniste pulmonare sau afectări toxice pulmonare în urma utilizării medicamentelor imunosupresoare (76, 95).

*Efuzia pleurală.* Durerea este prezentă la 45–60% din pacienți și poate să apară cu sau fără pleurezie, în timpul inspirului sau expirului. Revărsatul pleural a fost raportat până la 50% dintre pacienții cu LES, dar se poate găsi la cca 93% din cazuri la necropsie. Revărsatul este de obicei bilateral, dar poate fi unilateral, distribuit în mod egal între hemitoracele stâng și drept. Exsudatul conține cantități majore de glucoză și un nivel scăzut de lactat de dehidrogenază în comparație cu exsudatul găsit în artrita reumatoidă. În lichidul pleural s-au detectat: anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi anti-ADN, celule lupice, care de la început se considerau ca celule relativ specifice, însă în urma efectuării biopsiei pleurale s-a dezvăluit că acest exudat conține celule nespecifice, constând din infiltrate de celule limfocitare și plasmă, pentru ca, ulterior, să se formeze pleurită fibrinoasă. Biopsia este indicată doar pentru a exclude pleureziile de o altă etiologie. Toracosopia a dezvăluit noduli pe pleura viscerală, iar biopsia imunofluorescentă a acestor noduli a relevat depozite imunoglobulinice. Procedurile invazive, cum ar fi tubul de drenaj, sunt rareori necesare.

Tratamentul bolii pleurale depinde de severitatea simptomelor. Colecțiile mici asimptomatice de lichid nu necesită tratament specific. Pentru pleurezia mini-simptomatică pot fi eficiente analgeticele, antiinflamatoarele nesteroidiene. Pentru formele severe sau la pacienții care primesc deja corticosteroizi, creșterea dozelor de corticosteroizi devine frecvent necesară. Pentru tratamentul de termen lung se pot administra și antimalarice, cum ar fi hidroxiclorochina.

*Pneumonia lupică.* Pneumonia reprezintă inflamația țesutului pulmonar. La pacienții cu LES pneumonia este de etiologie infecțioasă. Bacteriile, virușii sau fungiiile sunt microorganismele ce provoacă infecția în plămâni. Uneori, pneumonia acută lupică poate surveni în lipsa infecției și este denumită pneumonie acută lupică neinfecțioasă. Pneumonia acută lupică prezintă aceleași simptome ca și oricare formă de pneumonie: tuse, dispnee, dureri pleurale, hipoxemie și febră ce apare la 1–4% din pacienții cu LES. Au existat unele argumente despre existența pneumoniei acute lupice ca o entitate specifică. Totuși, la majoritatea necropsiilor efectuate pe bolnavii cu LES, pneumonia acută lupică a apărut în rezultatul implicării altor factori:

infecții, aspirație, disfuncție cardiacă sau uremie. Diagnosticul poate fi stabilit în baza următoarelor examinări clinice și paraclinice: analiza generală a sângelui, analiza sputei, radiografia toracică, CT, bronhoscopia cu efectuarea biopsiei, necesară pentru determinarea infecției ce a provocat pneumonia. La radiografia toracică se vizualizează infiltrate care pot fi unilaterale sau bilaterale. Caracteristicile histologice sunt nespecifice: infiltrație cu celule inflamatorii, edem, hemoragie și apariția membranelor hialinice, care afectează pereții alveolari ce apar cu semne de necroză și cu hemoragii alveolare. Pneumonia acută lupică este rară și tratamentul optim nu a fost clarificat. Inițial, tratamentul includea un curs de antibioticoterapie ce a oferit posibilitatea demonstrării originii infecțioase a pneumoniei acute. Răspunsurile favorabile la corticosteroizi au fost observate la pneumoniile acute lupice neinfecțioase, însă evoluția bolii poate fi fulminantă și, ocazional, letală.

*Pneumonita cronică fibrotică (PCF).* Frecvența pneumonitei (PCF) în LES ar fi de 3–13%, dar rareori aceasta este și severă. Implicarea asimptomatică este mai frecventă și dereglarea testelor funcției pulmonare au fost citate doar la două treimi din pacienții cu LES în unele studii. Pneumonita cronică are la bază fibroza țesutului pulmonar, ceea ce nu permite circulația normală a oxigenului în plămâni. Clinic, afectul se manifestă prin: insuficiență respiratorie cronică, tuse uscată, dureri toracice, dispnee respiratorie în timpul activității fizice. Din examinările paraclinice CT și RMN sunt metodele de elecție în determinarea cauzei. Se poate efectua, de asemenea, bronhoscopia, lavajul bronho-alveolar, biopsia pulmonară. Radiografia a determinat PCF doar la 6–24% dintre pacienții cu LES neselectat. Simptomatic, PCF este rareori o caracteristică precoce sau dominantă a LES, precum și fibroza pulmonară severă este o manifestare rară. Fibroza moderată sau severă pulmonară a fost prezentă la doar patru din 120 de mostre necropsice cu LES. Caracteristicile histologice ale pneumonitei sunt nespecifice și includ diferite grade de infiltrate cu celule inflamatorii cronice, hiperplazie limfoidă peribronșică, fibroză interstițială și hiperplazia pneumocitelor de tip II. Pneumonita cronică poate progresa. Aceasta poate fi măsurată prin testele funcționale ale plămânilor. Saturația sângelui cu oxigen poate determina complicațiile apărute sau răspunsul la terapia efectuată. În pneumonita cronică saturația sângelui cu oxigen este redusă. Corticosteroizii, imunosupresoarele sau agenții citotoxici pot fi eficienți, dar studiile terapeutice sub acest aspect lipsesc.

*Hipertensiunea pulmonară.* Pacienții cu LES dezvoltă și hipertensiune pulmonară sau hipertensiune arterială în patul vascular pulmonar. În cazuri severe, aceasta poate prezenta pericol pentru viață și puține șanse pentru însănătoșire. Pacienții cu hipertensiune pulmonară severă trebuie să fie

permanent monitorizați. Un tratament medical adecvat cu administrare de prostacicline poate să îmbunătățească respirația. Transplantul pulmonar poate fi una din metodele de tratament pentru pacienții cu hipertensiune pulmonară în LES (45, 95).

*Embolia pulmonară sau tromboembolismul.* Embolii pulmonari sunt trombi de sânge care blochează arterele pulmonare și, astfel, duc la apariția durerilor pulmonare și micșorarea volumului respirator. Trombii nu permit schimbul normal de oxigen în plămâni și, de aceea, prezintă un risc sporit pentru viață. Metodele de elecție în depistarea emboliilor pulmonari sunt: perfuzia ventilatorie scanată și angiografia. Factorii de risc ce duc la apariția emboliei pulmonare în LES sunt: prezența anticorpilor antifosfolipidici, reducerea cantității de proteină S în sânge, patologii vasculare și hipodinamia. Într-un studiu efectuat pe un lot de 842 de pacienți cu LES în serul a 204 (24%) s-au detectat anticorpi anticardiolipinici Ig G, iar 108 (13%) de pacienți aveau în ser Ig M și, respectiv, aceștia au asociat o prevalență crescută de tromboză, comparativ cu pacienții cu titre negative (30% cu Ig G și 9% fără; 31% cu Ig M și 11% fără). Un alt studiu efectuat pe un lot de 390 de pacienți cu LES a constatat că doar 47% din ei au avut nivele elevate de anticorpi anticardiolipinici și acest lucru nu s-a corelat cu tromboze arteriale sau venoase. Motivul formării trombozei este incert, dar este posibil ca numai un subset de anticorpi anticardiolipinici să fie patogen. Atunci când nu se reușește controlul trombozei cu anticoagulante se recurge la tratamentul intensiv cu corticosteroizi sau imunosupresoare (70, 71).

*Hemoragia acută alveolară.* Hemoragia pulmonară este o complicație rară. Mortalitatea variază între 50 și 90%. Caracteristicile clinice sunt nespecifice, dar infiltrarea alveolară difuză, hipoxemia, dispneea și anemia sunt prezențe tipice. Unele dintre aceste caracteristici pot să lipsească. Hemoragia alveolară apare de obicei la pacienții cu antecedente cunoscute de LES, titre înalte de anticorpi anti-ADN circulanți și cei care prezentau afectări extrapulmonare. Cu toate acestea, până la 20% din cazurile de hemoragie alveolară pot fi manifestarea inițială a LES. Glomerulonefrita lupică este adesea asociată cu hemoragie alveolară. Un raport recent descrie 13 cazuri de LES cu hemoragie pulmonară severă și nefrită activă, iar în fiecare caz hemoragia pulmonară a apărut după tratamentul nefritei cu doze mari de corticosteroizi. Depozit de Ig G, C3 sau complexe imune au fost găsite la până 50% din pacienții cu hemoragii alveolare. Bronhoscopia cu lavajul bronho-alveolar și biopsia transbronșică pulmonară pot fi efectuate cu o morbiditate minimă, și acestea, de obicei, sunt suficiente pentru a susține diagnosticul la pacienții cu suspecție de hemoragie alveolară. Prezența de sânge brut în căile respiratorii,

macrofagele încărcate cu hemosiderină, lipsa de spută purulentă și lipsa de microorganisme susțin ferm diagnosticul de hemoragie alveolară. Biopsia transbronșică pulmonară poate fi amânată la pacienții în stare critică cu hemoragie alveolară severă și cu insuficiență respiratorie acută. Datorită rarității hemoragiei alveolare, evaluarea tratamentului în studii retrospective nu s-a efectuat. Tratamentul de elecție constă în utilizarea dozelor mari de steroizi, cu sau fără ciclofosfamidă. În cadrul studiilor clinice randomizate, plasmafereza combinată cu prednisolon și ciclofosfamidă nu au fost mai eficiente în tratamentul hemoragiei acute alveolare decât administrarea doar a prednisolonului și ciclofosfamidei, care s-au arătat eficiente doar pentru nefrita lupică severă. Plasmafereza ar trebui să fie rezervată pentru pacienții cu hemoragii alveolare severe, refractare la corticosteroizi și citotoxice (73, 87).

*Sindromul de disfuncție diafragmatică cu micșorarea ariei pulmonare.* Se caracterizează prin dispnee, care poate fi progresivă, cât și prin schimbări radiologice minore ale pulmonilor cu atelectazie bazilară. Este dificil de a diferenția slăbiciunea musculară respiratorie, cauzată de o boală primar parenchimatoasă sau de o cauză pleurală cu micșorarea volumului pulmonar, fără utilizarea unor investigații invazive. Cel mai bun mijloc de a determina cauza sindromului de disfuncție diafragmatică este măsurarea presiunii esofagiene și gastrice, stimularea nervului frenic sau electromiografia diafragmatică. Foarte puține studii au folosit studii invazive pentru a evalua starea musculaturii respiratorii în LES, prin urmare, incidența reală a disfuncției diafragmatice nu este încă cunoscută. În plus, clinica poate fi umbră prin utilizarea corticosteroizilor sistemici, care ei înșiși duc la slăbiciune musculară. Îmbunătățirea stării a fost raportată, în cazuri individuale, de la utilizarea de corticosteroizi, imunosupresoare și inhalarea de agoniști ai  $\beta$ -teofilinei.

*Sindromul de hipoxemie acută reversibilă.* Acest sindrom a fost recent descris la pacienții gravi, manifestările clinice fiind determinate de vasopatiile ocluzive ce se formează în urma hipoxemiei asociate cu anomalii de difuzie. Activarea endoteliului și activarea complementului duce la sludging-ul neutrofilelor. Cele mai multe cazuri răspund la doze mari de corticosteroizi. Doze mici de corticosteroizi, în combinație cu majorate de aspirină, pot îmbunătăți manifestările pulmonare, dar nu pot fi suficiente pentru a controla activitatea sistemică a bolii.

*Vasculita.* În intervalul 1952-1986 au fost raportate 49 de cazuri, fenomenul Raynaud era prezent în 75% din cazuri. Patogenia hipertensiunii pulmonare rămâne obscură, dar multipli factori pot fi favorizanți, inclusiv vasculita pulmonară, tromboza și vasoconstricția arterei pulmonare. Prognosticul general la pacienții cu LES și hipertensiune pulmonară este nefavorabil,

mortalitatea în curs de doi ani fiind de peste 50%. Tratamentul este similar cu cel folosit în hipertensiunea pulmonară primară, când vasodilatatoarele devin suportul tratamentului. Un raport recent a pledat pentru utilizarea combinată a imunosupresoarelor, anticoagulantelor și a vasodilatatoarelor (58, 67).

*Afectarea căilor respiratorii.* Este o manifestare rară a LES. Devierea indicilor de funcție pulmonară s-a detectat la până la două treimi din pacienții cu LES, inclusiv în prezența radiografiei toracice normale, însă obstrucția severă a căilor respiratorii este rară. Într-un studiu desfășurat pe un lot de 70 de pacienți cu LES, care nu aveau în antecedente astm sau bronșită, nefumători și cu radiografia toracică normală, s-a purces la testarea funcțiilor pulmonare și s-a observat reducerea debitului expirator la 5,7% și, respectiv, 24% din pacienți, în conformitate cu disfuncții mici ale căilor respiratorii. Un alt studiu efectuat pe 57 de bolnavi cu LES a indentificat doar la 9 (16%) pacienți devieri ale testelor funcționale pulmonare și obstrucția căilor respiratorii. Astfel, aberațiile fiziologice sunt frecvente în LES, dar sunt adesea asimptomatice. Obstrucția severă a căilor respiratorii (în absența altor cauze) a fost rareori raportată la bolnavii lupici. Doar câteva cazuri au fost descrise în LES. Tratamentul cu corticosteroizi este adesea inițiat pentru o „pneumopatie acută lupică”, dar este posibil ca unele din aceste cazuri să fi fost manifestări ale unei pneumonii criptogenetice. De aceea credem că corticosteroizii sunt de preferat ca tratament inițial, iar tratamentul cu imunosupresoare sau medicamente citotoxice ar trebui să fie rezervat pentru pacienții care nu răspund sau nu tolerează corticosteroizii (76, 57).

*Complicații infecțioase.* În LES funcția de apărare a pacientului este dereglată, inclusiv este deteriorată funcția macrofagilor alveolari (activarea factorilor chemotactici ai neutrofilelor și activitatea fagocitară a acestora), se modifică numărul de celule T și funcția lor, întârzie reacția de hipersensibilitate, se perturbă funcția celulelor dendritice și a killerului natural (NK).

Cu toate acestea, semnificația clinică a acestor defecte este incertă. Este mult mai probabil ca ratele ridicate de infecții în LES să fie o consecință a utilizării de medicamente imunosupresoare, decât ca acestea să fi fost cauzate de defecte imune intrinseci. Riscul de infecție în absența imunosupresiei este mic. Diagnosticul care va exclude infecția la orice pacient cu LES se justifică, în special, dacă acestora urmează să li se administreze tratament imunosupresor (57, 92, 99, 100).



## AFECTAREA SISTEMULUI DIGESTIV ÎN CADRUL LES

Snejana Vetrilă

Referințele din literatura modernă cu privire la patologia sistemului digestiv susțin că afecțiunile gastrointestinale se dezvoltă frecvent la pacienții cu LES. William Osler a fost cel care a descris în premieră (1895) semnele clinice gastrointestinale, care ar putea masca diferite sindroame abdominale în cadrul LES, el atribuind o importanță majoră diagnosticului precoce și tratamentului acestor stări patologice (73, 87).

Ulcerațiile orale și naso-faringiene [foto 21, 33], de regulă nedureroase, sunt unul din cele mai frecvente criterii de diagnostic al LES relatate de clinicieni, datele statistice estimând incidența acestora la 12–45% din pacienți. Variațiile procentuale largi se pot explica prin faptul că datele au fost prezentate din diferite arii geografice și confirmă ipoteza existenței particularităților demografice ale LES. S-a constatat că în Marea Britanie ulcere bucale prezintă 46% din acești pacienți, în Brazilia – 15 %, iar datele din Suedia au raportat ulceratii ale mucoaselor naso-faringiene doar la 11% din pacienții cu LES. Un alt studiu, care a analizat ulcerele bucale la populația arabă, a raportat prezența lor la 26% din pacienți și a dovedit prin rezultate statistice veridice asocierea lor cu titrul elevat al anticorpilor anti-smith.

Studierea cauzelor de dezvoltare a leziunilor mucoaselor cavității bucale a pus în evidență următorii factori implicați: activitatea înaltă a maladiei, asocierea cu sindromul Sjogren, infecțiile bucale și consecințele nefaste ale tratamentului de durată.

Conform clasificării, leziunile mucoaselor bucale pot fi: discoidale, eritematoase și ulceroase. Cele discoidale se deosebesc prin atrofie, depigmentare și eritem circumscris, de obicei localizat în jurul buzelor, uneori leziunile au tendință de răspândire pe palatul dur sau moale al cavității bucale. Unii savanți susțin ideea despre corelarea leziunilor mucoasei cu activitatea înaltă a maladiei. Opțiunile terapeutice includ glucocorticosteroizi topici, unguente cu tacrolimus, puncții locale cu GCS și tratament sistemic cu antimalarice. Răspunsul la tratamentul cu steroizi survine după câteva zile până la 1 săptămână de la inițierea lui.

*Esofagul.* Disfagia este estimată la 1,5–13% pacienți cu *lupus*, iar pirozis acuză peste 50% din pacienții cu LES. Aceste semne clinice pot fi induse de boala propriu-zisă, dar pot fi și complicații ale tratamentului de durată. Fiziopatologia dismotilităților esofagiene este incomplet elucidată în literatură. Este documentată prin manometrie la pacienții cu LES, când se constată tulburări de motilitate esofagiană de divers grad, modificările fiind

mai puțin semnificative comparativ cu cele atestate în maladia mixtă a țesutului conjunctiv. Datele unui studiu au raportat că patologia esofagului a fost prezentă la 8 din 14 pacienți cu LES examinați, inclusiv la 3 pacienți s-a diagnosticat lipsa peristaltismului esofagian [102].

Managementul terapeutic al patologiei esofagiene depinde de etiologia procesului patologic. În tulburările de motilitate a esofagului se recomandă metaclopramida. Cu toate că remediile imunosupresive sunt indicate cu succes în prezența manifestărilor organice în cadrul LES, nu au fost obținute probe certe pentru eficiența acestor preparate în tratamentul disfagiei. Inhibitorii pompelor protonice au demonstrat efect pozitiv la pacienții cu patologii esofagiene.

*Stomacul și duodenul.* Disfagia acuză între 4 și 21% din pacienții cu LES. În literatură, prin date confirmate în studii, s-a raportat că majoritatea dispepsiilor sunt provocate de tratamentul cu AINS și/sau glucocorticosteroizi. Incidența ulcerului peptic asociat cu perforații constituie 5,8 și 7,6% – date prezentate de două studii axate pe pacienții cu LES care au acuzat dureri abdominale. Alte cercetări au prezentat date care confirmă corelarea dispepsiei cu activitatea *lupusului*. Infecția cu *Helicobacter pylori* este frecventă la această categorie de pacienți, ceea ce dictează necesitatea de excludere a infestației cu *Helicobacter pylori* în cazul ulcerelor peptice la pacienții cu LES. Este benefic tratamentul profilactic al ulcerului la pacienții cu dispepsii, istoric de ulcer și tratament cu AINS și steroizi.

*Intestinul subțire și colonul.* În această categorie de simptome sunt incluse durerile abdominale, hemoragiile și dismotilitățile intestinale, diareea (cauzată de malabsorbție sau hipoproteinemie), ulcerele rectale izolate și steatoreea.

Durerile abdominale pot proveni din vasculita și infarctul mezenterial, din colecistita acalculoasă, ulcerul peptic sau din pancreatită. Studiul din Drenkard, desfășurat pe un lot de 540 de pacienți cu LES, a raportat vasculită intestinală la doar 0,2% din aceștia, pe când majoritatea cercetărilor la acest subiect au afișat incidența vasculitei la peste 53% din pacienții cu LES. Este demonstrat în studii că vasculita mezenterială este cea mai frecventă cauză a durerilor abdominale în LES, deseori asociate cu greață și vomă, fiind atestate la 45% din asemenea pacienți.

La etapele precoce, diagnosticul pozitiv este dificil din cauza evoluției insidioase și intermitente a vasculitei, care poate conduce la complicații severe, ca cele date de necroză și perforația intestinală. Au fost descrise unele modificări radiologice incerte pentru stabilirea diagnosticului: pseudoobstrucția, dilatarea segmentară a intestinului. Tomografia computerizată și angiografia

facilitează stabilirea diagnosticului, însă arteriogramele normale nu pot exclude afectarea vaselor arteriale mici. Procesul patologic se localizează mai frecvent în ileonul terminal și cec, porțiuni alimentate din artera mezenterială superioară. Endoscopic, intestinul poate fi subțiat și tapetat cu ulceratii și hemoragii în submucoasă. Manifestările colonului includ ulcere focale sau difuze, colita ulcerosă sau diverticuloza colonului.

Regimul terapeutic în afecțiunile intestinale prevede repaosul intestinal, remedii antibacteriene cu spectru larg de acțiune, steroizi și ciclofosamidă. Datele cercetărilor au raportat răspuns la tratamentul intravenos cu metilprednisolon și ciclofosfan. De asemenea, au mai fost raportate rezultate la combinația prednisolonului cu azatioprina. În cazuri refractare se recurge la laparoscopie.

Un loc aparte în afectarea digestivă revine pancreatitei și colecistitei acalculoase. Rata mortalității prin pancreatita asociată LES este mai înaltă decât în cazul pancreatitei de altă etiologie. Aceste date confirmă necesitatea diagnosticului precoce și inițierea promptă a tratamentului la această categorie de pacienți. Este demonstrat că glucocorticosteroizii reduc mortalitatea cu 67% comparativ cu cazurile netratate.

Enteropatia hipoproteică este o manifestare patologică la nivelul intestinului subțire și este caracterizată prin hipoalbuminemie, diaree și lipsa proteinuriei. Examenul clinic pune în evidență atrofie asociată cu infiltrate inflamatorii și edeme. Datele bibliografice raportează cazuri rare de enteropatie hipoproteică, diagnosticul se confirmă în baza examenului coprologic, iar tratamentul prevede dieta agluteinică, doze mici de glucocorticosteroizi, suplimente nutriționale și, în caz de necesitate, se asociază remediile antibacteriene.

Afectarea ficatului în cadrul *lupusului eritematos sistemic* se manifestă prin mărirea limitelor ficatului, atestată la 10–32% din pacienți, datele literaturii constatând diminuarea frecvenței cazurilor de hepatomegalie în ultimile trei decade. De notat că hepatomegalia s-a depistat la 28 din 108 copii cu LES (King ș. a.), iar la circa 1/2 pacienți s-a raportat că ficatul se palpează sub rebordul costal drept cu 2–3 cm, în cazuri rare atingând crista iliacă. Durerea hepatică nu este caracteristică, detectarea ei presupune alte patologii – hepatite virale și peritonită asociată. Hepatomegalia în LES, de obicei, este acompaniată de funcția hepatică normală.

Leziunile vasculare, vasculita hepatică, hipertensiunea portală, sindromul Budd-Chiari, anticorpilor antifosfolipidici se depistează la acești pacienți. Primul caz de arterită hepatică a fost descris de Dubois, în anul 1953, depistat în rezultatul a 58 de necropsii la pacienții cu LES, considerată o complicație rară a LES. Referitor la anticorpilor antifosfolipidici, datele literaturii relatează cinci

complicații specifice: sindromul Budd-Chiari, boala hepatică veno-ocluzivă, hiperplazia nodular-regenerativă, infarctul hepatic și creșterea tranzitorie a nivelului enzimelor hepatice, drept consecință a multiplilor trombofibrinoși.

Datele literaturii sugerează că devierile indicilor funcției hepatice rezultă din administrarea îndelungată a antiinflamatoarelor nesteroidiene și a metotrexatului sau ca consecință a leziunii musculare (Rottfield, Runyon ș. a.)

Prin definiție, hepatita lupică reprezintă creșterea acută a transaminazelor la pacienții care respectă criteriile ACR pentru LES și este asociată cu testul pozitiv al anticorpilor antiribosomalni P și infiltrații limfocitare periferice și necroze în biopsatul hepatic. Rata hepatitelor lupice variază de la 2,4% la 4,7% în diferite studii și arii geografice (Ohira ș. a.)

Manifestările clinice ale hepatitei lupice sunt nespecifice, icterul și ascita fiind prezente doar în formele grave, fulminante ale bolii.

Descrierea hepatitei autoimune (lupoidă) ca variantă de afectare a ficatului datează cu anul 1955, când Joske și King au urmărit prezența celulelor LE la pacienții cu hepatite. La etapa actuală, hepatita autoimună este definită serologic și histologic ca subgrup al hepatitei active cronice și se caracterizează histologic prin necroză periportală, infiltrații limfoide dense și proeminente ale celulelor plasmatiche, iar serologic prin ANA pozitiv și gama globuline crescute.

Hepatita autoimună se prezintă clinic printr-un debut insidios, de obicei afectează femeile tinere și de vârstă medie, cu acuze la fatigabilitate, subfebrilitate și anorexie. Ulterior se asociază hepato-splenomegalia, icterul, ciroza și insuficiența hepatică.

Drept tratament de fond rămân GCS, care au impact asupra calității și duratei vieții acestor pacienți. Se recomandă asocierea GCS cu Azatioprin pentru controlul activității bolii. Pronosticul hepatitei autoimune a devenit mai favorabil în ultimii ani.

## APECTAREA SISTEMULUI RENO-URINAR ÎN LES

*Valentina Burduja, Minodora Mazur*

Afectarea rinichilor în cadrul *lupusului eritematos sistemic* survine în 45–70% de cazuri, mai frecvent acestea se instalează în primii ani de la debut și constituie cel mai important factor predictiv pentru evoluție, morbiditate și mortalitate. Manifestările clinice de acest gen se constată la aproximativ 50% din pacienți și depind de tipul histologic de afectare renală.

Nefrita lopică reprezintă cea mai importantă manifestare a *lupusului eritematos sistemic*, în care sunt implicate toate structurile renale: glomerulii, structurile tubulo-interstițiale și vasculare. Glomerulii renali sunt ținta depunerii de complexe imune, dimensiunea, concentrația și localizarea cărora determină felul afectării renale (170, 87, 73).

### **Clasificarea nefritei lupice conform Societății Internaționale a Nefrologilor (2004)**

#### *Clasa I. Nefrita mezangială minimă*

Microscopie optică – biopsie normală, microscopie electronică și imunofluorescență – ocazional depozite mezangiale. Clinic, pacienții nu manifestă boală renală.

#### *Clasa II. Nefrita proliferativă mezangială*

Microscopie electronică și imunofluorescență – depozite mezangiale de Ig G, Ig M și C3.

*II A. hipercelularitate minimă – glomeruli normali la microscopie optică.*

*II B. hipercelularitate moderată.*

Hematuria microscopică și proteinurie moderată întâlnită la 25%–50% din pacienți.

#### *Clasa III. Nefrita lopică focală*

##### *III A. Segmentală:*

- a) leziuni necrozante active
- b) leziuni active și scleroase

##### *III B. Proliferativă:*

- a) leziuni necrozante active
- b) leziuni active și scleroase

Sunt afectați mai puțin de 50% din glomeruli. Este posibilă progresia către o nefrită difuză. 1/3 din pacienți manifestă sindrom nefrotic, în 15% - 25% din cazuri se atestă afectarea filtrării glomerulare.

#### *Clasa IV. Nefrita difuză proliferativă*

- a) fără leziuni segmentare
- b) cu leziuni necrozante active
- c) cu leziuni active și scleroase
- d) cu leziuni scleroase

Sunt afectați mai mult de 50% din glomeruli.

Microscopia electronică și imunofluorescența pun în evidență depozite de Ig G, Ig M, Ig A și C3 la nivel de mezangiu, subepitelial și subendotelial. De asemenea se observă dispunerea curbilinie paralelă a microfibrilelor cu

„amprentare digitală” similară cu cea în crioglobulinemie. Sindromul nefrotic, hipertensiunea arterială și insuficiența renală sunt prezente în cel puțin 50% de cazuri. Acest tip se asociază frecvent cu titre crescute de anticorpi anti-ADN și hipocomplementemie. Nefrita lupică proliferativă este cea mai agresivă leziune renală din LES, 30% din pacienți progresând spre insuficiență renală terminală (181, 182, 190).

*Clasa V. Nefrita difuză membranoasă*

- a) nefrita membranoasă pură
- b) nefrita asociată cu leziuni de tipul II
- c) nefrita asociată cu leziuni de tipul III
- d) nefrita asociată cu leziuni de tipul IV

Microscopia optică găsește îngroșarea membranei bazale glomerulare. Microscopia electronică – depozite de complexe imune localizate subepitelial, subendotelial și uneori mezangial. 90% din pacienți prezintă sindrom nefrotic. Scăderea ratei de filtrare glomerulară este relativ scăzută – 10% din cazuri.

*Clasa VI. Scleroză glomerulară*

Caracterizată prin glomeruloscleroză difuză (interesând peste 90% din glomeruli) și afectare tubulo-interstițială avansată. Afectarea tubulo-interstițială, prezentă în până la 75% din cazuri, poate induce distrugerii tubulare, fibroză și atrofiie. Pacienții prezintă sindrom nefrotic, hipertensiune arterială și scăderea ratei filtrării glomerulare.

Proporția de glomeruli afectați de LES include glomerulii care sunt sclerozați datorită *lupusului*, dar exclude glomerulii ischemiați cu perfuzie inadecvată, datorată patologiei vasculare separate de LES. În glomerulonefrita difuză sunt implicați adesea mai mult de 50% din numărul glomerulilor, în nefrita focală mai puțin de 50%.

Termenul proliferativ este utilizat pentru a descrie o creștere a celulelor glomerulare, care poate fi determinată de infiltrarea cu leucocite sau proliferarea celulelor glomerulare permanente propriu-zise. Descrierea membranoasă este aplicată nefritei dominată de expansiunea membranei bazale glomerulare prin depozite imune. Scleroza se atribuie unei majorări a cantității de material omogen, extracelular, nefibrilar cu același aspect ultrastructural și compoziție identică membranei bazale glomerulare și matricei mezangiale.

În clasificarea nefritei lupice OMS nu este menționat gradul de activitate a bolii și nici însemnele de cronicitate. De aceea, a doua clasificare histologică revăzută, conform Societății Internaționale a Nefrologilor, menționează prezența semnelor de activitate și de cronicitate.

Leziunile renale active constau din proliferări celulare – cariorexis și necroza fibrinoidă, semilune celulare, depozite la nivelul anselor capilare cu aspect de „sărmă”, infiltrate leucocitare, trombi hialini și infiltrație interstițială cu mononucleare.

Leziunile cronice renale includ scleroză glomerulară, semilune fibroase, atrofie tubulară și fibroză interstițială.

Trecerea dintr-o clasă histologică în alta este relativ frecventă. De exemplu, clasa III progresează frecvent spre clasa IV și, respectiv, clasa IV se poate transforma în clasa II sau clasa V, în urma tratamentului. Nefrita lupică din clasa II și clasa V poate preceda alte manifestări ale *lupusului*, în timp ce clasele III sau IV apar în mod obișnuit la pacientul cu manifestări sistemice ale *lupusului* (190, 187, 73).

Această clasificare histologică este de utilitate practică, fiind folosită în special pentru estimarea răspunsului la terapie și în prognoza renală.

Schimbările urinare corelează bine cu modificările histologice de la biopsie renală.

Proteinuria persistentă este manifestată în 70% din cazuri la pacienții cu nefrită lupică. Valorile proteinuriei de sub 1 g/24 h indică prezența glomerulonefritei mezangiale, cele cuprinse între 1 și 3 g/24 h orientează diagnosticul spre o glomerulonefrită proliferativă focală sau difuză. O proteinurie de peste 3,5 g/24 h anunță o glomerulonefrită membranoasă sau proliferativă difuză. Severitatea insuficienței renale variază în funcție de gradul proliferării și necrozei.

Spectrul clinic de implicare renală variază de la proteinurie persistentă și microhematurie până la glomerulonefrită progresivă cu insuficiență renală care, însă, depind în mare măsură de vârsta și sexul pacienților. La vârste tinere afectarea debutează rapid, cu sediment urinar „activ” de tip nefritic, caracterizat prin prezența hematiilor, cu cilindri hematici și sindrom nefrotic, asociat sau nu cu hipertensiune arterială, care exprimă astfel afectarea predominant glomerulară, ce determină un pronostic rezervat. Pacienții cu vârste de peste 40 de ani prezintă un debut latent, cu tablou clinico-biologic modest, ce nu se reflectă asupra pronosticului bolii (182, 185).

#### *Examenul de laborator și instrumental în nefrita lupică*

Hemoleucograma – normală sau indică anemie

Hematocrit majorat, în caz de hemoconcentrare ↑

VSH normal sau accelerat

Trombocitele – normale sau trombocitopenie

Ureea – normală sau majorată, în cazul insuficienței renale cronice

- Creatinina – normală sau crescută, în cazul insuficienței renale cronice
- Coagulograma
- Protrombina – N/ ↑
- Fibrinogenul – crescut
- Activitatea fibrinolică – majorată
- Ionograma – hiponatriemie  
hipocloremie  
K, Na – ↓/↑, în dependență de diureză  
↓ Ca-emie
- Ferul seric – scăzut
- Spectrul lipidic:
- Colesterolul – majorat
- Trigliceridele – scăzute
- Lipoproteinele (lipoproteinele beta) ↑
- Modificările imunologice:
- C3, C4 – ↓
- PCR – N/ ↑
- Ig A, Ig G – ↓
- Ig M ↑
- CIC ↑
- Celule LE – prezente sau absente
- ANA prezenți în până la 80% din cazuri
- Anti-ADNdc +/-
- Crioglobuline +/-
- Urinograma – leucociturie, pozitivă în infecțiile tractului urinar  
hematurie – micro  
macro – leucocite > de 100 c/v sau acestea  
acoperă câmpul de vedere
- cilindri de toate tipurile (leucocitari, hematici)
- Proteinuria > 3,5 g/24 h, caracteristică pentru sindromul urinar
- Probele funcționale renale:*
- Clearance-ul creatininei – ↓  
ureei – ↓
- Creatinina în sânge – N/ ↑
- Ureea în sânge – N/ ↑
- Examinarea funcției renale:*
- proba de concentrare – normală
  - rata filtrării glomerulare – normală sau scăzută
  - fluxul plasmatic renal – diminuat



Proba Zimnițchii – densitate majorată

Proba Neciporencu – leucocite în asocierea infecției

*Ultrasonografia organelor interne:*

- dimensiunile rinichilor – N/ ↑/ ↓
- subțierea parenchimului renal
- ștergerea limitei medulo-corticale
- scăderea ecogenității parenchimului
- deformarea sistemului calice – bazinetal

*Renografia radioizotopică:*

Biopsia renală reprezintă o metodă importantă pentru stabilirea cu certitudine a diagnosticului, pentru orientarea tratamentului și formularea prognosticului.

Indicații: răspuns insuficient la glucocorticoizi, sindrom nefrotic cortico-dependent sau corticorezistent, recidive frecvente ale sindromului nefrotic, apariția unor manifestări clinice neobișnuite în cursul evoluției și înainte de inițierea tratamentului cu citotoxice.

*Diagnosticul diferențial:*

- nefrită izolată, manifestată prin sindrom nefrotic
- afectare renală:
  - în cadrul artritei reumatoide
  - sclerodermia sistemică
  - dermatomiozită
  - hepatita cronică, formă activă
  - endocardita infecțioasă latentă
  - TBC
  - tumori, în special hipernefrom.
- Factorii predictivi ai progresiei nefritei lupice:
  - activitatea sedimentului urinar
  - proteinuria
  - rata filtrării glomerulare
  - hipertensiunea arterială
  - valori crescute ale creatininei serice(>1,4 mg/dl)
  - hipoalbuminemia
  - scăderea nivelului complementului
  - titrele anticorpilor anti-ADN dublu catenar.

Așadar, afectarea renală este o patologie cu impact asupra pronosticului *lupusului eritematos sistemic*. Cea mai comună manifestare este proteinuria, hematuria și cilindriuria. Cele mai frecvente patologii sunt glomerulonefrita proliferativă și nefrita membranoasă.

## SEXUL, HORMONII AXULUI HIPOTALAMO-HIPOFIZO-SUPRARENAL ȘI PATOLOGIA TIROIDIANĂ

Olga Darciuc, Minodora Mazur

LES, fiind o patologie autoimună, este asociată ca frecvență deseori cu bolile autoimune organospecifice, printre care se distinge tiroidita autoimună. Pentru prima dată această asociere a fost descrisă de White și Hijmans în 1961.

Diverse studii ulterioare au confirmat asocierea dintre cele două patologii. Spre exemplu, tiroidita autoimună presupune deseori și producerea de anticorpi nonorganospecfici, iar unii pacienți cu tiroidită autoimună pot dezvolta patologii sistemice autoimune, inclusiv LES. Pe de altă parte, multe patologii autoimune sistemice (LES, artrita reumatoidă, boala Sjogren, boala mixtă a țesutului conjunctiv) sunt asociate cu tiroidită autoimună până la 50% de cazuri.

La pacienții cu LES, patologia tiroidiană se manifestă în special sub formă de hipotiroidie. Hipertiroidia nu este caracteristică la pacienții cu LES. Studiile recente au demonstrat majorarea anticorpilor antitireoglobulinici și antimicrozomali la pacienții cu LES, în comparație cu populația generală, inclusiv și la pacienții fără patologie tiroidiană clinică.

S-a observat că nivelul de anticorpi antitiroidieni nu se corelează cu activitatea LES (SLEDAI).

*Hipofiza.* Actualmente există suficiente dovezi ale faptului că prolactina, hormonul hipofizei anterioare, are un rol în patogenia LES. Studiile recente au demonstrat că prolactina are acțiuni imunomodulatoare importantă. Receptorii PRL specifici au fost identificați pe limfocitele umane B și T, pe monocite și celulele killeri naturali, iar aceasta sugerează rolul hormonului în imunomodulație. Prolactina induce receptorii interleukinei 2 (IL-2) splenocitelor la șoareci și crește secreția de IL-2, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) și anticorpi în culturile de limfocite.

În modele animale, hiperprolactinemia accelerează procesele autoimune și crește mortalitatea la șoarecii cu *lupus*. Tratamentul cu bromcriptină stagnează creșterea titrului de autoanticorpi și crește longevitatea la acești șoareci. Whyte și Williams au administrat bromcriptină, imediat post-partum, la șoarecii cu artrită și au observat că medicamentul a suprimat exacerbarea clinică a artritei. În plus, combinarea bromcriptinei cu doze mici de ciclosporină A a redus incidența uveitei autoimune experimentale (98, 175).

Mecanismul hiperprolactinemiei la unii pacienți cu LES nu este descifrat complet. O posibilitate ar fi prezența microadenomului hipofizar asimpto-

matic ce secretă prolactină. O explicație alternativă ar fi posibila prezență a anticorpilor anti-PRL la pacienții cu LES ce ar putea duce la rezultate fals majorate.

La subiecții sănătoși și la majoritatea pacienților cu hiperprolactinemie, prolactina serică circulă în mai multe izoforme: preponderent, prolactina liberă, monomerică (*little PRL*), cu masa moleculară 23 kDa și o fracție mai mică de *big PRL* (45–50 kDa) și *big big PRL* (>100 kDa). Pacienții cu LES ce au hiperprolactinemie, au o prevalență înaltă a *big big PRL*, stare numită macroprolactinemie (31,7%).

Pacienții cu hiperprolactinemie asociată cu prezența macroprolactinemiei, nu prezintă simptome clinice de hiperprolactinemie (amenoree sau galactoree la femei și impotență la bărbați). Aceste date sugerează că izoformele prolactinei cu masă moleculară înaltă (*big big PRL*) au activitate biologică *in vivo* mai joasă în comparație cu *little PRL*. Aceasta se explică prin faptul că *big big PRL*, datorită masei moleculare înalte, traversează dificil peretele capilar până a ajunge la țesuturile țintă.

Studiile recente arată că procentul de *big big PRL* este mai mare la pacienții cu boală (LES) inactivă în comparație cu cei cu boală activă. În plus, s-a observat o corelație negativă între *big big PRL* și scorul SLEDAI. Pe de altă parte, procentajul *little PRL* a fost mai mare la pacienții cu boală activă și s-a observat o corelație pozitivă între *little PRL* și SLEDAI (73, 88).

Nivelul seric ridicat al prolactinei directe sau totale nu este asociat cu activitatea bolii, și din contra, nivelul ridicat al prolactinei serice libere este asociat cu activitatea bolii, evaluată prin scorul SLEDAI. Pacienții cu un procentaj mai mare de *big big PRL* și procentaj mai mic de *little PRL* au o activitate a bolii mai mică.

LES este predominant o boală a sexului feminin [15]. Debutul LES înainte de pubertate și după menopauză [16] este mai puțin frecvent. Predilecția pentru sexul feminin devine mai puțin pronunțată în afara intervalului de vârstă reproductivă. În plus, pacienții cu sindromul Klinefelter, caracterizat prin hipogonadism hipergonadotrofic, sunt predispuși la dezvoltarea LES [17]. Aceste observații sugerează rolul hormonilor sexuali endogeni în predispunerea bolii.

La pacienții cu LES de ambele sexe s-a demonstrat prezența unui metabolism anormal al estrogenilor, cu o creștere a 16 $\alpha$  hidroxilării estrogenului, rezultând creșterea semnificativă a concentrației de 16 $\alpha$  hidroxiestron [18]. Metaboliții 16 $\alpha$  sunt mai potenți și feminizanți. Femeile cu LES au, de asemenea, valori joase ale androgenilor plasmatici, inclusiv de testosteron, de hidrottestosteron, de hidroepiandrosteron și de hidroepiandrosteron sulfat [19, 20]. Această stare

se poate explica prin creșterea oxidării testosteronului de la C-17 (21) sau prin creșterea activității aromatazei tisulare [22]. Concentrația androgenilor se corelează invers cu activitatea bolii [20]. O concentrație plasmatică joasă a testosteronului și o creștere a valorilor de hormon luteinizant (LH) [23, 24] au fost raportate la unii bărbații cu LES. Astfel, excesul estrogenic, dar și insuficiența activității androgenice, atât la bărbați, cât și femeile cu LES, ar putea fi responsabil de modificarea răspunsului imun.

Atât concentrația fiziologică, cât și suprafiziologică de estrogeni facilitează răspunsurile umorale, care conduc la creșterea proliferării celulelor B și la producerea de anticorpi [25-28]. Dimpotrivă, concentrațiile mari de estrogeni inhibă răspunsul celulelor T, cum ar fi proliferarea și producția de IL-2 [29, 30]. Estrogenii, de asemenea, cresc nivelul calcineurinei ARNm și sporesc expresia de suprafața a celulei ligand CD40 (CD40L) în culturile de celule T la pacienții cu LES [31, 32]. Aceste efecte par a fi unice la pacienții cu LES, indicând faptul că celulele T lupice sunt mai sensibile la estrogeni. Împreună, estrogenii pot agrava LES prin prelungirea supraviețuirii celulelor autoimune, la creșterea producerii de citokine T helper tip 2 (Th2) și prin stimularea celulelor B pentru a produce autoanticorpi. Inhibarea răspunsului Th1 și sporirea expresiei CD40L pe celulele T lupice pot genera un răspuns indirect al Th2 și duce, în consecință, la hiperactivitatea celulelor B.

Efectul androgenilor asupra funcțiilor limfocitare a fost mai puțin studiat. Testosteronul reduce producția de imunoglobulină a celulelor mononucleare din sângele periferic, atât la subiecții sănătoși cât și la pacienții cu LES [33, 34]. DHEA s-a dovedit a fi asociat cu accentuarea răspunsului imun al Th1 și inhibarea Th2, atât la subiecții umani, cât și la șoareci [35, 36].

**Tabelul 7**

**Efectele estrogenilor asupra celulelor sistemului imun**

Tipul celulei	Efect demonstrat	Doza
1	2	3
Celulele B	↑ diferențierea celulelor B și <i>in vitro</i> producția de Ig, inclusiv anti-ADNdc (la pacienți cu LES și subiecți sănătoși)	Fiziologică
	<i>in vitro</i> ↓ apoptoza de PBMC și ↓ producția de TNF-α (la pacienți cu LES, și nu la subiecți sănătoși)	Fiziologică
Celule T	↓ răspunsul proliferativ la mitogeni și antigeni	Crescută
	↓ expresia IL-2R și producția de IL-2 în celulele T activate din sângele periferic (subiecți sănătoși)	Crescută

1	2	3
Celule T	↑ valorile calcineurinei ARNm în culturile de celule T (la pacienții cu LES, nu la grupul de subiecți sănătoși, nici la pacienții cu alte boli reumatismale)	Dependente de doză
	↑ expresia CD40L pe celule T din sângele periferic (doar la pacienții cu LES)	Fiziologică
Monocite	↑ producția de IL-10 (pacienți cu LES și subiecți sănătoși)	Fiziologică
	↑ eliberarea de cNOS	Fiziologică
Altele	↑ expresia moleculară de adeziune pe celulele endoteliale	Crescută

Notă: CD40L – ligandul CD40; cNOS – sinteza citoplasmatică de oxid nitric; ADNdc – ADN dublu catenar; Ig – imunoglobulină, IL – interleukina; IL-2R – receptorul interleukinei 2; PMBC – celulele mononucleare din sângele periferic; LES – *lupus eritematos sistemic*; TNF- $\alpha$  – factorul de necroză tumorală  $\alpha$ .

Efectele adverse ale estrogenilor și androgenilor asupra sistemului imun, cuplate cu un dezechilibru în activitatea hormonală a estrogenilor și androgenilor la pacienții cu LES, ar putea explica unele aberații imune observate în această patologie.

Studiile epidemiologice au evidențiat o asocieră între utilizarea de estrogeni exogeni și instalarea LES. Într-o cohortă mare de asistente medicale, ca parte a Nurses Health Study, s-a arătat că atât utilizarea în trecut a contraceptivelor orale, cât și terapia de substituție hormonală au asociat un risc ușor crescut de dezvoltare a LES [37, 38]. Mai mult de atât, s-a dedus o creștere proporțională a riscului de apariție a LES în funcție de durata terapiei hormonale de substituție. Un studiu mai recent a raportat, de asemenea, un risc crescut de dezvoltare a LES sau lupus discoid la femeile care au administrat terapie hormonală de substituție curs de peste doi ani, în comparație cu neutilizatoarele [39].

Există dovezi precum concentrația estrogenilor endogeni poate influența activitatea bolii și prognosticul LES uman. În epoca presteroidiană s-au observat ameliorări ale stării pacientelor cu LES care au intrat în menopauză sau după ooforectomie [40]. Este bine cunoscut faptul că acutizările LES se pot incita de salturile hormonale subite, cum ar fi sarcina, puerperiumul, stimularea ovulației în cadrul fertilizării *in vitro* și administrarea exogenă de estrogeni [41-44]. Activitatea bolii tinde să scadă la pacientele care au intrat în menopauză [45]. De asemenea, s-a observat că, în cazul multor femei, acutizările bolilor au fost mai frecvente în a doua jumătate a ciclului menstrual [46]. Administrarea de estrogeni exogeni în formă de pastile OC

și terapia de substituție hormonală pot exacerba boala la pacientele cu *lupus* preexistent [47-49]. Mai mult, LES cu debut tardiv, definit ca primă instalare a bolii după vârsta de 50 de ani, a fost raportat să urmeze un curs al bolii mai benign, cu o afectare mai puțin gravă a organelor [50]. Pacientele cu LES, care la debutul bolii aveau valori scăzute de hormoni sexuali feminini, s-au dovedit a avea un risc mai redus de mortalitate relativă în comparație cu grupul de control de aceeași vârstă [51].

Prolactina a fost recent dovedită a fi un hormon imunostimulator [52]. Principala sursă de producție a acestui hormon este glanda pituitară anterioară, dar limfocitele sunt, de asemenea, capabile să producă prolactina, care servește în calitate de mediator autocrin sau paracrin [53]. Hiperprolactinemia cronică indusă prin implant singenic în glanda pituitară la șobolani stimulează un răspuns primar umoral prin anticorpi [54] și accelerează fenomene autoimune la șoareci predispuși la *lupus* [55]. Datele recente sugerează că acțiunea stimuloare a estrogenilor asupra celulelor B autoreactive impune ca precondiție prezența prolactinei [56].

Hiperprolactinemia s-a observat la unii pacienți cu LES de ambele sexe [57-64], iar în unele studii concentrația prolactinei s-ar fi corelat cu activitatea bolii [58, 64]. Bromocriptina, un agonist dopaminergic ce inhibă selectiv secreția de prolactină din hipofiză, s-a dovedit a fi utilă în tratamentul de non-life threatening LES [65, 66]. Cu toate acestea, rolul exact al prolactinei în LES necesită studii suplimentare, deoarece o corelație pozitivă între activitatea bolii și valorile prolactinei nu a putut fi demonstrată în mod constant [59, 62, 64].

Există dovezi cum că nivelul estrogenilor endogeni poate influența activitatea bolii și prognosticul *lupusului eritematos sistemic*.

Hormonul de eliberare al gonadotropinei (GnRH), o decapeptidă produsă de hipotalamus, reglează eliberarea de LH și de hormon foliculostimulant din hipofiza anterioară. Studii recente pe animale arată că GnRH este imunostimulator [67]. La șoarecii predispuși la *lupus*, GnRH s-a dovedit că poate exacerba *lupusul*, dar efectul pare a fi sexual dimorfic [68, 69]. Cu toate acestea, rolul GnRH în LES uman necesită o evaluare ulterioară.

Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA) este componenta supremă a sistemului de stres, astfel că supraconcentrațiile serice de glucocorticoizi induse de stres sunt esențiale pentru prevenirea amplificării autoreactive a răspunsului imun, ceea ce duce la autoimunitate. O axă HPA defectă poate conferi susceptibilitatea la boli autoimune. Șobolanii de sex feminin Lewis (LEW/N), având defectat hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH), ca răspuns la mai mulți activatori imuni, inclusiv IL-1 [70], sunt predispuși la o mare varietate de tulburări autoimune experimentale.

S-a constatat preliminar cum că o axă HPA defectă este prezentă atât în LES murine, cât și în *lupusul* uman. O creștere semnificativ scăzută a concentrației plasmatică de corticosteron la stimularea IL-1 recombinată s-a remarcat la șoarecii predispuși la *lupus* (MRL/lpr) [71]. Îmbătrânirea la șoarecii MRL/lpr, care este însoțită de o creștere a producției de autoanticorpi, asociază și o scădere în expresia hipotalamică a CRHmRNA [72]. Studiile privind funcția axei HPA la pacienții cu LES sunt limitate, iar rezultatele acestora adesea estompate prin efectul de tratament concomitent cu glucocorticosteroizi. Un studiu pe un grup cu pacienții LES activi netratați, de sex feminin, a raportat că răspunsul acestora la hipoglicemia indusă de cortisol este semnificativ modest decât la pacienții din grupul control, indicând faptul că un anumit grad de disfuncție a axei HPA preexistă la bolnavii lupici [73]. Acest defect al axei HPA în LES ar putea fi responsabil și pentru susceptibilitatea și progresia bolii.

Hormoni nu pot avea un rol cauzal direct în LES, dar un mediu compus din valori diferite de hormoni hipotalamo-hipofizari și gonadali poate crea un mediu endogen propice bolii la persoanele sensibile de a dezvolta LES. Modificări ale concentrațiilor de steroizi sexuali, cuplate cu anumiți factori de mediu, mulți încă nedescoperiți, pot induce acutizări ale bolii și astfel explică natura „wax and wane” a bolii.

### **Rolul hormonilor în LES**

#### *Susceptibilitatea pentru apariția LES:*

- Concentrația joasă a estrogenilor endogeni are rol protector;
- Valorile joase de hormoni androgeni la bărbați cresc riscul bolii lupice;
- Utilizarea estrogenilor exogeni crește riscul LES la femei.

#### *Profilul hormonal și axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA) la pacienții cu LES:*

- Creșterea metabolismului estrogenic la metaboliți mai potenți (ambele sexe);
- Valori joase ale androgenilor (ambele sexe). Valorile androgenilor se corelează invers proporțional cu activitatea bolii la femei;
- Hiperprolactinemia apare la un subgrup de pacienți (ambele sexe). Concentrația prolactinei se corelează cu activitatea bolii în unele studii. Bromcriptina este benefică în forma ușoară a LES;
- Dovezile preliminare pentru o axă defectă HPA la pacienții netratați de sex feminin cu *lupusul eritematos sistemic*.

#### *Hormonii, activitatea LES și prognosticul bolii:*

- Activitatea bolii tinde să se reducă după menopauză;
- Acutizările LES pot apărea în perioadele de schimbări hormonale rapide;

- Fluctuațiile ciclice ale activității bolii la femei în timpul ciclului menstrual;
- Pacientele cu debut postmenopauzal au o activitate a bolii mai joasă și un prognostic mai favorabil.

Pacienții cu LES au o prevalență mare de rezistență la insulină și, prin urmare, a sindromului metabolic definită de OMS – în 32,4% dintre pacienți vs 19,8% din lotul de control. La pacienții cu LES, sindromul metabolic a fost asociat cu niveluri înalte de inflamație și poate fi o legătură între inflamație și riscul cardiovascular crescut.

Astfel, patologia endocrinologică în cadrul *lupusului eritematos sistemic* este mai frecventă decât se stabilește diagnosticul, pacienții necesitând cercetările adecvate pentru a administra un tratament adecvat.

## SCHIMBĂRILE HEMATOLOGICE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Elena Samohvalov

În cadrul *lupusului eritematos sistemic* se depistează anormalități clinice și paraclinice variate, inclusiv evenimente hematologice.

Modificările hematologice sunt frecvente, cele mai reprezentative ce se asociază cu *lupusul eritematos sistemic* sunt: anemia, leucopenia, limfopenia, trombocitopenia.

Predominarea bolii la femei după pubertate nu poate fi pe deplin explicată; oricum, factorii patogenici includ hormonii sexosteroizi și hormonii gonadotropi, dar și prolactina. Alți factori, inclusiv medicamentele, dieta și toxinele au fost implicați în patogenia LES. *Lupusul* este asociat cu gene ale răspunsului imun din complexul major de histocompatibilitate (MHC) clasa II, alelele HLA DR2 și DR3, care, de asemenea, au fost găsite mai frecvent în asociere cu anumite grupe de autoanticorpi. Pacienții cu deficiențele fracțiilor complementului (MHC III) pot avea o formă de LES cu manifestări clinice specifice. Există câteva caracteristici nonimunologice de laborator ale LES, dar acestea nu sunt specifice. Cele mai specifice teste imunologice includ prezența limfocitelor citotoxice, o varietate de autoanticorpi și anticorpi antinucleari pozitivi în mod constant. Factorii patogenici ce produc *lupusul* rămân necunoscuți, însă în proces se implică multiple sisteme, nu doar sistemul imun. Acestea explică convergența unor anomalii aparent neînrudite și natura distinctă a patogeniei *lupusului*.

Este cunoscută predilecția bolii pentru femei tinere, dintre pacienți cu LES 90% fiind femei, în special grupa de vârstă 15–45 de ani. Agregarea familială a LES este sugerată de faptul că prevalența LES la rudele de gradul I ale femeilor



cu LES este 6,8 cazuri (91). În cadrul *lupusului*, depistarea anemiei este de la 18–80%, datele afișate în literatura comportă un decalaj mare.

*Pattern-ul anemiilor în lupus.* Una dintre cele mai frecvente patologii hematologice este anemia, care afectează aproximativ jumătate dintre persoanele cu *lupus* activ (73, 152). Anemia poate fi diagnosticată și monitorizată prin mai multe metode, inclusiv numărarea celulelor roșii care relevă un număr scăzut, nivel scăzut al hemoglobinei sau/și a hematocritului. Anemia este asociată cu un nivel scăzut al hemoglobinei, ea fiind proteina conținută în celulele roșii care transportă oxigenul de la plămâni către țesuturile organismului. Oboseala, fiind și un simptom comun *lupusului*, este în general primul și cel mai frecvent simptom al anemiei.

Cele mai răspândite forme de anemie la acești pacienți sunt anemia bolii cronice (ABC), anemia fierodeficitară (AFD), anemia hemolitică autoimună (AHA), anemia din insuficiența renală cronică și mielotoxicitatea indusă de medicamente, care sunt fenomene întâlnite în cadrul LES. Alte tipuri de anemii, cum ar fi aplazia pură de celule roșii (APCR), anemia B12 deficitară (AB12d), mielofibroza, anemia sideroblastică, sindromul hemofagocitic, și microangiopatia trombotică sunt forme rare descrise pe durata *lupusului* (186, 95). Anemiile din boală cronică sunt de obicei procese hipoproliferative. Activitatea redusă a eritropoetinei (Epo) este rezultatul producției reduse și rezistenței la acțiunea eritropoetinei asupra celulelor eritroide și joacă un rol important în patogeniza anemiei din boală cronică, observate în diverse boli autoimune. De notat că studiile recente au pus în evidență că rezistența la Epo- acțiune în bolile autoimune sistemice poate fi atribuită autoanticorpilor contra eritropoetinei (anti-Epo). Gradul de producere redusă și rezistența la eritropoetină la pacienți cu LES este ipotetic asociată cu ABC.

După cum este cunoscut, în mod obișnuit, celulele roșii trăiesc 120 de zile (aproximativ 4 luni) și în mod constant sunt produse de către măduva osoasă. Cea mai simplă explicație a anemiei este aceea că producția de celule roșii este redusă. Aceasta poate fi cauzată de o inflamație, probleme ale rinichilor (atunci când rinichii nu produc suficient hormonul eritropoetina, care stimulează măduva să producă mai multe celule roșii), deficiența de fier (componentă importantă a hemoglobinei). Deficiența de fier poate fi cauzată de menstrare sau de o sângerare intestinală pe fondul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene sau influența directă a anumitor medicamente (cum este azatioprina și ciclofosfamida) asupra măduvei osoase. Sângerările intestinale pot fi evidente dacă scaunul este roșu sau maroniu, dar uneori sângerarea este atât de lentă încât este nevoie de analize speciale pentru a le detecta. Anemia poate fi cauzată de o distrugere prematură a celulelor

roșii, definită drept anemie hemolitică. Pacienții cu hemoliză vor avea aspect palid cu nuanța icterică a pielii și a globului ocular. Hemoliza este cauzată de anticorpii specifici bolii care atacă eritrocitele, cauzând scoaterea acestora din circulație. Forma cea mai frecvent diagnosticată este anemia fierodeficitară.

*Analiza rolului fierului în organismul uman.* Fe este un element esențial pentru diferite reacții oxidative producătoare de energie. Organismul adult conține 35–45 mg/kg, ceea ce reprezintă aproximativ 4 g. Distribuția Fe în organism este următoarea: 50% în hemoglobina celulelor roșii, 7% în mușchi (sub formă de mioglobină), 30% în depozite sub formă de feritină (Ft), restul fiind distribuit în citocromi și în ser. Fierul din depozite este localizat în special la nivelul ficatului – 25%, la nivelul măduvei osoase, și în celulele sistemului reticuloendotelial – câte 7% din cazuri. Fierul este foarte bine conservat de către organism (Fe din hemoglobină și mioglobină reintră în circulație când acestea sunt dereglate), excreția normală a Fe fiind un proces foarte lent, realizat prin descuamare epitelială și secreția intestinală. Conținutul mare de Fe în alimentație, capacitatea organismului de a conserva Fe (aproximativ 20 de mg de Fe sunt reciclate zilnic din hematiile îmbătrânite), cantitatea mică excretată zilnic (aproximativ 1–2 mg), sunt factorii care pot favoriza supraîncărcarea cu Fe a organismului. Fierul absorbit sau reciclat din macrofage se leagă de transferină (Tf) în sânge, fiind transportat în cea mai mare parte spre măduva osoasă, componentul plasmatic fiind relativ redus (conține 3 mg de Fe).

*Absorbția fierului.* În organism, Fe se află sub două forme organice: Fe hemic (Fe este legat de nucleul porfirinic) și Fe nehemice, în care elementul este legat de o proteină. Mecanismul absorbției este diferit pentru Fe hemic conținut în hemoglobină, mioglobină, diferite enzime față de cel nehemice. Fierul conținut în hem este absorbit prin endocitoză. Transportorul metalelor divalente (Divalent Metals Transporter =DMT-1), este localizat la nivelul membranei apicale a enterocitelor duodenale și are rol în transportul Fe<sup>2+</sup>. Pentru a putea fi transportat către DMT-1, Fe<sup>3+</sup> din alimentație trebuie redus la Fe<sup>2+</sup>, transformare care are loc în prezența citocromului B duodenal (dCytB). Ajuns în citoplasmă, Fe se leagă de diferiți transportatori sau de proteină (mobilferina), care îl transportă activ la nivelul membranei bazo-laterale, de unde este exportat prin intermediul Fp1 (feroportin 1). După eliberarea în circulație, Fe este oxidat din nou în Fe<sup>3+</sup> (sub acțiunea hephaestinei), care ulterior se leagă de transferină. Absorbția Fe este influențată de depozitele de fier, eritropoeză și de prezența proteinei transportatoare la nivelul enterocitului (mobilferina). Receptorul pentru transferină 2 (TfR2), prezent mai ales în hepatocite, este omolog cu receptorul pentru transferina 1 (TfR1), aflat în aproape toate țesuturile, rolul acestora fiind acela de a lega și internaliza Fe divalent legat de transferină (Fe<sup>2+</sup>-Tf).

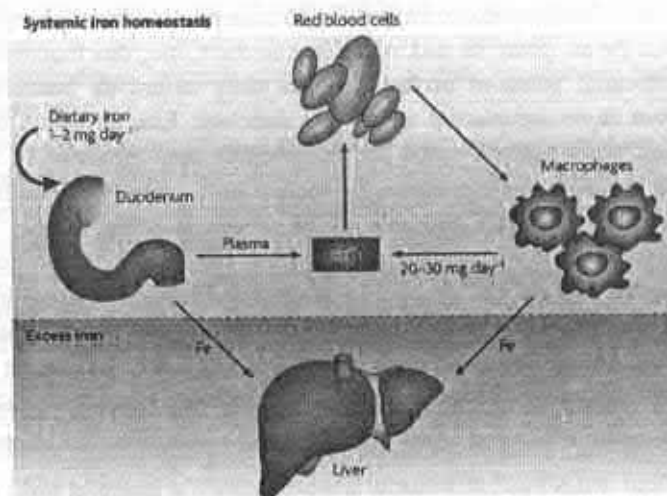


Fig. 11. Absorbția fierului

**Transportul fierului.**  $Fe^{2+}$ -Tf se atașează de TfR1 de pe suprafața celulelor roșii, formând un complex la nivelul membranei, urmat ulterior de invaginarea membranei și formarea de endosomi. Datorită acțiunii unei pompe de protoni care crește afluxul de ioni de hidrogen ( $H^+$ ) în interiorul endosomului, are loc scăderea pH și eliberarea  $Fe$  în interiorul endosomului (17). DMT-1 transportă ulterior  $Fe$  din endosom în citoplasmă. Apo-Tf (apo-transferina) care reprezintă Tf după eliberarea  $Fe$  și TfR1 sunt ulterior reciclate și transportate la suprafața celulei pentru a fi reutilizate.

Pe parcursul LES se schimbă nivelul citokinelor – substanțe specifice, care asigură răspunsul imun. Ca rezultat al acestui proces se dezvoltă următoarele schimbări:

**Metabolismul fierului se dereglează.** Organismul uman permanent consumă o anumită cantitate de  $Fe$ . Partea majoră este utilizată pentru formarea hemoglobinei, care intră în structura eritrocitului. Parțial,  $Fe$  este introdus cu alimente. În intestinul subțire, cu ajutorul anumitor mecanisme,  $Fe$  intră în enterocite, ulterior pătrunde în plasmă. Acest proces are loc datorită proteinei specifice – feroportinei.

Altă parte a  $Fe$  este eliberată în plasma din macrofagi – celulele sistemului imun, care, distrugând eritrocitele vechi, păstrează fierul sub forma feritinei. În acest proces, de asemenea, participă și feroportina.

Când este stabilită anemia bolii cronice, citokinele stimulează producerea hepsidinei – o proteină a fazei acute, care este produsă de hepatocite. Sub

influența hepsidinei, canalul principal de pătrundere a *Fe* – anume feroportina – este distrus. *Fe* nu poate să iasă nici din enterocit, nici din macrofag. *Fe* se află în „capcană”. Măduva osoasă în acest timp suferă de insuficiență de fier, cu toate că în organismul uman este suficient. Este dereglată formarea eritrocitelor, scade durata vieții lor. Eritrocitele sunt produse în măduva osoasă sub influența eritropoetinei. În anemia bolii cronice ea este intactă la stimularea factorului dat. Citokinele inhibă producția eritropoetinei.

*Rolul hepsidinei în metabolismul Fe.* Durata vieții eritrocitelor, după cum am menționat, este de 120 de zile. În anemia bolii cronice, acest timp este prescurtat din cauză că citokinele activează macrofagii care distrug eritrocitele.

Apreciind datele despre depozite și transportul *Fe*, este necesar de efectuat diagnosticul diferențial dintre anemie fierodeficitară și anemia bolii cronice.

Tabelul 8

#### Diagnosticul diferențial al anemiei fierodeficitare și anemiei bolii cronice

Indice	Anemie fierodeficitară	Anemia bolii cronice
Analiza generală a sângelui	hipocromă	normo/hipocromă
<i>Fe</i> seric	scăzut	scăzut
CTLF	crescut	scăzut/normal
Eritropoetina	crescut	scăzut
Feritina	scăzut	normal/crescut
Transferina	crescut	normal/scăzut
Nivelul receptorilor transferinei	crescut	normal
Nivelul citokinelor	normal	crescut

Analizând tabelul putem să concludem: principalii indicatori pentru diferențierea anemiilor date sunt: *Fe* seric, eritropoetina, transferina și citokinele.

*Anemia bolii cronice.* La pacienții cu LES, anemia este o manifestare comună având numeroase cauze: modificările la nivelul sistemului imun, urmate de activarea diferitelor citokine, sângerările digestive oculte din cauza consumului cronic de glucocorticosteroizi, diferite tratamente medicamentoase, existența unor deficiențe enzimatică care predispon la o fragilitate a hematiilor, care se manifestă, mai ales la persoanele vârstnice, prin dieta deficitară sau tulburările de malabsorbție. Uneori pot fi prezente două sau mai multe cauze, anemia fiind de etiologie plurifactorială. De aceea, stabilirea unui diagnostic complet și corect este importantă, având în vedere mijloacele terapeutice diferite.

Anemia bolii cronice este determinată de un deficit „funcțional” de fier, cu utilizarea neadecvată a fierului endogen, caracterizată prin:

1. hiposideremie, în ciuda depozitelor adecvate/crescute de fier (ferritina serică crescută).

2. citokinele inflamatorii: suprimă direct eritropoeza; blochează răspunsul EPO la anemia rezultată (nivelul seric al EPO este mai mic decât în alte anemii de aceeași severitate); determină sechestrarea fierului în macrofage; limitează cantitatea de fier transferinic necesar eritropoezei.

În mod caracteristic, anemia este ușoară și asimptomatică; morfologic: normocitară/microcitară – sideremia și saturația transferinei sunt scăzute, sugerând deficitul de fier, dar concentrația transferinei nu este crescută sau este chiar scăzută.

Diagnosticul unui deficit real de fier la un bolnav cu boală cronică poate fi deosebit de dificil, deoarece boala cronică poate determina hiposideremie în ciuda prezenței fierului în depozite și poate determina creșterea ferritinei serice chiar și în absența fierului din depozite – cel mai util parametru de diagnostic pare să fie raportul receptorilor solubili ai transferinei (STFR)/ferritină.

Receptorii solubili ai transferinei și ferritina se modifică în direcții opuse în cursul deficitului de fier, acest raport este extrem de sensibil la metabolismul fierului și poate diferenția anemia din bolile cronice de adevăratul deficit de fier, fie că acesta din urmă este sau nu însoțit de o boală cronică – raportul nu este util în caz de afecțiuni renale sau hemodializă, când saturația transferinei <20% și ferritina < 100 μg/l indică necesitatea tratamentului cu fier.

*Mecanismele fiziopatologice.* Anemia bolii cronice, cea mai frecventă comorbiditate la pacienții cu LES, este o anemie normocromă, normocitară, ușoară (Hb<9,5 g/dl) sau moderată (Hb<8g/dl), hiporegenerativă. În fiziopatologia ei intervin citokinele, celulele din sistemul reticulo-endotelial (SRE), modificări la nivelul homeostaziei Fe, anomalii ale producției de eritropoetină (Epo), răspunsul inadecvat la secreția de Epo, anomalii la nivelul progenitorilor celulelor eritroide și scăderea duratei de viață a eritrocitelor, precum și efectul toxic direct asupra progenitorilor prin formarea unor radicali liberi ca oxidul nitric (NO) și anionul superoxid (O<sub>2</sub>). Modificările la nivelul sistemului imun determină activarea limfocitelor T (CD3+) și a monocitelor, urmată de producția de citokine: interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-10 (IL-10), factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), interferon-gama (INF-gama), care stimulează depozitarea Fe în macrofage și sinteza de Ft, având ca rezultat scăderea Fe disponibil pentru eritropoeză. INF-gama, TNF-alfa și IL-1 prezintă în plus și efecte inhibitorii asupra proliferării și diferențierii progenitorilor eritroizi. TNF-alfa și INF-gama inhibă și producția de eritropoetină la nivelul rinichilor. IL-6 și

IL-1 (responsabile în special pentru manifestările sistemice din LES, inclusiv anemia) a fost prima citokină descoperită cu implicații în stimularea secreției hepatice de hepcidină, această citokină fiind elementul esențial și în patogenia anemiei pacienților cu mielom multiplu, acționând independent, dar și prin intermediul hepcidinei la producerea acesteia. Hecpidina reprezintă legătura dintre cele două mecanisme esențiale (imunologic și de tulburare a homeostaziei Fe) implicate în patogenia ABC.

În concluzie trebuie de evidențiat că nu sunt cunoscute cu exactitate cauzele anemiei bolii cronice.

Anemia hemolitică autoimună (AHA) este un fenomen mai rar la pacienții cu *lupus*. Anemia hemolitică poate fi clasificată în 2 grupe majore: cu anticorpi la cald și la rece. Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald este mediată de anticorpi Ig G, care pot interacționa cu antigenii numai la temperatura de 37°C, pe când reacția cu anticorpi la rece se petrece la temperatura optimală de 4°C. Testul Coombs direct este pozitiv și implică unul dintre următoarele elemente care interacționează cu suprafața eritrocitului: Ig G, Ig G + complement fracții (C3/C4), complement.

Referitor la alte dereglări hematologice, așa ca neutropenia, s-a dovedit că în *lupus* este o anomalitate comună, ce majorează riscul apariției infecției secundare la pacienții cu LES, dar poate fi și un indice al stării de boală. Ultimele probe științifice au confirmat că limfopenia este o anomalie hematologică întâlnită frecvent în *lupus*.

Leucopenia se instalează la circa jumătate dintre pacienții cu LES, granulocitele circulante fiind scăzute datorită următoarelor cauze: granulocitopenia la distrucția periferică (anticorpi antigranulocitari, hypersplenism), disfuncția măduvei osoase, citopenia indusă de medicamente (azatioprina); limfopenia prin mecanisme nonimunologice (medicamentos induse), mecanisme imunologice (anticorpi antilimfocitari Ig M dependenți, anticorpi nespecifici care interacționează cu limfocitele. Leucopenia apare la peste 50% din pacienții cu LES și se asociază cu granulocitopenie sau limfopenie. Anticorpilor pot fi îndreptați împotriva ambelor tipuri de elemente figurate, cât și împotriva oricărui precursor al lor. Când sunt îndreptate împotriva celulei stem, pot cauza anemie aplastică. Majoritatea leucopeniilor pot fi reversibile cu terapie imunosupresivă. Leucopenia, adesea un bun indice de gravitate a activității bolii, poate să apară și ca răspuns la terapia citotoxică. Leucopenia și neutropenia sunt simptome foarte des întâlnite în cazul *lupusului* activ, dar rareori se atinge un nivel atât de scăzut încât să favorizeze apariția infecțiilor. Numărul de celule poate fi scăzut de azatiopirină, ciclofosamidă și alte medicamente. Prin urmare, numărul celulelor albe va fi întotdeauna monitorizat în perioada în care se urmează un tratament cu aceste medica-

mente. Dacă numărul de celule albe coboară prea mult, remediul este întreruperea sau scăderea dozei acestor medicamente. Atunci când au loc infecții în cazul *lupusului*, ele sunt mai mult cauzate de funcționarea defectuoasă a sistemului imunitar, care nu este reflectată în analizele obișnuite de sânge.

**Trombocitopenia.** Trombocitopenia de formă ușoară (numărul de trombocite la 100.000–150.000/ $\mu$ L) este prezentă la 25–50% din bolnavii cu LES, cele cu mai puțin de 50.000/ $\mu$ L apar la doar 10%. Cea mai frecventă cauză a trombocitopeniei în LES este autodistrugerea trombocitelor. Consumul crescut de trombocite poate apărea ca rezultat al anemiei hemolitice microangiopatie sau în caz de hipersplenism. Alterarea producției de trombocite este indusă medicamentos (ca urmare a supresiei măduvei osoase). Mecanismul de bază este legarea imunoglobulinei de trombocite, după distrugerea în splină, ca și în purpura trombocitopenică idiopatică. Anticorpul împotriva trombopoetinei au fost detectați în serul bolnavilor cu LES și s-au corelat cu trombocitopenia. Purpura trombocitopenică idiopatică poate fi primul semn al LES, urmat de alte simptome, care pot să apară mai târziu. În astfel de cazuri, prezența înaltă a titrului ANAS de antigen nuclear ridică posibilitatea confirmării LES. Un examen amănunțit clinic și paraclinic în multe dintre aceste cazuri poate pune în evidență indicii suplimentare ale LES. Bolnavii cu *lupus* suferă frecvent de osteoporoză, deoarece sumează riscul unei populații predominant feminine, plus corticoterapia de durată.

Drept exemplu prezentăm cazul clinic al pacientei S., 45 de ani, care s-a adresat pentru consultație la reumatolog cu bilet de trimitere de la medicul de familie în policlinica universitară a USMF „Nicolae Testemițanu”, prezentând acuze: fatigabilitate, somnolență, artralgiile pe mâini și genunchi, fragilitatea unghiilor și uscăciunea pielii.

**Anamnesticul:** Se consideră bolnavă din 1992, când a semnalat febră de 39° C, scădere ponderală cu 6 kg în 4 luni, alopecie ne semnificativă, erupții pe față. Peste 34 de luni de la debutul bolii s-a instalat anemia, care nu a cedat la administrarea preparatelor de fier. După stabilirea diagnosticului de *lupus*, administrează tratament cu GCS, doza de întreținere – 8 mg metilprednisolon.

**Anamnesticul vieții:** din datele prezentate, pacienta s-a expus stresului.

**Obiectiv:** Stare generală este de gravitate medie, atitudine activă, constituție normoponderală, IMC – 26,2 kg/m<sup>2</sup>, tegumentele cu eritem „în fluture”, ulcerații pe mucoasa velară, paliditatea pronunțată a pielii, fragilitatea unghiilor. Ganglionii limfatici axilari sunt mici la palpare, indolori. Edeme gambiene absente. În plămâni – respirație veziculară, raluri nu se auscultă. Aparatul cardiovascular: șocul apexian se auscultă la nivelul spațiului intercostal VI stâng pe linia medioclaviculară, zgomotele cardiace ritmice, suflu sistolic la apex, FCC – 86 băt./min., TA 120/80 mm Hg. Abdomenul moale,

antrenat mobil în mișcările respiratorii, tranzit fiziologic, ficatul mărit de volum + 5 cm, lienul nu se palpează. Aparatul uro-genital fără patologie. Sistemul nervos central: se orientează în timp și în spațiu.

#### Protocolul investigațional:

*Hemoleucograma:* Hb - 89 g/l, er -  $2,2 \cdot 10^{12}$ , IC 0,87, trombocite - 235,2, L -  $4,1 \cdot 10^9$ , seg. 67%, neseg. - 5%, eozin. - 2%, limf. - 34%, mon. - 5%, VSH - 52 mm/h, Epo - 2,28, Fe seric - 7,3, Feritina - 16,00, Ht - 30.

*Examenul sumar al urinei:* densitate - 1014, pH - alcalin, er 0-1 c/v, leuc. - 4-6, oxalați în cantități mari, bacterii lipsă.

*Statutul imunologic:* ASLO - 200 Un, CIC - 298 Un, PCR - 48 mg, Latex - test - 1:160.

aCL IgG - 29,1 GPL, IgM - 18,2 MPL, anti-ADN - 16 Un. (norma < 20)

*Examinarea biochimică a sângelui:* bilirubina - 18,9  $\mu\text{mol/l}$ , ALAT - 0,44 nmol/l, ASAT - 0,29 nmol/l, IP - 100%, INR - 1,0.

ECG - ritm sinusal, FCC - 76 bătăi, AEC orizontală.

*USG abdominală* - Schimbări ne semnificative în parenchimul ficatului și pancreasului.

Activitatea bolii SLAM - 27 de puncte.

Indexul lezării organice SLICC /ACR - 2 puncte.

*Diagnosticul:* Lupus eritematos sistemic în evoluție cronică, activitate SLAM - 27 de puncte, cu afectarea tegumentelor (eritem facial în „fluture”), articulațiilor (poliartralgii), mucoaselor (afte, enantem), seroaselor (pericardită), vaselor (infarcte periunghiale), sistemului hematopoetic (anemie) SLICC/ACR 2 puncte.

*Conclizie:* Luând în considerație diagnosticul de LES al pacientei la vârstă tânără, inițierea tratamentului cu GCS pe o perioadă îndelungată, în doze medii nu a sugerat remisiune. În scurt timp, la 2 ani s-a instalat anemia, care a fost tratată cu preparatele de fier - Sorbifer, 3 luni, dar nu a cedat la administrare. Noi am presupus prezența la această pacientă a anemiei bolii cronice, care a fost dovedită prin determinarea nivelului eritropoetinei în ser. Totodată, la pacientă au fost consemnate exacerbări pe fondul administrării tratamentului cu GCS, constatându-se complianță redusă la tratament. Datele atestau: Hb - 91 g/l, eritrocitele -  $2,4 \cdot 10^{12}$ , IC - 0,87, trombocite - 240200, leucocite -  $4,1 \cdot 10^9$ , limf. - 34%, VSH - 52 mm/h, Fe seric - 7,1, Feritina - 16,00, Ht - 29. S-a decis să efectuăm Epo, care s-a dovedit a fi joasă, Epo - 2,18. Astfel am conchis că s-a indus dezvoltarea anemiei bolii cronice. Conform datelor obiective și de laborator, pacientei i-a fost stabilit diagnosticul de anemie a bolii cronice. Prin urmare, odată cu diminuarea activității bolii, anemia a cedat la tratament.



## AFECTAREA SISTEMULUI NERVOS ÎN LES

Ala Soroceanu

*Lupusul eritematos sistemic* afectează sistemul nervos la orice nivel, dar are predilecție pentru afectarea de tip central, tulburările la nivel periferic având o incidență mai scăzută. Afectarea sistemului nervos poate fi focală sau difuză, cu manifestare clinică semnificativă sau de o manieră discretă. Conform datelor lui A. Dubois (1976), afectarea neuropsihică în *lupusul eritematos sistemic* ar constitui 15%, uneori cu creștere până la 95% (Manzi S., 2008). Implicarea sistemului nervos în *lupusul eritematos sistemic* (LES) este recunoscută de peste 100 de ani. Primul raport de stupor și comă în LES a fost prezentat de Hebra și Kaposi în 1875. De atunci, o multitudine de sindroame neuropsihiatrice (NP) au fost raportate la pacienții cu LES. Aceste manifestări pot să apară în orice moment pe durata bolii, atât în LES activ, cât și în timpul perioadelor de remisie, și se pot prezenta ca unice sau multiple evenimente neurologice la aceeași persoană. Criteriile Colegiului American de Reumatologie, 1997 (ACR), pentru clasificarea LES includ din tot spectrul de manifestări neuropsihiatrice numai convulsiile și psihoza. Cu toate acestea, au fost recunoscute la scară largă o mare varietate de sindroame NP la pacienții cu LES (95, 244). Din aceste motive, Colegiul American de Reumatologie (ACR) a convocat în 1999 un comitet ad-hoc multidisciplinar, care a elaborat criteriile de definiție neuropsihiatrică în *lupusul eritematos sistemic* (NPLES).

Tabelul 9

Criteriile NPLES ACR (1999) n=19

Nr.	Afectarea sistemului nervos central	Nr.	Afectarea sistemului nervos periferic
1.	Meningită aseptică	11.	Dereglări de dispoziție
2.	Boala cerebrovasculară	12.	Psihoză
3.	Sindrom demielinizant	13.	Polineuropatie inflamatorie acută
4.	Cefalee	14.	Neuropatii autonome
5.	Dereglări motorii	15.	Mononeuropatii
6.	Mielopatie	16.	<i>Myasthenia gravis</i>
7.	Convulsii	17.	Neuropatii craniale
8.	Stări confuzionale acute	18.	Plexopatii
9.	Anxietate	19.	Polineuropatii
10.	Disfuncții cognitive		

Primul pas în diagnosticul unui pacient cu LES care prezintă un eveniment NP este cel de a determina dacă sindromul poate fi cu certitudine atribuit

LES sau este o complicație a bolii, a terapiei adresate acesteia sau dacă aceasta reflectă o asociere la boala de bază.

Printre cele mai frecvente manifestări clinice ale afectării sistemului nervos în *lupusul eritematos sistemic* se consideră:

**Cefaleea.** În NPLES este depistată în intervale variaționale extreme de la 24 până la 72 % din pacienții cu *lupus*. Este cunoscută asocierea dintre migrenă și activitatea bolii, anticorpii antifosfolipidici și fenomenul Raynaud. Studii care demonstrează asocierea dintre migrenă și fenomenul Raynaud în LES atestă la pacienții cu LES și migrenă o prevalență mai mare a fenomenului Raynaud, precum și agravarea acestuia înainte de episoadele de migrenă cu aură. Cefaleea acută, subacută sau persistentă este simptomul câtorva sindroame induse de LES, așa ca strokul, convulsiile, vasculita cerebrală, sinus tromboza cerebrală, hematomul subdural, meningita aseptică. Cefaleea severă nu cedează la analgezice narcotice și răspunde la administrarea de glucocorticosteroizi. Meningita aseptică este mai puțin frecventă, dar o cauză bine documentată de cefalee în LES și necesită confirmare prin analiza lichidului cefalorahidian. Alte cauze posibile trebuie să fie luate în considerație, inclusiv infecții și reacții idiosincrazice la medicamente, cum ar fi antibiotice și antiinflamatoare nesteroidiene.

#### Clasificarea ACR a cefaleelor în LES, 1999

##### I. Migrena

- a) migrenă cu aură
- b) migrenă fără aură

##### II. Cefaleea de tip tensional (cefalee tip tensional episodică)

##### III. Cefaleea Cluster

##### IV. Cefalee atribuită hipertensiunii intracraniene (pseudotumor cerebri, hipertensiune intracraniană benignă)

##### V. Cefalee refractară nespecifică

**Psihoza** este raportată până la 8% din pacienții cu LES și se caracterizează fie prin prezența iluziei (convingeri false, în pofida evidenței contrare) și/ sau halucinațiilor (experiențe perceptuale care apar în absența unor stimuli externi). Acestea din urmă sunt cel mai frecvent auditive. Psihoza este o manifestare rară, dar dramatică, a NPLES și, când este prezentă, trebuie să se facă distincție între alte cauze, inclusiv administrarea dozelor mari de corticosteroizi, abuzul de droguri, schizofrenie și depresie.

**Depresia și anxietatea** sunt simptome comune în *lupus* și apar la 24–57% dintre pacienți. Cu toate acestea, deoarece nu există caracteristici unice ale acestor sindroame pentru pacienții cu LES, planează frecvent incertitudinea

cu privire la etiologia și atribuirea în cazuri individuale. Asocierea între psihoză, depresie și anticorpii anti-P ribozomali în LES este susținută de unele studii, dar nu unanim. Tulburările afective, cum ar fi depresia și anxietatea, sunt deosebit de frecvente și, în timp ce există dovezi că acestea ar putea fi o manifestare directă a LES, ele pot fi și un răspuns secundar la o boală cronică ce afectează calitatea vieții (245).

*Boala cerebrovasculară*, în mai multe forme, este raportată la 5–18% dintre pacienți LES. Femeile cu LES, la vârsta de 18–44 de ani, sunt de opt ori mai susceptibile de a fi spitalizate din cauza unui accident vascular cerebral comparativ cu grupul de control al populației generale (Omdal R., 2005). Patogenia implicării SNC în LES nu este pe deplin elucidată și este considerată drept o asociere multifactorială. Ateroscleroza accelerată este recunoscută ca însemn posibil în LES, în special în legătură cu boala coronariană. Acest lucru, de asemenea, contribuie la rata crescută de evenimente cerebrovasculare în LES. Un alt factor etiologic este tromboembolismul mediat imunologic, ce reprezintă starea protrombotică ca consecință a acțiunii anticorpilor antifosfolipidici, ceea ce impune raționamentul pentru intervenție terapeutică cu anticoagulante. Sunt cunoscute mecanismele prin deteriorarea microvasculară, vasculopatii, anticorpi împotriva țesutului nervos. Posibilități alternative de embolism prezintă endocardita Libman-Sacks. Un alt mecanism este hipertensiunea arterială ca consecință a nefritei lupice. Examinarea post-mortem depistează microinfarcte și microhemoragii în regiunile corticale și subcorticale. Mai mulți factori sunt asociați cu riscul crescut de accident vascular cerebral la acești pacienți. Acestea includ prezența anticorpilor antifosfolipidici, utilizarea de corticosteroizi, implicarea cardiacă și alți factori de risc pentru bolile cerebro-vasculare. Strok-ul și atacurile recurente de accident vascular cerebral ischemic tranzitor apar la pacienții cu LES, la o vârstă medie de 37 de ani (în intervalul 26–50 de ani), care poate duce, în unele cazuri, la demență multiinfarct. Altă complicație mai rar întâlnită este tromboza venoasă intracraniană (73, 242).

*Convulsiile* sunt complicații destul de incidente, care apar la 14–25% din pacienții cu *lupus eritematos sistemic*, comparativ cu 0,5–1% în populația generală. Acestea figurează printre primii indici ai activității LES. Crizele convulsive generalizate și crizele convulsive focale pot apărea fie la o activitate înaltă a *lupusului* sau pe poziția de evenimente neurologice izolate. Convulsiile pot fi printre cele mai timpurii implicări neuropsihice, uneori apar cu mai mulți ani înainte de generalizarea *lupusului*, ceea ce duce la diagnosticarea greșită a unei epilepsii izolate. O serie de mecanisme pot provoca convulsii în *lupusul eritematos sistemic*, dar pleiocitoza prezentă în lichidul cefalorahidian în astfel

de cazuri ridică posibilitatea *lupusului* asociat cu encefalita. Apariția lor este frecvent asociată cu prezența anticorpilor antifosfolipidici, care este asociată cu microangiopatie, tromboză arterială și infarct cerebral. În plus, localizarea tipică a atrofiei cerebrale în LES poate predispuce, de asemenea, la convulsii. LES se mai poate complica cu multiple alte manifestări neurologice, inclusiv convulsii epileptice. Activitatea înaltă a bolii, manifestările neuropsihiatrice concomitente și sexul masculin sunt factori de predicție independenți ai epilepsiei. Unul dintre mecanismele importante pentru convulsii și epilepsie în *lupus* este mediat de către anticorpii antifosfolipidici. Bazele patogenetice includ atacul ischemic neuroparenchimal și o interacțiune imună directă la nivelul creierului. De fapt, evenimentele trombotice explică doar o parte a incidenței crescute de apariție a epilepsiei în LES.

*Starea confuzională acută* ca termen a fost înlocuită cu ceea ce a fost denumit anterior *sindromul organic al creierului* și este sinonim cu encefalopatia și delirul. Aceasta cuprinde alterarea stării de conștiință sau a nivelului de vigilență, care poate progresa spre comă. Caracteristicile acestei stări includ capacitatea redusă de concentrare, starea de spirit deranjată și insuficiența cogniției. Aceasta din urmă a fost raportată la 4–7% din pacienții cu LES și trebuie să se distingă de alte cauze, inclusiv de tulburările metabolice și de encefalopatia hipertensivă.

*Disfuncțiile cognitive* sunt frecvente la pacienții cu LES, fiind raportate la rate de prevalență de 12–87%, devenind astfel unul dintre cele mai comune NP-LES sindroame identificate. Cogniția presupune atenția complexă, memoria verbală, abilități perceptuale, raționament și judecată, cunoaștere și conștientizare. Tulburările cognitive includ scăderea atenției, tulburări de memorie operațională și disfuncție executivă (de exemplu, organizare și planificare). Anumite evenimente NPLES, cum ar fi accidentul vascular cerebral și infarctul multifocal asociat cu anticorpi antifosfolipidici, sunt însoțite de disfuncții cognitive, cu prezentare și evoluție foarte diferite. Accidentul vascular cerebral conduce la un deficit cognitiv focal stabil, în timp ce în infarctul multifocal implicarea cognitivă este mai globală și parțial reversibilă. Astfel, nu este surprinzător faptul că prevalența disfuncției cognitive la pacienții cu sindroame NPLES în trecut sau în prezent este mai mare decât la cei fără astfel de istoric. Pentru a detecta în mod obiectiv disfuncțiile cognitive, este utilizată bateria de teste de evaluare neuropsihologică standard, validată de ACR în 1999, precum și interviul Mini-Mental Status – ușor de utilizat.

*Meningita aseptică acută, cronică sau recurentă*, este rar întâlnită. Cu toate că nu este o caracteristică inițială de LES, aceasta tinde să apară la debutul bolii și poate reflecta probleme suplimentare ale SNC, cum ar fi mie-

lita transversă și accidentul vascular cerebral. LES, prin urmare, ar trebui să fie inclus în diagnosticul diferențial al recurenței de meningită aseptică. Meningita aseptică din LES poate fi, de asemenea, asociată cu utilizarea anti-inflamatoarelor nesteroidiene (AINS). Retragerea AINS și terapia cu steroizi duce sigur la recuperare.

*Neuropatiile craniale* se pot manifesta prin pareză facială, ptoză, diplopie, nevrită optică cu pierderea vederii, vertij, nistagmus.

*Dereglările motorii* presupun coreea, care este o manifestare neobișnuită pentru NPLES și caracterizată prin mișcări involuntare, neregulate sau sub formă de ticuri, care pot implica orice parte a corpului. Mișcările sunt scurte și imprevizibile. Prevalența este de 1-4% din pacienții cu LES. Contraceptivele orale și sarcina sunt precipitanți ai crizelor. Coreea se asociază cu prezența anticorpilor antifosfolipidici și sindromul antifosfolipidic. Diagnosticul diferențiat este o condiție obligatorie în cazul bolii Wilson, Huntington, utilizarea medicamentelor neuroleptice, contraceptive orale, cu penitoina, L-dopa, blocantele de calciu. Coreea se asociază cu prezența anticorpilor antifosfolipidici și sindromul antifosfolipidic, strok-ul, cu malformațiile vasculare. În LES, coreea este deseori unilaterală și cu debut acut.

*Factori de risc pentru implicarea sistemului nervos în LES.* Pacienții cu sindrom antifosfolipidic, în special tromboza arterială și leziunile cutanate vasculitice și cu trombocitopenie, anticorpi antinucleari pozitivi (ANA), anti-SS-B/La și nivele serice scăzute de C3 și C4, prezintă risc crescut de NPLES. Unele studii denotă că implicarea articulară și erupția cutanată discoidală pot fi factori de protecție împotriva dezvoltării neuro lupusului.

Prezentăm istoricul bolii unei paciente tinere cu *lupus eritematos sistemic*, care a dezvoltat accident vascular cerebral.

*Cazul clinic al bolnavei T.:* anul nașterii 1976, f.o. nr. 4564/326, a fost internată în secția de Reumatologie a Institutului de Cardiologie în iunie 2009. La internare a prezentat acuze de fatigabilitate, fotosensibilitate, artralgiile în mâini și coate, dispnee de repaus, accentuată la efort fizic, cefalee, afazie motorie parțială, scăderea ritmului ideativ și viteza vorbirii, orientare limitată în spațiu. Se consideră bolnavă din februarie 2005, când a produs subit febră 39-40° C, semnalând dureri în regiunea lombară dreaptă și fatigabilitate. În baza criteriilor de diagnostic s-a stabilit diagnosticul de *lupus eritematos sistemic* și s-a inițiat tratament cu glucocorticosteroizi (GCS) cu doza maximă de 50 mg/zi prednisolon, care a avut efect pozitiv. Ulterior, doza de GCS s-a diminuat conform schemei până la 10 mg/zi. În octombrie 2005 reapare febra, artralgiile, semne pentru care a fost spitalizată repetat în secția Reumatologie, unde i se majorează doza de GCS *per oral* - 40 mg/zi, urmată de efect pozitiv

moderat. Însă la numai 10 zile se internează de urgență în secția Neurologie a SCMU cu afazie motorie, hemipareză pe dreapta, fatigabilitate.

*Diagnosticul clinic:* Boală cerebrală vasculară, accident vascular cerebral acut ischemic în bazinul arterei cerebrale medii pe stânga. Insuficiență piramidală pe dreapta. Afazie motorie. *Lupus eritematos sistemic.*

*Anamneza vieții:* Pacienta s-a expus periodic razelor ultraviolete pe fond de suprasolicitare fizică moderată. Antecedente personale – avort spontan la termenul de 5 săptămâni. Anamneză ereditară agravată: mama a suferit de glomerulonefrită pe fond de vasculită, de care a și decedat la vârsta de 54 de ani.

*Obiectiv:* Stare generală gravă, atitudine pasivă, constituție normoponderală, tegumentele cu eritem „în fluture”, care cuprinde eminențele malare și piramida nazală cu ștergerea șanțului nazo-labial, eritemul este extins spre regiunea decolteului. Ganglionii limfatici axilari se palpează de 1 cm diametru, sunt indolori. Edemele periferice lipsesc. În sistemul respirator – frecătură pleurală. Cordul: tahicardie, suflu sistolic la apex, FCC – 98, TA – 150/100. Abdomen moale, hepatomegalie +3cm, lienul nu se palpează. Micțiunile sunt libere, diureza pozitivă.

*Statutul neurologic:* Fantele palpebrale D=S, pupilele de configurație rotundă D=S, cu diametrul de 3,5 mm. Mișcarea globilor oculari în volum deplin. Fotoreacția directă și consensuală la lumină prezentă. Plica nazo-labială dreaptă ștersă. Ușoară deviere a limbii în dreapta. Forța musculară în membrele drepte – 4 puncte, în membrele stângi – 5 puncte. Reflexele tendinoase înviorate, cu accent pe dreapta. Semnul Babinski pozitiv pe dreapta. Semne de automatism oral (Marinescu-Radovici). Limba pe linia mediană. Elemente de afazie motorie. Poziția Romberg – instabilă. Probele de coordonare (indice: nas și călcâi – genunchi) le îndeplinește corect.

*Protocol investigațional:*

*Hemoleucograma:* Hb – 95,0 g/l, eritrocite –  $3,4 \cdot 10^{12}$ , indice de culoare – 0,86, trombocite – 287,2, leucocite –  $4,6 \cdot 10^9$ , segmentate – 62%, nesegmentate – 18%, eozinofile – 1, limfocite – 20, monocite – 2, VSH – 59 mm/oră.

*Examenul sumar al urinei:* densitate 1013, pH alcalin, proteine – 0,08 g/l, eritrocite – 0-2 în câmpul de vedere, leucocite – 3-4, mucus în cantități mici, sărurile sunt absente, bacterii nu se detectează.

*Statut imunologic:* ASLO – 200 Un., CIC – 210 Un., PCR – 12 mg, Latex-test – negativ. Celule lupice 12 la 1000 leucocite, aCl Ig G – 69 GPL, Ig M – 24 MPL, anti-ADN dublu catenar – 47. Profilul lipidic: Colesterol total – 4,89 mmol/l, trigliceride – 0,88 mmol/l, HDL-Ch – 1,23 mmol/l, LDL-Ch – 3,25 mmol/l.

*Evaluarea biochimică a sângelui:* ureea – 5,5 mmol/l, creatinina – 70,3 mmol/l, bilirubina generală – 14,8mkmol/l, ALAT – 15 nmol, AsAT – 0,5 nmol/l, IP – 92%, INR – 1,13.

*Examenul ECG* – ritm sinusal, FCC 80, AEC normală.

*Examenul EcoCG* – valva mitrală îngroșată, preponderent marginal. Mișcarea VM posterioară este limitată. Insuficiența VM de gr. II. Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Se atestă îngroșarea foițelor pericardului, precum și lichid cu fibrină în cavitatea pericardului – 4 mm pe peretele posterior. Insuficiență VTs de gr. I, insuficiența VP de gr. I, FE – 50 %.

*USG abdominală* – ficatul moderat mărit. Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului. Fibrozarea moderată a pereților calicelor la rinichi. Semne de diateză urică.

*Scala MMSE (Mini Mental State Examination)* – testarea funcțiilor cognitive: orientarea – 10 puncte; înregistrarea informațiilor – 2 puncte; atenția și calculul – 3 puncte; reproducerea informațiilor – 0 puncte; limbaj – 2 puncte. Scor total – 17 puncte (deficit cognitiv sever).

*Scala de depresie Hamilton* – 22 de puncte (depresie moderată).

*Scala de anxietate Hamilton* – 4 puncte (lipsa anxietății).

*Activitatea bolii SLEDAI* – 36 de puncte (activitate înaltă).

*Indexul lezării organice SLICC/ACR* – 4 puncte (lezare organică înaltă).

*Tomografia computerizată a creierului* (foto 41) – pe seria de secțiuni tomografice efectuate prin metoda standard se evidențiază structurile sub- și supratentoriale ale creierului. Dilatarea fisurilor siviene, girurilor regiunilor temporo-parietale, spațiului interemisferic. În ambele emisfere ale creierului – în regiunea parietală se evidențiază zone de atrofie locală de dimensiuni 35x30 mm. Sistemul ventricular dilatat simetric. Semne de formațiune intracerebrală și focare de densitate patologică nu se decelează.

*Concluzie:* CT tablou angioencefalopatie cu atrofie locală de scoarță cerebrală, asociate de hidrocefalie simetrică.

*Diagnosticul stabilit:* Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate 32 de puncte SLEDAI-2k, cu afectarea tegumentelor (eritem facial „în fluture”), articulațiilor (artralгии), seroaselor (fibrohidrotorax pe dreapta, efuzie pericardică), cordului (cardită, insuficiență VM de gr. II), vaselor (livedo reticular, capilarită digitală), SNC (BCV, consecințele accidentului vascular cerebral în bazinele carotidiene bilateral, disfuncții cognitive severe, cefalee, stări confuzionale acute, depresie). Sindrom antifosfolipidic secundar cu tromboze în bazinul arterei cerebrale media, avort spontan, trombocitopenie, livedo reticular, valvulopatie (Insuficiența valvei mitrale VM de gr. II). Indexul lezării organice SLICC/ACR – 4 puncte.

Stabilirea parametrilor afectului lopic s-a efectuat prin determinarea indicelui activității SLEDAI, care a constituit 32 de puncte și s-a clasificat ca fiind o activitate înaltă. S-a atestat prezența sindromului antifosfolipidic secundar, manifestat prin avort spontan în anamnezic, vasculopatie – livedo-reticular, trombocitopenie, prin niveluri persistent crescute de anticorpi aCL Ig G. Analiza altor factori ce ar fi putut influența evoluția *lupusului* spre evenimente cerebrovasculare, așa ca doza cumulativă de GCS. Menționăm că durata maladiei a fost de 10 luni, iar doza zilnică de GCS a fost joasă (8 mg Metipred), doza cumulativă constituind numai 10,68 g racordate la Prednisolon, inclusiv pulsterapia cu GCS, conform calculelor noastre, considerată doză moderată.

Cazul este relevant prin faptul că o pacientă tânără, de 31 de ani, cu *lupus eritematos sistemic*, asociat cu SAFL la numai 10 luni de la stabilirea diagnosticului, a dezvoltat afecte cardiovasculare cu accident vascular cerebral acut în bazinul arterei cerebrale media pe stânga, confirmat clinic și paraclinic, inclusiv prin tomografie computerizată și consultația neurologului.

## MANIFESTĂRILE OCULARE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Minodora Mazur

Manifestări oculare ale *lupusului* sunt comune, pot fi caracteristice bolii, dar și un pericol la diminuarea vederii. Fiziopatologia oculară LES poate provoca patologie oculară printr-o serie de mecanisme complexe, inclusiv depunerea complexelor imune și a altor anticorpi, de vasculită și tromboze. Depozite de complexe imune au fost identificate în vasele de sânge la nivelul conjunctivei, retinei, coroidei, sclerei, corpului ciliar, în membranele bazală a corpului ciliar și corneei, în nervii periferici ai corpului ciliar și conjunctivei (260). Citotoxicitatea dependentă de anticorpi ar putea provoca moartea celulelor retiniene și demielinizarea nervului optic. Anticorpii circulanți includ antifosfolipide și anticorpi antineuronali. Mecanisme similare centrate pe glanda lacrimală pot invoca sindromul Sjogren secundar, care are drept caracteristică ochiul uscat (keratoconjunctivita sicca), ca urmare a hipoproduției lacrimale. Problema oftalmică poate fi relaționată cu activitatea bolii. În plus, medicamentele utilizate în tratamentul LES pot cauza probleme oculare, cum ar fi cataracta sau retinopatia. Pacientul va fi, de obicei, conștient de faptul că există o problemă cu ochii și se va adresa la reumatolog sau la medicul de familie.



### Prezentarea patologiei oculare

În termeni generali, durerea, adesea însoțită de inflamație vizibilă sau roșeață, indică, de obicei, afectarea extern/anterior a ochiului. Instalarea problemelor de vedere (neclaritate, denaturare, diplopie), de obicei, sugerează implicarea segmentului posterior – patologie neuro-oftalmologică.

#### *Cauzele ochiului roșu la pacienții cu LES*

Frecvente: Ochi uscat (cherato-conjunctivită sicca)

Rare: episclerită, sclerită, conjunctivită noninfecțioasă

Foarte rare: Cheratită, cheratoconjunctivită uscată, uveită anterioară

#### *Cauzele pierderii vederii în LES*

Segmentul anterior: cheratoconjunctivită uscată severă

Lentila: cataractă (secundară inflamației sau/și sechele ale tratamentului cu GCS)

Vitreus: hemoragie (secundară retinopatiei proliferative)

Retina: retinopatie cu ocluzia vaselor severă, ocluzia venei retinale centrale, ocluzia arterei retinale centrale, detașarea exudativă a retinei, maculopatie toxică (secundară tratamentului cu remedii antimalarice – Hydroxichlorochina).

Toate acestea justifică trimiterea de urgență a pacientului la oftalmolog pentru evaluări detaliate.

*Patologia ochiului extern.* Afectarea pleoapei. LES și lupus eritematos discoid se pot prezenta ca un lupus discoid de tip erupții cutanate pe pleoape. Aceste leziuni discrete, ca solzii, trebuie să se diferențieze de blefarită cronică – inflamația marginii pleoapei, diagnosticată mult mai frecvent. Aceste leziuni răspund de obicei bine la tratamentul sistemic, și mai puțin la cel topic.

*Patologia sistemului lacrimal.* Sindromul ochiului uscat (keratoconjunctivită sicca) este cea mai frecventă manifestare oculară în LES (aproximativ o treime din pacienți) și este adesea asociat cu sindromul Sjogren secundar. De obicei, simptomele sunt relativ ușoare (iritație, roșeață), dar durerea severă și pierderea vederii pot să apară. Reducerea lacrimilor și modificările corneei sunt evidente la examinarea cu lampă. Producerea lacrimilor poate fi evaluată prin testul Schirmer, care măsoară umezirea unei bande instalate deasupra pleoapei inferioare, pentru o perioadă de 5 min. Formele mai lejere de ochi uscat pot fi tratate cu picături de lacrimi artificiale. Alegerea tratamentului depinde de frecvența necesităților de preparat cu anumită vâscozitate. Adesea, o picătură de vâscozitate medie (carbomer) sau o combinație (de remediu cu vâscozitate scăzută în timpul zilei, vâscozitate înaltă pe timp de noapte) este preferată. În cazurile mai severe, drenajul de lacrimi poate fi redus prin ocluzia temporară sau permanentă a canalului lacrimal.

*Patologia orbitală.* Prezentările oculare rare includ edemul periorbital, miozita orbitală, paniculita. Ischemia acută și infarctul orbital sunt manifestări rare ale LES. O biopsie este necesară adesea pentru a confirma diagnosticul. Tratatamentul presupune administrarea imunosupresivelor sistemice.

*Patologia segmentului anterior.* Boala corneană. Sindromul de ochi uscat nu este singura manifestare a lupusului cornean. Eroziunile corneene recurente (rupturile mari în epiteliul corneei), de obicei, se prezintă ca un ochi umed dureros de dimineață, starea îmbunătățindu-se pe parcursul zilei. Altă prezentare corneană este pierderea epiteliului lacrimal. Cheratita ulceroașă periferică este rară și presupune o vasculită sistemică activă. Infiltrația acută unilaterală a stromalei corneei și edemul ei au fost raportate cu răspuns rapid la terapia cu corticosteroizi topici.

*Patologia sclerei și episclerei.* Episclerita (inflamație superficială) și sclerita (inflamație profundă a sclerei) sunt ambele observate la LES și pot fi manifestări ale bolii. Episclerita, de obicei, se prezintă cu o ușoară iritație și înroșire, provocate de o injecție a vaselor de sânge superficiale.

Episclerita este, de obicei, limitată. Sclerita este mult mai dureroasă, poate pune în pericol vederea și impune o evaluare urgentă a pacientului de un oftalmolog. Durerea este atât de severă, încât poate trezi pacientul din somn și poate fi generalizată la ochiul întreg sau la o parte a feței. În sclerita anterioară nu există înroșirea sclerei în sine, fiind avasculară. Sclerita este unilaterală, iar sclerita anterioară poate fi difuză sau nodulară. Rar poate conduce la o sclerită necrotizantă. Sclerita posterioară nu cauzează efectul de ochi roșu (excepția cazului în care se extinde și anterior), dar poate cauza probleme vizuale, cu estomparea, schimbarea de refracție și vedere dublă. Deși manifestările pot fi prezente pe fundoscopie prin depistarea edemului, detașare coroidiană, detașare retiniană exudativă, diagnosticul este cel mai ușor de confirmat prin ecografie. Episclerita nu necesită tratament, deși lacrimile artificiale pot diminua semnele. Prezența scleritei se poate indica la o activitate a bolii de bază și necesită tratament sistemic, variind de la remediile nesteroidiene la tratamentul cu corticosteroizi sau imunosupresoare (ciclofosfamida, azatioprină, metotrexat, micofenolatmofetil).

*Alte complicații ale segmentului anterior.* Inflamația conjunctivei este mai puțin frecventă. Se prezintă cu iritație, roșeață și poate fi asociată cu foliculi ale pleoapelor. Uveită anterioară (inflamație intraoculară din partea anterioară a ochiului), apare rareori în mod izolat. Este mai frecvent asociată cu sclerită sau inflamația intraoculară posterioară.

*Patologia segmentului posterior.* Boala retiniană afectează circa 10% din pacienții cu LES. Retinopatiile ușoare pot fi asimptomatice, dar boala mai

severă poate duce la pierderea vederii sau distorsiune. Prezența anticorpilor antifosfolipidici este asociată cu retinopatie mai severă și ocluzii vasculare.

Retinopatia lupică ușoară constă din pete similare cu bumbacul, exudat perivascular, hemoragii retiniene și modificări vasculare. Cazurile moderate/severe se pot manifesta prin constricție arteriolară focală sau generalizată și modificări ale venelor. Retinopatia proliferativă se caracterizează prin hemoragie vitroasă, tracție retiniană și dezlipire de retină. Principalul tratament pentru patologia retiniană este imunosupresia sistemică, dar terapia cu laser și anticoagulantele au eficacitate.

Patologia coroidiană este mai rară decât retinopatia, dar este, probabil, subdiagnosticată ca o cauză de pierdere a vederii în LES. Angiografia fundului de ochi demonstrează prezența patologiei ce nu a fost detectată la examinarea clinică. Aceasta poate include detașare retiniană multifocală și ischemie coroidiană, infecții și infarct coroidian.

*Patologia neuro-oftalmologică.* Boala nervului optic apare la aproximativ 1% dintre pacienții cu LES și include nevrită optică și neuropatie optică ischemică (anterioară sau posterioară). Nevrita optică se instalează acut cu pierderea unilaterală a vederii, asociată cu durere și dificultăți de mișcare a ochilor. În absența unor alte caracteristici ale LES este dificil de a o diferenția de nevrita optică tipică bolii demielinizante. Cu toate acestea, prognosticul este mai rezervat în nevrita optică lupică, mai mult de o jumătate fiind persistentă și progresează în atrofie optică. Studiile patologice demonstrează infarctul nervului optic secundar necrozei extinse fibrinoide arteriolare. Nevrita optică acută poate fi, de asemenea, bilaterală, asociată cu mielopatie transversală. În contrast cu nevrita optică, neuropatia optică în LES se prezintă de obicei cu pierderea bilaterală acută a vederii, nedureroasă cu sau fără edemul discului optic. Acest lucru se datorează ocluziei vaselor mici ale nervului optic, ceea ce duce la demielinizare, în cazurile ușoare, sau necroză axonală, în cazurile mai severe. Neuropatia optică unilaterală reflectă evenimente trombotice focale, asociate cu titre înalte de anticorpi antifosfolipidici. Neuropatia optică bilaterală sugerează implicarea sistemului nervos și o vasculită sistemică. Pronosticul este rezervat, deși au fost raportate rezultate bune. Recurența, în general, agravează pronosticul.

*Patologia nervilor cranieni și alte tulburări ale motilității oculare.* Anormalitățile oculare motorice nu sunt mai rare în LES cu o rată de 29,2% din cazuri (262). Diplopia poate fi tranzitorie și nu este întotdeauna prezentă. Anomaliile de motilitate apar concomitent cu evenimentele vasculare sau ischemice în trunchiul cerebral și sunt frecvent asociate cu ambii nervi cranieni.

Alte complicații raportate includ nistagmul și sindromul Miller-Fisher.

*Alte manifestări neuro-oftalmologice.* Anormalități ale pupilei, cu reducerea reflexului pupilar la lumină, sindromul Horner, pupila Adie și reflexele pupilare anormale au fost descrise în cadrul LES. Blefarospasmul și boala retrochiasmă se poate prezenta cu dureri de cap, letargie, amețeli, modificări de memorie și conștiință, convulsii, paralizii ale nervilor cranieni, ataxie, edem papilar, orbire monoculară tranzitorie, nistagm, orbire corticală și comă. Orbirea monoculară tranzitorie a fost observată de 11 ori mai frecvent la pacienții cu LES decât în populație.

*Bolile oftalmologice și rolul anticorpilor antifosfolipidici.*

Prezența anticorpilor antifosfolipidici este asociată cu ocluziva vasculară atât retiniană, cât și a sistemului nervos în LES.

*Boala oftalmologică indusă de medicamente.* Complicațiile oculare sunt rare în *lupusul* indus medicamentos, deși vasculita retiniană și boala ocluzivă au fost raportate la pacienții tratați cu Hidralazină și Procainamidă. Corticosteroizii sunt utilizați în mod obișnuit în tratamentul LES și pot provoca formarea cataractei. Glaucomul se produce la pacienții care au administrat corticosteroizi topic. Aminoquinolonele, clorochina și, într-o măsură mai mică, hidroxiclrochină pot determina modificări vizuale reversibile nesemnificative la nivelul corneei (keratopatie vortex). Un pericol ireversibil de pierdere a vederii este maculopatia. Modificările inițiale sunt subtile (pierderea reflexului foveal cu aspect fin granular) și adesea asimptomatice, dar poate progresa la maculopatie și atrofia generalizată a retinei și a nervului optic. Această retinopatie poate progresa în ciuda încetării administrării medicamentelor. Deși ambele medicamente pot determina modificări identice, riscurile mult mai mici sunt la hydroxychlorochină, în special la dozele recomandate de până la 6,5 mg/kg/zi (R. Sivaraj ș. a., 2007).

Orice dereglare vizuală sau patologie oculară trebuie confirmată de către un oftalmolog înainte de a începe tratamentul. Dacă apar probleme vizuale după inițierea tratamentului, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze la medicul care i-a prescris tratamentul. Evaluarea anuală la reumatolog presupune includerea întrebărilor despre simptomele vizuale și acuitatea la lectură. Toți pacienții care au luat clorochină ar trebui să aibă examen oftalmologic periodic, în conformitate cu protocolul de evaluare a pacientului. În concluzie, manifestările oculare în cadrul LES pot fi un indicator de boală sistemică activă. Durerea oculară sau reducerea semnificativă a vederii sunt simptome grave, care necesită o evaluare urgentă de un oftalmolog. Cercetările viitoare vor furniza mai multe dovezi pe care să se bazeze diagnosticul precoce și tratamentul adecvat. Recunoașterea precoce

de către reumatolog, evaluarea promptă de către oftalmolog și strategiile coordonate de tratament sunt esențiale pentru reducerea morbidității oculare asociate cu *lupusul eritematos sistemic*.

## SINDROMUL SJÖGREN ÎN CADRUL LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

Valentina Burduja, Minodora Mazur

Maladia Sjögren poate fi *izolată* (boala Sjögren primară) sau poate fi *asociată* altor maladii reumatice de caracter autoimun, precum *lupusul eritematos sistemic*, sclerodermia sistemică, artrita reumatoidă etc. (sindromul Sjögren secundar).

Etiopatogenia sindromului Sjögren nu este elucidată, dar anomaliile imunologice pledează pentru patogenia autoimună. În plus, prevalența crescută a HLA B8 DR3 sugerează rolul predispoziției genetice. Sindromul Sjögren, în cadrul *lupusului eritematos sistemic*, se întâlnește cu frecvența de 10–20% și se prezintă sub o formă ușoară, limitată la simptome legate de diminuarea funcției lacrimale și salivare – sindromul Sicca (uscat), care include xerofthalmie și xerostomie. Sub aspect cronologic, sindromul Sjögren se poate asocia cu *lupusul* concomitent sau după câțiva ani de evoluție a colagenozei. Manifestările sindromului Sjögren se suprapun adesea cu cele din *lupus*, de aceea diagnosticul este stabilit tardiv.

Diagnosticul pozitiv al sindromului Sjögren se bazează pe prezența xerofthalmiei (cheratoconjunctivită), xerostomiei și a anomaliilor imunologice. Simptomatologia afectării sistemice (extraglandulare) este redusă, reprezentată de fatigabilitate, subfebrilitate, adenopatii, mialgii și artralгии.

Cheratoconjunctivita este cauzată de scăderea secreției lacrimale. Bolnavii acuză uscăciunea ochilor însoțită de senzația de corp străin (nisip) sub pleoape, hiperemia sclerei, fotosensibilitate crescută, oboseală oculară, bolnavii nu pot plânge. Corneea este uscată, în timp apar și eroziuni, apoi ulceratii.

Pentru a obiectiviza xerofthalmia, se practică:

- testul Schirmer (5 mm în 5 min);
- examinarea cu lampa cu fantă după colorare cu roz Bengal sau fluoresceină, calculând scorul Bijsterveld. Acest test este în competența oftalmologilor.

Xerostomia este de obicei primul semn al sindromului Sjögren în cadrul *lupusului eritematos sistemic*, și se exprimă prin senzație de uscăciune în gură,

însoțită de dificultatea de a vorbi cursiv, de a înghiți alimente de consistență solidă. Acești pacienți întâmpină greutăți în portajul protezelor dentare și prezintă o incidență înaltă a cariilor dentare, cauza cărora ar fi scăderea cantitativă a secreției salivare.

Xerostomia poate fi obiectivizată prin:

- măsurarea fluxului salivar prin colectarea salivei din canalul Stenon;
- sialografia prin injectarea unui produs iodat în canalul Stenon;
- scintigrafia salivară cu Tehnețiu;
- studiul biochimic al salivei care indică scăderea pH, creșterea Ig A și creșterea microglobulinei  $\beta_2$ . Aceste teste au o specificitate joasă și, conform datelor literaturii, sunt neconcludente;
- biopsia glandelor salivare mici, cu evidențierea sialoadenitei limfocitare focale reprezintă testul esențial pentru diagnostic.

Volumizarea glandelor parotide sau altor glande salivare mari este rar menționată în *lupusul eritematos sistemic*.

Implicarea altor glande exocrine apare cu o frecvență mai mică și include scăderea secreției mucoase glandulare a tractului respirator superior și inferior, care produce uscăciunea mucoasei nazale, faringelui, traheei, asociată cu tuse uscată. Diminuarea secrețiilor glandelor exocrine ale tractului gastrointestinal conduce la atrofia mucoasei esofagiene, gastrită atrofică și pancreatită. Uscăciunea organelor genitale, de asemenea, este rar menționată de către pacienți.

Anomaliile imunologice constituie cel de-al treilea element pentru susținerea diagnosticului de sindrom Sjögren (73, 197).

Anticorpilor ANA sunt pozitivi în 80% din cazuri și sunt specifici și pentru *lupusul eritematos sistemic*. Prezența factorului reumatoid este detectată în 75–95% din cazuri. Anticorpilor anti-Ro/SSA prezenți la 30–60% din bolnavi și anticorpilor anti-La/SSB la 20%–40%, rămân să fie fără specificitate, doar cu importanță diagnostică. Pacienții cu *lupus* care asociază anticorpi anti-Ro/SSA și anti-La/SSB și posedă caracteristici genetice HLA B8, DR3, prezintă mai frecvent simptome sicca și chiar manifestări extraglandulare, cum ar fi limfadenopatia, purpura și vasculita. Aproximativ jumătate din bolnavi prezintă hipergamaglobulinemie policlonală.

Conform datelor literaturii de specialitate, riscul dezvoltării unui limfom la bolnavii cu *lupus* asociat cu sindromul Sicca este mic, comparativ cu cel relatat în forma primară. Sunt menționați următorii factori predictivi pentru apariția limfomului: hipertrofia glandelor parotide, limfadenopatiile, instalarea vasculitei, Ig M monoclonale, creșterea rapidă a microglobulinei  $\beta_2$ , prezența de

crioglobuline, prezența unei clone B în glandele salivare. Cauzele ce determină dezvoltarea acestei grave complicații nu sunt bine cunoscute, fiind prezumată implicarea virusului Epstein-Barr, VHC sau a retrovirusurilor.

Tratamentul sindromului Sjögren este adițional terapiei de bază administrate în *lupusul eritematos sistemic* și este orientat spre ameliorarea simptomelor și consecințelor cauzate de sindromul Sicca, prin substituirea secrețiilor insuficiente și menținerea umidității suprafețelor mucoase. Terapia xeroftalmiei include aplicarea lacrimilor artificiale, care trebuie făcută ori de câte ori este nevoie. Acestea diferă în principal prin gradul de vâscozitate și, implicit, prin frecvența aplicării. În cazul apariției ulcerărilor corneene, se recurge la aplicarea *patch*-urilor grase cu acid boric, folosirea ochelarilor de protecție. Se recomandă evitarea medicamentelor care pot produce scăderea secreției lacrimale și salivare (diuretice, antihipertensive, antidepresive, fenotiazide, decongestive) și a altor situații cu același efect, cum ar fi aerul condiționat, clima caldă cu vânt și praf și fumatul excesiv.

Tratamentul xerostomiei este mai dificil. Pot fi utile bomboanele aromate fără zahăr (pentru evitarea cariilor dentare), guma de mestecat, diversele soluții de substituție salivară. Aplicarea locală a sărurilor de fluor stimulează mineralizarea smalțului și poate întârzia apariția sau progresia leziunilor dentare. Se recomandă o igienă bucodentară riguroasă, folosirea pastei pe bază de fluor și examenul stomatologic repetat. Candidoza bucală, frecvent întâlnită la pacienții cu sindromul Sjögren, mai ales în condițiile unui tratament antibiotic concomitent, necesită un tratament antifungic (antimicotic) local cu durată de 4-6 săptămâni, pentru ameliorarea simptomelor și prevenirea recurențelor. Bromhexina, în doză de 48 mg/zi, poate contribui la ameliorarea simptomelor sicca.

Pentru ameliorarea uscăciunii mucoasei vaginale și a tegumentului, se pot folosi geluri lubrifiante, respectiv creme hidratante. În cazul apariției manifestărilor extraglandulare, se recurge la asocierea altor medicamente, în funcție de tipul, extinderea și severitatea acestora. Simptomele articulare sunt ameliorate de administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a analgeticelor simple. Hidroxiclorochina, în doză de 200 mg/zi, poate influența atât artralgiile, cât și astenia, în plus este posibilă reducerea hipergamaglobulinemiei și a titrului anticorpilor anti-La (SSB).

## SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

Minodora Mazur, Evghenii Nasonov

În 1938, în SUA s-au inițiat cercetări de screening în masă pentru depistarea sifilisului prin reacția de aglutinare Wassermann și, astfel, s-a pus în evidență că această reacție apare pozitivă și la persoane care nu aveau semne clinice sau epidemiologice, caracteristice infecției sifilitice. Acest fenomen a fost calificat drept aberație biologică – supranumită *reacția Wassermann fals pozitivă* (RWFP).

Primele probe au vizat introducerea antigenului din extractul ficatului de copil cu sifilis congenital la pacientul examinat (cu sifilis) și depistarea anticorpilor, denumiți „reagini”, prin reacția de legare a complementului (C). În perioada 1941–1945, M. Pangborn a constatat că cel mai important antigen în reacția Wassermann este un fosfolipid care a primit numele de *cardiolipină*. Alți componenți ai extractului (fosfadilcolina și colesterolul) au rol nesemnificativ în reacția de aglutinare a cardiolipinei. S-a mai constatat că RWFP poate fi acută și cronică, iar în serul pacienților care au suportat o infecție nonsifilitică RWFP se poate menține luni, mai rar ani. În 1952, C. Conley și alți cercetători au depistat în serul pacienților cu *lupus eritematos sistemic* RWFP care, *in vitro*, inhiba coagularea sângelui și putea fi absorbit cu ajutorul fosfolipidelor. S-a enunțat că acest inhibitor se atestă și în sângele pacienților cu alte boli, iar în prezența acestuia nu se produc hemoragii, ci tromboze, calitate pentru care a fost denumit anticoagulantul lupic (AL), care este de fapt o imunoglobulină. Atare impact asupra complexului protrombin-trombină reacționează cu partea FL din protrombina activă. La pacienții cu AL se constată deficit de protrombină și număr redus de trombocite – trombocitopenie, în care sunt descrise cazuri de complicații tromboembolice și avorturi spontane. În 1983, E. Harris a elaborat metoda radioimună pentru depistarea anticorpilor ce reacționau cu AL, metodă de 200–400 ori mai sensibilă. Ulterior, G. Hughes a fost primul care a atras atenția că la pacienții cu AL este o legitate dezvoltarea ictusului, avorturilor spontane, situație care a primit numirea de *sindromul anticardiolipinic*, iar din 1986 – *sindromul antifosfolipidic* (SAFL). În 2007 s-a propus și s-a acceptat ca acesta să poarte denumirea de *sindromul Hughes*, după numele autorului ce l-a descris. G. Hughes scria la un moment dat: „Pentru mine aceasta a fost singura descoperire relevantă în cariera mea medicală” (2005).

În cercetările ce au urmat au fost descrise și alte manifestări ale SAFL, așa ca trombozele arteriale și venoase recidivante, avorturile spontane asociate cu anticorpi AFL. Majoritatea acestor pacienți sufereau de LES sau alte maladii



autoimune, dar s-a demonstrat că complexul de semne se poate instala și la subiecți care nu au alte patologii autoimune. Acest simptom complex a fost denumit *sindromul antifosfolipidic primar* sau *sindromul Snnedon*, după numele autorului ce l-a descris. Sindromul antifosfolipidic poate evolua extrem de grav cu dezvoltarea trombozelor acute în sistemul de vene și artere, provocând infarcte în mai multe organe, concomitent sau consecutiv, în zile sau săptămâni, proprietăți pentru care a obținut denumirea de *sindromul antifosfolipidic catastrofic* (SAFLC), fiind adesea asociat cu factorii de stres fiziologici așa ca infecția, neoplasme sau intervenții chirurgicale (Asherson, 1999).

În conceptul modern, antifosfolipidele, inclusiv AL și aCL, sunt o populație eterogenă de autoanticorpi care reacționează cu un spectru larg de determinanți antigenici (36p19).

*Istoric.* SAFL este o tulburare eterogenă din punct de vedere al manifestărilor clinice și gama de autoanticorpi. În 2006, criteriile revizuite pentru diagnosticul de SAFL au fost publicate într-o declarație consens internațional.

În 1999, W. Wilson ș. a. a propus criteriile de clasificare a SAFL, revăzute în 2006, care presupun că cel puțin un criteriu clinic și un criteriu de laborator trebuie să fie prezente la un pacient care urmează să fie clasificat ca având SAFL.

*Criteriile clinice sunt cele ce urmează:*

- Unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială/venoasă sau tromboze în vasele mici în orice țesut sau organ confirmate prin studii imagistice, examene Doppler sau histopatologice. Sindrom antifosfolipidic. Tromboza poate implica sistemul vascular cerebral, arterele coronare, sistemul pulmonar (emboli sau tromboze), sistemul arterial sau venos de pe extremități, venele hepatice, renale, arterele sau venele oculare sau suprarenale. Investigarea este justificată în cazul în care o istorie de tromboze ale venelor profunde, ischemie acută, infarct miocardic, sau AVC (în special recurențe) este prezentă la persoane tinere (bărbați < 55 ani; femei < 65 ani) sau în absența altor factori de risc.
- Morbiditățile sarcinii. Unul sau mai multe avorturi spontane, precoce sau tardiv (> 10 săptămâni de gestație). Una sau mai multe nașteri premature cu un nou-născut morfologic sănătos (la sau înainte de 34 de săptămâni de gestație) din cauza eclampsiei sau preeclampsiei severe sau insuficienței placentare. Trei sau mai multe avorturi spontane inexplicabile, consecutive, înainte de 10 săptămâni de gestație.

*Criterii de laborator:*

- Pacienții prezintă un nivel ridicat de anticardiolipină (aCL) imunoglobulina G (Ig G) sau imunoglobulina M (Ig M), anti-beta-2 glicoproteina I, sau anticoagulant lupic (AL) la cel puțin 2 ocazii în ultimele 12 săptămâni.
- Alte antifosfolipide (aPL), asociate cu caracteristicile clinice recunoscute de declarația consens din 2006, dar care nu sunt incluse în criteriile de diagnostic și presupun afecțiuni ale valvelor cardiace, livedo reticular, trombocitopenie, nefropatie, precum și manifestări neurologice. Astfel, în istoria unei boli, oricare dintre următoarele manifestări ar trebui să ridice suspiciunea examinatorului pentru SAFL: tromboze (de exemplu, ale venelor profunde), infarct miocardic, atac ischemic tranzitor (AVC), (cu predilecție în recurențe, la o vârstă tânără sau în absența altor factori de risc cunoscuți); avort (mai cu seamă tardiv sau în recurențe) sau nașteri premature, anomalii hematologice, cum ar fi trombocitopenia sau anemia hemolitică, un istoric de nefropatie, simptome neurologice nontrombotice, cum ar fi cefaleea, migrena, coreea, convulsiile, mielita transversală, sindromul Guillain-Barré sau demență, insuficiență suprarenală inexplicabilă, necroza avasculară a capului de os femural, în absența altor factori de risc, hipertensiunea arterială pulmonară.

SAFL este considerată cea mai frecventă trombofilie la om și poate fi dobândită sau secundară altei patologii, mai rar idiopatică. Este cea mai comună cauză de morbiditate în sarcină. Trombozele se instalează la circa 1/3 din pacienții cu SAFL și în 10–30% de cazuri recidivează în absența tratamentului cu anticoagulate. Procesul de studiere a SAFL este relaționat cu aprecierea anticorpilor aCL prin metode specifice și sensibile și descifrarea structurii antigenului determinant (epitopilor), la care se emit anticorpi. Țintă pentru antifosfolipide pot fi și alte proteine ce leagă fosfolipidele, așa ca PCR, PSR, protrombina. În Republica Moldova studierea sistematică a SAFL a început în 1991, în cadrul unei colaborări cu Institutul de Reumatologie al AȘFR, Moscova.

Sindromul antifosfolipidic reprezintă o boală autoimună, cauzele căreia rămân necunoscute. Cercetările pentru posibili trigeri au descoperit o gamă largă de asociere la boli autoimune sau reumatice, infecții și medicamente în care sunt prezenți AL și/sau anticorpii aCL. Aceste asociații pot oferi un indiciu ce orientează etiologia SAFL. Un număr mare de persoane cu anumite boli autoimune sau reumatice, de asemenea, consemnează anticorpi aFL. De notat că aceștia reprezintă pacienți cu anticorpi aFL mai degrabă decât sindrom

clinic de SAFL. În LES, sindromul antifosfolipidic se descoperă la 25–35% din bolnavi, sindromul Sjogren – la 42%, AR – la 33%, Aps – la 28%, polimialgia reumatică – 22% din cazuri. Alte probleme ce trebuie luate în considerație sunt statutul de hipercoagulare, procesul malign, administrarea contraceptivelor orale, homocistenemia, deficitul de antitrombină III, deficitul de PCR, PSR, factorul V, anticorpii antiprotrombinici, vasculită sistemică necrozantă.

Literatura de specialitate recentă sugerează faptul că o constatare a AL anormală este rezultatul analizelor de laborator care presupune cel mai mare risc pentru tromboză.

Anticoagulantul lupic este direcționat împotriva moleculei de coagulare din plasmă. *In vitro*, aceste interacțiuni sunt rezultatul prelungirii paradoxale a coagulării, cum ar fi activarea timpului de tromboplastină parțială (aTTP), timpul de coagulare cu caolină și timpul Russell de diluare a veninului de viperă (TRDVV). Prezența AL este confirmată la amestecarea plasmei sărace în trombocite normale cu plasma pacientului. În cazul în care un factor de coagulare este deficitar, adăugarea de plasmă normală corectează timpul de coagulare prelungit. În cazul în care timpul de coagulare nu se normalizează în timpul manevrelor de amestecare, un inhibitor este prezent; absența unui factor inhibitor de coagulare specific în sânge confirmă faptul că AL este prezent.

Pacienții cu SAFL pot avea unul sau mai multe rezultate patologice la teste de laborator, cum ar fi:

Anticorpii anticardioplinici Ig G, Ig M  
 Anticorpii anti- $\beta$ -2 glicoproteină (Ig G, Ig M)  
 Timpul activării parțiale a tromboplastinei (TAPT)  
 AL  
 Testul serologic la sifilis fals pozitiv  
 Trombocitopenie, anemie hemolitică

*Adițional se pot considera:*

Anticorpii anticardioplinici Ig A  
 Anticorpii antiglicoproteina  $\beta$ -2 (IgA)  
 Anticorpii antifostidilserină  
 Anticorpii antiprotrombinici  
 Anticorpii anti-complexul antifostidilserină-protrombină

*Cercetări imagistice:*

- Tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică ce obiectivează evenimentele trombotice în creier (AVC) sau abdomen (sindromul Budd-Chiari);

- Studiul cu ultrasunet Doppler pentru detectarea trombozelor venelor profunde;
- Ecocardiografia bidimensională ce depistează vegetațiile, insuficiența valvulară și endocardita Libman-Sacks.

Cercetarea histologică a pielii poate releva tromboze noninflamatorii cu semne de inflamație perivasculară; în rinichi – microtrombi glomerulari și arteriali.

#### *Îngrijiri medicale:*

Internarea pacienților cu SAFL se efectuează în prezența evenimentelor clinice semnificative, pacienții cu SAFL administrează tratament în regim intensiv, se află sub observație, deseori sub terapie activă. Pacienții asimptomatici se supraveghează în regim ambulator și nu necesită tratament.

Tratamentul pacienților cu SAFL trebuie să fie individualizat, în dependență de stare și evenimentele trombotice.

#### *Profilaxia:*

Eliminarea altor factori de risc, cum ar fi contraceptivele orale, fumatul, HTA, dislipidemia.

Aspirină dozele 75–100 mg (81 mg)

Hidroxiclorochină – la pacienții cu LES

Statine – la pacienți cu dislipidemii

#### *După un eveniment de tromboză, tratamentul ulterior va fi:*

Administrarea anticoagulantelor directe și indirecte (heparină, heparine hipo-moleculare, warfarină)

INR – *International Normalized Ratio* este cel de la poziția 2.0–3.0, în caz de tromboze venoase și arteriale – 3.0–4.0. Cazurile severe necesită combinarea aspirinei cu warfarină. În caz de evenimente trombotice severe, tratamentul este de durată (poate fi pe tot parcursul vieții).

#### *Considerațiuni obstetricale:*

Ghidul Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie, bazat pe consensus și opinia experților referitor la îngrijirea prenatală și post-partum pentru pacientele cu SAFL, profilaxie, în lipsa evenimentelor trombotice, terapie antitrombotică completă – la cele cu istoric de tromboze.

Pacientele cu avoruri spontane și tromboze în anamneză administrează subcutanat heparină sau heparine hipo-moleculare și aspirină până la naștere, cură care trebuie reluată post-partum. Glucocorticosteroizii nu influențează evoluția SAFL.

Alăptarea la sân a copilului nu este contraindicație pentru administrarea heparinei și warfarinei.

*SAFL catastrofic:*

Pacienții necesită supraveghere în dinamică, mai cu seamă prin evaluarea activității LES. Tratamentul se efectuează intens cu anticoagulante, plasmafereză și glucocorticosteroizi în doze raportate la activitatea LES.

*Intervenții chirurgicale:* Trombozele venoase recurente pot necesita intervenții chirurgicale cum ar fi plasarea filtrului în vena cavă inferioară.

*Consultații:* Reumatolog, hematolog, neurolog, cardiolog sau alți specialiști – în dependență de manifestările clinice.

*Dieta:* Pacienții ce administrează warfarină își limitează produsele cu exces de vitamina K.

*Activitatea:* Nu se fac limitări specifice pentru activitatea fizică, dar se individualizează în corelare cu starea pacientului. Nu sunt recomandate imobilizări prelungite. Limitarea activității este indicată în tromboze acute.

Drept exemplu, redăm cazul pacientei L., 60 de ani. Debutul maladiei apare la 57 de ani în formă de „fluture”, erupții cutanate, artralgiei, VSH 28–36 mm/h. În anamnezic s-a constatat fotosensibilitate ultimii 2 ani. Tratament GCS 20 mg, suspendat peste 6 luni.

La 59 de ani fatigabilitate, pierdere ponderală 6 kg, ulcere gambiene, episodic trombocitele 165.000 celule LE 10/1000 leucocite, HBs antigen pozitiv, VSH 39 mm/h, se indică tratament cu GCS 30 mg, ulterior doza a fost diminuată până la 4 mg în timp de numai 6 săptămâni.

Peste 6 luni: fatigabilitate accentuată, pierdere ponderală 10 kg, dureri articulare în mâini, ulcere trofice (foto 31, 33), cefalee, capilarite digitale, livedo reticular ; trombocitele 135.000, anticorpii aCL Ig G 28 GPL, anticorpii aCL Ig M 22 MPL , celule LE 22/1000 la leucocite, VSH 59 mm/h.

*Diagnosticul:* LES, evoluție cronică, activitate 5,5 puncte ECLAM, cu afectarea pielii, vaselor, articulațiilor, modificări trofice, hematologice și imunologice. SAFL secundar (tromboze la membrele inferioare, livedo reticular, ulcere trofice, vasculopatie, trombocitopenie).

Ce administrează medicul?

- Pulsterapie Metipred
- Aspirina 325 mg
- Metipred 20 mg
- Aspirina 81 mg
- Heparine jos-moleculare

*Comentarii.* Pacienta în vârstă, debut cu fotosensibilitate, fatigabilitate instalată peste 2 ani de la debutul propriu-zis al bolii. Diagnosticul de *lupus se*

stabilește peste 3 ani. Instalarea SAFL secundar a facilitat tratamentul complex cu administrarea dozei adecvate de GCS, inclusiv pulsterapie programată, heparine jos-moleculare, aspirina 81 mg, care au presupus evitarea instalării complicațiilor trombotice caracteristice pentru SAFL.

## LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC LA COPII

Nineli Revenco

Afecțiunile țesutului conjunctiv, în special LES, au un impact major asupra indicatorilor de sănătate a populației, deoarece acesta afectează predilect contingentul de persoane de vârstă tânără. LES la copii reprezintă aceeași boală ca și la maturi, se analizează aceeași etiologie, patogenie, aceleași manifestări clinice și paraclinice. Totodată, ar fi de menționat că managementul copilului cu LES diferă de cel adoptat pentru un adult, atât din cauza impactului negativ al bolii, cât și din cauza efectelor adverse posibile ale tratamentului agresiv în raport cu sistemele organismului în creștere [264]. LES la copii este o boală rară, iar diagnosticul este adesea neglijat, și în consecință se notează întârzieri importante în aplicarea unei strategii terapeutice adecvate [264]. În practica clinică, de importanță decisivă este diagnosticul precoce al LES, urmat de aplicarea oportună a metodelor contemporane de tratament [271].

*Lupusul eritematos sistemic* (LES), care reprezintă o maladie cu afectare multisistemică de etiologie necunoscută, se produce și la vârsta copilăriei prin manifestări clinice și paraclinice variate, care se dezvoltă pe fondalul unei imunoreglări imperfecte, determinate genetic, care înseamnă o hiperproducere de autoanticorpi, o evoluție imprezvizibilă, exacerbări și remisiuni potențial letale. La copil boala evoluează mai sever decât la adult [280, 286, 287].

Răspândirea bolii în populația infantilă variază mult, existând diferențe care depind de zona geografică, rasă, sex și vârstă. De exemplu, în SUA, boala e de 2-4 ori mai frecventă la rasa neagră decât la cea albă. Ultimele cercetări din SUA atestă că LES afectează între 5.000 și 10.000 de copii. Prevalența LES la copii este estimată între 10 și 20 de cazuri la 100.000 populație de sub vârsta de 18 ani. Există o predominanță netă a sexului feminin cu sex ratio 8:1 după pubertate și 4:1 înainte de pubertate, ceea ce indică posibilitatea intervenției hormonilor sexuali în favorizarea apariției LES la sexul feminin. LES poate apărea la orice vârstă, însă este mai frecvent după vârsta de 5 ani [279, 283]. În studiile retrospective din Franța și Canada se menționează că LES juvenil a debutat la vârsta de 12-13 ani [264]. LES cu debut în copilărie este rar întâlnit

la copii (mai ales sub vârsta de 8 ani), însă dacă debutează în copilărie, evoluția LES este cu mult mai severă decât la adulți, la ei având o incidență mai mare nefrita lupică, pericardita, hepatosplenomegalia, coreea.

*Etiologie.* Cauza bolii este necunoscută. Se presupune că perturbarea de bază în LES este o dereglare imună ce conduce la activarea policlonală nespecifică a limfocitelor B, iar ca rezultat se produce depunerea tisulară extensivă de complexe imune circulante. Interpătrunderea dintre factorii genetici și hormonală cu anumiți factori de mediu declanșează dereglări imune și apariția fenomenelor autoimune [284, 285].

*Factorii genetici* au rol predispozant, susținut prin analiza agregării familiale, în studii pe gemeni monozișoți, prin cercetarea unor markeri genetici. În predispoziția pentru boală concurează mai multe seturi de gene. Dintre acestea, în LES sunt de menționat genele complexului major de histocompatibilitate de clasa II (HLA DR, DQ, DP). Riscul de boală crește de 2-5 ori la subiecții purtători ai acestor markeri genetici. Gemenii monozișoți au o concordanță pentru boală între 30-50% comparativ cu gemenii bizizișoți [263, 277, 280].

Rolul *factorilor hormonală* este susținut de predominanța bolii la fetițe. La fetițele cu LES s-au constatat următoarele modificări: nivele crescute ale metaboliților estrogenici, nivele crescute de prolactină și o metabolizare accelerată a testosteronului, comparativ cu cele întâlnite la fetițele sănătoase [276, 277].

*Factorii de mediu* implicați în etiologia bolii sunt infecțiile, razele ultraviolete, medicamentele, factorii nutriționali.

*Agentele infecțioase* cu rol important în patogenia LES se consideră a fi:

- 1) virușii - Ebstein-Barr, retrovirusul, virusul rujeolic, rubeolic;
- 2) agenții infecțioși bacterieni și produsele acestora [257, 259].

Razele ultraviolete, în special UV tip B, dar și UV tip A, intervin în declanșarea și întreținerea bolii prin stimularea keratinocitelor în producerea de IL-1, ceea ce favorizează declanșarea reacțiilor imune prin stimularea limfocitelor T. Distrugerile celulare induse de razele ultraviolete, de asemenea, cresc eliberarea proteinelor de șoc termic, care participă la activarea celulelor T [268, 272].

*Medicamentele:* unele medicamente sunt cunoscute a avea capacitatea de a induce LES. Dintre acestea se înscriu: hidralazina, procainamida, izoniazida, clorpromazina,  $\alpha$ -metildopa, D-penicilamina, anticorpii-TNF $\alpha$  [24].

*Factorii nutriționali:* predilecția pentru o dietă bogată în grăsimi saturate și cu un conținut crescut de calorii constituie un factor de risc pentru LES, în timp ce consumul crescut de grăsimi nesaturate (ulei de pește) are efect protector [233, 278].

**Patogenie.** Schematic, fenomenele patogenetice și manifestările clinice sunt cauzate de defectele apoptozei și anomaliiile imune. Defectele apoptozei sunt implicate în apariția fenomenelor autoimune. Expunerea la razele ultraviolete, terenul genetic și infecțiile cresc apoptoza celulară. În timpul apoptozei, antigenele nucleare și citoplasmatică migrează la suprafața celulei, iar ruperea membranei bazale face ca porțiunea din fosfolipide din stratul intern al membranei să fie expusă la suprafața celulei. Apoptoza accelerată va furniza autoantigene ce vor stimula aparatul imun. Materialul apoptotic la pacienții cu LES este în exces și din cauza evacuării deficitare a acestuia. Factorii de mediu care acționează pe un teren genetic și hormonal predispus contribuie la pierderea toleranței la „self” cu apariția anomaliilor imune.

Anomaliile imune implică limfocitele B, T, monocitele și o serie de citokine. Limfocitele B din sângele periferic al bolnavilor cu LES sunt crescute numeric și sunt hiperactive, prin care se produc cantități exagerate și necontrolate de anticorpi cu specificități diferite. Limfocitele B din sângele periferic al bolnavilor cu LES prezintă *in vitro* o capacitate de proliferare spontană de 8–9 ori mai mare decât cele de la subiecții normali. Hiperactivitatea limfocitelor B este moștenită, dar la ea mai contribuie stimularea policlonală și cea antigenică specifică ca și dezechilibrul subpopulațiilor T [15,16,17].

Limfocitele T helperi (CD4+) au o importanță deosebită în apariția răspunsului autoimun. Perturbarea echilibrului de celule T helperi (CD4+)/T supresori (CD8+) în favoarea subpopulației de T helperi (CD4+) favorizează cooperarea acestora cu limfocitele B și producerea în exces de autoanticorpi. Antigenele care determină producerea de autoanticorpi pot fi structuri ale selfului sau structuri non-self. Structurile selfului (autoantigenele) pot fi antigene de suprafață, exprimate pe diferite celule, incluzând limfocite, eritrocite, trombocite, componente ale membranei celulare (fosfolipide din stratul intern al membranei celulare), dar și structuri din nucleu și citoplasmă. Antigenele nucleare pot fi antigene cromatine asociate (ADN dublu catenar, histone, cromatină) sau ribonucleoproteine (U1RNP, Ro) [256].

Antigenele non-self pot aparține unor agenți infecțioși și pot induce apariția autoanticorpilor datorită unei similitudini antigenice între unii produși virali sau bacterieni și antigenele nucleare. Autoanticorpii prezentați la pacienții cu LES sunt extrem de heterogeni și determină distrugerii celulare atât prin reacții citotoxice imune de tip II, cât și prin cea de tip II prin complexe imune [258, 64].

Leziunile imune sunt produse prin: anticorpi specifici și complexe imune. Determinatul antigenic este incorporat în structura membranei celulare sau se află fixat pe suprafața acesteia. Unirea antigenului cu anticorpul poate



determina fixarea complementului, situație care duce la liza celulară. Celulele țintă sunt în special hematii, leucocitele, trombocitele, dar s-au descris anticorpi specifici și față de celulele unor organe ca: rinichi, celule nervoase.

*Complexele imune.* În mod normal, complexe imune sunt transportate de hematii către sistemul fagocitar mononuclear datorită existenței pe suprafața lor a unui receptor pentru complementul CRI. La nivelul sistemului fagocitar mononuclear, complexe imune atașate hematiilor sunt decuplate și fagocitate. În LES se constată o reducere a receptorilor CRI pe eritrocit, posibil genetic determinat, favorizând persistența complexelor imune în circulație și riscul depunerii tisulare. În timpul formării complexelor imune și depunerilor lor este activat sistemul complementului. În succesiunea de activare, din fracțiile de complement se detașează multiple peptide (C3a, C5a) cu calități proinflamatorii, vasoactive și chemotactice pentru polimorfonucleare. Afluxul de polimorfonucleare, urmat de eliberarea enzimelor lizozomale, determină apariția leziunilor inflamatorii observate în LES, structurile tisulare cele mai expuse și mai profund interesate sunt vasele sangvine, glomerulul renal, tegumentul și plexul coroid [23,24,26].

*Manifestări clinice.* Manifestările clinice ale bolii sunt variate datorită multiplelor afectări organice. Semnele generale sunt: debut pseudoinfecțios în 80% de cazuri - cu febră, astenie, anorexie, pierdere ponderală (la 60-80% dintre bolnavi), fenomene comune tuturor stărilor inflamatorii.

Din manifestările generale se mai evidențiază următoarele:

1) *manifestările articulare și musculare*, asemănătoare cu cele din artrita reumatoidă, afectează cu predilecție articulațiile interfalangiene proximale ale mâinilor, articulațiile afectate sunt dureroase, fără modificări majore obiective, ele pot preceda cu 6 luni apariția manifestărilor sistemice [256, 59, 51];

2) *manifestările cutanate* - sunt polimorfe și afectează cu predilecție jumătatea superioară, apar concomitent cu artralgiile, sunt prezente în 85% dintre cazuri, motiv pentru care LES a fost considerat o afecțiune dermatologică. Manifestarea clasică a leziunii acute este reprezentată de eritem „în fluture”, localizat la nivelul obrazilor și rădăcinii nasului, apare, de obicei, după expunerea la soare. Este prezent la 50% din subiecți și se poate vindeca fără sechele. La copil, eritemul în „fluture” este mai rar întâlnit. Eritemul se poate extinde și pe alte zone, în special pe cele expuse la soare (frunte, bărbie, regiunea decolteului). Fotosensibilitatea reprezintă o caracteristică a pacienților cu *lupus eritematos sistemic*, expunerea la razele ultraviolete tip B inducând o reacție eritematoasă intensă [257].

Leziunile tegumentare sunt variate și pot fi divizate atât în leziuni specifice, cât și în leziuni nespecifice. Leziunile specifice pot fi acute, subacute, cronice. Leziunile *acute* sunt eritematoase și buloase. Cromatina distrusă sub

influența razelor ultraviolete favorizează formarea anticorpilor antinucleari cu dezvoltarea unui răspuns inflamator local. Biopsia din zona eritematoasă tipică arată subțierea epidermului, degenerescenta membranei bazale și vacuolizarea celulelor bazale.

Leziunile *subacute* se prezintă ca papule eritematoase care, în timp, devin scuamoase, aderente, simulând psoriazisul sau lichenul plan.

Leziunile *cronice* (discoide) se caracterizează prin hiperkeratoză și atrofie la nivelul epidermului, dopuri cornoase invaginate în ostiumul folicular, infiltrate limfocitare în dermă și în jurul foliculului pilos [8, 24].

Leziunile discoidale preced dezvoltarea *lupusului* cu câțiva ani. Se prezintă ca papule sau plăci eritematoase cu limite nete și centru mai ridicat, evoluează în 3 stadii: eritem, hiperkeratoză, atrofie, sunt mai evidente pe față, urechi, scalp, spate, braț, deseori se asociază cu fenomene de tip Raynaud. Leziunile mucoaselor constau din peteșii și ulcerații frecvent nedureroase, localizate la nivelul palatului dur și moale și uneori la nivelul septului nazal [64].

Poliserozita este reprezentată de pleurezii, pericardite, peritonite. Pleurezia de regulă este bilaterală, cu exudat pleural în cantitate mică și rar masiv. Clinic, interesarea seroasei pleurale se manifestă prin dureri toracice, frecături pleurale și/sau sindrom pleural. Pericardita se asociază frecvent cu pleurezie, uneori poate fi asimptomatică și diagnosticată numai ecocardiografic. Revărsatele pericardice pot determina rareori tamponadă. Peritonita este mult mai rară, 5-10% dintre pacienții cu pleuropericardită având concomitent și peritonită. Manifestările peritoniale includ dureri abdominale, anorexie, vărsături și mai rar - ascită [63].

Endocardita verucoasă nonbacteriană Libman-Saks, caracteristică *lupusului*, constă din vegetații abacteriene dispuse pe valva mitrală și aortică. Vegetațiile conțin complexe imune, fibrină și infiltrat inflamator [257, 61, 51].

Sistemul nervos central este afectat ca urmare a vasculitelor necrozante cu producerea de microinfarcte și hemoragii și a depunerii de complexe imune la nivelul plexului coroid [256].

Leziunile active renale sunt, de regulă, reversibile și constau din necroza fibrinoidă, proliferare endocapilară, „semilune” subepiteliale, corpi hematoxilini, trombi hialini, infiltrate inflamatorii interstițiale și anse capilare cu aspect de sârmă. Leziunile cronice sunt, de regulă, ireversibile, nu răspund la terapia imunosupresoare și sunt reprezentate de „semilune” fibroase, fibroză periglomerulară, atrofie tubulară și fibroză interstițială [64, 258, 256].

Manifestările renale pot fi prezente de la debutul bolii, traduse cu proteinurie sau hematurie, descoperite la o examinare de rutină a sumarului urinei. Pot fi asimptomatice, devenind aparente clinic în evoluția bolii prin edeme, după

conturarea sindromului nefrotic sau a insuficienței renale. Incidența crescută a atingerii renale este explicată de faptul că glomerulii renali reprezintă prima țintă a depunerii complexelor imune, datorită stresului hemodinamic la care sunt expuși. Afectarea renală este, de obicei, mai gravă și mai frecventă la copil în comparație cu boala adultului. Nefrita lupică are expresie diferită, în funcție de localizarea complexelor imune și de modificările histologice induse de acestea. O parte din bolnavi prezintă anomalii renale minime, care scapă detectării clinice. Manifestările clinice sunt observate la aproximativ 50% (după Thomas J. – la 20%) din pacienți și depind de tipul histologic de afectare. Tabloul clinic al perioadei de stare se exprimă clinic prin diferite grade de afectare glomerulară, de la proteinurie izolată la sindrom nefrotic sau chiar evoluție progresivă spre insuficiență renală acută și deces [257, 259].

Proteinuria persistență este semnalul cel mai frecvent de nefrită lupică. O urină spumoasă atrage atenția asupra proteinuriei. Hematuria microscopică cu hematii însoțește proteinuria în special în tipul II B, III, IV de nefrită lupică. Proteinuria sub 1 g/24 h sugerează frecvent o glomerulonefrită mezangială, iar valori de sub 2 g/24 h de anomalii ale sedimentului urinar (hematurie, cilindri hematici) orientează diagnosticul spre o glomerulonefrită focală sau difuză. În glomerulonefrita difuz-proliferativă tabloul clinic este sever, cu hipertensiune arterială și simptome ce sugerează insuficiența renală. O proteinurie de peste 3,5 g/24 h exprimă o glomerulonefrită membranoasă sau proliferativ-difuză. Piuria și febra la pacienții cu *lupus*, în special la cei sub corticoterapie, poate reflecta o infecție a tractului urinar. Afectarea tubulo-interstițială și inflamația interstițială poate induce distrugerii tubulare, fibroză și atrofie. Severitatea leziunilor tubulare este paralelă cu leziunile glomerulare. La bolnavii cu hematurie și proteinurie, precum și la cei cu rata de filtrare glomerulară scăzută, se impune biopsia renală cu examinare prin microscopie optică și imunofluorescență [256, 51, 68].

Tabelul 10

Paralelisme între tipul de nefropatie și manifestările clinico-paraclinice de LES

Nr. Crt.	Tipul de nefropatie	Manifestări clinice	Manifestări paraclinice	Modificări histologice	Pronostic
1	2	3	4	5	6
1	Glomeruli optic normali sau glomerulonefrită cu leziuni minime	Absente	Hematurie microscopică și proteinurie moderată	Depozite fine de Ig și complement la nivelul mezangiumului	Favorabil

1	2	3	4	5	6
2	Glomerulonefrită mezangială	Minime sau absente. Rar, sindrom nefrotic sau HTA	Ac anti-ADNdc crescut, C3, C4 scăzute, CIC prezente. Proteinurie >1g/zi.	Proliferare mezangială asociată cu scleroză marginală și hiper celularitate	Favorabil
3	Glomerulonefrită focală	Moderate - HTA	Proteinurie moderată (<2 g/zi), hematurie. Depozite de Ig și C în mezangiu și capilarele glomerulare. Titru Ac anti-ADNdc crescut.	Leziuni necrotice și proliferative dispuse focal în mezangiu.	Moderat
4	Glomerulonefrită proliferativă difuză	Alterarea semnificativă a funcției renale, evoluție spre IRC, HTA	Depozite mari de Ig și C, proteinurie importantă, hematurie cu cilindri hematici, C3 scăzut, titru de Ac anti-ADNdc crescut.	Necroze și proliferări ale celulelor mezangiale și endoteliale. Peste 50% din glomeruli afectați. Depozite subendoteliale semilune.	Nefavorabil
5	Glomerulonefrită membranoasă	HTA cu sindrom nefrotic, IR progresivă	Proteinurie masivă, C3 valori normale.	Perete capilar îngroșat prin Ig și C subepitelial	Moderat
6	Glomerulonefrită fibroasă (scleroza glomerulară)	IR, HTA	IRC	Leziuni obliterante ale glomerulilor, scleroză glomerulară, semilune și scleroză vasculară	Nefavorabil
7	Nefrita interstițială izolată	Se asociază cu glomerulonefrite proliferative difuze		Infiltrat limfoplasmocitar și zone de necroză tubulară. Depozite Ig G și complement în interstițiu	Nefavorabil

*Diagnostic:* Testele hematologice sunt reprezentate prin anemie normocromă sau microcitară, rar - hemolitică (ca urmare a hemolizei autoimune prin acțiunea anticorpilor antigenelor de pe suprafața eritrocitară); leucopenie cu limfopenie (intervenția anticorpilor limfocitotoxici este un indicator al bolii active și se corelează cu severitatea bolii); trombocitopenie, cu sau fără purpură (reflectă prezența anticorpilor antitrombocitari). VSH frecvent crescut în perioadele de activitate a bolii, dar nu este o explorare utilă pentru monitorizarea evoluției. PCR nu se corelează cu VSH, fiind, de obicei, normală sau ușor crescută atunci când sunt prezente artrita sau serozita. Dozarea subpopulațiilor limfocitare evidențiază scăderea limfocitelor T supresoare, creșterea limfocitelor T helperi și a limfocitelor B [27].

Testele imunologice în LES relevă următoarele dezordini: creșterea imunoglobulinelor; modificări ale complementului (titrul scăzut al complementului hemolitic CH50 și al fracțiunilor C3 și C4, consecință a consumului lor de complexe imune, consumul fracțiunilor C3 și C4 se asociază cu leziunile renale); formarea de autoanticorpi - anticorpii antinucleari (ANA) sunt detectați la peste 95% din bolnavi, iar determinarea lor se consideră testul de „screening”, datorită înaltei sensibilități pentru LES; anticorpii anti-ADN au o mare specificitate pentru LES, mai ales când boala este activă și se asociază cu afectare renală; anticorpii antifosfolipidici sunt detectați la aproximativ 30% din pacienții cu LES [7,19, 31].

Explorarea renală este utilă pentru monitorizarea evoluției, aprecierea pronosticului și stabilirea atitudinii terapeutice. Sunt obligatorii următoarele examinări: proteinuria care este de  $> 0,5\text{g}/24\text{h}$ , cilindriuria, hematuria -  $> 5$  hematii/c.v., leucocituria -  $> 5$  leucocite/c.v., creșterea valorilor serice ale creatininei [19, 26].

Diagnosticul de certitudine al tipului de afectare renală se stabilește în urma biopsiei renale, în care microscopia electronică poate vizualiza modificările glomerulare, cu impact în stabilirea prognosticului și în abordarea terapeutică [17,19].

Explorarea imagistică recomandată în LES include: scintigrafia renală și USG renală.

Diagnosticul pozitiv al bolii se bazează pe 11 criterii de identificare a LES (ACR, 1997), diagnosticul pozitiv fiind afirmat când sunt reunite simultan sau succesiv **minimum 4 criterii** din cele enumerate mai jos:

1. Rash malar - eritem facial fix, cu respectarea șanțului naso-labial;
2. Lupus discoid - placcarde eritematoase cu cruste keratozice aderente;
3. Fotosensibilitate - rash cu distribuție pe zone expuse la razele ultraviolete;
4. Ulcerațiile orale - ulcerații indolore orale sau naso-faringiene;
5. Artrite - durere, tumefacție și exudat la nivelul a două sau mai multe articulații; artrite nonerozive;

6. Serozite: pleurită/pleurezie – anamneză de durere pleurală/frecătură pleurală (relevată de medic), respectiv revărsat lichidian pleural sau pericardită evidențiată la ECG sau ecografie sau prin auscultația frecăturii pericardice;

7. Afectarea renală: proteinurie > 0,5g/24h; cilindurie – cilindri celulari granuloși, hematici, micști;

8. Afectarea neurologică: convulsii – anamneză de convulsii tonico-clonice; psihoză, excluzând etiologia iatrogenă, metabolică (uremie, cetoacidoză, dis-electrolitemie);

9. Afectarea hematologică: anemie hemolitică – test Coombs pozitiv, reticulocitoză, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie;

10. Anomalii imunologice: prezența anticorpilor anti-ADNdc; prezența anticorpilor anti-Sm sau anticorpi antifosfolipidici obiectivizați de titrurile crescute ale anticorpilor anticardiolipinici Ig G, Ig M; sau test fals pozitiv pentru lues – persistent > 6 luni, confirmat prin teste de fluorescență sau de imobilizare a spirochetei; sau de prezența anticoagulantului lupic;

11. Prezența anticorpilor antinucleari – titre anormale de ANA (determinați prin imunofluorescență sau tehnici echivalente), în absența medicamentelor inductoare de *lupus* [23, 25, 27].

Alte criterii de diagnostic au fost propuse de către Dixon, fiind modificate de experții OMS (1969) și ARA (1970). Aceste criterii se aplică în LES la adult. Nu sunt criterii de diagnostic în *lupus* la copil.

#### Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al LES la copii se va efectua cu alte maladii difuze ale colagenului și atingerile osteoarticulare (tabelul 11).

Tabelul 11

#### Reperle diagnosticului diferențial

Maladia	Semnele clinice	Punctele de diferențiere
Alte boli de colagen	Febră, citopenie, oboseală, rash	Anticorpi specifici (ADN, Sm), semne specifice altor boli (de exemplu, papule Gottron în dermatomiozită)
Malignități	Febră, citopenie, oboseală, durere, limfadenopatie, hepatosplenomegalie	Durere nocturnă, durere osoasă, complement normal, lipsa modificărilor în sedimentul urinei
Vasculite sistemice	Febră, oboseală, rash	Noduli, dureri, ANCA pozitiv
Artrită juvenilă idiopatică	Artrită, oboseală, febră, rash, limfadenopatie, anemie	Lipsa anticorpilor specifici (ADN, Sm), C3 C4 normal, CH50 normal

*Tratament.* Fiind afecțiune complexă sub aspect patogenic și cu un larg polimorfism de manifestări clinice – multe cu risc vital, LES obligă la adoptarea unui management terapeutic diferențiat, individualizat și cu evidența particularităților de vârstă. Tratamentul va fi adaptat în dinamică și la evoluția bolii.

*Principii generale.* Tratamentul va fi strict individualizat în funcție de organele și sistemele afectate și de gradul de severitate a manifestărilor patologice; evitarea factorilor precipitanți ai acutizărilor (expunerea la soare, medicamente, stări emoționale); depistarea precoce a acutizărilor și tratamentul prompt al acestora; reducerea maximă a complicațiilor tratamentului; preocuparea pentru asigurarea creșterii și inserării sociale a copilului [24, 25].

Tratamentul propriu-zis include măsuri igienico-dietetice și medicamentoase.

*Tratamentul igienico-dietetic* prevede menajarea de razele ultraviolete, mai ales a razelor UVB cu lungimea de undă de 290–320 nm, dar și UVA cu lungimea de undă 320–400 nm, evitarea radiațiilor infraroșii și fluorescente (utilizarea mijloacelor de protecție: creme cu produse de tipul benzofenonesalicilați, acid parabenzoic cu protecție contra a cei minim 30 de factori, ochelari de soare, pălării, îmbrăcăminte adecvată în zilele însorite), evitarea stresului psiho-emoțional, a infecțiilor și tratarea lor corectă. Evitarea sarcinii la adolescente [24].

*Tratament medicamentos.* Nu există tratament etiologic. Se utilizează în funcție de forma clinică a bolii următoarele preparate:

*1. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):*

*Naproxen* (15 mg/kg/zi), de 2 ori în zi

*Ibuprofen* (40 mg/kg/zi), 3/zi

*Diclofenac* (2–3 mg/kg/zi), 2/zi

*Indometacină* (2–3 mg/kg/zi) în 2 sau 3 prize

*Nimesulid* 5 mg/kg/24h, 2–3 prize sau

*Meloxicam* (pacienți mai mari de 15 ani) 0,15–0,2 mg/kg/24h, în 1–2 prize

sau

*Piroxicam* (pacienți de peste 12 ani) 0,3–0,6 mg/kg/24h, 1–2 prize.

În asociere cu hidroxiclorochină (doza de atac 7mg/kg/zi) timp de 2 luni apoi 5 mg/kg/zi, fără a depăși 400 mg/zi. În forme ușoare cu febră și manifestări musculo-scheletale, folosirea lor poate fi urmată de creșterea enzimelor hepatice serice [4, 26];

*2. Corticoterapia.* Prednisolon în doze mici (0,5–1mg/kg/zi) divizate în LES moderat (febră, miozită, pleuropericardită ușoară, artrită, adenopatii,

scădere ponderală). **În doze mari** (2mg/kg/zi) acestea sunt administrate timp de 4–6 săptămâni în glomerulonefrită, miocardită, afectarea sistemului nervos central, trombocitopenie, anemie; cu scăderea treptată a dozelor până la cea mai mică doză eficientă care se va urma curs de 2–3 ani de zile.

3. *Pulsterapia* cu Metilprednisolon 30mg/kg/zi, fără a depăși 1g dizolvat în 50–100 ml glucoză de 5%, picurată 3 zile la rând curs de 45–60 min. sau timp de 2 h – în caz de hipertensiune arterială. Este utilizată în LES cu afectare renală rapid progresivă și în cazurile cu evoluție acută [12].

**Criteriile de apreciere a eficienței corticoterapiei:** normalizarea complementului seric (dispariția febrei, micșorarea proteinuriei, ameliorarea funcției renale).

**Nu se va încerca niciodată obținerea normalizării VSH sau dispariția celulelor lupice și anti-ADN, deoarece acestea pot persista indefinit în evoluția bolii (chiar și în remisiuni complete)** [25].

4. *Medicația citotoxică* (ciclofosamidă) în forme severe de LES și la bolnavii fără beneficii de la glucocorticoizi, pulsterapia intravenoasă cu ciclofosamidă menține funcția renală și previne progresiunea bolii nefritei lupice, mai ales în glomerulonefrita proliferativă difuză rapid progredientă, câte 700–1.000 mg/m<sup>2</sup> suprafață, o dată în lună curs de 6 luni [5,13]. Unele centre medicale recomandă continuarea administrării intravenoase a ciclofosamidei și după acest interval la fiecare 2–3 luni curs de 1–2 ani, cu determinarea leucocitelor la 10–14 zile după fiecare doză (considerabil acceptabile la 3.000–4.000 mmc) [27].

*Alte imunosupresoare:* Azatioprina (previne boala renală), Metotrexat, Ciclosporină și Mofetil micofenolat [3, 28].

5. *Alte tratamente:* imunoglobulina intravenoasă (2g/kg) în perfuzie, în doză unică, este indicată în trombocitopenie, anemia hemolitică autoimună, cu rezultate contradictorii în nefrita lupică și în leziunile cutanate. Efectul lor terapeutic se bazează pe intervenții patogenetice constând în solubilizarea complexelor imune și interferarea căilor de semnalizare celulară, vizând populațiile limfocitare T și B [28].

#### *Lupusul neonatal*

Acest sindrom include apariția la nou-născuți și sugari a următoarelor semne: rash tegumentar, bloc atrio-ventricular, afectarea ficatului, citopenie, rar alte manifestări (așa ca afectarea articulară sau a sistemului nervos central). Manifestările tegumentare sau biocul atrio-ventricular sunt cele mai frecvente manifestări. *Lupusul neonatal* este determinat de acțiunea anticorpilor materni,



mai frecvent anti-Ro și anti-La, care sunt transmiși transplacentar, și atacă direct organele fătului. Gravidele cu prezența acestor anticorpi au risc sporit de naștere a unui copil cu *lupus* neonatal și numai în 5% ele pot da naștere unui copil sănătos.

Aproximativ 50% din copiii afectați de *lupus* neonatal manifestă rash anular eritematos aparent pe piele după naștere sau imediat după expunere la fototerapie. Rash-ul, de obicei, dispare în câteva luni (în paralel cu dispariția anticorpilor din sânge), fără complicații severe. Ocazional, la naștere se poate semna rash periorbital sau pe trunchi și în evoluție uneori se notează hiperpigmentație, atrofie tegumentară sau teleangiectazie.

Blocul cardiac congenital este cea de-a doua manifestare majoră a *lupusului* neonatal. Blocul este atrio-ventricular de gradul III și coexistă cu rash-ul tegumentar în 10%. Acest semn poate fi determinat la naștere sau antenatal (bradicardie fetală). Uneori, bradicardia este atât de severă, încât poate fi cauza insuficienței cardiace congestive la făt. În timp, acești copii necesită implantarea pacemaker-ului. La nou-născuții cu LES se poate dezvolta fibroelastoza endocardului. Anticipând *lupusul* neonatal al fătului, se recomandă ca gravidele să administreze dexametazonă.

## PARTICULARITĂȚILE LES LA BĂTRÂNI

*Minodora Mazur*

*Lupusul* la vârstnici a fost definit ca debutul acestei maladii după vârsta de 50 de ani. Menopauza și modificările de imunitate celulară ce survin în acest context pot favoriza dezvoltarea *lupusului* la adulți. Multe studii au sugerat că semnalmentele clinice și serologice ale *lupusului* la persoanele în vârstă diferă de cele manifestate de pacienții mai tineri. Artrita, febra, serozitele, simptomul Sjogren, sindromul Raynaud, atingerile pulmonare și simptomele neuropsihiatrice sunt mai frecvente la pacienții vârstnici, în timp ce erupțiile faciale, *lupusul* discoid, sindromul Sjögren și glomerulonefrita sunt mai puțin frecvente la acești pacienți. La pacienții cu debutul bolii după 50 de ani, anticorpii antinucleari, anticorpii anticardiolipinici, factorul reumatoid, anticorpii anti-Ro/SSA și anti-La/SSB pozitivi sunt mai frecvent întâlniți, de vreme ce anti-ADN dublu catenar și nRNP, hipocomplementemia sunt de titru mai mici decât la pacienții mai tineri (255, 253, 250).

Diagnosticul *lupusului* ce a debutat după 50 de ani poate întârzia cu mai multe luni, dat fiind că boala începe insidios, are o prevalență redusă și are

multe similitudini cu alte patologii. De aceea, diagnosticul *lupusului* la această populație este o adevărată provocare. Tratatamentul *lupusului* la vârstnici poate fi complicat de comorbiditățile acestora și riscul crescut de toxicitate la tratamentele utilizate. Managementul optim al *lupusului* la vârstnici este empiric, din cauza lipsei de studii randomizate controlate. Abordarea curativă este una similară, indiferent de vârsta pacientului. Prevalența LES la vârstnici este estimată de aproximativ 4–20% din pacienții cu lupus. La vârstnici se raportează diferite modele de dominare între femei și bărbați, iar cele mai multe studii au constatat o scădere marcată a prevalenței sexului feminin. Dacă la tineri predominarea femeilor în cazul *lupusului* se apreciază de 8–9:1, la persoanele în vârstă se atestă raportul 7:1.

Tinerii afro-americieni sunt, în general, mai sensibili la LES decât populația de caucazieni, dar cele mai multe studii găsesc predominant pacienții caucazieni afectați de *lupus* cu debut tardiv. Unele investigații populaționale au depistat un dezechilibru rasial semnificativ, care estimează că 20% din subiecții cu LES instalat tardiv au fost afro-americieni, în comparație cu cele 59% din pacienții cu *lupus* instalat precoce. Această diferență semnificativă, observată și în alte studii, ar putea fi condiționată de factorii de mediu nongenetici sau de stilul de viață. Tabelul 12 rezumă selectiv constatările epidemiologice asupra *lupusului* la vârstnici.

Tabelul 12

Caracteristicile epidemiologice ale *lupusului* la vârstnici

Autorii citați	Vârsta medie de debut, ani (intervale variaționale)	Prevalența	Distribuția rasială (albi:nonalbi)	Distribuția pe sexe (b:f)
Costallat ș. a.	*	3,67% (n=272)	10:0	1:9 (n=10)
Domenech I. ș. a., 1992	56,5 (50-70)	6,1% (n=247)	15:0	1:14 (n=15)
Koh ș. a., 1994	54,9 (50-73)	*	*	1:5,5 (n=26)
Maddison ș. a., 1991	67 (61-85)	*	19:0	1:18 (n=19)
Font ș. a., 1991	58 (50-78)	16% (n=250)	40:0	1:4 (n=40)
Catoggio ș. a., 1991	62 (57-71)	18% (n=71)	13:0	*
*Date lipsă				

În cazul *lupusului* cu debut tardiv, s-au observat și variații etnice.

*Diagnosticul.* Timpul scurs de la debutul simptomelor până la diagnosticul de LES declanșat tardiv este mai prelung decât la pacienții mai tineri, variind între 7,4 luni și 2 ani și mai mult. Dificultățile și tergiversarea diagnosticului de lupus la vârstnici se datorează prezentării clinice atipice, debutului insidios al simptomelor, lipsei simptomelor-cheie și reticenței clinicianului de a suspecta LES în acest grup de vârstă. Întârzierea diagnosticului se mai atribuie suprapunerii de semne și simptome ale LES cu sindromul Sjögren. Un studiu asupra diagnosticului de lupus cu debut tardiv a constatat că, în peste 50% din cazuri, diagnosticul inițial a fost unul eronat, fiind stabilite alte maladii cum ar fi: artrita reumatoidă, polimialgia reumatică și pneumonia interstițială.

*Lupusul* este adesea supranumit „marele imitator”, deoarece simptomele sale variate imită adesea alte boli. Mai mulți cercetători au observat o prezentare clinică atipică și un debut mai insidios în cadrul populației vârstnice. Incidența semnelor tipice și simptomelor clinice de LES în populația de vârstnici este prezentată în tabelul 13.

Pacienții vârstnici diagnosticați cu LES au, în general, o prezentare clinică mai ușoară și mai benignă. Clasic, lupusul cu debut tardiv se prezintă cu o frecvență mai mare a implicărilor pulmonare și o frecvență mai scăzută de poliartrită, alopecie, limfadenopatie, nefrită severă și de afectare a sistemului nervos. Multe din manifestările clinice ale bolii nu s-au afișat. Unii cercetători au remarcat, de asemenea, că prezentarea clinică a lupusului cu debut tardiv cel mai frecvent seamănă cu cel al pacienților cu lupus, cu sindrom Sjögren primar sau polimialgie reumatică.

Tabelul 13

## Semnele și simptomele LES analizate în funcție de incidența lor

Semne/simptome	Incidența (%)
1	2
Musculo-scheletale (artrite și artralgi)	42-79
Modificări constituționale (fatigabilitate, febră, pierdere ponderală)	80-100
Erupții muco-cutanate	55-85
Rash-malar	10-61
Fotosensibilitate	11-58
Sindromul Raynaud	10-34
Leziuni discoide	9-29
Atingeri ale sistemului nervos (psihoze, convulsii)	12-75

1	2
<b>Atingeri pulmonare</b>	
Pleurită	31-57
Efuzie pleurală	12-40
<b>Atingeri cardiovasculare</b>	
Pericardită	2-48
Miocardită	8-40
Sufluri	34-70
Modificări ECG	34-70
<b>Gastrointestinale</b>	
Nausee	7-53
Durere abdominală	8-34
<b>Manifestări hematologice</b>	
Anemie	30-78
Leucopenie	35-66
Trombocitopenie	7-30
Citat după: Dipiro ș. a. <i>Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach</i> , 2002.	

Din analiza relatărilor de domeniu, la persoanele în vârstă, în general, *lupusul* se prezintă cu o incidență scăzută a manifestărilor dermatologice, fenomenului Raynaud, alopeciei, artritei, febrei, și/sau afectării renale. Se conturează o tendință de creștere a prevalenței serozitelor, simptomelor musculo-scheletice, afectărilor cardiace, patologiei hematologice, bolii pulmonare interstițiale, la care se adaugă majorarea enzimelor hepatice. Conform datelor de anchetă, s-a constatat un număr redus de pacienți cu atingeri cutanate și un număr crescut de pacienți cu sindrom Sjögren secundar la pacienții în vârstă. De consemnat că aceste concluzii s-au bazat pe un număr restrâns de pacienți examinați în cadrul subgrupului de vârstnici, *lupusul* cu debut tardiv fiind unul de prevalență mică în majoritatea studiilor (251, 255).

Cu vârsta, medicamentele administrate de pacienți sunt, în general, mai multe. Din această cauză, pacienții vârstnici sunt mai expuși la medicamentele care, potențial, pot activa simptomele LES. Tabelul 14 citează trei medicamente care pot acționa ca factori declanșatori ai LES.

În *lupusul* cu debut tardiv s-au atestat diferențe de implicare a organelor și cauze diferite de deces. În consonanță cu tabloul clinic, evoluția LES la vârstnici este adesea mai ușoară, mai puțin se implică organele majore. În cazul *lupusului* cu debut tardiv se remarcă o creștere a mialgiilor, deși unii

cercetători au semnalat că numărul total de sisteme și organe afectate nu s-a schimbat cu vârsta. Cauza de deces la pacienții vârstnici, comparativ cu grupurile din populația mai tânără, a fost, de asemenea, diferită și, în general, cauza principală a deceselor în cele mai multe cazuri nu a fost LES. Moartea survine, de obicei, după infecție, ulcer peptic perforat, boli cardiovasculare, neoplasm, și/sau o cauză nedefinită sau legată de tratament. Într-un studiu care urma să examineze diferențele dintre *lupusul* tradițional și cel cu debut tardiv, s-au înregistrat câte trei decese în fiecare dintre grupele de vârstă mai tânără, cauza decesului la aceștia a fost legată de LES, în timp ce două din cele trei decese în grupul cu debut tardiv au fost legate de tratament. În contrast, un alt studiu a constatat că 3 din 5 decese observate în cazul *lupusului* cu debut tardiv au fost legate de boală.

Tabelul 14

### Simptomele LES indus medicamentos

Medicamente cu asociație dovedită	Clorpromazinele
	Hidralazinele
	Isoniazida
	Metildopa
	Procaïnamidele
Medicamente cu asociație posibilă	Beta-blocantele
	Captoprilul
	Carbamazepinele
	Cimetidina
	Penicilaminele
	Fenitoina
	Etosuximidele
	Metimazolul
	Penazina
Qinidina	
Citat după: National Institutes of Health. <i>A Patient Care Guide for Nurses and Other Health Professionals</i> . <a href="http://www.niams.nih.gov">www.niams.nih.gov</a>	

*Tratamentul lupusului la vârstnici.* Principiile și abordările tratamentului: terapiile actuale prevăd un tratament eficient pentru majoritatea pacienților cu *lupus*. Deoarece nu există niciun remediu cunoscut de a trata *lupusul*, tratamentul este îndreptat spre ameliorarea simptomelor și suprimarea infla-

mației imunoinflamatorii. Cursul de tratament activ în cazul lupusului cu debut tardiv s-a dovedit a varia, dar, de obicei, este regimul curativ dictat de manifestările bolii. De remarcat că activitatea bolii tinde să fie ușoară în LES cu debut tardiv, astfel încât, chiar dacă strategiile de tratament nu diferă mult de cele aplicate la pacienții mai tineri, riscurile mai mari de efecte secundare negative asociate cu tratamente, cum ar fi cele cu corticosteroizi și/sau imunosupresoare, oferă posibilitatea de a evita utilizarea lor. Este de menționat totuși numărul mic de studii care au abordat acest aspect.

Persoanele în vârstă sunt mai susceptibile de a avea boli multiple și iau mai multe medicamente care pot duce la interacțiuni între medicamente, pot provoca boli induse de medicamente și reacții adverse. În plus, farmacocinetica și farmacodinamia unor droguri sunt adesea modificate la vârstnici, din cauza absorbției afectate, a distribuției, metabolismului și/sau a excreției remediilor. Medicii gestionează deseori artrita și serozita, folosind medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și alte analgezice. Dacă erupțiile cutanate sunt prezente, antimalaricele, agenții de clorochină sau hidroxiclorochina pot fi utilizate ca foarte eficiente. Pneumonita lupică, trombocitopenia, anemia hemolitică necesită tratament cu corticosteroizi. Prevalența glomerulonefritei este redusă în LES cu debut tardiv, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, ea complică cursul bolii la 20–25% dintre subiecți. Deoarece o preocupare de insuficiență renală există, o schemă de tratament cu corticosteroizi și ciclofosamidă în pulsterapie intravenoasă este uneori necesară.

Atunci când persoanele mai în vârstă cu complicații prezintă *lupus* neuropsihiatric, acestea ar trebui tratate simptomatice. Unii cercetători atribuie *lupusul* neuropsihiatric la o boală mediată imun, deci terapia va include medicamente imunosupresoare sau antiinflamatoare. La pacientul în vârstă cu *lupus*, hipertensiunea arterială și sindromul anticorpilor antifosfolipidici poate duce la accident vascular cerebral. Pentru a preveni această stare de hipercoagulabilitate, trebuie luată în considerare utilizarea de doze mici de aspirină și/sau anticoagulante. Tabelul 15 prezintă rețetele de monitorizare a pacienților la utilizarea medicamentelor în tratamentul *lupusului*.

*Tratamentul nonfarmacologic.* Măsurile generale necesare pentru managementul persoanelor în vârstă cu LES includ o nutriție adecvată, evitarea stresului, un program echilibrat de odihnă și de activitate, program de exerciții, de intervenție psiho-socială, educația familiei și pacientului.

*Terapii alternative și complementare.* Din cauza costului medicamentelor utilizate pentru tratarea LES, care au și un potențial mare de reacții adverse grave, mulți pacienți pretind să caute alte modalități pentru tratarea bolii

lor. Unele abordări alternative care au fost sugerate includ diete speciale, suplimente nutritive, uleiuri de pește, unguente și creme, tratamentul chiropractic și homeopatia. Deși aceste metode nu pot fi dăunătoare și pot fi asociate cu tratamentul simptomatic, se impune o cercetare pentru a urmări dacă acestea afectează procesul de boală sau previn lezarea organelor. Unele alternative sau abordări complementare pot ajuta pacientul să facă față sau să reducă din stresul asociat cu această boală cronică. Pe de altă parte, există unele medicamente complementare care ar trebui să fie evitate, din cauza potențialului acestora de a dăuna pacientului. Echinacea este un exemplu de plantă pretinsă de a stimula sistemul imunitar prin stimularea imunității mediate celular, dar anume acest lucru poate duce la agravarea simptomelor asociate cu LES și, prin urmare, toți pacienții vârstnici care au *lupus* ar trebui să evite echinacea. Un dialog deschis între pacient, farmacist și medic despre valoarea relativă a diverselor terapii este esențială pentru a permite alegerea terapeutică corespunzătoare și obținerea rezultatelor optime.

Tabelul 15

## Monitorizarea parametrilor în tratamentul SLE

Remedii aplicate	Toxicitate	Evaluarea de bază	Sistemele evaluate	Datele de laborator
1	2	3	4	5
Aspirina RAIN	Hemoragii GI, toxicitate hepatică și renală, hipertensiune	Analiza sângelui, creatinina, analiza urinei, AST, ALT	melena, dispepsia, dureri abdominale SOB, edeme, BP	Analiza sângelui și creatinina, anual
Cortico-steroidi	Hipertensiune, hiperglicemie, hiperlipidemie, hipokalemie, osteoporoza, necroză avasculară, cataractă, pierdere ponderală, infecții, retenție de fluide	Tensiunea arterială, densitometria osoasă, glucoza, K, lipidograma	Poliuria, polidipsia, edeme, SOB, tensiunea arterială, modificări vizuale, osalgii	Glucoza sângelui, la fiecare 3-6 luni, colesterolul, anual, densitometria osoasă, la fiecare 1-2 ani
Hydroxychloroquine	Leziuni maculare	Fundoscopia la pacienți după 40 de ani sau cu patologii oculare preexistente	modificări vizuale	Examenul oftalmologic, la fiecare 6-12 luni

1	2	3	4	5
Azathioprine	Mielosupresia, toxicitate hepatică, modificări limfoproliferative	Analiza sângelui, trombocitele, creatinina, AST sau ALT	Simptome de mielosupresie	Analiza sângelui, trombocitele, la 1-2 săptămâni, la modificarea dozei - la fiecare 1-3 luni, AST anual
Cyclophosphamide	Mielosupresia, modificări limfoproliferative, malignizare, imunosupresie, cistită hemoragică	Analiza sângelui, trombocitele, analiza urinei	Simptome de mielosupresie, hematurie	Analiza sângelui și urinei, lunar, citologia urinei, anual
Methotrexate	Mielosupresie, fibroză hepatică, ciroză, infiltrate sau fibroză pulmonară, stomatită, rash	Analiza sângelui, trombocitele, creatinina, ureea, AST sau ALT, analiza urinei, serum bilirubina serică, albumina, radiografia cutiei toracice	Simptome de mielosupresie, SOB, greață/vomă, tumefierea nodulilor limfatici, ulcerații bucale, diaree, icter	Analiza sângelui, trombocitele, creatinina, AST și albumina serică, 2 săptămâni după inițierea terapiei și după fiecare 8 săptămâni, radiografia cutiei toracice, anual
Leflunomide	Imunosupresie, toxicitate hepatică, hipertensiune, rash	Analiza sângelui și trombocitele, AST și ALT, tensiunea arterială	Simptome de mielosupresie, greață/vomă, rash, dispepsie, TA	AST și ALT, lunar și analiza sângelui, trombocitele, periodic
Adaptată după Dipiro ș. a. <i>Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach</i> , 2002.				

Când se utilizează oricare dintre RAINS la vârstnici, se începe cu cea mai mică doză eficientă și se titrează foarte încet, cu monitorizarea toxicității. O revizuire a medicației pacientului, inclusiv a tratamentului medicamentos fără prescripție medicală, se impune pentru a verifica utilizarea RAINS și a potențialul de interacțiune a medicamentelor consumate care pot induce efecte negative.

*Antimalaricele*, cum ar fi clorochina, quinacrina și hidroxiclrocholina au fost prezentate pentru prima dată ca fiind benefice în diminuarea simptomelor de lupus prin anii '40 ai sec. XX. Acestea rămân a fi cele mai eficiente în controlul simptomelor de artralгии, manifestări cutanate, oboseală, febră, disfuncție cognitivă, anemie ușoară și leucopenie. Profilul de siguranță al



hidroxiclorochinei se pare a fi mai favorabil, făcând ca antimalaricele să fie remedii de alegere pentru *lupus*. Acțiunea lor poate dura timp de șase-opt săptămâni, cu efecte depline instalate după trei-șase luni. Hidroxiclorochina este, în general, bine tolerată, deși are efecte secundare, inclusiv asupra SNC (nervozitate, dureri de cap, amețeli și altele), GI iritat și dermatită. Hidroxiclorochina poate provoca rareori toxicitate retiniană, depistată mai frecvent la pacienții vârstnici, epiteliul pigmentar retinian fiind mai sensibil la efectele toxice ale acesteia. Deoarece degenerescența maculară senilă are o prevalență de aproximativ 25% din pacienții cu vârste de peste 75 de ani, evaluarea oftalmologică este recomandată inițial și după fiecare 6-12 luni. Medicamentul trebuie întrerupt dacă se observă anomalii la examenul de retină. Pacienții vârstnici sunt, de asemenea, mult mai sensibili la acțiunile adverse asupra sistemului nervos și trebuie să fie atenți monitorizați pentru modificările cognitive.

*Corticosteroizii* în doze mici sunt indicați în LES dacă simptomele - artralgiile sau erupțiile cutanate - nu pot fi controlate de către AINS și antimalarice. Doze mai mari pot fi necesare pentru a trata implicarea organelor majore, inclusiv lupus nefrită, pericardită severă, pneumonită, modificările neuropsihiatrice și alte manifestări clinice. Acești agenți acționează prin suprimarea răspunsului imun și reducerea inflamației prin mecanisme multiple, inclusiv prin efectele asupra funcționării monocitelor, macrofagilor, neutrofilelor, leucocitelor, limfocitelor T și B pentru a reduce formarea de autoanticorpi în LES. Prednisolonul oral este folosit cel mai frecvent în tratamentul *lupusului eritematos sistemic*, deși corticosteroizii intravenos (Metilprednisolon) pot fi aplicați în tratamentul exacerbărilor severe. Efectele secundare ale prednisolonului oral includ modificări ale sistemului nervos așa ca hipertensiunea arterială, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipokaliemia, osteoporoza, necroza avasculară, cataracta, creșterea în greutate, infecții, și retenția de lichide. Pacienții sunt cu risc crescut de toxicitate dacă au o infecție, creșterea tensiunii arteriale, ateroscleroză, diabet sau osteoporoză. Aceste condiții concomitente apar mai probabil la vârstnici, ceea ce crește riscurile terapiei cu corticosteroizi în aceste contingente de bolnavi. Pe lângă un risc crescut, aceste reacții adverse potențiale induc în LES infecțiile care sunt frecvente și dăunătoare. Incidența aterosclerozei și tensiunii arteriale este crescută, astfel că toți pacienții cu *lupus* necesită monitorizare.

Posibilitatea osteoporozei este, de asemenea, mult mai mare la pacienții vârstnici cu LES. Pacienții mai în vârstă ar trebui să fie monitorizați pentru factorii de risc suplimentari osteoporozei și sfătuiți cu privire la modificările stilului de viață. Suplimentarea cu calciu și vitamina D ar trebui să fie indicată

conform datelor despre densitatea minerală osoasă efectuată la fiecare 1-2 ani. În ciuda acestor riscuri, mulți experți consideră că acestea sunt opțiunile terapeutice importante la pacienții în vârstă, iar utilizarea remediilor în cea mai mică doză și durată a tratamentului e posibil să fie completată cu o monitorizare atentă.

*Medicamente imunosupresoare.* Odată ce *lupusul* progresaază cu implicarea organelor majore, terapia imunosupresoare agresivă, cu utilizarea agenților citotoxici, este necesară pentru a preveni lezarea ireversibilă a organelor. Agenții farmacologici mai intens studiați și utilizați în regim obișnuit la această categorie de bolnavi sunt ciclofosfamida și azatioprina, mai frecvent indicați în combinație cu glucocorticosteroizii. Deși ambele medicamente sunt eficiente pentru manifestările extrarenale în LES, cel mai bine acestea au fost studiate în tratamentul nefritei lupice. Metotrexatul este un alt agent citotoxic utilizat în LES, dar se recomandă în general numai pentru pacienții cu manifestări cutanate și articulare, necontrolate de antimalarice și prednisolon.

Leflunomida (Arava), este un alt remediu recent investigat și dovedit a fi eficient în tratamentul LES. Ciclofosfamida influențează diminuarea limfocitelor B și T și modularea celulelor T, în răspunsurile de activare și producție de anticorpi ale celulelor B. Se recomandă în primul rând ca pulsterapie pentru nefrita lupică focală și difuză și se administrează curs de 3-5 zile, poate fi dozată lunar timp de șase luni, apoi la fiecare trei luni pentru o perioadă de un an de la emiterea diagnosticului de nefrită lupică. Reacțiile adverse toxice sunt semnificative și includ greață/vărsături, alopecie, supresia măduvei osoase (predominant leucopenie) și cistită hemoragică (mai frecvent la administrarea zilnică a preparatului, dar mai puțin frecvent în pulsterapie). Se recomandă monitorizarea numărului de leucocite, iar doza de ciclofosfamidă administrată trebuie să mențină leucocitele mai mari de  $1.500/\text{mm}^3$ . Ciclofosfamida este rareori asociată cu cardiotoxicitate, dar pacienții de peste 50 de ani au un risc crescut de cardiotoxicitate și ar trebui să fie monitorizați strict. *Lupusul* cu debut precoce sau cu implicarea mai limitată a organelor țintă se poate trata cu Azatioprină. Azatioprina poate manifesta, de asemenea, un efect steroid-econom, atunci când este combinată cu corticosteroizi. Azatioprina este un analog purinic care ar putea induce imunosupresie prin suprimarea sintezei ADN-ului de metaboliți de 6-mercaptopurină.

În concordanță cu efectele sale de reținere a steroizilor, Azatioprina este indicată de obicei la acei pacienți care au nevoie de doze de prednisolon de peste 15 mg pe zi sau și cei care pot avea recurențe. Nu a fost demonstrat a fi eficientă în artrite, serozite sau în modificările neurologice din LES. Dozele sunt, în general, la început de 50 mg/zi și pot fi crescute cu 25 mg/săptămână,

ajungând la o doză de întreținere maximă de 2-3 mg/kg-corp/zi. Deși efectele toxice sunt mai puțin severe decât la ciclofosamidă, Azatioprina are reacții adverse semnificative la medicamente, inclusiv supresia măduvei osoase, hepatotoxicitate, fibroză pulmonară, pancreatită și procese maligne. Hemoleucograma completă și numărul de trombocite sunt monitorizate săptămânal în primele șase săptămâni sau până când doza este stabilă, apoi lunar. Pacienții vârstnicii cu LES pot avea disfuncție renală sau hepatică preexistentă, ceea ce îi face mai sensibili la acumularea medicamentului cu toxicitate sau hepatotoxicitate, respectiv.

Metotrexatul istoric a fost folosit ca un remediu de modificare a evoluției bolii în tratamentul artritei reumatoide, dar a fost studiat în ultimii ani pentru efectele sale în tratamentul LES și a altor boli reumatice. Efectele citotoxice pe care le are acest agent sunt secundare la inhibarea dihidrofolat reductazei și de inhibarea ulterioară a producției de citokine și biosinteza purinelor. A fost dovedit că metotrexatul este cel mai eficient la pacienții cu manifestări cutanate și articulare, ce nu răspund la hidroxiclorochină și prednisolon. Poate avea, de asemenea, efect de economisire a steroizilor care necesită doze mari de corticosteroizi.

Reacțiile adverse ale metotrexatului sunt frecvente, cele mai multe fiind ușoare, dar are potențial de toxicitate gravă. Reacțiile adverse observate sunt, în primul rând, gastro-intestinale, hematologice (cele mai frecvente fiind trombocitopenia sau leucopenia), pulmonare (fibroză pulmonară și pneumonită rar), și hepatotoxicitate. În mod semnificativ, creșteri ale enzimelor hepatice pot să apară până la 15% dintre pacienți; testele funcției hepatice și nivelul de albumină ar trebui să fie efectuate în mod regulat cu întreruperea tratamentului dacă AST/ALT sunt mai mari decât de două sau la limita superioară a normei. Pacienții vârstnici sunt cu risc crescut de toxicitate la metotrexat, ca urmare a hepatocelilor subiacente și a diminuării funcției renale. Scăderea funcției renale, în special, poate crește riscul pentru mielosupresie și toxicitate gastro-intestinală. Metotrexatul este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, imunodeficiență, cu efuzie pleurală sau peritoneală, leucopenie, trombocitopenie, tulburări preexistente de sânge, sau clearance-ul creatininei sub 40 ml/min.

Așa cum am menționat mai devreme, leflunomida a fost, de asemenea, studiată pentru potențialul său în tratamentul LES. Acest agent a fost în mod tradițional utilizat în tratamentul artritei reumatoide și lucrări prin inhibarea sintezei pirimidinei, cauzând inhibarea proliferării limfocitelor și modularea inflamației. A fost dovedit că leflunomida este eficace ca agent ce economisește steroizii în LES. Doza inițială presupune a fi una de încărcare,

din cauza timpului lung de injumătățire. Reacțiile adverse frecvente la leflunomidă includ efecte gastro-intestinale sau alopecie, poate provoca, de asemenea, hepatotoxicitate și necesită teste ale funcției hepatice lunare, solicitate pentru șase luni și la fiecare șase-opt săptămâni după aceea. Se crede că leflunomida poate fi deosebit de promițătoare pentru debutul tardiv al *lupusului*, deoarece alte medicamente imunosupresoare sunt contraindicate la pacienții vârstnici și cu disfuncție renală, comună în nefrita lopică. Cu toate acestea, potențialul său de hepatotoxicitate și de prudență în disfuncție renală necesită o monitorizare atentă în acest grup de pacienți.

*Cercetarea curentă.* Institutul Național de Artrită, Boli Musculo-Scheletice și Piele (NIAMS), o componentă a Institutului Național de Sănătate (NIH), are un program major de cercetare a *lupusului*. Identificarea genelor care joacă un rol important în dezvoltarea *lupusului* este un domeniu activ de cercetare. În plus, față de susceptibilitatea genetică, cercetarea s-a concentrat asupra factorilor de mediu care pot declanșa *lupusul*. Se lucrează asupra descoperirii de tratamente mai bune pentru *lupus* sau terapii combinate, care pot fi mai eficiente decât un singur remediu.

*Cazul clinic* al unei paciente cu *lupus eritematos sistemic*, care a debutat în perioada de postmenopauză.

Bolnava L., anul nașterii 1953, a fost internată în secția de Reumatologie a Institutului de Cardiologie în luna iunie 2006. La internare a prezentat acuzele: fatigabilitate progresivă, fotosensibilitate, febră îndelungată, dureri asimetrice în articulațiile genunchilor, talocrurale, umeri, mâini, alopecie, dispnee, febră îndelungată, cefalee, tulburări ale memoriei.

*Din anamneză* am stabilit că se consideră bolnavă timp de 3 luni, când au apărut febră 38-39° C, fatigabilitate, dispnee și dureri în hemitoracele stâng. S-a adresat la medic și a fost diagnosticată cu pleurezie exudativă de etiologie neidentificată. Tratamentul antibacterian administrat nu a demonstrat efect. Ulterior au fost efectuate probele pentru excluderea tuberculozei, care au fost negative. Pacienta a fost îndreptată pentru spitalizare în Institutul Oncologic pentru investigații asupra unui proces neoplazic și aprecierea tacticii de tratament. În perioada de staționar, starea pacientei se agrava progresiv prin sporirea fatigabilității și apariția durerilor articulare răspândite cu impact negativ asupra stării funcționale a pacientei. Rezultatele investigațiilor nu au conturat un diagnostic cert, pacienta fiind direcționată în clinica de reumatologie a Institutului de Cardiologie.

*Date obiective:* Starea generală gravă, atitudine semiactivă – în pat, conștiința clară. Tip constituțional – astenic, subponderală, tegumentele curate,

alopecie în focar. Ganglionii limfatici nu se palpează. Pe gambe pastozitate, ulcer trofic pe falanga II a membrului inferior stâng. Auscultativ, în plămâni raluri nu s-au apreciat, pe stânga – lipsa respirației inferior de coasta VI FR – 24 respirații pe minut. Sistemul cardiovascular: tahicardie, FCC – 98 b/min, TA 150/90 mmHg. Abdomenul moale, indolor la palpare. Ficatul se palpează la nivelul rebordului costal. Mictiunile libere, diureza pozitivă.

*Protocolul investigațiilor paraclinice:*

*Hemoleucograma:* Hb – 120g/l, eritrocitele –  $3,7 \cdot 10^{12}$ , IC-0,95, trombocitele – 163,2, leucocitele –  $9,6 \cdot 10^9$ , S-63, NS – 1, limfocitele – 24, monocite – 8, VSH – 35 mm/h.

*Sumarul urinei:* densitate 1011, pH acidă, proteină – 0,6 g, neg, er-10-15-6 c/v, leuc-10-12, săruri și bacterii – negativ.

*Evaluarea biochimică a sângelui:* Urea – 11,1mmol/l, Creatinina – 85 mmol/l, Bilirubina – 25,3 mkmol/l, ALAT – 46 nmol/l, AsAT – 48 nmol/l, IP – 98%, CFK – 51U/L, LDH – 60 U/L. Profilul lipidic: Co – 5,4 mmol/l, TG – 0,66 mmol/l, HDL – Co-1,3 mmol/l, LDL-Co – 3,59 mmol/l.

*Teste imunologice:* anticorpi antinucleari (ANA) – 52,4 U/ml, anti-ADN – 153,3 U/ml, CIC – 57 UDO, PCR – 12 mg/l, Latex test – negativ, LE – 272:1000.

*ECG* – tahicardie sinusală, FCC 100/min, AEC – verticală, semne incerte de hipertrofie a miocardului VS.

*EcoCG* – Cavitățile cordului normale, aparatul valvular – intact. Funcția de contracție a miocardului ventriculului stâng – păstrată. Foițele pericardului îngroșate, lichid 3-4 mm.

*USG organelor interne* – Ficatul 13,1x7,4 cm, splina 10,4x5,6 cm. Fibrozarea moderată a sistemului calice – bazinet bilateral. Nefroptoza de gr. I bilateral.

*Radiografia cutiei toracice* – opacitate pulmonară pe stânga inferior de coasta VI. Cutia toracică apare distinsă. Diafragma aplatizată. Cordul normal.

*Radiografia mâinilor* – structură osoasă obișnuită, spațiile articulare păstrate.

*Diagnosticul clinic:* *Lupus eritematos sistemic*, evoluție subacută, activitate înaltă SLEDAI 2K – 12 puncte, cu afectarea tegumentelor (fotosensibilitate, alopecie), articulațiilor (artralgi), seroaselor (pleurezie), SNC (cefalee, scăderea memoriei). Indicele lezării SLICC – 3 puncte.

*Tratament:* După administrarea glucocorticosteroizelor în doza perorală maximală 60 mg de Prednisolon, pulsterapie intravenoasă programată și Ciclofosfan după schemă. Starea pacientei s-a ameliorat, prin regresia treptată a semnelor clinice.

*Discuții.* Am prezentat un caz de debut al bolii la pacienta de 53 de ani, care, potrivit clasificării, se încadrează în LES la vârstnici, definit ca debutul *lupusului* la vârsta de 50-65 de ani (Lazaro D., 2007). Cazul prezentat confirmă rezultatele studiilor care sugerează că caracteristicile clinice și serologice ale *lupusului* la persoanele în vârstă diferă de cele la tineri. Am suprapus datele proprii cu cele afișate în literatura de specialitate și am constatat că tabloul clinic la pacienții vârstnici este predominant de sindromul articular, febră, serosite, sindromul Raynaud, patologii pulmonare și simptome neuropsihiatrice, în timp ce erupțiile cutanate, eritemul discoid, și glomerulonefrita sunt mai puțin frecvente la acești pacienți. De remarcat că analiza indicilor imunoinflamatori la pacienta prezentată nu s-au deosebit esențial față de LES la tineri, pe când în literatură este specificat că patternul imunologic la vârstnici este caracterizat prin anticorpi antinucleari, factorul reumatoid, anti-Ro/SSA și anti-La/SSB pozitivi, iar anti-ADN dublu catenar și hypocomplementemia este mai puțin frecventă la pacienții vârstnici față de cei tineri. S-a confirmat și faptul că diagnosticul *lupusului* la pacienți cu vârsta de debut peste 50 de ani poate întârziă cu mai multe luni: de regulă, debutul este insidios, prevalență redusă și asemănare cu alte boli mai frecvente plasează diagnosticul de *lupus* ca o provocare la această populație. Tratamentul *lupusului* la vârstnici poate fi complicat din cauza comorbidităților și riscului crescut de toxicitate la tratamentele utilizate. Managementul optim al *lupusului* la vârstnici este empiric, din cauza lipsei de studii randomizate controlate. Cu toate acestea, abordarea tratamentului este similară, indiferent de vârsta pacientului.

Un alt caz clinic este al unui bărbat de 45 de ani.

Debutul bolii a fost stabilit la 39 de ani cu sindrom articular, eficacitatea de la tratamentul cu remedii antiinflamatorii nesteroidiene a fost nesemnificativ.

Peste 6 luni se instalează febra 38,6°, dispnee, fatigabilitate după VAS 70 mm, dureri în articulațiile mâinilor, pierdere ponderală 6 kg. Internat în secția Reumatologie. Examenul radiologic a relevat patologie interstițială și pleurezie bilaterală. VSH 58 mm/h, PCR 24 mg, eritrocite 3,6 x 10<sup>12</sup>, hemoglobina 118 g/l, leucocite 4000, limfocite 15%, trombocite 183000, titrul complementului 1:8, anti-ADNc pozitiv, anticardiolipinul Ig G 6,8 GPL, Ig M 3,5 MPL. Istoric familial – sora suportă *lupus eritematos sistemic*.

Se stabilește diagnosticul de LES, evoluție subacută, activitate SLEDAI – 22 puncte, cu afectarea articulațiilor (artrită), plămânilor (boala interstițială a plămânului), seroaselor (pleurezie bilaterală).

Tratamentul cu glucocorticosteroizi cu eficacitate bună. Doza de întreținere metipred – 8 mg. Acutizare peste 2 ani cu implicarea pielii – „fluture” și progresarea artritei.

*Discuții.* Se estimează că pentru fiecare 10 persoane care au *lupus*, doar unul va fi de sex masculin. Se consideră că bărbații cu *lupus* vor fi afectați mai grav decât femeile, dar este adevărat acest lucru? Studiile recente au arătat că bărbații cu *lupus* au o frecvență crescută a crizelor imunomediate de anemie (cu hemoglobina scăzută), și *lupus* anticoagulant pozitiv (care poate duce la formarea trombilor în sânge. Pe de altă parte, bărbații par să aibă o frecvență mai mică a sindromului Sjogren, care cauzează ochi uscați și gură uscată. Deși bărbații sunt mult mai susceptibili de a avea aceste manifestări serioase, ele apar la fel la ambele sexe. Așa, dacă privim la un bărbat și o femeie care au convulsii, la bărbat manifestările nu vor fi mai grave sau diferite de cele constatate la femeie. Bărbații sunt de multe ori priviți ca persoanele ce întrețin familia, și poate simt presiune și disconfort că nu sunt capabili să lucreze din cauza bolii lor. Acest lucru poate conduce la problemele de relație în familie. Hormonii joacă un rol important în *lupus*, în special estrogenii. Ambii, bărbații și femeile, produc estrogeni și androgeni, dar în cantități diferite. Cu toate acestea, s-a demonstrat că bărbații cu *lupus* nu produc niveluri anormale de estrogen, au o fertilitate normală, dezvoltarea mușchilor și vocea normală. Au fost efectuate o serie de studii pentru a vedea dacă există diferențe, deși rezultatele variază – aproape la fel de mult ca și diferențele în modul în care acestea au fost realizate, numărul de pacienți de sex masculin, rasiale și etnice. Cu toate acestea, unii au observat diferențe. Simptomele mai frecvente la bărbați: pleurezia, *lupus* nefrită, afectarea pielii, anemie hemolitică, anticoagulantul lupic pozitiv. Particularitățile afectării pulmonare în cadrul LES sunt pleurezia, asociată cu efuzia pericardică, pneumonită, inclusiv acută, depistată la 1-9% pacienți, boala interstițială a plămânilor, embolii și hemoragii pulmonare înregistrate în cadrul *lupusului* sub 1% cazuri, hipertensiune pulmonară și hipoxemie reversibilă.

*Concluzie.* LES poate implica în procesul patologic orice sistem de organe. Este important ca medicul de familie, care tratează pacienții, să suspecteze LES atunci când un diagnostic simplu este asociat cu anomalii inexplicabile concomitent în mai multe organe și sisteme. Diagnosticul se va stabili numai în staționar specializat. Tratamentul de linia întâi sunt glucorticosteroizii, linia a doua – citostaticele, este indicată heparina și remediile antiinflamatorii nesteroidiene. Tratamentul simptomatic este individual.

## LUPUSUL ERITEMATOS INDUS MEDICAMENTOS

Minodora Mazur, Victoria Sadovici

*Lupusul eritematos indus medicamentos (LEIM)* este un sindrom autoimun similar LES, indus de administrarea îndelungată a unor medicamente. Primul caz de LEIM cauzat de sulfadiazină a fost publicat în 1945 de Hoffman, un alt caz asemănător legat de hidralazină s-a raportat în 1953. Incidența LEIM a constituit 10% din 500.000 de cazuri de LES, în SUA se înregistrează circa 15.000–30.000 cazuri/an. Nu există o diferență de sex, raportul bărbați-femei fiind de 1:1, iar vârsta de debut este preponderent după 50 de ani.

Se cunosc peste 80 de medicamente care pot induce LEIM, dar cel mai frecvent sunt implicate: hidralazina, procainamida, chinidina, izoniazida, diltiazemul și minociclina.

- Antiaritmice – procainamida, chinidina, amiodaron, diltiazem;
- Antibiotice – minociclina, tetraciclina, izoniazida, rifamicina, rifampina;
- Anticonvulsivante – valproat, etosuximid, carbamazepina, hidantoina, fenitoina, trimetadion;
- Antifungice – grizeofulvin, voriconazol;
- Antihipertensive – hidralazina, metildopa, captopril, atenolol, acebutolol, rezerpina;
- Anti-inflamatoare – penicilamina și sulfasalazina;
- Antipsihotice – clorpromazina, sertralina;
- Hipolipemiante – lovastatin, simvastatin, gemfibrozil;
- Hormonale – leuprolid acetat, contraceptive orale;
- Imunomodulatori – interleukine (ex. interleukina 2), interferoni (alfa, beta, gamma);
- Inhalatorii – Tiotropium bromid;
- Altele – timolol oftalmic, gliburid, propiltiouracil, sărurile aurului.

Până la etapa modernă nu există o teorie unanim acceptată care ar explica originea *lupusului medicamentos*. Se discută mai multe mecanisme care ar fi implicate în dezvoltarea autoimunității după administrarea medicamentelor. Procesele de acetilare au un rol foarte important în metabolismul intermediar al substanțelor ce conțin aminogrupe. Arilamin-N-acetiltransferaza de tip II se conține în hepatocite și catalizează acetilarea xenobioticelor. N-acetiltransferaza mută gruparea acetilă de pe molecula acetilenzimei pe aminogrupa primară a diferitor substanțe. Activitatea acestor fermenți este determinată genetic și, în funcție de această caracteristică, populația se împarte fenotipic în cei cu activitatea înaltă și joasă a N-acetiltransferazelor – acetilatorii rapizi și



lenți. Pentru LES viteza acetilării nu are importanță, pe când LEIM se dezvoltă la populația cu fenotipul de acetilare lentă.

Unele din medicamente servesc ca substrat pentru mieloperoxidază, care este activată în leucocite polimorfonucleare. Această interacțiune induce formarea metaboliților reactivi cu afectarea directă a funcției limfocitare și declanșarea procesului autoimun. Inhibiția metilării ADN limfocitelor T induce autoreactivarea și declanșarea producerii autoanticorpilor. Prin mecanism asemănător, razele UV induc acutizările în LES. Deficiența genetică a sistemului P450 cauzează o metabolizare încetinită a medicamentelor cu generarea produșilor toxici și facilitarea procesului autoimun. Procainamida, clopromazina și chinidina induc producerea anticorpilor antinucleari împotriva dimerilor histonei H2A-H2B. Hidralazina formează anticorpi contra complexelor H1 și H3-H4. Imunomodulatorii ca interleukinele (ex. interleukina 2), interferonii (alfa, gamma, beta) și inhibitorii TNF- $\alpha$  provoacă *lupusul medicamentos* prin inducerea apoptozei cu eliberarea antigenilor antinucleosomali și formarea anticorpilor anti-ADN dublu catenar. O altă ipoteză este că supresia limfocitelor T helperi de tip 1 ca răspuns la terapie imunosupresivă generează răspunsul exacerbat al limfocitelor T helperi de tip 2 cu producerea autoanticorpilor. Cea de-a treia sugestie este că agenții imunosupresivi expun pacienții la infecții bacteriene frecvente care servesc drept triggeri pentru activarea limfocitelor B și eliberarea de autoanticorpi. Vârsta înaintată a pacienților cu LEIM se explică prin clearance-ul încetinit cu micșorarea ratei de eliminare a medicamentelor ce, probabil, favorizează autoreactivarea.

Pacienții cu LEIM au unul sau mai multe simptome clinice asemănătoare cu LES discoid: febră, artralgi, mialgii. LES discoid se manifestă pe regiunile expuse soarelui, se prezintă sub forma unor leziuni eritematoase, policiclice. Durerea articulară de origine noninflamatorie apare la 90% din pacienți, rar se dezvoltă sinovita. Febra și mialgiile sunt prezente la circa 50% din pacienți. Acuzele se instalează curs de 3 săptămâni până la 2 luni după administrarea medicamentelor. Important este de a diferenția exacerbarea *lupusului* preexistent de reacția de hipersensibilitate indusă de medicamente.

Astfel, la examenul fizic pot fi găsite limfadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie, pleurizie, pericardită, nefrită, glomerulonefrită (rar, în *lupusul* indus de hidralazină). Leziunile cutanate apar la aproximativ 25% din pacienții cu LEIM. Se manifestă preponderent prin purpură, eritem nodos, papule eritematoase (tipic pe suprafețele expuse), frecvent se asociază fenomenul Raynaud. Spre deosebire de LES, ulcerările mucoase, discoid, alopecia și fotosensibilitatea (cu excepția sindromului lupic subacut indus de tiazide)

sunt rare. Afectarea sistemului nervos și renal nu sunt specifice LEIM, un criteriu important pentru diferențierea de LES.

*Studii de laborator:*

*Analiza imunologică:*

- Anticorpilor antinucleari prezenți la circa 90% din pacienți cu LEIM;
- Anticorpilor anti-ADN monocatenar prevalează asupra anti-ADN dublu catenar, ceea ce este o deosebire majoră de LES în care este atacat preponderent ADN dublu catenar;
- Anticorpilor antihistone sunt prezenți la 75% din pacienții cu LEIM;
- În LEIM anticorpilor anti-Sm sunt rari.

*Alte teste:*

- Valorile C3 și C4 frecvent sunt reduse, spre deosebire de pacienții cu LES;
- Analiza generală a sângelui pentru evaluarea anemiei, prezentă la majoritatea pacienților cu LES și rară în LEIM;
- Analiza biochimică, valorile creatininei;
- ALAT, ASAT, proba cu timol pentru excluderea afectării hepatice;
- Analiza urinei pentru evaluarea hematuriei și proteinuriei.

*Studiile imagistice* includ radiografia cutiei toracice pentru excluderea infiltratelor pulmonare și ecocardiografie pentru evaluarea pericarditei.

*Biopsia cutanată:* semne de atrofie epidermală, degenerescență vacuolară bazală, apoptoza keratinocitelor, diskeratoză. La imunofluorescența directă se vizualizează depuneri de Ig G pe linia joncțiunii dermoepidermale.

*Criterii de diagnostic pentru LEIM (lupusul eritematos indus medicamentos):*

1. Prezența unui sau mai multor semne clinice caracteristice LES: rash, febră, artralгии, mialгии, limfadenopatie;
2. Stabilirea legăturii dintre semnele sus-numite și utilizarea medicamentelor cu 3 săptămâni - 2 ani înaintea apariției lor;
3. Absența LES în anamneză;
4. Detectarea anticorpilor antinucleari și/sau antihistone.
5. Ameliorarea clinică odată cu suspendarea administrării medicamentului, cu descreșterea concomitentă a anticorpilor antinucleari și a altor markeri serologici.

*Complicațiile sunt rare și includ:*

- Nefrita, glomerulonefrita la hidralazină, penicilamină
- Necroza hepatică - la minociclina

- Pancitopenie
- Purpura trombocitopenică
- Anemia hemolitică
- Infecții
- Miocardită
- Pericardită

Este important de a recunoaște precoce LEIM și de suspendat medicamentele provocatoare. Simptomele *lupusului* se vor rezolva în câteva zile sau săptămâni de sinestător. AINS vor accelera procesul de vindecare, iar corticosteroizii în doze mici se vor administra doar în cazurile mai severe. Pronosticul este favorabil cu convalescență în câteva zile/săptămâni la sistarea precoce a medicamentului-cauză.

Tabelul 16

## Sumar diagnostic diferențial LES VS LEIM

Caracteristică	LES	LEIM
Raportul bărbați: femei	1:9	1:1
Vârsta de debut	20-30 de ani	50-70 de ani
Anamnezic	Lipsa legăturii certe cu un anumit trigger	Administrarea îndelungată a unui medicament
Afectare cutanată	75% (discoïd, leziuni mucoase, alopecie)	25% (purpură, eritem nodos, papule eritematoase)
Artrite, artralgii	75%	75%
Linfadenopatie/ fenomenul Raynaud	35-50%	25%
Fotosensibilitate	Prezentă	Rară
Afectarea SNC, sistemului renal	Frecvent	Foarte rar
Anticorpi antihistone	50%	>95%
Anticorpi anti-ADN dublu catenar	80%	Rar
Anticorpi anti-ADN monocatenar	Rar	Specifici
Nivelul C3/C4	Micșorat	Normal
Anemia	Frecventă	Rar
Tratament	Tratament pe viață, evoluție cu acutizări și remisii	Vindecarea la sistarea medicamentului-cauză

## PARTICULARITĂȚILE LUPUSULUI LA BĂRBAȚI

Minodora Mazur

*Lupusul eritematos sistemic* este o boală provocatoare. Deși unele caracteristici ale *lupusului* sunt comune, cum ar fi durerile articulare și oboseala, maladia este diferită la fiecare persoană. Este cu adevărat o boală care provoacă aparent mai multe întrebări decât oferă răspunsuri. În timp ce patogeniza sau motivele pentru dezvoltarea *lupusului* rămân necunoscute, factori genetici, de mediu și hormonalii joacă, cu siguranță, un rol important. Majoritatea oamenilor cred că *lupusul* este o boală numai a femeii de vârstă fertilă din considerente că 90% dintre pacienții cu *lupus* au vârste cuprinse între 15 și 45 de ani și sunt femei. Cu toate acestea, după 50 de ani (aproximativ vârsta de debut a menopauzei), procentul de femei cu *lupus* scade la 75%, iar procentul de bărbați cu *lupus* se ridică la 25%.

### *Rolul hormonilor sexuali*

Rolul hormonilor sexuali în dezvoltarea și expresia clinică a *lupusului* este complex. Acutizarea la femei poate fi influențată de statutul lor hormonal, un exemplu este faptul că sarcina poate declanșa majorarea activității lupice. Este cunoscut că există două categorii mari de hormoni sexuali: *estrogenii* sunt considerați de obicei hormoni feminini și *androgenii* – hormoni masculini. Dar ambele tipuri de hormoni sunt produse în cantități diferite de ambele sexe. Cu toate acestea, estrogenii, în plus față de rolul lor în dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare (ex. părul de pe față la bărbați și dezvoltarea sânilor la femei), poate presupune tulburări autoimune, în timp ce androgenii pot avea rol de protecție în cazul dat.

Unele studii au arătat un nivel mai scăzut de androgeni specifici sau testosteron la unii bărbați cu *lupus*. Bărbații cu *lupus*, cu toate acestea, nu sunt în niciun fel mai puțin masculini decât bărbații fără *lupus*. Activitatea sexuală, potența și fertilitatea bărbaților cu *lupus* nu se diferă de cea a bărbaților fără *lupus*.

### *Prin ce diferă lupusul la bărbați? Asemănări clinice și diferențe*

Studiile clinice au încercat să caracterizeze *lupusul* la bărbați, în special în căutarea diferențelor clinice între bărbați și femei. Rezultatele acestor studii sunt dificil de interpretat din mai multe motive: numărul mic de pacienți de sex masculin, diferențe în metodele de studiu, diferențele rasiale și etnice care pot influența modul în care *lupusul* afectează anumite persoane. Tabelul alăturat rezumă diferențele clinice depistate în studiile cel mai des citate. După cum puteți vedea, rezultatele sunt adesea contradictorii.

Tabelul 17

Diferențele clinice raportate la pacienții cu *lupus*: bărbați și femei

Studii	Manifestări caracteristice pentru bărbați	Manifestări caracteristice pentru femei
1. M.H. Miller ș. a., 1983	Pleurezie (inflamația pleurei)	Simptome Neurologice Alopecie Trombocitopenia
2. L.D. Kaufman ș. a., 1989	Afectarea Renală Trombocitopenia	
3. M.M. Ward & S. Studenski, 1990	Insuficiență renală Convulsii	
4. J. Font ș. a., 1992	Lupus discoid Lupus subacut cutanat	Malar rash „fluture” Artrite
5. M. Petri, 1997	Anemie Hemolitică Prezența anticoagulantului lupic Convulsii	Sindromul Sjögren

Un studiu efectuat de Dr. Michelle Petri de la Universitatea Johns Hopkins a încercat să abordeze diferențele dintre pacienții cu *lupus* bărbați și femei, prin compararea caracteristicilor clinice și de laborator ale unui grup de 41 de bărbați și 545 de femei. S-a constatat că bărbații au avut o frecvență crescută a convulsiilor, a anemiei mediate imun și prezență distinctă a anticoagulantului lupic (care induce probleme de coagulare), dar o frecvență mai redusă a sindromului Sjögren. Studiul sugerează că bărbații pot avea o evoluție a bolii mai severă decât femeile.

Chiar dacă frecvența anumitor simptome poate fi diferită, la bărbat și femeie, manifestările sunt foarte similare. De exemplu, artrita lupică, care afectează de obicei articulațiile mici ale mâinilor și este asociată cu redoare matinală, este aceeași la bărbați și femei. În timp ce frecvența *lupusului eritematos discoid* poate fi mai înaltă la bărbați, caracteristica lor prin leziuni cicatriciale plate, nedureroase, arată identic în ambele sexe. Același lucru este valabil și pentru erupțiile cutanate acute, precum și pentru semnele *lupusului eritematos cutanat subacut*. *Lupusul eritematos indus de medicamente* (LEIM) ilustrează rolul factorilor de mediu în dezvoltarea *lupus*. Un impact aparte se determină de administrarea hidralazinei, procainamidei, izoniazidei, efecte mai frecvente la bărbați, probabil, din motivul că bărbații utilizează aceste remedii mai frecvent pentru hipertensiune arterială, aritmii cardiace, ceea ce presupune că patologii consemnate sunt diagnosticate mai frecvent la

bărbați. Cercetări aprofundate, suplimentare sunt încă necesare pentru identificarea subseturilor de persoane cu *lupus*, în scopul de a îmbunătăți tratamentul și rezultatele scontate la asemenea pacienți.

Conchidem că atât bărbații, cât și femeile sunt predispuși la această boală și efectele ei asupra sănătății și stilului lor de viață. Fiecare caz este diferit, dar anumite generalizări sunt posibile pe baza tabloului clinic și rezultatele analizelor de sânge și alte investigații. Nu există dovezi clare că boala este mai severă la bărbați decât la femei, sau că bărbații cu *lupus* au mai mulți sau mai puțini hormoni feminini sau masculini decât populația generală. Fertilitatea nu este de obicei afectată, dar boala activă și anumite medicamente pot afecta funcția sexuală și acest aspect trebuie să fie discutat deschis de către pacient și medicul său.

## LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI SARCINA

*Minodora Mazur, Olga Cernetchi, M. Khamashta*

La femeile cu LES, fertilitatea nu se schimbă din cauza bolii, ci este aceeași ca și în populația femeilor sănătoase.

### *Fiziopatologia*

Impactul patologic al gradului de activitate a bolii în timpul sarcinii rămâne necunoscută.

Creșterea activității LES este așteptată în timpul sarcinii din cauza nivelului crescut de estrogeni, prolactină și celule T helper-2 citokine. Incidența exacerbărilor în timpul sarcinii și în perioada post-partum, la începutul sarcinii a înregistrat o scădere progresivă în ultimii 30 de ani. Cauze posibile pentru acutizări post-partum sunt nivelele scăzute ale steroizilor antiinflamatorii, titrele crescute de prolactină (ex.: hormonul proinflamatoriu), precum și schimbările axului neuroendocrin.

### *Mortalitatea și morbiditatea*

Înainte de erei glucocorticosteroizilor era contraindicată sarcina în LES, fiind legată de rata mortalității înalte la mame. În anii '70 ai sec. XX, avorturile spontane se înregistrau la 40% din femeile cu boală lupică. În ultimii 50 de ani, rata de supraviețuire la pacienții cu LES s-a îmbunătățit considerabil. În 1955, rata de supraviețuire timp de 5 ani a fost de numai 50%, în timp ce în anii 1990 – 10 ani, rata de supraviețuire a depășit 90%, iar rata de supraviețuire de 20 ani s-a apropiat la 70% din pacienți.

Înțelegerea cauzelor complicațiilor obstetricale, detectarea anticorpilor antifosfolipidici, tratamentul cu acid acetilsalicilic și heparină, progresele în neonatologie, precum și planificarea nașterii au diminuat frecvența avorturilor spontane și a nașterilor cu făt mort. În prezent, frecvența nașterii de copii sănătoși în rândul pacientelor cu LES în centre specializate nu se deosebește esențial de populația sănătoasă de femei. Cu toate acestea, nașterea prematură, eclampsia și hipertensiunea indusă de sarcină, hemoragiile post-partum și tromboembolismele sunt complicații ordinare la femeile cu LES.

Mai mult de atât, aceste femei nasc frecvent copii cu greutate scăzută la naștere, acestea nasc frecvent prin operații cezariene și, astfel, spitalizarea post-partum durează mai mult decât la femeile sănătoase. Există o mulțime de factori nefavorabili pentru sarcina ce crește riscul complicațiilor obstetricale: nefrita lopică activă, proteinuria, hipertensiunea arterială, SAFL, activitatea înaltă a bolii în timpul concepției.

#### *Clinic*

Sarcina la pacientele cu *lupus eritematos sistemic* se consideră cu risc foarte înalt.

Anamneza colectată corect poate ajuta la estimarea activității bolii, complicațiile legate de sarcină, precum și efectele adverse ale diverselor medicamente.

În prezent, peste 50% de sarcini la femeile cu *lupus* au o evoluție normală, circa 25% nasc copii sănătoși. Copii prematuri, pierderi fetale din cauza avorturilor spontane survin în mai puțin de 20% din cazuri.

Simptomele cauzate de sarcină cum sunt: greața, voma și astenia fizică matinală pot să fie prezente în primul trimestru de sarcină și tot acestea pot diminua absorbția medicamentelor administrate pentru tratamentul LES.

Simptomele care reflectă activitatea bolii: semne constituționale, majoritatea pacientelor cu *lupus* raportează oboseală în timpul sarcinii, reactivarea afectării renale nu este caracteristică pentru pacientele care erau în remisie în timpul concepției.

#### *Recunoașterea semnelor și simptomelor de sarcină agravată prin lupus:*

- diferențierea rash-ului malar;
- diferențierea proteinuriei secundare preeclampsiei de proteinuria de nefrită lopică;
- diferențierea trombocitopeniei în sarcină (ex.: hemoliza, valori crescute ale enzimelor hepatice și numărul scăzut de trombocite [HELLP] sindrom), de trombocitopenia cauzată de *lupus* (așa ca purpura trombocitopenică).

- edeme pe picioare și acumularea de lichid în articulații, în special în genunchi, care pot să apară în sarcina avansată, vor trebui diferențiate de artrita prezentă în *lupusul eritematos sistemic* (LES).

*Obiectiv:* se atestă congestie facială, care este un semn frecvent în primul sau în al doilea trimestru de sarcină, ori în primele luni după naștere. În majoritatea cazurilor acestea se tratează cu doze mici de corticosteroizi.

Toate semnalmentele trebuie să se coroboreze cu faptul că în timpul sarcinii se modifică simptomele clinice și testele de laborator. Astfel, simptomele care seamănă cu activarea LES, în realitate ar putea fi doar ca o stare fiziologică la femeile gravide. La fel și leziunile pielii, eritemul angiogenic al feței, eritem palmar, angiomul superficial pot semăna cu faza acută a LES sau cu o vasculită, dar de multe ori apar și la femeile gravide sănătoase. Căderea părului, care este un semn de activitate a LES, la femeile sănătoase, după naștere poate fi cauzată de o scădere a nivelului de estrogeni.

Un alt semn, adesea observat în timpul sarcinii, sunt artralgiile, legate cu subțierea fiziologică a ligamentelor. De multe ori se observă hidropsul articular aseptice în articulația genunchiului. În cazul în care aceste schimbări sunt inflamatorii și afectează mai mult de 2 articulații, ele pot fi considerate ca un semn de reactivare a LES.

Sarcina la femeile cu nefrită lupică este asociată cu un risc crescut de pierdere fetală (până la 75%) și cu agravarea manifestărilor renale și extra-renale, cum se atestă în mai multe studii.

Agravările renale severe sunt posibile chiar dacă incidența nu este înaltă. Astfel, femeile cu nefrită lupică ar trebui să fie pregătite pentru întreruperea sarcinii, până la remisia bolii, cel puțin de 6 luni. Deși riscul efectelor adverse asupra fătului sunt minime, în cazul când conceperea și sarcina survin în absența glucocorticoterapiei sau altor medicamente imunosupresoare, glucocorticoizi în doze mici pot fi oportuni la unele paciente, iar administrarea azatioprinei poate fi preferabilă.

Pacientele cu hipertensiune arterială preexistentă, proteinurie și hiperazotemie sunt referite la grupul de risc major. Sarcina la femeile cu LES după transplantul renal seamănă mult cu cele ale altor destinatari de transplant.

Sarcina, și mai ales perioada de după naștere, comportă un pericol marcat de complicații trombotice la femeile cu LES care au anticorpi antifosfolipidici. Femeile care administrează warfarină, din cauza unui eveniment venos sau trombotic în anamneză, ar trebui să urmeze doze terapeutice de heparină (nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică) la începutul sarcinii.



Pacientele care au în antecedente avorturi spontane sau alte complicații de sarcină, datorită prezenței sindromului de anticorpi antifosfolipidici, pot fi tratate cu doze profilactice de heparină și doze mici de aspirină (81 mg) în timpul sarcinii curente.

În prezent se acceptă profilaxia cu doze mici de aspirină (81 mg), cu sau fără hidroxichlorochină pentru femeile cu LES, care au anticorpi antifosfolipidici și nu au avut avorturi spontane sau alte complicații de sarcină în trecut.

Proteinuria este un semn important, care cere o analiză minuțioasă, deoarece ar putea fi: un semn de exacerbare a LES, o complicație de sarcină sau un fenomen constant datorat unei boli renale de fond. Reactivarea LES, este de multe ori însoțită de semne de boală extrarenală (leziuni tegumentare, artralгии, creșterea titrului de anticorpi anti-ADN, anti-ADNdc). De obicei, proteinuria crește treptat și este însoțită de hematurie.

Proteinuria, ca și o complicație a sarcinii, este un simptom de preeclampsie, care se dezvoltă după 20 de săptămâni de sarcină și, în cele mai multe cazuri, dispare timp de 42 de zile după naștere. Ea este însoțită de o creștere a tensiunii arteriale (sistolice > 140 mm Hg sau diastolice > 90 mm Hg) și de proteinurie > 300 mg/d. Organele sunt hipoperfuzate și planează un pericol mare pentru mamă și făt. Aceste semne sunt adesea însoțite de dureri de cap, vedere încețoșată, dureri epigastrice și schimbări ale testelor de laborator: trombocitopenie ca rezultat al anemiei microangiopatiei hemolitice și activitate crescută a transaminazelor.

Tabloul clinic al preeclampsiei se diferă ca spectru de simptome și variantă evolutivă. Foarte frecvent, aceasta se dezvoltă lent și se limitează la tulburări lejere, în schimb, în cazuri fulminante, eclampsia se poate instala în câteva ore. Cauza preeclampsiei nu este cunoscută, iar patogenia emerge dintr-o disfuncție endotelială, hipersensibilitate vasculară la agenții vasoconstrictori, precum și din activarea coagulării, care conduce la ischemia organelor interne materne și fetale. Fenomenele descrise pot fi complicate de procoagulantul aPL, iar preeclampsia devine mai probabilă la gravidele care suferă de LES și sindromul antifosfolipidic. O altă complicație care necesită diagnosticare detaliată și adesea aduce la naștere prematură este hemoliza, cu elevarea enzimelor hepatice și sindromul de trombocitopenie, descrise în premieră în 1982. Preeclampsia se poate dezvolta în fiecare sarcină, dar este confirmat faptul, că aceasta este mai frecventă și are o expresie mai înaltă la gravidele cu sindrom antifosfolipidic.

#### *Scorul activității LES în timpul sarcinii*

În scopul standardizării activității LES în timpul sarcinii, sunt utilizate scoruri de activitate: Indexul Activității *Lupusului* în Timpul Sarcinii (Lupus

Activity Index in Pregnancy – LAI-P), Indexul Activității LES în Timpul Sarcinii (Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index – SLEPDAI) și Modified Systemic Lupus Activity Measure (m-SLAM)).

Petri, în 1999, a introdus scorul de trei grade – Modified Physician Global Assessment (m-PGA), pe care medicul notează punctajul estimativ, indicând activitatea bolii. Până în prezent sunt validate numai scorurile LAI-P și m-PGA [Marzena Olesińska, Ewa Więsik-Szewczyk, Hanna Chwalińska-Sadowska, 1999].

Conform LAI-P, datele clinice sunt clasate în 4 grupe. Grupul 1 include simptome clinice ușoare, grupul 2 reflectă implicarea organelor interne, grupul 3 se referă la modificările de tratament și grupul 4 – la parametrii de laborator. Punctele se atribuie la parametrii individuali, în funcție de intensitatea lor. În grupul 1, la o febră de  $>38^{\circ}\text{C}$ , după excluderea infecției sau medicamentelor ca cauze de apariție, se adaugă 1 punct. Leziunile cutanate, dacă acestea sunt inflamate, sunt apreciate cu 2 puncte. Nu se apreciază cu puncte schimbările cicatriciale, modificările tranzitorii eritematoase și dermatozele gravidice. Artrita este esențială în evaluarea activității LES în cazul când fenomenele intersectează mai mult de 2 articulații. În cazul în care se atestă până la 5 articulații sau mai mult de 5 articulații inflamate, situația se apreciază cu 2 și, respectiv, 3 puncte. Serozita se apreciază cu 1–3 puncte: 1 punct dacă bolnavul invocă durere în piept, 2 puncte în cazul în care durerea este confirmată cu un test suplimentar (ecocardiografie, ECG, radiografie toracică), și 3 puncte dacă există semne de tamponadă cardiacă. Grupul 2 include modificările organice grave și complicațiile hematologice. Semnele neurologice: psihoză, modificări organice, convulsii, evenimente vasculare cerebrale, semne de retinopatie, sclerită și episclerită. Se impune a exclude eclampsia, preeclampsia, sindromul antifosfolipidic și complicațiile iatrogene de droguri, cum ar fi cele generate de GCS. Complicațiile renale sunt atribuite reactivării LES, numai după ce s-au exclus alte cauze de boli renale. Ele sunt caracterizate de proteinurie de  $>0,5\text{ g/d}$  sau de dublarea valorilor proteinuriei înainte de sarcină, însoțite de sedimentare urinară activă sau de o scădere a nivelului de complement în ser. În cazul în care biopsia renală arată modificări de gradul II și V, după datele OMS, se adaugă 2 puncte, iar când proteinuria este de gradul III și IV – 3 puncte. Implicarea plămânilor, definită ca densitate interstițială pulmonară, hemoptoză sau prezența semnelor indirecte de hemoragie alveolară sunt apreciate cu 3 puncte. Devine necesară excluderea infecției. Modificările hematologice sunt semnificative, în cazul în care numărul de trombocite este mai mic de  $100.000/\text{mm}^3$ , iar numărul de leucocite  $<3.000/\text{mm}^3$ . În prezența citopeniei, până la trombocitopenie de  $<20.000/\text{mm}^3$ , leucopenie  $<1.000/\text{mm}^3$  și limfopenie de  $<100/\text{mm}^3$ , punctajul va crește până la 3 și, respectiv, 2. Cu 3

puncte se notează anemia hemolitică, confirmată de testul Coombs și o scădere a hemoglobinei până la nivelul  $< 8\text{g/dl}$ . Miozita și vasculita sunt apreciate cu 3 și, respectiv, 2 puncte. Schimbările în tratament sunt introduse în grupul 3. Cu trei puncte se apreciază suplimentarea următoarelor medicamente: antiinflamatoare nesteroidiene, hidroxiclorochina sau prednisolonul, în doze a câte  $0,25\text{ mg/kg corp}$ . sau medicamente imunosupresoare. În grupul 4, printre parametrii de laborator mai sunt specificate: proteinuria de  $0,5\text{g/d}$  – notată cu 1 punct, de  $1-3\text{ g/d}$  – cu 2 puncte, cea de  $> 3\text{g/d}$  – cu 3 puncte. Anticorpii anti-ADNdc sau nivelul complementului scăzut (1 punct pentru 50-75% de la normal, 2 puncte – pentru  $> 50\%$ ) sunt, de asemenea, semnificative pentru scorul final.

Valoarea totală a LAI-P este media matematică a următoarelor valori: medii de grup – 1, 3 și 4 și cea mai mare din grupul 2 (max. 3 puncte). Rezultatul final se încadrează în intervalul 0 și 2,6. În cazul agravării, punctajul va crește cu cel puțin 0,25 puncte în comparație cu examinarea precedentă.

Pacientele cu LES, până la planificarea sarcinii se adresează frecvent cu întrebări ce vizează riscul de exacerbare a *lupusului* în timpul gestației. Rezultatele investigațiilor din ultimii ani demonstrează că frecvența exacerbărilor LES în timpul sarcinii variază de la câteva până la 70% din cazuri, explicația fiind diferența de estimare a activității bolii. În majoritatea cazurilor însă aceste exacerbări au fost niște leziuni ale pielii și artralgiei.

Doar în cazuri foarte rare au apărut complicații severe ca nefropatia. Modificările tratamentului de suport s-au impus mai rar. În majoritatea studiilor nu au existat corelații între activitatea LES și dezvoltarea sarcinii. În 2005 au fost publicate rezultatele unui studiu prospectiv, care a durat mai mulți ani și a urmărit femeii gravide care sufereau de LES. Acesta a fost realizat în perioada 1987-2002. Autorii au notat efectul activității bolii după frecvența avorturilor spontane, nașterilor cu făt mort, nașterilor premature și a nașterilor de copii subponderali. Activitatea bolii a fost apreciată după scorul vizual de trei grade (*Physician Global Assessment  $\geq 2$  meant high activity*). În analiza multifactorială au fost încadrate nefrita lupică și sindromul antifosfolipidic. În total au fost monitorizate 277 de sarcini. Activitate înaltă a LES s-a observat la 57 (21%) de femei. În acest grup s-a înregistrat un număr mai mic de nașteri cu copil viu (77% față de 88%,  $p = 0,063$ ) și un număr mai mare de nașteri premature ( $p < 0,001$ ). Activitatea înaltă a bolii în primul și al doilea trimestru s-a asociat cu o triplă creștere a riscului de complicații în evoluția sarcinii. În LES crește riscul de avort spontan, moarte fetală intrauterină, preeclampsie, întârzierea creșterii intrauterine și de nașteri premature. Sănătatea mamei și dezvoltarea fetală trebuie să fie obligatoriu monitorizate în timpul sarcinii.

### *Interpretarea testelor de laborator*

În funcție de activitatea LES, pot fi depistate următoarele schimbări ale testelor de laborator: creșterea ESR, leucopenie, trombocitopenie sau niveluri scăzute de componente și elemente ale acestuia. La gravidele din acest contingent se cer a fi luate în calcul și o serie de caractere individuale ale acestor anomalii. De exemplu, creșterea ESR este un fenomen tipic al sarcinii fiziologice. De asemenea, un număr scăzut de trombocite (100.000–135.000/mm<sup>3</sup>) se observă la 8% de sarcini normale. O trombocitopenie ușoară (70.000–100.000/mm<sup>3</sup>), care apare până la 15 săptămâni de sarcină, fără simptome și semne de reactivare a LES, ar putea fi cauza apariției aPL și dispariției lor după tratamentul cu aspirină. Trombocitopenia severă (de multe ori > 10.000/mm<sup>3</sup>) poate fi definită de o purpură idiopatică. În al treilea trimestru de sarcină fiziologică se atestă un număr crescut de leucocite în sângele periferic, în mediu, de până la 15.000/mm<sup>3</sup>. Cauza acestui proces este proliferarea crescută a neutrofilelor. Numărul limfocitelor nu este modificat. De aceea, limfopenia, dar nici într-un caz nu leucopenia, este un indicator sensibil de activitate LES în timpul sarcinii. Creșterea sintezei de proteine estrogen-legate în ficat este responsabilă pentru creșterea concentrațiilor sangvine serice de fibrinogen, factor V, VIII, X și factor von Willebrand. Activitatea proteinelor de coagulare, precum și nivelul produselor de degradare a fibrinei sunt, de asemenea, elevate. În sarcina fiziologică are loc o creștere dozată în componenta complementului C3, C4 și o creștere a activității hemolitice a CH50, de obicei, cu 10–50% în raport cu valorile de până la sarcină. Un test mai sugestiv, care indică o reactivare a LES este determinarea în serul activ a componentelor complementului (ex.: a C3a).

### *Concluzie*

În LES, sarcina nu este contraindicată, dar există un risc major pentru evoluția normală a acesteia. Un număr mare de sarcini pot finaliza cu nașterea unui copil sănătos, dar numai dacă în centrele de maternitate pacientele cu *lupus* sunt îngrijite și supravegheate de către medicul specialist în reumatologie, obstetrică și pediatrie.

Importanța cooperării specialiștilor calificați derivă din faptul că colagenozele sunt rar întâlnite, dar simptomele de reactivare a LES și complicațiile sarcinii se aseamănă foarte mult (debutul anemiei, trombocitopenia, hipertensiunea arterială și proteinuria). O diferențiere de precizie între aceste semne este decisivă pentru beneficiul sarcinii și sănătatea maternă.

## OSTEOPOROZA IN LES

Natalia Durnea, Ana Știrbul

Maladiile reumatice inflamatorii sunt entități propice cercetărilor asupra mediatorilor imuni și a factorilor de creștere implicați în osteoporoză. Pentru reumatologie, problema osteoporozei este importantă sub aspectul influenței farmacoterapiei cu glucocorticosteroizi, remedii antireumatice de bază, inclusiv imunodepresanți (metotrexat), antiinflamatoare nesteroidiene, care pot influența țesutul osos atât de manieră adversă, cât și favorizant.

În concentrații fiziologice, hormonii glucocorticosteroizi sunt esențiali în menținerea unui echilibru între formarea și resorbția osului. Prezenți în exces, aceștia micșorează absorbția intestinală a calciului și inhibă conversia celulelor osteoblastice precursorare, astfel încât scade producția de osteoid de către osteoblastele diferențiate. În plus, hormonii denumiți scad forța musculară, ceea ce activează resorbția osoasă.

F. Haussian și alți cercetători, în 1995, au cercetat în regim de ambulator 96 de pacienți cu diagnosticul LES și au stabilit o pierdere severă de os trabecular și cortical atât în lotul total de pacienți, cât și la cei tratați cu glucocorticosteroizi. Densitatea osoasă din coloana lombară și colul femural corelează cu doza cumulativă de glucocorticosteroizi, care este mai pregnantă în perioada inițială de terapie cu glucocorticoizi.

Tabelul 18

## Factorii de risc ai osteoporozei în LES

În relație cu boala	În funcție de tratament
Activitate fizică joasă	Administrarea îndelungată a GCS
Modificări ale funcției renale	Terapia imunosupresivă cu: Ciclosporină A Azatioprină Ciclofosamidă Metotrexat
Dereglări endocrine Amenoree Menopauză precoce Scăderea nivelului de androgeni Hiperprolactinemie	Terapia anticoagulantă
Schimbări imunologice	Diminuarea nivelului de raze ultraviolete

Un rol important în dezvoltarea osteoporozei prin LES poate avea insuficiența ovariană, indusă de citostatice, în special de ciclofosamidă. Frecvența acestei carențe conform diferitor autori variază de la 12 până la 83%.

Incidența osteoporozei secundare corticoterapiei, însoțită de fracturi ale scheletului axial și periferic este atât de mare, încât reprezintă o problemă medicală majoră. Fracturile de această cauză sunt mai frecvente la vârstnici, întrucât osteopenia cortizonică se adaugă celei determinate de vârstă, de menopauză și de descreșterea activității fizice. Studii clinice și densiometrice efectuate pe subiecții tratați cu cortizon (prednisolon, 30mg/zi) un timp îndelungat au demonstrat în 80% de cazuri osteoporoză sau prezența unei complicații ale acesteia (diferite fracturi). Factorii majori de risc osteoporotic în cazul bolnavilor tratați cu cortizon sunt:

- cifra mare a dozei cumulate de hormoni glucocorticosteroizi
- vârstele înaintate
- perioada postmenopausală

Un risc mare comportă bolnavii ce au urmat un transplant de organ. Printre factorii de risc minor se consideră:

1. Statura mică
2. Rasa albă
3. Sexul feminin

Pentru diagnosticul osteoporozei cortizonice este de mare utilitate clinică precizarea factorului etiologic (tratament steroid) și prezența factorilor de risc. Examenul radiologic al coloanei vertebrale evidențiază, uneori târziu, o hipertransparență a corpurilor vertebrale. Studiile densiometrice sunt costisitoare, dar permit un diagnostic precoce al acestei forme de osteoporoză secundară. Diversele fracturi certifică diagnosticul tardiv.

### Diagnosticul clinic diferențial al LES

Patologia de diferențiat	Semne/simptome de delimitare	Teste instrumentale și de laborator
1	2	3
Artrita reumatoidă	Diferențierea după clinică poate fi dificilă. Pacienții cu LES frecvent se pot adresa cu o artrită asemănătoare AR, dar mai puțin simetrică.	Radiografic se depistează artrită erozivă simetrică
BMTC	Diferențierea clinică este dificilă, deoarece BMTC include simptome specifice LES, sclerodermiei, miozitei.	Autoanticorpi: prezența Ac anti-RNP este caracteristică pentru BMTC. În BMTC, de obicei, lipsesc alți auto-Ac cum ar fi: Ac anti-Sm, Ac anti-Ro, Ac anti-ADNdc, Ac anti-La

1	2	3
Sclerodermia	Aproximativ 70% dintre pacienții cu sclerodermie prezintă sdr. Raynaud în calitate de prima manifestare a maladiei. Pacienții cu LES pot prezenta sdr. Raynaud de asemenea însă spre deosebire de sclerodermie, fără tendință spre ulceratii. Sclerodactilia și calcinoza, caracteristice pentru sclerodermie, nu sunt prezente la pacienții cu LES.	Autoanticorpi: pot fi prezenți Ac anti-centromeri (preponderent în sdr. CREST) sau Ac anti-topoizomerază (sclerodermie difuză cutanată)
Boala Still a adultului	Patologia se caracterizează prin poliartrita seronegativă în asociere cu un sindrom inflamator sistemic, care are manifestări similare celui din LES. Febra caracteristică bolii Still apare o dată/de două ori în zi cu valori termice normale între aceste episoade. Rash-ul, de obicei, este prezent doar pe parcursul episoadelor febrile, fiind o leziune maculară/maculo-papulară non-pruriginoasă.	Majoritatea pacienților prezintă elevarea feritinei serice. Într-un context clinic relevant majorarea feritinei determină suspecția bolii Still. Simptomele articulare sunt similare celor din AR. Radiografic se determină artrite erozive.
Artrita septică	Diferențierea clinică poate fi dificilă în cazul în care pacientul prezintă monoartrită și lipsa altor manifestări ale LES.	Puncția articulară și/sau biopsia sinovială relevă prezența germenului patogen.
Fibromialgia	Durere musculo-scheletică simetrică, fără variații diurne. Slab receptivă la administrarea AINS. Poate coexista cu LES. Puncte tender tipice pozitive.	Diagnosticul este de obicei bazat pe clinică. Auto-Ac negativi.
Patologia oncologică	Este dificilă diferențierea clinică a LES de patologia onco-hematologică.	Puncția și/sau biopsia osoasă sau alte teste de imaginerie medicală sunt utile în diferențiere. Auto-Ac negativi.
Boala Lyme	Diferențierea clinică poate fi dificilă. Anamnezic pozitiv de eritem migrator și/sau contact cu căpuși.	Prezența Ig M și Ig G specifice bolii Lyme. Cu toate că ANA pot fi deseori prezenți, Ac anti-ADNdc și Ac Smith sunt absenți.
HIV- SIDA	Diferențierea clinică poate fi dificilă. Prezența factorilor de risc pentru HIV-SIDA.	ELISA pentru HIV-pozitiv. Cu toate că ANA sunt deseori pozitivi la pacienții cu HIV-SIDA, anti-ADNdc și Ac Smith sunt absenți

## TRATAMENTUL LES

### *Îngrijiri medicale*

Managementul *lupusului eritematos sistemic* depinde de severitatea bolii. Supravegherea periodică a pacientului cu investigarea indicilor sangvini, a urinei, creatininei este imperativă pentru a detecta semnele și simptomele implicării în proces a altor organe și sisteme. Vizitele trimestriale la medic sunt cele mai indicate pe durata monitorizării pacientului. Recomandările EULAR și ACR pentru tratamentul LES presupun administrarea lui în dependență de manifestările bolii: febra, afectările seroaselor, atingerile cutanate și musculo-scheletice reprezintă o formă medie a bolii care se corelează cu activitatea ei.

Interesul sporit față de LES în ultimii 50 de ani a condus la îmbunătățirea metodelor de diagnosticare a bolii, iar supravegherea și monitorizarea pacienților rămâne o provocare. Dezvoltarea metodelor de tratament este dificilă din motive că etiologia rămâne necunoscută, iar boala se caracterizează printr-o mare varietate de manifestări clinice, fiind imprezvizibilă posibilitatea de a prelungi remisia. Pentru controlul bolii este utilizat aproape întreg arsenalul de medicamente antiinflamatorii și citotoxice existente, care au permis îmbunătățirea semnificativă a calității vieții pacientului și pronosticului bolii. Până în 1970, supraviețuirea de peste 5 ani era de numai 40% printre pacienții cu LES, actualmente acest indice constituie 90% și mai mult.

În acest sens, este dificil de a subestima importanța glucocorticosteroidelor. Observațiile pe termen lung au arătat că GCS au fost și rămân remediile de linia întâi în tratamentul LES, mai cu seamă în boala cu manifestări viscerale. Cu toate acestea, la etapele inițiale, tratamentul cu glucocorticoizi indicat acestor pacienți ridică mai multe probleme ce țin de doză, durata tratamentului și prevenirea complicațiilor asociate cu administrarea lor. Terapia cu glucocorticoizi a fost ajustată de-a lungul anilor: au fost stabilite anumite doze în conformitate cu gradul de activitate a bolii și cu anumite tulburări digestive. S-a consolidat opinia prin care GCS trebuie administrați pacienților cu LES pe o durată de mai mulți ani, trecând de la doze mari în faza de activitate înaltă la diminuarea și menținerea dozelor de întreținere și pe timpul remisiei clinice.

O nouă etapă în aplicarea GCS pentru LES a început odată cu introducerea metodei de injectare intravenoasă a dozelor ultra înalte de GCS sub formă de pulsterație, care s-a dovedit foarte eficientă la pacienții ce se considerau incurabili. Datele disponibile indică efectul imunosupresor categoric al GCS administrați intravenos în doze mari, în primele 3-5 zile sau programat (la fiecare lună). Se crede că doza șoc de GCS (în principal cu metilprednisolon)



diminuează formarea de complexe imune, care au capacitatea de depunere în țesutul inflammat, de asemenea este blocat efectul distructiv al limfotoxinelor. Efectele antiinflamatorii și imunomodulatoare ale pulsterapiei sunt determinate în mare măsură de impactul acesteia asupra sistemului de citochine, a factorului de necroză tumorală și de efectul de supresie asupra transcrierii genelor metaloproteazelor și lipocortinei.

### Medicații tradiționale și implementarea de noi medicamente

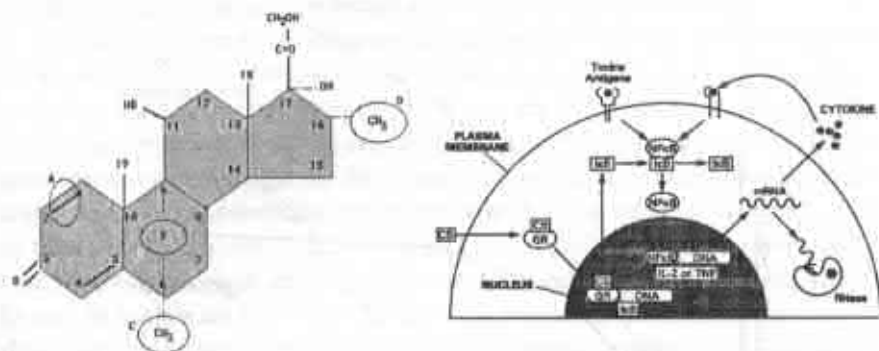


Fig. 12. Metilprednisolonul și efectul lui

Acțiunea biologică a GCS se efectuează prin interacțiunea lor cu receptorii GCS din citoplasmă, după care penetrează în nucleu, interacționând cu factorii nucleari ai transcripției NF-κB, care sunt reglatorii naturali ai răspunsului imun și inflamației.

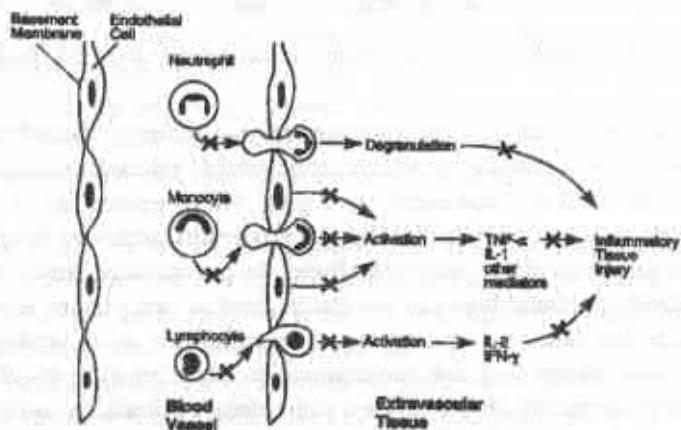


Fig. 13. Acțiunea biologică a GCS

GCS dereglează interacțiunea anticorpilor cu fragment Fc al macrofagului. Acțiunea biologică directă a GCS asupra celulelor se efectuează prin proteinele intermediare – lipocortina.

Efectul terapeutic se instalează peste 30 de minute după formarea complexului GCS + R GCS. Dozele cu efect genomic sunt cele de 2,5 mg și peste.

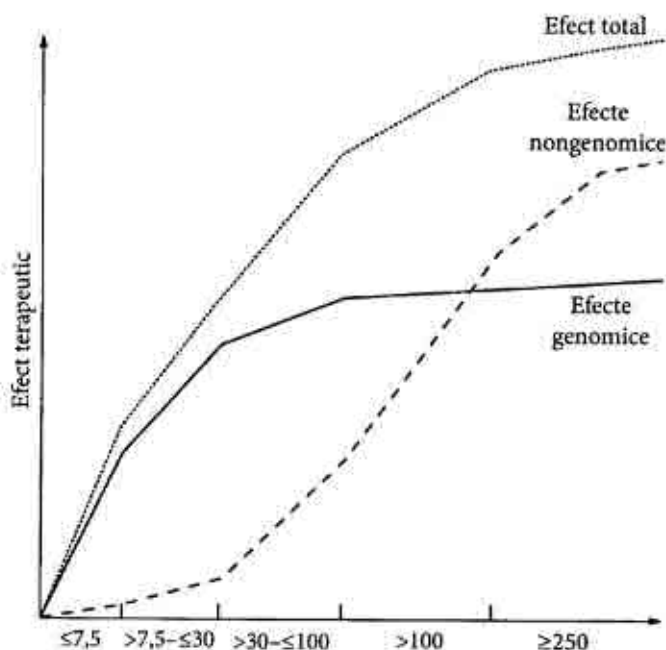


Fig. 14. Dependența efectului genomic și nongenic al GCS de doză

Pe durata anilor de utilizare a pulsterapieii s-a schimbat metoda administrării ei. În primul rând a fost revizuit conceptul de aplicare a acestei metode numai atunci când alte tratamente dau greș. A fost evidențiată o anumită categorie de pacienți (tineri, nefrită lupică progresivă, activitate imunologică înaltă, afectarea sistemului psihoneurologic), în care această metodă ar trebui să fie utilizată la debutul bolii sau imediat în cazul în care parvine acutizarea.

În al doilea rând, nu este întotdeauna suficientă administrarea pulsterapieii clasice (timp de 3 zile consecutive, în rata zilnică de 15–20 mg/kg greutate a pacientului). În scopul de a îmbunătăți eficiența, în unele cazuri, metilprednisolonul se indică la intervale de câteva săptămâni sau luni. Pentru a spori impactul asupra proceselor imunopatologice programul de pulsterapie

cu metilprednisolon poate fi suplimentat prin administrarea de ciclofosamidă. Pentru a realiza un efect clinic în unele cazuri, administrarea intravenoasă a metilprednisolonului și ciclofosamidei durează curs de 5-7 zile. Pulsterapia este o strategie de tratament al pacienților care nu răspund la terapia standard, în cazurile de rezistență, precum și prezența unei combinații de mai mulți factori de pronostic nefavorabil. În astfel de situații, cele mai promițătoare s-au dovedit a fi efectuarea terapiei intensive sincrone, care se bazează pe o combinație de pulsterapie cu terapii extracorporale (plasmafereză).

Tratamentul numai cu GCS nu poate suprima întotdeauna activitatea unor forme de LES. Din momentul când în anii '60 ai sec. XX, în tratamentul complex au fost incluși imunosupresorii citotoxici și remediile aminochinolinice, GCS au devenit terapia de bază. Cel mai adesea folosite în LES sunt ciclofosfamida, azatioprina și clorbutina, iar în ultimii ani se administrează cu efect bun metotrexatul. Drept indicații pentru includerea imunosupresorilor citotoxici în tratamentul complex al pacienților cu LES se consideră lupus nefrita activă, vasculita, activitatea generală înaltă și rezistența sau efectele adverse semnalate la etapele inițiale ale tratamentului cu GCS, precum și necesitatea diminuării dozei de întreținere. Introducerea în tratamentul complex a citostaticelor pentru a suprima activitatea bolii, pe doze mici de GCS se practică pentru a crește rata de supraviețuire a pacienților, mai cu seamă în lupus nefrită. Prin observare regulată și aprecierea dozelor individuale cu monitorizarea atentă a terapiei se poate reduce în mod semnificativ numărul de reacții adverse și de complicații de la aceste remedii.

Nu și-au pierdut din valoare nici aminochinolinicele, în special la pacienții cu LES fără manifestări viscerale severe și aflați într-o perioadă de doze mici de GCS și agenți citotoxici pentru menținerea remisiei induse medicamentos. Un studiu detaliat asupra mecanismelor de acțiune a acestor medicamente a relevat că acestea se impun cu efect antiinflamator, antiagregant, hipoliemiant, fotoprotectiv, antioxidant, antimicrobian și analgezic, ceea ce a sugerat perspectivele de includere a lor în schema de tratament al pacienților cu LES.

Dar, în pofida acestor succese la capitolul întreținere a pacienților cu LES în stare neactivă, rămâne una din cele mai dificile probleme în reumatologia modernă. Inclusiv prin combinarea eficienței și siguranței medicamentelor care acordă răspunsul imunoinflamator, așa ca GCS, ciclofosfamida, azatioprina, clorbutina ș. a. nu întotdeauna se poate evita afectarea organelor și sistemelor de importanță vitală, așa ca rinichii, sistemul nervos. Mai mult se asociază o serie de efecte adverse - infecția intercurrentă, cistita hemoragică, fracturile osteoporotice, tumori ș.a. Toate acestea determină necesitatea de

a explora noi abordări în farmacoterapia LES. Metodele noi de tratament presupun îmbunătățirea influenței asupra procesului imun și se aplică în două modalități – individualizarea terapiei tradiționale și implementarea de noi medicamente.

*Agenții antiinflamatori nesteroidieni.* Naproxenul se consideră a fi cel mai sigur AINS din punct de vedere cardioprotectiv, fiind administrat în asocieră sau fără inhibitori ai pompelor protonice. Alți reprezentanți din grupul AINS sunt la fel acceptați în tratamentul pacienților cu LES, însă există o serie de rezerve: celecoxibul, de exemplu, este inofensiv pentru stomac, dar conține un component sulfuric, itreprofenul este asociat cu meningita aseptică, piroxicamul crește sensibilitatea la soare. Remediile AINS – Meloxicam (Movalis) sunt indicate pacienților cu LES în caz de stări febrile, artrite, mialgii și pericardită. Aceste remedii nu se pot implica în evoluția bolii, dar sunt apreciate ca fiind mai benefice comparativ cu salicilicile.

*Antimalaricele.* Clorochina și hidroxiclorighinele sunt indicate pacienților cu LES de circa 50 de ani. A fost demonstrat în studii efectul hidroxiclorighinei de reducere a ratei acutizărilor bolii și cel de a preveni lezarea și a ameliora evoluția manifestărilor cutanate. Este indicat în doză de 5–7 mg/kg, dar va începe a acționa peste 6–12 săptămâni de la administrare, efectul terapeutic maxim fiind atins după 6 luni de administrare. Studii recente au relatat că antimalaricele reduc nivelul colesterolului seric, inhibă agregarea trombocitelor și ameliorează manifestările din cadrul sindromului Sjögren. De notat ca 10% din pacienții care administrează hidroxiclorighină au manifestat simptome gripale, disconfort gastro-intestinal sau cefalee, iar după 10 ani de asemenea medicație la 3% din pacienți se dezvoltă maculopatie. Clorochina este recomandată în manifestările cutanate în doza de 500 mg/zi curs de 30 zile, prelungind cu doza de 250 mg/zi, pentru alte 3 luni. Frecvent utilizate în țările dezvoltate din motivele costului mic, acestea s-au arătat mai retinotoxice.

Metodele contemporane de tratament presupun acțiunea asupra limfocitelor (transplant medular, aplicarea analogilor nucleozizi, metode extracorporale de tratament), profilaxia formării și depunerii complexelor imune circulante, dar și modificarea răspunsului imun prin inducerea toleranței antigen-specifice sau prin interacțiunea cu cascada/sistemul de citochine. Stăruim asupra noilor abordări ale tratamentului, consemnând faptul că boala autoimună la om, cu caracteristicile sale unice, în general, se aseamănă cu procesul imunopatologic care a format baza de reacție imună a transplantului. Nu este surprinzător faptul că multe forme moderne de imunoterapie a mala-

diilor difuze ale țesutului conjunctiv au fost mai întâi folosite cu succes în transplantul de organe și țesuturi. Un interes deosebit a prezentat ciclosporina A (Cyc A), fiind considerată ca unul dintre cele mai eficiente medicamente cu activitate imunosupresoare selectivă. Ulterior a fost preluată pentru utilizare în practica clinică în tratamentul bolilor autoimune, inclusiv în LES. Mecanismele specifice care determină eficiența Cyc A în LES nu sunt clarificate pe deplin. Este evident impactul acesteia asupra sintezei citochinelor, care este unul foarte aproape de acțiunea glucocorticosteroizilor. Nu putem exclude faptul că unul dintre mecanismele importante de acțiune a Cyc A în LES ar fi asociat cu inhibarea sintezei interferonului- $\gamma$ . Un interes a trezit presupusa capacitate a Cyc A de a suprima expresia CD40 ligand pe membrana limfocitelor T.

Perspective promițătoare s-au conturat și de la utilizarea în tratamentul pacienților cu LES a unui imunosupresant selectiv – micofenolat mofetil (CellCept), un precursor al eterului morfolinoetilat sintetic al acidului micofenolat. După administrarea de micofenolat mofetil esterazele hepatice îl transformă într-un complex activ – acidul micofenolat, un inhibitor unicat al inozinmonofosfatdehidrogenazei ce limitează viteza sintezei de nucleotide guanozinice. Și pentru că activitatea funcțională a limfocitelor, în mare măsură, față de alte celule care se divizează, depinde de sinteza purinelor, remediul are efect antiproliferativ accentuat în limfocite, precum și eficacitate citostatică mai mică.

În concentrații nanomoleculare, acidul micofenolat inhibă proliferarea *in vitro* a limfocitelor T și B stimulate din sângele periferic uman, are acțiune antiproliferativă asupra celulelor mezangiale renale la om și animale, inhibă formarea anticorpilor în culturile de limfocite și celulele din splina umană. Pe de altă parte, epuizarea rezervelor de nucleotide gaunozine sub influența acidului micofenolat influențează negativ nu numai la sinteza ADN, dar și la procesul de glicozilare a moleculelor responsabile de adeziune. Impactul asupra supresiei răspunsului humoral este benefic în tratamentul maladiilor mediate de anticorpi. Dar aceste remedii au și fost concepute pentru a avea impact asupra proceselor imunologice specifice, care includ activarea limfocitelor T, dezvoltarea anticorpilor anti-ADN dublu catenar, activarea citochinelor etc. În acest sens, oportunități mai mari prezintă utilizarea de anticorpi monoclonali antiidiotipici și de imunoglobuline intravenos.

Există date limitate privind eficacitatea unor modele experimentale ale ADN-ului recombinant în *lupus*. Introducerea acestor remedii la șoareci NZB/W cu procese renale active conduce la o scădere a proteinuriei și creatininei serice. Aplicarea lor la pacienții cu LES până în prezent nu a produs rezultate pozitive convingătoare, în ciuda faptului că medicamentele au fost

bine tolerate. Identificarea unor valori serice crescute de IL-10 la pacienții cu LES și rudele lor de gradul I și II, precum și corelarea lor cu activitatea bolii au sugerat utilizarea anticorpilor monoclonali pentru a inhiba IL-10. Rezultatele preliminare ale mai multor studii indică efectul pozitiv al acestora împotriva implicării pielii, rinichilor, articulațiilor și seroaselor refractare la terapia cu glucocorticoizi. Date recente au raportat aplicarea tratamentului cu micofenolat mofetil la circa 100 de pacienți cu nefrită lupică refractară la tratamentul tradițional în doze de 1,5–2 mg/24 h, care a condus la diminuarea proteinuriei, stabilizarea nivelului de creatinină serică, normalizarea nivelului de fracție a complementului C3, a anticorpilor anti-ADN dublu catenar și a indicilor activității *lupusului eritematos sistemic*.

La etapa actuală, tratamentul cel mai agresiv în LES ar trebui să fie recunoscut transplantul autolog de celule stem (TACS). Până în 2000 s-a acumulat experiența de aplicare a TACS la peste de 30 de pacienți cu LES. Datele preliminare au dedus rezultate pozitive, dar, desigur, în continuare este nevoie de confirmarea acestui efect, prin observare pe termen lung asupra pacienților, iar metoda poate fi recomandată doar în cele mai severe cazuri fără speranță la viață.

Se încearcă în continuare tratamentul LES prin modularea dezechilibrului de hormoni sexuali, recunoscut fiind rolul lor în patogenii bolii. O serie de noi medicamente de acest gen sunt utilizate în prezent – dehidroepiandrosteron și alți androgeni, antagoniști de estrogen (inclusiv tamoxifen și modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogeni), precum și un inhibitor al prolactinei și bromocriptina. În modele experimentale s-a demonstrat, că introducerea antagoniștilor de estrogeni sau hormoni sexuali masculini poate reduce activitatea bolii. Prima tentativă de administrare a preparatelor a vizat 19-nortestosteronul, care a dat rezultate contradictorii: după o îmbunătățire clinică la femeile ce au întrerupt tratamentul cu aceste remedii, simptomele bolii au revenit. La bărbați, pe durata tratamentului s-a constatat dinamică negativă. A fost sugerată ideea precum că lipsa de efect la bărbați se poate datora efectului slab al 19-nortestosteronului, care nu are niciun efect asupra testosteronului endogen. Într-un studiu placebo-controlat s-a demonstrat eficacitatea preparatului, care este dublu superioară comparativ cu placebo, având și o bună tolerabilitate generală a terapiei. Eficacitatea dehidroepiandrosteronului se atribuie, în primul rând, schimbărilor induse la nivelul hormonilor sexuali ai glandelor suprarenale, în special prin creșterea concentrației de testosteron, deși ar putea fi relevante și eliberarea mediată de hormoni mineralocorticoizi și glucocorticoizi.

Utilizarea terapiei cu contraceptive orale și estrogeni de substituție pentru o lungă perioadă de timp, la pacienții cu LES, este contestată. Cu toate acestea, recent, pe modele de animale experimentale, s-a demonstrat eficacitatea modulatorilor receptorilor de estrogen selectivi, care a revăzut perspectivele de utilizare a acestora la om. Se va avea în vedere și faptul că terapia trebuie să fie realizată cu prudență, din cauza riscului potențial de complicații trombotice, în special la pacienții cu sindrom antifosfolipidic secundar. O serie de studii s-au consacrat evaluării activității terapeutice a tamoxifenului – un nesteroid sintetic antiestrogen, ce se leagă specific cu receptorii de estrogen. În conformitate cu studiile clinice efectuate pe un lot mic de material observațional, tamoxifenul nu a avut o influență semnificativă asupra evoluției bolii la femeile cu LES. Cu toate acestea, recent s-a demonstrat că tamoxifenul încetinește dezvoltarea procesului patologic la șoareci cu pseudolupus indus de imunizarea cu anticorpi monoclonali anti-ADN. Se presupune că efectul favorabil al tamoxifenului în evoluția LES poate fi asociat cu schimbarea profilului de sinteză a citochinelor Th-1 și Th-2, creșterea producției de cortisol și diminuarea nivelului de prolactină.

Convingător a fost dovedită asocierea hiperprolactinemiei la pacienții cu LES activ, la care administrarea bromocriptinei, un agonist al receptorilor dopaminei, reduce nivelul de prolactină. În timpul desfășurării unui studiu randomizat, placebo-controlat, la 66 de pacienți cu LES, chiar și în absența unor valori serice ridicate de prolactină, a fost identificată scăderea, semnificativă statistic față de control, însoțită de o scădere a activității bolii. Astfel, rezultatele preliminare ale testelor pe modele animale sau studii-pilot la om sugerează eficacitatea unor agenți farmacologici în LES, care includ imunomodulatoare „nespecifice”, precum și medicamente care influențează profilul hormonilor sexuali.

Este demn de menționat încă un aspect al tratamentului utilizat în LES. În ciuda indezirabilului polipragmaziei în LES, experiența arată necesitatea de administrare a unor medicamente simptomatice. Aceasta se referă la utilizarea de medicamente care îmbunătățesc circulația cerebrală și metabolismul celulelor creierului (pentoxifilina, cerebrolisina, piracetamul), de antiagregante plachetare, anticonvulsivante, tranchilizante, antidepressive.

Efectuarea de corecții în schema de tratament necesită și prezența sindromului antifosfolipidic secundar (SAFLs). Provocarea este determinată de prevenirea trombozei recurente în SAFLs. Acest lucru se datorează caracterului heterogen al mecanismelor patogenetice care stau la baza SAFLs, polimorfismului manifestărilor clinice, dar și lipsei tabloului clinic specific și a indicatorilor de laborator pentru a prognoza reapariția sau recidiva trom-

bozelor. Pacienților cu SAFLs le sunt prescrise anticoagulante cu acțiune indirectă, precum și antiagregante (doze mici de acid acetilsalicilic), care sunt utilizate la scară largă pentru profilaxia trombozelor. Cu toate acestea, utilizarea unor doze mari de anticoagulante indirecte presupune un risc crescut de hemoragii, astfel încât această terapie are nevoie de o monitorizare atentă. La pacienții cu SAFLs se observă frecvent o trombocitopenie moderată, care, de obicei, este corectată cu glucocorticoizi, cu doze mici de acid acetilsalicilic, danazol, warfarină. Speranțe mari a oferit utilizarea heparinelor cu masă moleculară joasă, precum și introducerea de noi metode de tratament cu anticoagulante peptidice ca arginalele, giuidinele și antiagregantele plachetare (anticorpi monoclonali antitrombocite).

Un domeniu important în farmacoterapia LES este prevenirea bolii induse medicamentos, în special a aterosclerozei precoce, osteoporozei, complicațiilor infecțioase, care au un impact negativ asupra pronosticului vital. Această circumstanță determină necesitatea introducerii mai larg a antihipertensivelor moderne, a remediilor hipolipemiante, antiosteoporotice și antimicrobiene. Din moment ce unele dintre acestea, cum ar fi statinele, antibioticele, și, posibil, bifosfonații, dezvoltă eficacitate antiinflamatorie și imunomodulatoare, utilizarea lor ar putea îmbunătăți eficiența potențială de tratament a bolilor reumatologice inflamatorii.

În prezent este posibil să se influențeze în mod eficient procesul patologic în LES. Cu folosirea abilă de medicamente puternice nu numai că se poate îmbunătăți în mod semnificativ pronosticul la pacienții cu LES, dar, de asemenea, se pot evita complicațiile grave ale terapiei administrate. Cu toate că în acest material nu s-a reușit includerea tratamentului holistic în tratamentul LES, în general se pot urmări tendințele contemporane în abordarea pacientului lupic. În primul rând, referitor la medicamentele cu specificitate înaltă care influențează mecanismele de dezvoltare a bolii, remedii ce au caracteristici de eficacitate și securitate înaltă. Concomitent sunt de reținut succesele în dezvoltarea de noi terapii care nu sunt simptomatice.

#### *Anticoagulanții în tratamentul LES*

În LES, deseori se instalează starea de hipercoagulare, ce rezultă în fenomene tromboembolice. Tratamentul anticoagulant optimal pentru pacienții cu lupus rămâne controversat până în prezent. Pentru prevenirea complicațiilor (tromboze arteriale și venoase) se folosesc pe larg aspirina, heparina și warfarina.

*Aspirina* - antiagregant plachetar, inactivează COX1 și COX2 (ciclooxigenaza), care asigură formarea prostaglandinei H2 din acidul arachidonic. PGH2 este precursorul tromboxanului TXA2, și prostacilinei PG12. TXA2



este un agregant trombocitar puternic și un vasoconstrictor, producerea sa fiind dependentă de COX1. Aspirina inhibă COX1 de 100 de ori mai intens decât COX2, faptul explicând efectul ei antitrombocitar. Doze zilnice recunoscute unanim efective pentru prevenirea trombozei sunt cele de 75-100 mg/zi oral. Remediul este relativ inofensiv, iar reacțiile adverse rare sunt cele alergice și digestive. Aspirina nu este eficientă la pacienții cu tromboze instalate sau cu ictus în anamneză.

#### *Heparina - anticoagulant direct*

Preparatele de ultimă oră cu masa moleculară mică (Clexan, Fragmin) au înlocuit formele vechi de heparină. Se administrează exclusiv în formă injectabilă. Prezintă tratamentul de prima linie în tromboze, dar acesta nu poate fi folosit îndelungat din cauza riscului crescut al osteoporozei. Preparatul este inofensiv în timpul sarcinii.

*Warfarina (Cumadina) - anticoagulant indirect (antagonistul vit K)*, se consideră tratamentul de elecție, standardul de aur în asistarea pacienților cu tromboze. Se administrează sub controlul strict al INR. Opiniile mai multor autori sunt că INR, la pacienții cu tromboze, care primesc tratamentul cu warfarină, să fie menținut între 2,5-3,0, iar în cazul asocierii sindromului antifosfolipidic, să se ajungă la doza 3,5. Este important de avut în vedere că la unii pacienți anticoagulantul lupic influențează timpul protrombinic, astfel că INR nu mai reflectă valid statutul coagulant. Pentru a preveni anticoagularea în doze sub sau supraterapeutice, la acești pacienți se testează indicii independenți de anticoagulantul lupic (timpul protrombin-proconvertinei, factorul X, II). Warfarina este contraindicată în sarcină (efect teratogen), dat fiind că influențează dezvoltarea patogenică.

*Consultațiile solicitate în cazul suspectării LES.* Mai frecvente sunt cele la reumatolog, dermatolog, infecționist, neurolog, nefrolog, hematolog, pneumolog, cardiolog, gastroenterolog.

*Dieta.* Niciun tratament bazat pe dietă în LES nu s-a dovedit a fi eficient. Din nou, este ridicată întrebarea cu privire la regimul dietetic în LES, din motive că există date cu privire la impactul anumitor substanțe nutritive asupra mecanismului inflamației. Reducerea din alimentație a acidului linoleic conduce la o scădere a sintezei prostaglandinelor și leucotrienelor care au efect proinflamator. Majorând cantitatea de acizi grași nesaturați în dietă, s-a stabilit scăderea intensității inflamației și fibrozării. În acest sens, se pare necesară studierea efectelor alimentației cu anumit conținut de acizi grași ce va permite evaluarea efectului de regimuri alimentare asupra dezvoltării procesului patologic.

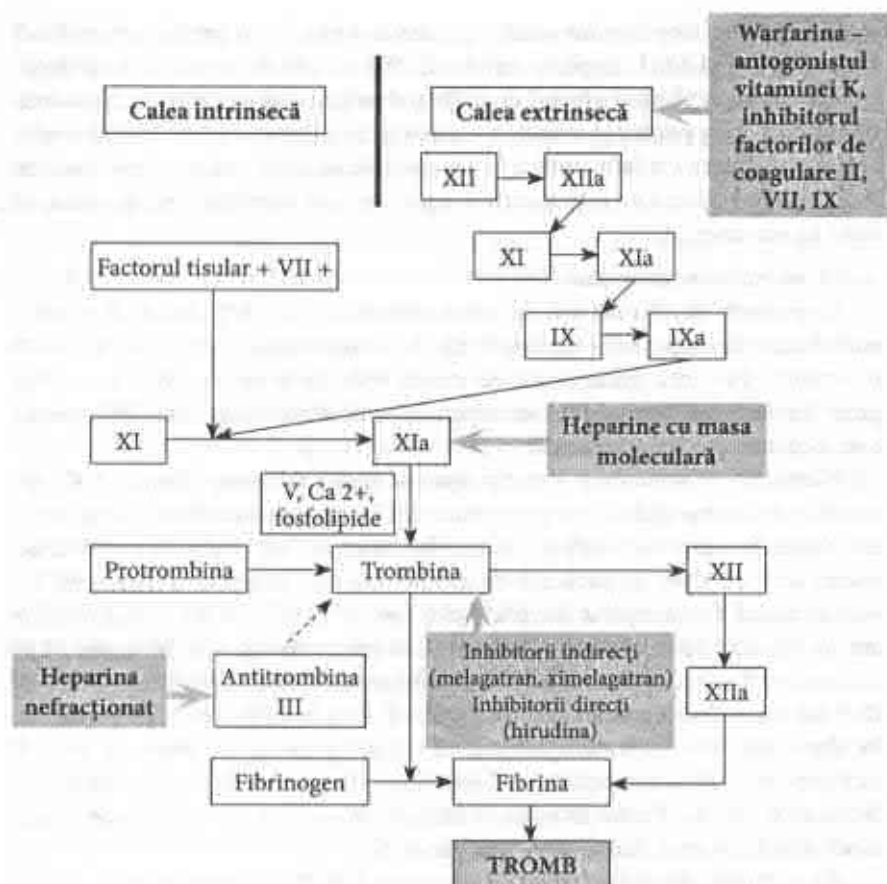


Fig. 16. Schema coagulării

**Activitatea fizică.** Pacienții cu LES trebuie informați că activitatea fizică trebuie modelată la toleranța ei adecvată. În special stresul psihologic și fizic trebuie evitate din motive că pot precipita acutizarea LES.

#### Prevenția acutizărilor și complicațiilor

- Evitarea razelor ultraviolete și a expunerii la soare, pentru a minimiza simptomele din cauza fotosensibilității;
- Evitarea terapiei cu estrogeni pentru a preveni acutizarea bolii, în schimb contraceptivele ca progesteronul au fost încurajate. Cu toate acestea, studiile recente au sugerat că contraceptivele orale nu sunt asociate cu

acutizările bolii sau ale riscurilor de tromboze la pacienții cu *lupus* ușor, fără anticorpi antifosfolipidici;

- Rata mare de alergie la medicamentele din combinațiile sulfurice se corelează cu acutizările bolii, de aceea ele se vor evita la pacienții cu LES;
- Tratatamentul hipertensiunii arteriale și al dislipidemiilor poate contribui la prevenirea bolilor cardiovasculare sau a progresiei afectării renale;
- Remediile antimalarice (hidroxiclorochina) au demonstrat că pot preveni recidivele și reduc mortalitatea;
- Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) și/sau a inhibitorilor receptorilor angiotensinei ar putea fi utile la pacienții cu patologie renală lupică;
- Administrarea de calciu, vitamina D și a bifosfonaților cu scop profilactic poate reduce riscul de osteoporoză indusă de glucocorticoizi.

#### *Instruirea pacientului*

- *Fotosensibilitate*: pacienții cu LES se instruiesc pentru a evita expunerea la lumina soarelui și razele ultraviolete.
- *Toxicitatea medicației*: monitorizarea utilizării de AINS, imunosupresoare și salicilați, din motivul că acestea cresc toxicitatea renală și hepatică. În plus, monitorizarea ar trebui să includă supravegherea pentru citopenii sau toxicitate specifică individuală.
- *Infecții oportuniste*: a se instrui pacienții cu LES să solicite asistență medicală pentru evaluarea simptomelor noi, inclusiv febră.
- *Boli cardiovasculare*: educarea pacientului cu LES în ceea ce privește impactul agresiv al lipidelor și stabilizarea tensiunii arteriale, pentru a minimaliza riscul de evenimente cardiovasculare. În plus, pacienții vor fi învățați să recunoască semnele și simptomele de infarct miocardic.
- Pentru utilizarea adecvată a resurselor educaționale destinate pacientului lupic, se programează orele de vizită la specialist.

#### *Îngrijiri ale pacienților cu LES în staționar*

*Indicațiile pentru internare în spital*: febră, semne de acutizare a bolii, progresia fatigabilității, erupții cutanate noi, edeme gambiene, semne de hemoragii, salturi tensionale, instalarea vasculitelor sistemice, necesitate de biopsie, pulsterapie, modificări în indicii de laborator așa ca proteinuria, diminuarea progresivă a hemoglobinei, trombocitelor, leucocitelor, limfocitelor.

#### *Urgențele în LES*

În stările de urgență se includ afectarea sistemului nervos, inclusiv agravarea semnelor preexistente, unele manifestări ale vasculitelor sistemice, trombocitopenia accentuată, anemia hemolitică, glomerulonefrita progresivă,

sindromul nefrotic, hemoragiile alveolare difuze, evenimentele tromboembolice, sindromul antifosfolipidic catastrofic, evenimentele cardiovasculare majore (infarctul miocardic, accidentul vascular).

#### *Îngrijirea ambulatorie a pacienților*

Include teste de laborator colectate periodic, așa ca analiza sângelui, urinei, creatininei, complementului, anti-ADNdc, evaluarea TA, monitorizarea edemelor.

Vaccinarea contra gripei sezoniere și altele este încurajată în lipsa contraindicațiilor.

#### *Evaluarea capacității de muncă*

Aptitudinea de muncă se estimează de organele abilitate – comisia de expertiză medicală a vitalității (CEMV). Indicațiile pentru acordarea gradelor de invaliditate țin de competența experților CEMV.

## PRONOSTICUL

*Elena Samohvalov*

Rata de supraviețuire a pacienților cu LES se prezintă astfel: până la 2 ani este de 90–95%, la 5 ani – de 82–90%, la 10 ani ajung 71–80% și supraviețuiesc 20 de ani între 63 și 75% din pacienți. Următorii factori se asociază în multiple studii cu un pronostic sever (mortalitate de aproximativ 50% în 10 ani): valorile crescute ale creatininei serice (>1,4 mg/dl), hipertensiunea arterială, sindromul nefrotic (proteinurie diurnă de >2,6g), anemia, hipoalbuminemia și hipocomplementemia în momentul diagnosticului și starea socio-economică precară. Alți factori care se asociază cu un pronostic rezervat în unele studii includ trombocitopenia, afectarea gravă a SNC, anticorpii antifosfolipidici și apartenența la altă etnie decât cea caucaziană. Invaliditatea la pacienții cu LES este frecventă. Totuși 20% dintre pacienți prezintă o remisiune a bolii (pe o durată medie de 5 ani), indiferent de severitatea bolii în momentul diagnosticului. Aproximativ 50% dintre aceștia rămân în remisiune pentru decade și probabilitatea remisiunii crește cu fiecare decadă de la stabilirea diagnosticului. Evenimentele tromboembolice reprezintă cauze frecvente de deces în a doua decadă.

#### *Complicațiile*

Inflamația cauzată de *lupus* poate afecta multe zone ale corpului, inclusiv:

*Rinichii.* *Lupusul* poate cauza leziuni renale grave, insuficiența renală fiind una dintre principalele cauze de deces în rândul persoanelor cu *lupus*. Până la trei sferturi din persoanele cu *lupus* vor dezvolta leziuni renale, de

obicei în primii doi ani de la diagnosticare. Cu toate acestea, mulți oameni care dezvoltă probleme legate de rinichi în *lupus*, pot fi tratați eficient cu medicamente. Testul de apreciere a nivelului creatininei serice și sumarul de urină sunt folosite pentru a monitoriza funcția renală. Semnele și simptomele de afectare renală includ: prurit generalizat, durere toracică, greață, vărsături, edeme la picioare și creșterea în greutate.

*Sistemul nervos central (SNC).* Persoanele cu afectarea sistemului nervos central în *lupus* prezintă dureri de cap, amețeli, modificări de comportament, halucinații și convulsii. Circa 80 la sută din cazuri pot avea disfuncții cognitive sub formă de confuzie, probleme de memorie și dificultăți în exprimarea gândurilor [59, 72].

*Sângele și vasele sangvine.* *Lupusul* poate induce maladii sangvine, inclusiv anemie, risc crescut de sângerare sau hipercoagulare a sângelui. Acesta poate provoca vasculită, o complicație serioasă responsabilă de 7 la sută din decesele legate de *lupus*.

*Plămânii.* În *lupus* cresc șansele de a dezvolta o inflamație a pleurei, care poate face respirația dureroasă. Apare predispunerea la o formă de pneumonie neinfecțioasă. Deși majoritatea persoanelor cu *lupus* dezvoltă afecțiuni pulmonare, complicațiile sunt rareori severe și de multe ori se prezintă mini-simptomatic.

*Inima.* *Lupusul* poate cauza miocardită și endocardită, vasculită coronariană și pericardită. În *lupus* crește riscul de boli cardiovasculare și atacuri de cord. Circa 40 la sută din persoanele cu *lupus* dezvoltă ateroscleroză, comparativ cu 15 la sută din colegii lor care nu au *lupus*. Controlul hipertensiunii arteriale și a colesterolului, abandonarea fumatului, exercițiile fizice regulate sunt esențiale pentru a ajuta la reducerea riscului de boli cardiovasculare.

*Infecția.* Oamenii cu *lupus* sunt vulnerabili la infecții, deoarece ambele boli și tratamentele acestora cu corticosteroizi și citotoxice afectează, în special, sistemul imunitar. Și într-un ciclu vicios, infecția poate aduce la un episod acut *lupusul*, crescând riscul de infecție și mai mult. Cel mai frecvent, persoanele cu *lupus* suferă de infecții ale tractului urinar, infecții respiratorii comune, cum ar fi răcelile, infecțiile cu shighele, salmonelă; herpes zoster. O infecție mai severă, cum ar fi pneumonia, reprezintă aproximativ o treime din decesele legate de *lupus* [57, 58].

*Cancerul.* În *lupus* pare să crească riscul de cancer – mai ales prin tumori non-Hodgkin, care afectează sistemul limfatic, și de cancer pulmonar. Medicamentele imunosupresoare, care sunt folosite pentru a trata *lupusul*, de asemenea, pot crește riscul de cancer. Cu toate acestea, persoanele cu *lupus* sunt mai puțin predispușe să moară de cancer decât populația generală.

*Necroza avasculară.* Apare atunci când furnizarea de sânge spre un os scade. Șoldul este cel mai frecvent afectat, deși necroza avasculară poate apărea și în alte oase. Necroza avasculară poate fi cauzată de *lupusul* în sine sau prin dozele mari de corticosteroizi folosite pentru a trata boala. Aproximativ 1 din 10 persoane cu *lupus* dezvoltă simptome de necroză avasculară [38, 235].

*Complicațiile sarcinii.* Femeile cu *lupus* au un risc crescut de avort spontan. Unele femei cu *lupus* suportă un episod de acuzare în timpul sarcinii. *Lupusul* crește riscul de hipertensiune arterială în timpul sarcinii (preeclampsia) și de naștere prematură. Aproximativ 2 din 10 femei cu *lupus* dezvoltă preeclampsie și aproximativ 1 din 4 va naște copii sănătoși prematuri. În plus, circa 1 din 4 femei cu *lupus* va suporta un avort spontan [61, 77].

### Complicațiile LES menționate în diverse surse:

- Paranoia
- Mania
- Schizofrenia
- Mielita transversă
- Amenoreea
- Parkinsonismul
- Infertilitatea
- Meningoencefalita
- Sindromul Raynaud
- Vasculita
- Cachexia
- Alopecia
- Mialgia
- Crioglobulinemia
- Telangiectasia
- Artropafia Jaccou
- Lymfadenopatia
- Splenomegalia
- Episclerita
- Necroza avasculară
- Livedo reticularis
- Aplasia celulară
- Oftalmoplegia
- Avorturile spontane

# Ghidul pacientului cu LES

---

## BAREMUL DE CUNOȘTINȚE NECESARE BOLNAVULUI CU LES

### **Ce este lupusul eritematos sistemic?**

*Lupusul* este o boală cronică ce se manifestă prin inflamație, durere și leziuni ale țesuturilor din întregul organism. Lupusul eritematos sistemic poate afecta orice organ așa ca: rinichii, inima, plămânii și celulele sangvine. Este o boală în care perioadele de acalmie se preschimbă cu perioade de acutizare, care se manifestă adesea prin febră, fatigabilitate, inflamația articulațiilor.

Această boală a fost numită *lupus*, datorită modificărilor de la nivelul pielii de pe zona pomelilor, de obicei, care devine roșu-violacee și sensibilă la soare, amintind o mușcătură de lup.

### **Care sunt cauzele LES?**

*Lupusul* este o boală *autoimună*, în care sistemul *imun* al bolnavului nu reușește să facă diferența între țesuturile proprii și cele străine, atacând țesuturile proprii. Nu se știe cu exactitate de ce organismul își atacă propriile țesuturi, dar se presupune că boala are determinare genetică.

Concomitent, o serie de factori pot declanșa procesul autoimun, numindu-se triggeri (factori declanșatori) ce diferă de la o persoană la alta:

- expunerea la soare și, în special, la razele *ultraviolete B*;
- factorii hormonal (LES se manifestă pentru prima dată în perioada pubertății, menopauzală sau în sarcină);
- unele medicamente sunt triggeri pentru apariția lupusului și a simptomelor specifice (hidralasina);
- unele *infecții* (*citomegalovirus*, *parvovirus* și *virusul hepatic C*);
- contactul cu o serie de substanțe chimice a fost, de asemenea, legat de apariția *lupusului*.

### **Cum să recunoaștem LES?**

Simptomele acestei boli pot evolua de la oboseală, erupții cutanate, dureri articulare, până la manifestări mai severe cu afectarea rinichilor, inimii, plămânilor, celulelor sangvine sau a sistemului nervos.

Simptomatologia *lupusului* depinde de ce organe sunt afectate și cât este de severă boala:

- **oboseală:** aproximativ 90% din bolnavii cu *lupus* prezintă acest simptom;

- **dureri articulare, musculare:** aproximativ 95% din cazuri;
- **probleme ale pielii:** rash cutanat în „fluture”, care cuprinde pomeții și baza nasului, ulceratii ale pielii și peteșii (pete roșii) la nivelul brațelor, mâinilor, feței, gâtului sau spatelui, ulceratii la nivelul gurii sau pe buze, rash roșu-violaceu, cu aspect solzos, localizat pe față, gât, scalp, urechi, brațe și piept;
- **fotosensibilitatea** afectează până la 50% dintre bolnavii cu *lupus*;
- **simptome ale sistemului nervos:** cefalee, pierderi ale memoriei, iritabilitate, anxietate, depresie;
- **afecțiuni cardiace:** bolnavii cu *lupus* pot dezvolta afecțiuni ale inimii precum pericardita;
- **febră:** aproximativ 80% dintre bolnavi prezintă creșteri ale temperaturii corpului;
- **modificări ale greutății corporale:** 60% dintre bolnavii cu *lupus* pierd în greutate;
- **căderea părului (alopecia):** 50% dintre bolnavii cu *lupus* relatează prezența perioadelor în care apare alopecia;
- **adenomegalia** (creșterea în dimensiuni a ganglionilor limfatici): până la 50% dintre bolnavii lupici prezintă adenomegalie moderată;
- **fenomenul Raynaud** este o afecțiune prezentă la 20% din bolnavii de *lupus*. Ea se manifestă la nivelul degetelor care devin inițial palide, apoi capătă o nuanță cianotică; pielea afectată are sensibilitatea redusă și rece la atingere;
- **inflamația vaselor sangvine (vasculita):** sângerările pot duce la apariția unor pete cu dimensiuni variabile, de culoare albăstruiie sau pete de dimensiuni mici, roșietice, diseminate pe suprafața pielii sau la nivelul patului unghial.

### Cum tratăm LES?

Tratamentul *lupusului eritematos sistemic* depinde de severitatea bolii, de organele afectate și de cât de mult este afectată activitatea zilnică. Tratamentul este individualizat și poate suferi modificări de-a lungul timpului. Actualmente nu există un tratament care să vindece *lupusul*, dar medicația judicioasă și un regim adecvat de viață pot controla simptomele. Regimul de viață include în primul rând cunoașterea bolii. Medicamentele folosite în tratamentul *lupusului* includ *antiinflamatoarele nesteroidiene*, *corticosteroizii*, *remediile anti-paludice*, *imunosupresive* și *terapiile biologice*.

Un stil de viață adecvat nu numai că îmbunătățește calitatea vieții, dar reduce frecvența și severitatea episoadelor acute. Un regim de viață adecvat înseamnă:



- cunoașterea și înțelegerea bolii;
- exerciții fizice regulate;
- evitarea fumatului;
- regim alimentar echilibrat;
- evitarea expunerii la agenți infecțioși, cum ar fi gripa sau virozele respiratorii, la alte afecțiuni ce pot declanșa acutizarea *lupusului*; vaccinarea pentru *Haemophilus influenzae* și pneumococ poate fi recomandată;
- control stomatologic regulat;
- control oftalmologic regulat;
- suport afectiv din partea anturajului.

Femeile de vârstă fertilă trebuie să acorde o atenție deosebită problemelor legate de o eventuală sarcină.

Stresul poate declanșa simptomele de *lupus*, de aceea evitarea stresului este esențială și se va începe cu simplificarea programului zilnic, minimalizarea listei cu obligații, delegarea altor persoane pentru efectuarea unor ocupații cotidiene.

De asemenea, se recomandă exerciții fizice ușoare: o plimbare zilnică poate reduce stresul, îmbunătăți starea sufletească și poate ajuta în lupta împotriva bolii; folosirea tehnicilor de relaxare, cum ar fi meditația sau yoga, care ajută la calmarea trupului și spiritului.

Oboseala este unul din cele mai comune simptome în *lupus*. Pentru a lupta împotriva oboselii sunt indicate: repausul fizic (bolnavii cu *lupus* pot necesita până la 12 ore de somn nocturn), limitarea activităților istovitoare (apelarea la ajutorul altor persoane, pauze mici și dese în programul zilnic).

Pentru pacienții cu LES se recomandă îngrijirea minuțioasă a pielii și minimalizarea expunerii la soare: folosirea cremelor pe bază de cortizon pentru amendarea simptomelor pielii, evitarea soarelui (utilizarea cremelor pentru protecție solară), reducând maximal plimbările în perioada prânzului, când intensitatea soarelui este maximă.

### **Să înveți să trăiești când ai fost diagnosticat cu *lupus***

Orice bărbat sau femeie, care a fost diagnosticat cu *lupus*, a sesizat frustrarea de incertitudine și dificultățile de învățare să trăiască cu această boală. Anxietatea cu privire la viitor, precum și problemele de familie și cele legate de continuarea activității profesionale sunt preocupări comune. Bărbații cu *lupus* se confruntă cu o provocare unică. Poate fi dificil pentru ei să discute o boală care atât de mulți oameni cred că apare numai la femei. Acest lucru le poate împiedica să obțină beneficii de sprijin reciproc. Cercetările actuale pot oferi noi perspective în răspunsul sistemul imun și rolul pe care factorii genetici și hormonalii îl dețin în bolile autoimune. Variabilele legate

de gen pot ajuta descoperirea misterelor *lupusului*, dar este imposibil să se prevadă progresarea și evoluția bolii unei persoane numai în funcție de sex. Este important să ne amintim că managementul *lupusului* este adaptat la manifestările clinice ale fiecărui individ, iar tratamentul este individualizat.

### **Semnele frecvente la bărbați**

Pleurezia, afectarea renală, *lupusul* discoid, anemia hemolitică, anticoagulantul lupic, convulsile și în timp ce aceste diferențe pot exista, asemănările *lupusului* la bărbați și femei, în special în ceea ce privește simptomele, sunt multe. De exemplu, în timp ce *lupusul* discoid poate fi mai frecvent la bărbați, leziunile discoidale arată la fel la ambele sexe.

### **Ce cauzează *lupusul* la bărbați?**

Mai multe întrebări decât răspunsuri există atunci când vine vorba de discutarea *lupusului*, și de ce boala afectează mai multe femei decât bărbați, este una dintre ele. Un răspuns potențial ar putea fi rolul hormonilor sexuali – estrogenii, de obicei asociați cu femeile, și androgenii – la bărbați. Deoarece ambii hormoni sunt produși de ambele sexe și nu sunt exclusive pentru un sex sau altul, se crede totuși că estrogenii pot invoca dezvoltarea unor boli autoimune, în timp ce androgenii pot oferi o oarecare protecție. Deci, titrele mai ridicate de estrogeni la femei ar putea să fie un motiv de ce boala este mai frecventă la femei. Nivelul scăzut de androgeni la bărbați, se crede, dezvoltă boala la sexul masculin. Indiferent de motiv, este important să ne amintim că *lupusul* se instalează nu numai la femei, căci și bărbații pot suporta această boală. Deci și un bărbat are motive pentru a fi suspectat de *lupus* și a fi consultat de personalul medical.

### **Considerațiuni asupra stilului de viață**

Bărbații pot reacționa diferit de femei atunci când diagnosticul de *lupus* este stabilit. Acest lucru poate fi din concepția greșită că *lupusul* este caracteristic femeii și că un bărbat cu *lupus* este mai puțin masculin decât colegii săi fără *lupus*. Acest lucru nu este adevărat. La bărbații cu *lupus*, hormonii sexuali și funcția sexuală nu sunt diferite de cele la bărbații fără *lupus*. Bărbații cu *lupus* sunt de obicei activi sexual și au istorii normale de reproducere. Pot exista unele probleme atunci când boala este foarte activă sau cu utilizarea de anumite medicamente, în special de ciclofosfamidă, care poate afecta într-o măsură fertilitatea.

Multe dintre evenimentele de viață sunt egale din punct de vedere emoțional pentru bărbații și femeile cu *lupus*. Totuși, în unele cazuri poate fi mai dificil pentru bărbații cu *lupus* să facă față presiunilor create și de ceea ce ei cred că familia, prietenii și societatea așteaptă de la ei. Ei deseori nu pot fi

capabili să lucreze sau să urmeze hobby-urile anterioare, cum ar fi plimbarea pe timp răcoros, din cauza fenomenului Raynaud. Pot exista dificultăți în desfășurarea activităților care necesită forță fizică sau perioade prelungite de muncă fizică, astfel că o schimbare de rol la locul de muncă poate fi necesară.

Istoric s-a precipitat ideea că sexul masculin este furnizorul principal de bunuri materiale pentru familie, de aceea situația când un bărbat cu *lupus* trebuie să se retragă de la lucru sau să facă o schimbare poate genera stres emoțional și financiar semnificativ. Menționăm totuși că această schimbare nu este deloc obligatorie la majoritatea bărbaților (sau femeilor) cu *lupus*. Având un diagnostic precoce și un tratament adecvat, mulți pacienți pot rămâne în muncă, deși unii decid să-și schimbe locul de muncă, sau să-și reducă orele. Pacienții cu *lupus* pot avea probleme ce merită a fi discutate cu familia lor, iar medicul consultant îi va ajuta să-și adapteze activitățile și petrecerea timpului liber, pentru ca bolnavul să rămână fizic și emoțional odihnit.

Un alt aspect al bolii la bărbați (dar și la femei) este schimbarea aspectului fizic. Erupțiile cutanate, căderea părului și pierderea în greutate sau creșterea ei nu pot fi apreciate ca fiind la fel de importante la bărbați și la femei, dar ambele sexe se pot complexa, în special în cazul persoanelor tinere. Mai multe probleme grave, cum ar fi dizabilitatea din cauza paraliziei prin accident vascular cerebral sunt chiar mai greu de suportat de către bărbați, aceștia intrând în depresie profundă, care necesită tratament activ, precum și reabilitare fizică.

Adesea, bărbații sunt reticenți să discute probleme de sănătate sau să caute sprijin din partea grupurilor de suport. Mai curând, aceștia vor accesa un „chat” neoficial decât să ia parte la reuniuni ale pacienților pentru consiliere, predominante de sexul feminin.

### De reținut!

Apelați imediat la un medic în cazul apariției următoarelor simptome:

- dureri toracice;
- dispnee;
- prezența sângelui în urină sau urinarea frecventă și în cantitate scăzută;
- febra de peste 38°C asociată sau nu cu dureri de cap și ale întregului corp, când nu a existat niciun contact anterior cu persoane bolnave de gripă sau viroze respiratorii;
- apariția depresiei sau a altor modificări afective;
- amorțeli și furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor;
- edeme la nivelul gleznelor.

## MONITORIZAREA PACIENTULUI CU LES

După evaluarea inițială a pacientului, stabilirea diagnosticului LES în staționar și alegerea tacticii de tratament ulterior se începe monitorizarea pacientului de către medicul de familie, efectuată în condiții de asistență medicală primară (figura 16).



Fig. 16. Schema de management al pacientului cu LES

Scopul monitorizării reprezintă sesizarea precoce a acutizărilor și a complicațiilor maladiei pentru a acționa prompt în cazul instalării acestora. Or, unul dintre principiile prioritare ale monitorizării pacientului cu LES reprezintă observarea continuă și permanentă.

Obiectivele pe care le urmărește medicul de familie împreună cu medicul reumatolog (conform recomandărilor EULAR) în cadrul monitorizării pacientului cu LES sunt următoarele:

- Evaluarea integrală a pacientului și a stării lui prin VAS;
- Determinarea activității și complicațiilor maladiei și, în dependență de acestea, decidera frecvenței vizitelor individuale;
- Evaluarea calității vieții prin anamneză și/sau SF-36 la fiecare vizită;
- Evaluarea riscului cardiovascular și afectării cardiovasculare;
- Evaluarea prezenței altor comorbidități (osteoporoză, cancer, afecțiuni infecțioase, afecțiuni cutanate, afecțiuni oftalmologice, funcția renală);
- Evaluarea necesității vaccinărilor;
- Evaluarea prezenței reacțiilor adverse la tratamentul medicamentos.

În cadrul consultului reumatologic periodic, medicul precizează acuzele pacientului, efectuează examenul obiectiv și indică examenele de laborator ce se impun (tabelul 19).

Tabelul 19

### Evaluarea integrală a pacientului cu LES în condiții de asistență medicală primară

Interogatoriul	Examenul obiectiv	Investigații
1	2	3
Prezența/lipsa febrei	Tumefiere articulară	Hemograma
Pierdere/creștere în greutate	Rash/discoid	Examenul biochimic
Fatigabilitate	Alopecie	Analiza generală a urinei
Rash nou apărut	Ulcerații bucale	Examenul serologic
Căderea părului	Semne de vasculită	Investigații radiologice

1	2	3
Durere toracică pleuritică	Examenul fundului ochiului	Ionograma
Durere și/sau tumefiere articulară		

Concomitent, pacienții cu patologie renală prestabilită necesită aprecierea urogramei, proteinuriei diurne, creatininei, cercetarea hemogramei, lipido-gramei, Ca, Na, K și Ph plasmatic, determinarea fosfatazei alcaline o dată în lună de la instalarea nefritei. Pentru aprecierea răspunsului la tratamentul medicamentos este necesară aprecierea proteinuriei diurne, a creatininei plasmatice sau a ratei de filtrare glomerulară. De asemenea, acestor pacienți li se recomandă monitorizarea nivelului seric al complementului (C3) și Ac anti-ADNdc la intervale regulate de timp.

Pacienții cu vechime mare a maladiei au un risc sporit de agravare a *lupusului*, cu interesarea organelor neafectate anterior, de aceea ei necesită investigații suplimentare. De exemplu, pacienții cu anemie hemolitică severă și/sau cu trombocitopenie severă ( $<50.000/\text{mm}^3$ ) necesită evaluarea hematocritului, reticulocitelor și trombocitelor la început săptămânal, apoi frecvența acestor teste va corespunde cu răspunsul la terapia specifică.

Evaluarea dinamicii schimbărilor testelor de laborator: diminuarea nivelului seric al complementului, majorarea Ac anti-ADN, accelerarea VSH, scăderea numărului de eritrocite, trombocite și/sau leucocite, majorarea CPK, apariția hematuriei sau proteinuriei microscopice, ajută la depistarea precoce a acutizărilor maladiei la majoritatea pacienților cu *lupus*. Modificarea tratamentului la sesizarea acestor schimbări a demonstrat o scădere importantă a incidenței acutizărilor LES. Totodată, clinicianul este cel care stabilește individual informativitatea testelor și alege investigațiile utile pentru depistarea precoce a acutizărilor. Monitorizarea schimbărilor în testele de laborator poate fi facilitată de utilizarea „diagramelor de acutizare”. Or, indicele de activitate a maladiei este un predictor important, utilizat atât în practica spitalicească, cât și în cea de ambulator.

Tabelul 20

#### Evaluările de laborator indicate la pacienții cu LES (EULAR)

Evaluări de laborator la prima vizită
EULAR recomandă monitorizarea următorilor indici:
- evaluări inițiale: ANA, anti-ADNdc, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, anti-fosfolipide, C3, C4;
- reevaluarea pacienților care au prezentat anterior rezultat negativ;

- anticorpii antifosfolipidici: investigație prioritară în caz de sarcină, intervenții chirurgicale, transplant, tratament estrogenic sau în prezența evenimentelor neurologice/vasculare instalate *de novo*;
- anti-Ro și anticorpi anti-La înaintea sarcinii;
- anti-ADNdc, C, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> poate oferi informații despre activitatea LES.

#### Evaluări de laborator de rutină

- La intervale de 6-12 luni pacienții cu LES inactiv necesită următoarele evaluări:
- Hemograma completă, trombocitele
  - Determinarea VSH
  - Proteina C reactivă
  - Albumina serică
  - Creatinina serică
  - Urograma

În cadrul monitorizării pacientului cu *lupus* este absolut necesară constituirea unei echipe de lucru care să includă medicul de familie, reumatologul din ambulator, specialiști din cadrul asistenței medicale spitalicești, un farmacist, familia și, desigur, pacientul. Această echipă multidisciplinară va contribui la depistarea precoce a acutizărilor, exacertărilor și a complicațiilor maladiei.

În ceea ce privește frecvența vizitelor, aceasta se va concorda cu severitatea maladiei, activitatea ei, extinderea LES, cu metoda de tratament și răspunsul la tratamentul efectuat.

Monitorizarea continuă și permanentă se efectuează prin stabilirea unui orar bine definit al vizitelor pacientului cu *lupus* la medicul de familie și la reumatolog. Pacienții cu forme ușoare de *lupus* și activitate minimă necesită o evaluare în condiții de asistență medicală primară o dată la 3-6 luni. Pacienții cu *lupus* sever, activ, în prezența complicațiilor, necesită o evaluare o dată la 30 zile. În cazuri particulare, cum ar fi: *lupusul* la gravide, perioada postpartum, pacienții ce au început terapia imunosupresivă vor necesita vizite mai frecvente. Concomitent, este necesar un acces liber la medicul de familie și reumatolog în caz de urgență.

#### Evaluarea pe sisteme a pacienților cu LES

Morbiditatea prin HTA și dislipidemie a pacienților cu LES este majorată în comparație cu populația sănătoasă de aceeași vârstă și sex, fiind de 11,5 - 75%. Deși s-a demonstrat faptul că incidența înaltă a patologiei cardiovasculare la bolnavii cu LES nu poate fi explicată doar prin prezența factorilor de risc cardiovascular, s-a convenit totuși ca pacienții cu *lupus* să fie evaluați pentru factorii de risc afișați o dată la 12 luni, urmând tratarea celor modificabili.



**Evaluarea oftalmologică**

Se recomandă aprecierea oftalmologică la pacienții:

- Cu risc înalt pentru glaucomă și cataractă, asociat tratamentului cu GCS;
- Care urmează tratament cu antimalarice de sinteză, evaluându-se sistemul ocular anual.

**Vaccinarea**

Pacienții cu LES au un risc sporit de a dezvolta infecții, de aceea este recomandată profilaxia acestora prin intermediul vaccinării. Conform ghidurilor de vaccinare pentru pacienții cu imunosupresie ale Centrului pentru Controlul Bolilor (Center for Disease Control - CDC), se administrează vaccinuri inactivate (în special împotriva gripei și a pneumococului), în stadiul inactiv al maladiei. În ceea ce privește alte tipuri de vaccin, este necesară o analiză minuțioasă a raportului risc/beneficiu.

Concomitent, pacientul va fi evaluat în vederea riscului de complicații infecțioase, în acest context se vor lua în considerație prezența: neutropeniei severe (<500 mmc); limfopeniei severe (<500 mmc); hipo Ig G (<500 mg/dl)

**Monitorizarea toxicității tratamentului medicamentos**

Orice medicament utilizat în tratamentul LES necesită o evaluare vigilentă a efectelor adverse pentru a asigura protecția pacientului.

Pacienții care utilizează AINS trebuie monitorizați în vederea apariției hemoragiilor tractului gastrointestinal, toxicității renale și hepatice. De asemenea, câteva grupe de AINS pot cauza meningite aseptice la pacienții cu LES. La bolnavii ce prezintă risc înalt de a dezvolta complicațiile sus-numite trebuie incluși în planul de tratament agenții gastro-protectivi, dintre care cei mai efectivi s-au dovedit a fi inhibitorii pompei de protoni, blocanții receptorilor H2 și analogii prostaglandinelor.

Rolul AINS COX-2 selective în managementul LES este încă insuficient studiat, deoarece acestea nu au fost testate la pacienții cu LES și nici nu se cunoaște efectul lor asupra funcției renale.

În caz de utilizare a antimalaricelor de sinteză, se recomandă o evaluare oftalmologică periodică (fiecare 6-12 luni) pentru a detecta precoce semnele de toxicitate asupra retinei acestora.

La pacienții care beneficiază de tratament cu GCS pe termen îndelungat este necesară monitorizarea elecrolitelor, a glicemiei și lipidogramei, pentru a identifica eventuale complicații metabolice. Concomitent, pacienții vor fi supuși osteodensitometriei pentru identificarea osteoporozei și/sau a răspunsului la tratamentul acesteia. Pacienții ce prezintă durere articulară sugestivă pentru necroza avasculară vor fi supuși radiografiei articulației implicate. În cazul în care radiografia nu este informativă, se recurge la rezonanță magnetică nu-



cleară, pentru a detecta necroza avasculară la un stadiu precoce. Pacienții ce utilizează un tratament cu CGS un timp îndelungat sunt supuși riscului de infecții, inclusiv infecții sublinice sau cu germeni atipici, de aceea medicul curant trebuie să fie vigilent în vederea detectării precoce a acestei complicații.

Pacienții ce urmează un tratament imunosupresiv/citotoxic (metotrexat, azatoprină, ciclofosamidă) necesită o monitorizare atentă în ceea ce privește modificările hematologice, toxicitatea lor renală și hepatică, posibilitatea complicațiilor infecțioase. Deseori însă este dificilă diferențierea dintre manifestarea LES activ și a complicațiilor tratamentului medicamentos. Cito-penia poate fi rezultatul toxicității medicamentoase, dar tot aceasta poate fi o manifestare a *lupusului*, caz în care este necesară creșterea dozei de medicament. De asemenea, febra se poate prezenta atât ca o manifestare a activității maladiei, cât și ca o complicație infecțioasă. Examinarea minuțioasă și interpretarea în complex a indicilor de laborator facilitează diferențierea toxicității medicamentoase de evoluția naturală a maladiei (tabelul 22).

Tabelul 22

**Puncte de reper în diferențierea toxicității medicamentelor administrate bolnavilor cu LES**

Medicamen- tul adecvat	Efectele adverse	Evaluarea inițială	Monitorizarea	
			examenul fizic	investigațiile de laborator
1	2	3	4	5
AINS	Hemoragii gastrointestinale, Toxicitate hepatică, Toxicitate renală, HTA	Hemograma, Creatinina, Urograma, ASAT, ALAT	Melenă, Dispepsie, Nausee/vornă, Durere abdominală, Dispnee, Edeme periferice	Hemograma și creatinina, anual
GCS	HTA, Hiperglicemie, Hiperlipidemie, Hipocaliemiă, Osteoporoză, Necroză vasculară, Cataractă, Infecții, Retenție de lichide	TA, Osteodensito- metria, Glicemia, Caliemia, Lipidograma,	Poliurie, Polidipsie, Edeme, Dispnee, Deregări de acuitate vizuală, Dureri osoase	Glucozuria, la fiecare 3-6 luni, Lipidograma, anual, Osteodensito- metria, anual, pentru a estima prezența osteoporozei

1	2	3	4	5
Hidroxiclorochina	Afectare maculară	Nu se efectuează decât în cazul în care pacientul are peste 40 de ani sau anamnezic de patologie oculară	Deregări ale acuității vizuale	Examenul fundului ochiului și câmpul vizual, fiecare 3-6 luni
Azatioprina	Mielosupresie, Hepatotxicitate, Maladii limfoproliferative	Hemograma, Trombocitele, Creatinina, ASAT, ALAT	Simptome de mielosupresie	Hemograma și trombocitele, la fiecare 1-2 săptămâni, la schimbarea dozei - o dată la 2-3 luni, ASAT la prima vizită, testul Papanicolau, la prima vizită
Ciclofosfamida	Mielosupresie, Maladii limfoproliferative, Acțiune cancerigenă, Imunosupresie, Cistită hemoragică, Sterilitate secundară	Hemograma, Trombocitele, Urograma	Simptome de mielosupresie, Hematurie, Infertilitate	Hemograma și urograma, o dată la 30 de zile, citologia urinară și testul Papanicolau, la prima vizită
Metotrexat	Mielosupresie, Fibroză hepatică, Ciroză, Infiltrate pulmonare	Hemograma, Radiografia cutiei toracice, Markerii hepatici pentru pacienții din grupurile de risc înalt pentru hepatite, ASAT, Albumina, Bilirubina, Creatinina	Simptome de mielosupresie, Dispnee, Nausee/vomă, Ulcere bucale	Hemograma și trombocitele, la fiecare 4-8 săptămâni, ASAT/ALAT, la fiecare 4-8 săptămâni, Albumina, la fiecare 4-8 săptămâni, Creatinina serică, Urograma

## Evaluarea inițială a pacientului suspect de LES

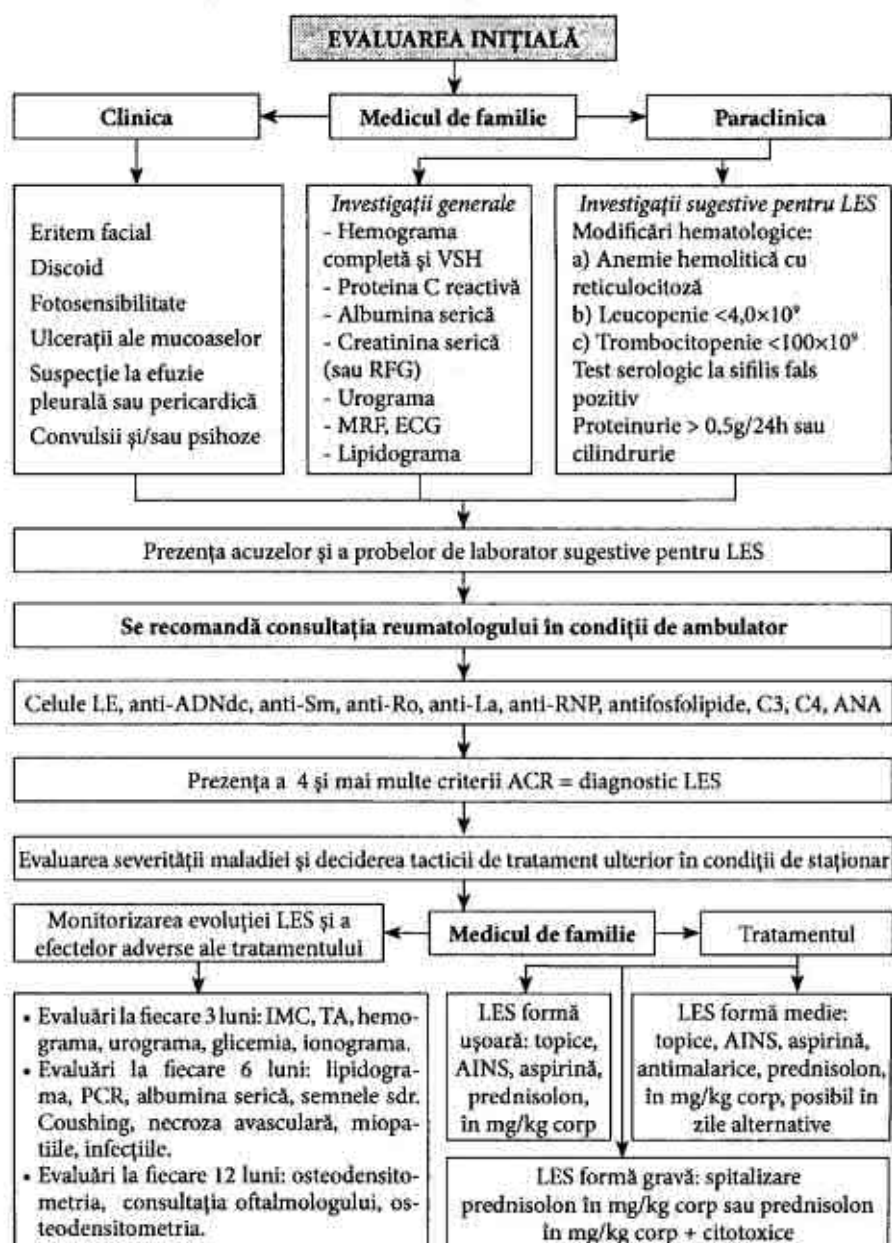


Fig. 17. Rolul medicului de familie în diagnosticul și managementul LES (ACR)

## Anexa 1

## Indicele de activitate a bolii SLEDAI

Manifestări	Determinarea	Puncte
Acces pseudoepileptic	De exclus metabolic, infecțios și medicamentos	8
psihoze	Dereglaarea capacității de a efectua acțiuni în regim normal, a înțelege realitatea, halucinații, scăderea capacităților de asociere, gândire stranie, comportament dezorganizat, excluzând uremia.	8
Schimbări organice ale creierului.	Schimbarea logicii și orientării în spațiu, memoriei și capacității intelectuale, incluzând incapacitatea de concentrare, vorbire fără legătură, insomnie sau somnolență de zi, creșterea activității psihomotorii	8
Schimbări oculare	Exudat seros, sau hemoragie, neurita nervului optic, excluzând hipertensiunea arterială	8
Dereglaarea nervilor cranieni	Neuropatia nervilor cranieni depistată primar	8
Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi migrenoasă, ce nu răspunde la analgezice opioide	8
Dereglaarea circulației creierului	Primar depistată, excluzând urmările aterosclerozei	8
Vasculite	Ulcere, gangrenă, noduli dureroși falangieni, infarcte periungchiale	8
Artrite	> de 2 articulații cu semne de inflamație, tumefiere	4
Miozite	Dureri musculare proximale, slăbiciune asociată cu creșterea creatinfosfochinazei sau date ale electromiografiei/biopsiei.	4
Cilindruria	Cilindri granuloși sau eritrocitari	4
Hematurie	> 5 eritrocite c/v, excluzând infecțiile și alte cauze	4
Proteinurie	> 0,5 c/v	4
Piurie	> 5 leucocite în c/v, cu excluderea infecțiilor	4
Erupții cutanate	Erupții cu caracter inflamator	2
Alopecie	Creșterea focarelor sau difuz	2
Ulcere ale mucoaselor	Ulcerele mucoaselor și ale nasului	2
Pleurită	Durere pleurală în cutia toracică, îngroșarea pleurei	2
Pericardită	Depistată auscultativ, ECG, EcoCG	2
Scăderea complementului	Scăderea C3 sau C4 de limitele normei	2
Anti-ADN		2
Febră	> 38 C, cu excluderea infecțiilor	1
Trombocitopenie	< 100.000 x10/l, cu excluderea medicamentelor	1
Leucopenie	< 3000 leucocite x10 /l, excluzând medicamentele	1

Notă: Se calculează punctajul total.

## Anexa 2

**Indexul afectării organice la pacientul cu lupus eritematos sistemic  
(SLICC/ACR)**

Sisteme de organe	Afectarea sistemelor și organelor	Puncte
1	2	3
Ochii	- Cataracta	1
	- Modificarea retinei sau atrofia nervului optic	1
SNC	- Tulburări cognitive sau psihoze accentuate	1
	- Convulsii ce necesită tratament mai mult de 6 luni	1
	- Accidente cerebrovasculare sau rezecție cerebrală fără relație cu formațiuni maligne >1 este 2	1-2
	- Mielită transversală	1
	- Neuropatie periferică sau modificări cranio-cerebrale (motorică sau sensitivă)	1
Rinichii	- Filtrația glomerulară <50 ml/min	1
	- Proteinuria > 3,5 g/24 h	1
	- Insuficiență renală cronică gr. III (transplant renal)	3
Plămânii	- Hipertensiune pulmonară	1
	- Fibroză pulmonară	1
	- Plămân ratatinat	1
	- Pleură fibrozată	1
	- Infarct pulmonar (formațiune malignă)	1
Sistemul cardio-vascular	- Angină pectorală sau sunt aorto-coronarian	1
	- Infarct miocardic	1-2
	- Cardiomiopatie	1
	- Afectarea valvelor	1
	- Pericardită sau pericardectomie	1
Vasele periferice	- Claudicație intermitentă	1
	- Atrofia țesuturilor moi ale falangelor distale	
	- Amputarea degetului sau membrului	1-2
	- Tromboze venoase	1
Sistemul gastro-intestinal	- Infarct sau rezecție intestinală mai jos de duoden, ficat, splină, vezică biliară	1-2
	- Insuficiența mezenterială	1
	- Peritonită cronică	1
	- Stricțură intestinală sau intervenție chirurgicală la nivelul regiunii gastro-intestinale	1
	- Insuficiența funcției duodenale (necesită corecție fermentativă) sau chist fals	1

1	2	3
Sistemul musculo-scheletal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrofie musculară sau astenie</li> <li>- Artrită erozivă sau deformantă</li> <li>- Osteoporoză complicată cu fractură sau colaps vertebral</li> <li>- Necroză avasculară</li> <li>- Osteomielită</li> <li>- Ruptură de tendon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>1</li> <li>1</li> <li>1-2</li> <li>1</li> <li>1</li> </ul>
Pielea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alopecie cronică cicatriceală</li> <li>- Cicatrice extensivă/paniculită localizată pe partea nepiloasă a capului</li> <li>- Ulcerații cutanate nedeterminate de tromboze (&gt;6 luni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>1</li> <li>1</li> </ul>
Sistemul uro-genital	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiență gonadiană prematură (menopauză precoce la femei &lt;40 ani)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> </ul>
Sistemul endocrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabet zaharat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> </ul>
Malignizare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malignizare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> </ul>

*Notă:* Se calculează punctajul total.

## Anexa 3

**Scala MMSE (Mini Mental State Examination)  
de testare a funcțiilor cognitive**

<b>ORIENTARE</b> În ce an, anotimp, zi a săptămânii, zi din lună suntem? Unde ne aflăm (țara, județul, orașul, spitalul, etajul)	5 5
<b>ÎNREGISTRAREA INFORMAȚIILOR</b> Rostiți numele a 3 obiecte (ex.: măr, masă, monedă). Între fiecare cuvânt faceți o pauză de câte 1 sec. Cereți-i apoi pacientului să le repete pe toate 3. Acordați câte un punct pentru fiecare răspuns corect. Evaluați din câte încercări a reușit.	3
<b>ATENȚIE ȘI CALCUL</b> Numărare inversă de la 100 scăzând câte 7. Opriti-l după 5 răspunsuri corecte. Test alternativ: rostirea cuvântului AVION în sens invers. Punctajul se stabilește în funcție de numărul de litere așezate corect (N_O_I_V_A)	5
<b>REPRODUCEREA INFORMAȚIILOR</b> Întrebați-l cele 3 nume de obiecte pe care le-a auzit anterior. Acordați câte 1 punct pentru fiecare răspuns corect. (Notă. Învățarea nu poate fi testată dacă cele 3 nume nu au fost memorate în timpul testării memoriei.)	3
<b>LIMBAJ</b> Denumirea unui „creion” și a unui „ceas” Repetarea propoziției: „Capra neagră calcă piatra.” Înțelegerea unei comenzi: „Luați o foaie de hârtie, împăturiți-o în două și așezați-o pe podea!” Citirea și executarea comenzii: „Închide ochii!” Scrierea unei propoziții Copierea următorului desen: 	2 1 3 1 1 1

Scor maxim total 30: Lipsa disfuncțiilor cognitive: MMSE – 24–30  
 Disfuncții cognitive moderate: MMSE – 18–23  
 Disfuncții cognitive severe: MMSE – 0–17

## Anexa 4

### Scala Hamilton de evaluare a depresiei

#### 1. Starea depresivă (*tristețe, deznădejde, lipsă de interes*)

0 – lipsește

1 – pesimism, tristețe, deznădejde

2 – accese ocazionale de plâns

3 – accese frecvente de plâns

4 – pacientul dezvoltă aceste stări numai în timpul comunicării (verbale și nonverbale)

#### 2. Sentimente de vinovăție

0 – lipsesc

1 – autoreproș, are acea senzație că a dezamăgit anumite persoane

2 – idei de vină sau meditație asupra greșelilor din trecut sau a acțiunilor imorale

3 – boala actuală este pedeapsă

4 – aude voci acuzatoare sau denunțatoare sau/și are halucinații vizuale înspăimântătoare.

#### 3. Ideea de „suicid”

1 – lipsește

2 – simte că viața nu trebuie trăită

3 – își dorește să fie mort sau orice gând despre o posibilă idee de suicid

4 – tentative de suicid

#### 4. Insomnie (*seara devreme*)

0 – nu există nicio dificultate de a adormi

1 – se plânge de dificultăți de a adormi

2 – se plânge de dificultăți de a adormi în timpul nopții

#### 5. Insomnie (*mijlocul nopții*)

0 – nu există dificultăți de a adormi

1 – pacientul se plânge de neliniște și de deranj în timpul nopții

2 – plimbări în timpul nopții (fiecare ridicare din pat – 2 puncte, în afară de satisfacerea nevoilor fiziologice)

#### 6. Insomnie (*dimineața*)

0 – nu există dificultăți

1 – se trezește dimineața devreme, dar se culcă înapoi

2 – nu mai poate dormi, odată sculat din pat

#### 7. Muncă și activități

0 – nu există dificultăți

1 – sentimente și gânduri de incapacitate asociate cu activități ca: munca și hobby-urile



2 – pierderea interesului în activități (muncă și hobby-uri) declarate de pacient sau observate indirect prin: neatenție, indecizie (pacientul simte că trebuie să se apuce de o activitate/muncă)

3 – scădere a timpului actual folosit pentru activități sau a productivității în muncă (în cazul spitalizării, acest scor se acordă dacă pacientul își petrece mai puțin de 3 ore/zi)

4 – oprirea din muncă datorată bolii în curs (în cazul spitalizării, acest scor se acordă dacă pacientul nu se angajează în nicio activitate în afară de muncă)

8. *Retardare* (scăderea ritmului ideativ, a vorbirii, abilității de concentrare)

0 – ritm de vorbire și ideativ normal

1 – o ușoară încetinire în timpul interviului

2 – încetinire evidentă în timpul interviului

3 – interviu dificil

4 – interviu imposibil

9. *Agitație*

0 – nu există

1 – lipsă de nervozitate

2 – se joacă cu mâinile, părul, neliniște evidentă

3 – se mișcă mereu, nu poate sta liniștit

4 – își frânge mâinile, își mănâncă unghiile, se trage de păr, este grăbit

10. *Anxietate la nivel psihic* (psihic anxios, tensiune și iritabilitate subiectivă, pierderea concentrării, manifestă îngrijorare în probleme minore, teamă, frică, panică, nerăbdare)

0 – lipsesc

1 – slabe

2 – moderate

3 – severe

4 – reduc pacientul la neputință

11. *Anxietate la nivel somatic* (simptome patologice ce însoțesc anxietatea, cum ar fi: la nivel gastro-intestinal: gură uscată, indigestie, diaree, crampe, stare de vomă; la nivel cardio-vascular: palpitații, dureri de cap; la nivel respirator: hiperventilație, oftaturi, suspine, frecvența urinării, transpirații, amețeli, vedere încețoșată, țiuit în urechi)

0 – lipsesc

1 – slabe

2 – moderate

3 – severe

4 – reduc pacientul la neputință

12. *Simptome somatice: gastro-intestinale*

0 – nu apar

1 – pierderea apetitului, dar mănâncă fără insistența personalului

2 – dificultăți în hrănire, fără îndemnurile personalului

13. *Simptome somatice generale*

0 – nu apar

1 – senzație de greutate în membre, spate sau cap, dureri de spate, de cap, musculare

2 – orice simptom evident primește acest scor

14. *Simptome genitale (pierderea libidoului, tulburări de menstruație)*

0 – nu apar

1 – slabe

2 – severe

15. *Hipocondrie*

0 – lipsește

1 – se retrage (fizic) de la sine

2 – preocupare pentru starea de sănătate

3 – convingerea puternică a existenței unei boli fizice

4 – iluzii hipocondrice

16. *Pierderea greutății*

0 – nicio pierdere în greutate

1 – pierdere probabilă de greutate asociată bolii prezente

2 – pierdere sigură de greutate (păreră pacientului)

17. *Autoanaliza*

0 – conștientizează starea depresivă și boala

1 – conștientizează boala, dar o atribuie mâncărilor proaste, suprasolicitării, nevoii de odihnă

2 – neagă că ar fi bolnav

*Interpretarea rezultatelor:*

0-7	-	depresie normală
8-17	-	depresie slabă
18-25	-	depresie moderată
peste 26	-	depresie severă

### Scala Hamilton de evaluare a anxietății

**1. Anxietatea** (stări emoționale de incertitudine cu privire la viitor mergând de la neliniște, sentimente)

2 = exprimă mai clar anxietatea, aprehensiunea și iritabilitatea, pe care le găsește greu de stăpânit; totuși, acestea nu îl tulbură în viața cotidiană

3 = Anxietatea și nesiguranța perturbă uneori viața lui cotidiană

4 = Trăirea terorii este atât de frecventă, încât perturbă grav viața obișnuită

**2. Tensiunea** (incapacitatea de a se relaxa, nervozitatea, tremurături, incapacitatea de a sta)

0 = fără tulburări

1 = spune că e ceva mai tensionat și mai nervos ca de obicei

2 = exprimă clar faptul că este incapabil de-a se relaxa, o agitație interioară controlată cu greu

3 = agitația interioară și nervozitatea sunt atât de intense și frecvente, încât perturbă munca cotidiană

4 = tensiunea interioară și agitația perturbă în permanență viața cotidiană

**3. Frica** (anxietate care crește în situații mai speciale, de ex.: camere deschise sau închise)

0 = absența fricii

1 = îndoială cu privire la existența unei asemenea frici

2 = pacientul a resimțit anxietatea fobică, dar numai rar și a putut s-o controleze în întregime

3 = pacientul are dificultăți în a stăpâni sau a învinge anxietatea fobică

4 = anxietatea fobică perturbă sever și continuu viața cotidiană

**4. Insomniile** (lungimea somnului (ore de somn/24 h) și profunzimea acestuia)

0 = absența insomniilor

1 = durata somnului poate fi ușor diminuată cu lipsa dificultății de a dormi, dar profunzimea intactă

2 = profunzimea somnului este perturbată, somnul este mai superficial; somn global perturbat

3 = durata și profunzimea somnului sunt sever perturbate, se doarme doar câteva ore pe zi

4 = somnul este atât de superficial, încât relatează doar scurte perioade de ațipire

**5. Dificultăți de concentrare ale memoriei și atenției**

0 = fără tulburări

1 = ușoare dificultăți de concentrare ale atenției

2 = chiar cu un efort mare, subiectul are dificultăți de a se concentra asupra muncii cotidiene

3 = dificultăți mai pronunțate de concentrare a atenției, de luare a unei decizii, de memorare

4 = dificultățile sunt atât de mari, încât deranjează chiar interviul

**6. Dispoziție depresivă** (tristețe, descurajare, depresie, disperare și neputință)

0 = fără tulburări

1 = este vag, mai depresiv decât de obicei

2 = exprimă mai clar o trăire subiectivă dezagreabilă, simțindu-se neputincios și descurajat

3 = semne verbale și nonverbale de descurajare și disperare

4 = în timpul întrevederii predomină sentimentele de descurajare și de neputință sau componentele lor nonverbale, subiectul neputând fi distras de ele.

**7. Simptome musculare generale** (slăbiciune musculară, rigiditate musculară, sensibilitate musculară, ca origine a unor dureri mai mult sau mai puțin difuze, de ex.: dureri cervicale, maxilo-mandibulare)

0 = fără tulburări

1 = indică că mușchii săi sunt puțin mai rigizi sau mai sensibili ca de obicei

2 = simptomele au un caracter dureros

3 = durerile musculare jenează moderat viața cotidiană

4 = durerile musculare sunt prezente aproape tot timpul, perturbând net viața subiectului

**8. Simptome somatice senzoriale** (fatigabilitate exprimată puternic, slăbiciune, vâjâitul urechilor, tulburări de vedere, bufeuri de căldură sau de frig)

0 = fără tulburări

1 = senzații jenante sau de furnicături în urechi, ochi sau piele mai accentuate ca de obicei

2 = zumzet în urechi, tulburări vizuale, paretezii la nivelul pielii

3 = simptomele senzoriale generalizate perturbă moderat viața

4 = simptome senzoriale generalizate perturbă net viața, fiind prezente aproape tot timpul

**9. Simptome cardiovasculare** (tahicardie, palpitații, presiune toracică, dureri în piept)

0 = fără tulburări

1 = prezența unor simptome este dificil de afirmat

2 = simptomele sunt prezente, dar rar și fără a influența viața

3 = are uneori dificultăți în a controla simptomele sale cardiovasculare

4 = simptomele sunt prezente în majoritatea timpului, perturbând net viața subiectului

**10. Simptome respiratorii** (senzație de greutate în piept, de nod în gât, senzație de sufocare)

0 = fără tulburări

1 = prezența unor simptome dificil de afirmat în mod cert

2 = simptomele sunt prezente, dar subiectul le controlează

3 = uneori dificultăți de control ale simptomelor

4 = simptomele sunt prezente în majoritatea timpului, perturbând net viața subiectului

**11. Simptome gastro-intestinale** (dificultăți de înghițire, senzație de nod în stomac, dispepsie)

0 = fără tulburări

1 = prezența simptomelor este mai degrabă neobișnuită, neputând fi afirmată cu certitudine

2 = cel puțin unul dintre simptomele descrise este prezent, însă subiectul îl controlează

3 = dificultăți de a controla simptomele

4 = simptomele sunt prezente în cea mai mare parte a timpului și perturbă net viața și munca cotidiană

**12. Simptome genito-urinare** (micțiuni frecvente, iregularități menstruale, anorgasmie, ejacularea precoce sau absența erecției)

0 = fără tulburări

1 = prezența vreunui simptom este greu de afirmat (neobișnuită)

2 = cel puțin unul din simptomele citate mai sus este prezent, dar el este controlat de subiect

3 = unul sau mai multe dintre simptomele citate, prezent cu intensitate, ce perturbă viața și munca pacientului (prin pierderea controlului micțiunilor)

4 = simptomele sunt prezente în majoritatea timpului și perturbă net viața și munca subiectului

**13. Simptome ale sistemului nervos autonom** (uscăciuni ale gurii, accese de roșeață a feței, vertijul)

0 = fără tulburări

1 = prezența tulburărilor este dificil de afirmat

2 = cel puțin unul din simptomele descrise mai sus este prezent, dar nu perturbă viața

3 = prezintă, pentru moment, unul sau mai multe dintre simptomele descrise, dar este capabil să le controleze

4 = simptomele sunt prezente în majoritatea timpului, perturbând viața subiectului

**14. Comportamentul în timpul întrevederii** (tensionat, nervos, agitat, incapabil să stea liniștit, nerăbdător)

0 = subiectul nu pare anxios

1 = este dificil de afirmat că subiectul ar fi anxios

2 = subiectul este moderat anxios

3 = subiectul este în mod clar anxios

4 = subiectul este foarte anxios, agitându-se și tremurând din tot corpul

## Anexa 6

## CHESTIONAR SF-36

Numele/Prenumele; Adresa; Vîrsta; Data chestionării

1. Cum ați aprecia starea sănătății Dvs. Încercuiți o singură cifră.

- Foarte bună ..... 1  
 Bună ..... 2  
 Nici bună, nici rea ..... 3  
 Rea ..... 4  
 Foarte rea ..... 5

2. Cum ați aprecia starea sănătății Dvs. *la moment*, în comparație cu starea sănătății Dvs. *cu un an în urmă*. Încercuiți o singură cifră.

- Cu mult mai bine decât un an în urmă ..... 1  
 Puțin mai bine decât un an în urmă ..... 2  
 La fel ca și anul trecut ..... 3  
 Un pic mai rău ca anul trecut ..... 4  
 Cu mult mai rău decât anul trecut ..... 5

3. Întrebările următoare vizează încordările fizice. La moment, starea de sănătate vă limitează să efectuați activitățile enumerate mai jos. Dacă da, în ce măsură? Încercuiți o singură cifră în fiecare rînd.

	Da, mă limitează vădit	Mă limitează puțin	Nu mă limitează deloc
A. Încordări fizice grele, alergatul, ridicarea greutăților	1	2	3
B. Încordări fizice moderate, mișcarea mesei, menajul	1	2	3
C. Ridicarea sau ducerea unei genți cu produse alimentare	1	2	3
D. Urcarea scăriiilor pășind cîteva	1	2	3
E. Urcarea scăriiilor peste una	1	2	3
F. Aplecarea, șederea în genunchi, în pirostriei	1	2	3
G. Parcurgerea unei distanțe mai mari de un kilometru	1	2	3
H. Parcurgerea pe jos a unei distanțe de cîteva cartiere.	1	2	3
I. Parcurgerea unei distanțe de un cartier	1	2	3
J. Spălarea, îmbrăcarea de unul singur	1	2	3

4. Ați observat pe parcursul ultimelor 4 săptămâni că starea fizică a Dvs. v-a limitat în lucrul profesional sau cotidian. În rezultat... (Încercuiți o singură cifră în fiecare rând.)

	Da	Nu
A. Ați redus timpul de efectuare a lucrului și altor activități	1	2
B. Ați efectuat mai puțin decât v-ați dorit	1	2
C. Ați fost limitat în efectuarea unui anumit fel de lucru	1	2
D. Ați întâlnit greutăți la efectuarea lucrului sau altor activități	1	2

5. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni ați observat ca starea emoțională să vă îngreuneze efectuarea unui anumit lucru? Ca rezultat... (Încercuiți o singură cifră în fiecare rând.)

	Da	Nu
A. Ați fost nevoit(ă) să reduceți timpul pentru efectuarea lucrului	1	2
B. Ați efectuat mai puțin decât v-ați dorit.	1	2
C. Ați efectuat lucrul sau alte activități nu la fel de bine, ca de obicei.	1	2

6. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cit de mult starea Dvs. fizică și emoțională v-au împiedicat să vă petreceți timpul cu familia, prietenii, vecinii sau colectivul? Încercuiți o singură cifră.

- Nu m-a împiedicat deloc ..... 1  
 Puțin ..... 2  
 Moderat ..... 3  
 Mult ..... 4  
 Foarte mult ..... 5

7. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni cât de puternic ați simțit durerea fizică? Încercuiți o singură cifră.

- Nu am simțit deloc durere ..... 1  
 Foarte puțin ..... 2  
 Puțin ..... 3  
 Moderat ..... 4  
 Puternic ..... 5  
 Foarte puternic ..... 6

8. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni în ce măsură durerea v-a împiedicat să vă efectuați lucrul (inclusiv lucrul de menaj sau în afara casei)? Încercuiți o singură cifră.

- Nu m-a împiedicat deloc ..... 1  
 Puțin ..... 2  
 Moderat ..... 3  
 Mult ..... 4  
 Foarte mult ..... 5

9. Următoarele întrebări vizează starea de dispoziție și cum v-ați simțit în ultimele 4 săptămâni. Vă rugăm să încercuiți doar un răspuns care corespunde mai mult trăirilor Dvs. Încercuiți o singură cifră.

	Perma- nent	O bună parte a timpului	Frec- vent	Une- ori	Rar	Nicio- dată
A. V-ați simțit plin(ă) de voie bună?	1	2	3	4	5	6
B. V-ați enervat deseori?	1	2	3	4	5	6
C. V-ați simțit atât de deprimat încât nimic nu v-a putut înveseli?	1	2	3	4	5	6
D. V-ați simțit liniștit(ă) și calm(ă)?	1	2	3	4	5	6
E. V-ați simțit plin de putere, energie?	1	2	3	4	5	6
F. V-ați simțit trist(ă) și demoralizat(ă)?	1	2	3	4	5	6
G. V-ați simțit epuizat(ă)?	1	2	3	4	5	6
H. V-ți simțit fericit(ă)?	1	2	3	4	5	6
I. V-ați simțit obosit(ă)?	1	2	3	4	5	6

10. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni în ce măsură starea fizică și emoțională a Dvs. v-a împiedicat să comunicați cu persoanele apropiate (rude, prieteni)? Încercuiți o singură cifră.

- Permanent ..... 1  
 O bună parte a timpului ..... 2  
 Uneori ..... 3  
 Rar ..... 4  
 Niciodată ..... 5

11. Cât de adevărat sau fals vă caracterizează afirmațiile de mai jos? Încercuiți o singură cifră în fiecare rând.

	Ade- vărat	În general, adevărat	Nu știu	În general, fals	Fals
A. Am impresia că sunt pedispus(ă) mai mult la îmbolnăviri decât alții.	1	2	3	4	5
B. Starea mea de sănătate nu este mai rea decât cea a cunoscuților mei.	1	2	3	4	5
C. Presupun că starea mea de sănătate se va agrava.	1	2	3	4	5
D. Starea mea de sănătate este bună.	1	2	3	4	5



## Anexa 7

Parametrii evaluării act. LES SLAM	Concluzie	Puncte
1	2	3
pierdere ponderală	nu este	0
	ușoară până la moderat (1-10%)	1
	severă (> 10%)	3
fatigabilitate	nu este	0
	ușoară până la moderat (fără limita activității)	1
	severă (limitarea funcțională)	3
febră	nu este	0
	C 37,5-38,5	1
	> C 38,5	3
ulcere bucale/nazale, eritemul periungial, malar rash, fotosensibilitate, infarcte periunghiale	absentă	0
	prezentă	1
alopecia	nu este	0
	cu traumă	1
	spontană	2
rash-ul eritematos, maculopapular sau DLE, lupus profundus sau bule	absent	0
	< 20% BSA	1
	20-50% BSA	2
	> 50%	3
vasculitele (vasculitele leukocitoclastic, urticaria, purpura palpabilă, livedo reticul., ulcere sau paniculitele)	nu este	0
	< 20% BSA	1
	20-50% BSA	2
	> 50%	3
	prezente sau slab pozitive	1
	acuitatea vizuală < 20/200	3
hemoragiile (retiniene sau coloidale) sau episclerite	absente	0
	prezente, dar ne semnificative	1
	acuitatea vizuală < 20/200	3

1	2	3
papilele sau pseudotumorile cerebrale	absente	0
	prezente, dar ne semnificative	1
	acuitatea vizuală < 20/200	3
limfadenopatia	nu este	0
	palpabilă	1
	> 1 x 1,5 cm	2
hepatomegalia sau splenomegalia	nu este	0
	palpabile la inspirație	1
	palpabile fără inspirație	2
efusiuni și/sau pleurezie	absente	0
	dispnee sau dureri la respirație numai la efort, examinarea în normă	1
	dispnee sau dureri la respirație în timpul exercițiilor fizice, auscultativ respirație diminuată, mai pronunțat în lobii mici	2
	dispnee în repaus, auscultativ, respirație diminuată în lobii mici, medii, mari	3
pneumonită	nu este	0
	radiografie	1
	dispnee la efort	2
	dispnee în repaus	3
sindromul Raynaud	absent	0
	prezent	1
Hipertensiunea arterială	absentă	0
	diastolică 90-104 mm Hg	1
	diastolică 105-115 mm Hg	2
	diastolică > 115 mm Hg	3
Cardita	absentă	0
	după ECG, sau ECOCG; fără simptome	1
	durere toracică, aritmie	2
	miocardite și insuficiență hemodinamică sau aritmie	3

**Agenda de cercetare a pacientului cu lupus eritematos sistemic****Epidemiologia**

Importanța relativă a factorilor de mediu în patogenia LES (expunerea la soare, fumatul, dieta)

Incidența, prevalența și severitatea LES în diferite populații europene. (Există gradient pentru regiunea nord-sud.)

**Patogenia**

Factorii genetici pentru susceptibilitatea și severitatea bolii

Mecanisme efectoare și repararea lezării tisulare

Diagnosticul precoce pentru prevenție primară

Identificarea pacienților cu risc foarte înalt pentru LES

Fezabilitatea prevenției primare

Profilaxia primară a bolilor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut (de exemplu, aspirina, statinele, altele)

Stabilirea diagnosticului inițial și monitorizarea pacientului

**Diagnosticul minimum prin cercetări pentru suspexții cu LES**

Determinarea limitării bolii la un singur organ (de exemplu, piele)

Diagnosticul – pronosticul

Criterii de diagnostic cu îmbunătățirea specificității și sensibilității

Criterii de clasificare pentru a identifica subgrupele de pacienți cu caracteristici patogenetice, clinice, de laborator și răspuns la tratament distincte

Algoritmul de diagnostic pentru lupusul neuropsihiatric

**Tratamentul**

Indicații și obiective optime pentru terapie cu celule stem în LES

Indicațiile majore pentru terapii biologice în LES (epuizarea celulelor B, inhibarea diferențierii celulelor B, blocada costimulată)

Managementul optim în nefropatia membranoasă

Opțiuni pentru boala rezistentă la tratament, care implică organele majore și minore

Indicații, eficacitatea, toxicitatea în tratamentul combinat cu imunosupresoare și anticoagulante pentru pacienții cu sindromul antifosfolipidic secundar în LES

**Exacerbări**

Mecanismul instalării: rezidual vs boala sub-clinică vs exacerbare *de novo*

Biomarkeri pentru boala reziduală și pentru recidiva timpurie

Gestionarea optimă a acutizării

**Comorbidități**

Profilaxia primară a bolilor cardiovasculare

Prevenția primară și screening-ul pentru osteoporoză

Strategii de creștere a complianței cu tratamentul și prevenția

Strategii de diminuare a morbidității și mortalității prin infecția secundară

Validarea scorului de comorbidități Charlson în studiile LES pentru stratificarea optimă a pacienților

#### **Lupusul neonatal**

Epidemiologia, factorii de risc și managementul

#### **Sarcina**

Impactul fertilizării asistate în activitatea bolii

Efectul tratamentului imunosupresiv matern asupra urmașului (copilului) și rezultatele managementului ulterior pe termen lung

#### **Anticorpi antifosfolipidici**

Stabilirea dacă persoanele cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi persistenți ar trebui să administreze remedii cu scop de profilaxie a trombozei în *lupus* sau în sarcină pe durata bolii

Tratamentul recomandat pentru pacientele gravide cu sindromul antifosfolipidic care au avut pierderea sarcinii la doze mici de aspirină și heparină

#### **Lupusul eritematos sistemic pediatric și la adolescenți**

Epidemiologia, managementul optim și rezultatele de durată

#### **Lupusul geriatric**

Epidemiologia, managementul optim și rezultatele de durată

Recomandările EULAR, 2008

**Criteriile de clasificare a lupusului eritematos sistemic,  
revizuire SLICC, 2009**

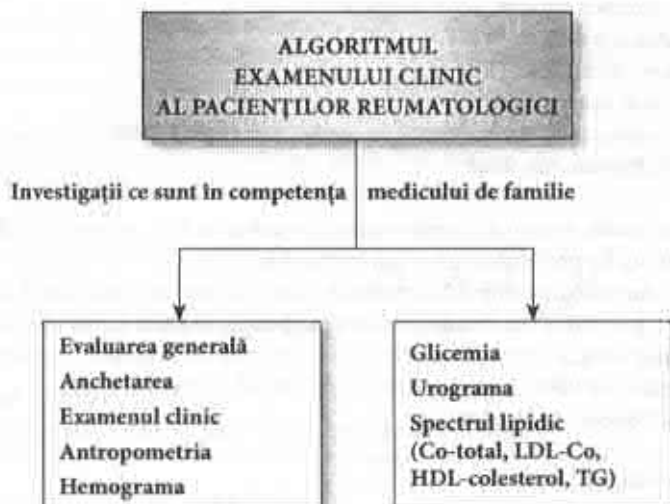
*Criterii clinice*

1. Lupus eritematos cutanat, acut/subacut
2. Lupus cutanat cronic
3. Ulcerații orale/nazale
4. Alopecie fără descuamare
5. Sinovită inflamatorie obiectivizată de medic, tumefierea a două sau mai multe articulații, redoare matinală
6. Serozite
7. Afectarea renală: proteină/creatinina sau proteina în 24 h, reprezentând cel puțin 500 mg de proteină în 24 h sau hematurie
8. Afectarea neurologică: convulsii, psihoze, mononeurite multiple, mielită, neuropatii periferice sau craniene, cerebritate (status acut confusional).
9. Anemie hemolitică
10. Leucopenia (<4.000/L) sau limfopenie (<1.000/L) cel puțin o dată.
11. Trombocitopenia (<100.000/L)

*Criterii imunologice*

1. ANA pozitiv la interval
2. Anti-Sm
3. Anticorpi anticardiolipinici: Lupus anticoagulant, reacția Wasserman fals pozitivă
4. Anti-CL titru normal sau mediu/înalt, cel puțin de două ori.
5. Titrul complementului scăzut: C3, C4, CH50
6. Testul Coombs direct în absența anemiei hemolitice

## Anexa 10



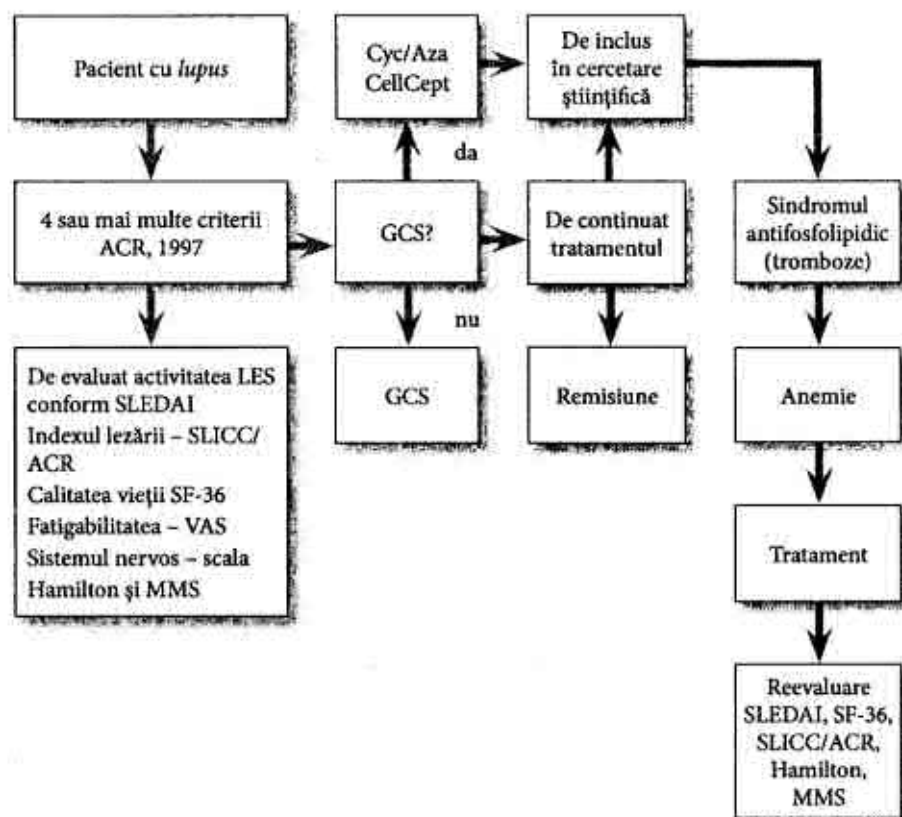


## Anexa 12





## Managementul pacientului cu lupus eritematos sistemic



## Anexa 14

Evaluarea pacienților cu *lupus* de către medicul de familie

Supravegherea permanentă	De la 3	De la 6	De la 12	După 12
Masa corporală	+	+	+	+
Valorile tensionale	+	+	+	+
Talia			+	+
Semnele sindromului Cushing		+	+	+
Glucoza sângelui (2 ore posprandial)	+	+	+	+
Electrolizii plasmatici	+	+	+	+
Cons. oftalmologului (cataracta, glaucoma)		+	+	+
Densitometria			+	+
Necroza avasculară, miopatiile, infecțiile, pseudotumorile		+	+	+

# Bibliografie

---

1. Cazenave PLA, Schedel HE. *Manual of the Diseases of the Skin*. Burgess (trans). London, Henry Renshaw, 1852.
2. Hebra F. *On Diseases of the Skin including the Exanthemata*. Vol 1. Adams F. (trans). London, The New Sydenham Society, 1866.
3. Kaposi M. *Lupus vulgaris*. In: Hebra, F Kaposi M (eds). *On Diseases of the Skin including the Exanthemata*. Vol IV. Tay W (trans). London, The New Sydenham Society, 1875.
4. Osler W. *On the visceral complications of erythema exudativummultiforme*. Am J Med Sci, 1895; 110:629–646.
5. Wasserman A., Neisser A., Bruck C. *Eine serodiagnostic schereaktionbei syphilis*. Dtsch Med Wochenschr, 1906; 32:745–746.
6. Libman E, Sacks B. *A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis*. Arch Intern Med, 1924; 33:701.
7. Klemperer P., Pollack A., Baehr G. *Diffuse collagen disease: acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma*. JAMA, 1984; 251:1593–1594.
8. Hargraves M. *Discovery of the LE cell and its morphology*. Mayo ClinProc, 1969; 44:579–599.
9. Jeri Jewett-Tennant. *Who Discovered Lupus? What Does Lupus History Mean For Me?*, 2008, Medical Review Board. About.com.
10. Holubar K., *The History of Lupus Erythematosus*. ActaDermatoven APP Vol. 15, 2006, nr. 4 p. 191.
11. Blotzer J.W. *Systemic lupus erythematosus. Historical aspects*. Md State Med J, 1983; 32:439–441.
12. Holubar K. *Terminology and iconography of lupus erythematosus: a historical vignette*. Am J Dermatopathol, 1980; 2:239–242.
13. Lahita R.G. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, John Wiley and Sons, 1987.
14. Fatovic-Perencic S., Holubar K. *Early history and iconography of lupus erythematosus*. ClinDermatol, 2004; 22:100–104.
15. Bateman T. *A Practical Synopsis of Cutaneous Diseases, According to the Arrangements of Dr. Willan*. 8th ed. London; Longman, Rees, Orme, Brown, Green and Longman, 1936.
16. Smith C.D., Cyr M. *The history of lupus erythematosus, from Hippocrates to Osler*. Rheum Dis Clin North Am, 1988; 14:1–14.

17. Hutchinson J. *Lupus erythematosus*. Med Times Gaz, 1879; 1:1-3.
18. Hutchinson J. *On lupus and its treatment*. Br Med J, 1880; 1:650-652.
19. Jadassohn J. *Lupus erythematoses*. In: Mracek F, editor. *Handbuch der Hautkrankheiten*. Wein, Alfred Holder, 1904, p. 298-404.
20. Friou G.J. *Antinuclear Antibodies: diagnostic significance and methods*. Arthritis Rheum, 1967; 10:151-159.
21. Pangborn M.C. *A new serologically active phospholipid from beef heart*. Proc Soc Exp Biol Med, 1941; 48:484-486.
22. Haserick J.R., Long R. *Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive serologic test for syphilis: presentation of five cases*. Ann Intern Med, 1952; 37:559-565.
23. Moore J.E., Lutz W.B. *The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biological false positive reactions*. J Chron Dis, 1955; 2:297-316.
24. Arnett E.C., Shulman L.E. *Studies in familial systemic lupus erythematosus*. Medicine (Baltimore), 1976; 55:313-322.
25. Bielschowsky M., Helyer B.J., Howie J.B. *Spontaneous hemolytic anemia in mice of the NZB/BL strain*. Proc Univ Otago Med School, 1959; 37:9.
26. Dubois E.L. *The effect of the L. E. cell test on the clinical picture of systemic lupus erythematosus*. Ann Intern Med, 1953; 38:1265-1294.
27. Payne J.F. *A post-graduate lecture on lupus erythematosus*. Clin J, 1894; 4:223.
28. Hench Ginzler E.M., Dvorkina O. *Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am, 2005; 31:315-328.
29. Mazur Minodora, Mazur-Nicorici Lucia. *Evaluation of Systemic Lupus Erythematosus. Prospective and Retrospective*. XIVth Congress of the Pan-American League of Associations for Rheumatology. Journal of Clinical Rheumatology, 2006, sup. p. 185.
30. Cooper M. *Beethoven The Last Decade 1817-1827*. London, Oxford University Press, 1977.
31. Munoz L.E., Gaip L.U.S., Franz S., Sheriff A., Voll R.E., Kalden J.R. *SLE - a disease of clearance deficiency? Rheumatology (Oxford)*. Sep 2005; 44(9):1101-7. Medline.
32. Rahman A., Isenberg D.A. *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med. Feb 28, 2008; 358(9):929-39. Medline
33. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. *Systemic lupus erythematosus*. Lancet. Feb 17, 2007; 369(9561):587-96. Medline.
34. Uramoto K.M., Michet C.J. Jr, Thumboo J., Sunku J., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. *Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992*. Arthritis Rheum. Jan 1999; 42(1):46-50. Medline.
35. Danchenko N., Satia J.A., Anthony M.S. *Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden*. Lupus. 2006; 15(5):308-18. Medline.

36. Abu-Shakra M., Urowitz M. B., Gladman D.D., Gough J. *Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality.* *J Rheumatol.*, Jul 1995; 22(7):1265-70.
37. Gladman D. D., Urowitz M. B. *Prognosis, mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus.* In: Wallace D. J., Hahn B. H. *Dubois' lupus erythematosus.* 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, 1333-53.
38. Cervera R., Khamashta M. A., Font J., Sebastiani G. D., Gil A., Lavilla P. *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore),* May 1999; 78(3):167-75. Medline
39. Manzi S., Meilahn E. N., Rairie J. E., Conte C. G., Medsger T. A. Jr, Jansen-McWilliams L., et al. *Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study.* *Am J Epidemiol.* Mar. 1, 1997; 145(5):408-15. Medline.
40. Насонова В.А. *Системная красная волчанка.* М, 1972, стр. 200.
41. Hughes G. *Antiphospholipid Syndrome,* London, 2001, p. 63.
42. Mazur Minodora, Mazur-Nicorici Lucia, Vetrila Snejana, Felecico T., Știrbul Ana. *Clinical manifestation of lupus myositis vs idiopathic myositis.* La 17 Session des Journées Medicals Balkaniques Volume des resimees, Craiova, Roumanie, 2007. p. 79.
43. Насонов Е. *Российский Медицинский Журнал. Фармако терапия системной красной волчанки. Современные рекомендации,* 2010 Nr. 2 p. 1108.
44. Murali R., Jeyaseelan L., Rajaratnam S., John L., Ganesh A. *Systemic lupus erythematosus in Indian patients: prognosis, survival and life expectancy.* *Natl Med J India.* Jul-Aug 1997; 10(4):159-64. Medline.
45. Hochberg M. C. *Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J].* *Arthritis Rheum,* 1997, 40 (9): 1725.
46. Mazur M. *Clasificarea și criteriile de diagnostic ale maladiilor reumatice,* 1999, 1997. p. 62.
47. Xie S. K., Feng S. F., Fu H. *Long term follow-up of patients with systemic lupus erythematosus.* *J Dermatol.* Jun 1998; 25(6):367-73. Medline.
48. Babiuc C. *Reumatologie clinică.* Chișinău, 2010, p. 391.
49. Wang F., Wang C. L., Tan C.T., Manivasagar M. *Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups.* *Lupus.* 1997; 6(3):248-53. Medline.
50. Manzi S. *Epidemiology of systemic lupus erythematosus.* *Am J Manag Care.* Oct 2001; 7(16 Suppl): S474-9. Medline.
51. Klein-Gitelman M., Reiff A., Silverman E. D. *Systemic lupus erythematosus in childhood.* *Rheum Dis Clin North Am.* Aug 2002; 28(3):561-77, VI-VII. Medline.

52. Dubois E. L., Tuffanelli D L. *Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 250 cases.* JAMA. Oct 12 1964; 190:104-11. Medline.
53. Revenco N., Mătrăgună N., Cojocari S., Bichir-Thoreac L., Ciobanu N. *Some evolutive aspects of arterial hypertension at children with obesity and extraweight.* 4th EuroPaediatrics, 2009, Moscow, 3-6 July. p. 409.
54. Harvey A. M., Shulman L. E., Tumulty P. A., Conley C. L., Schoenrich E. H. *Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases.* Medicine (Baltimore). Dec 1954; 33(4):291-437. Medline.
55. Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F., Masi A. T., McShane D. J., Rothfield N. F., et al. *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum. Nov 1982; 25(11):1271-7. Medline.
56. Hochberg M. C. *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum. Sep 1997; 40(9):1725. Medline.
57. Ramos-Casals M., Cuadrado M. J., Alba P., Sanna G., Brito-Zerón P., Bertolaccini L. *Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature.* Medicine (Baltimore). Nov 2008; 87(6):311-8. Medline.
58. Fessler B. J. *Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis.* Best Pract Res Clin Rheumatol. Apr 2002; 16(2):281-91. Medline.
59. Muscal E., Brey R. L. *Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults.* NeurolClin. Feb 2010; 28(1):61-73. Medline.
60. Lin Y. C., Wang A. G., Yen M. Y. *Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review.* Acta Ophthalmol. Mar 2009; 87(2):204-10. Medline.
61. Nodler J., Moolamalla S. R., Ledger E. M., Nuwayhid B. S., Mulla Z. D. *Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset.* BMC Pregnancy Childbirth. Mar 16 2009; 9:11. Medline.
62. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. A., Castellino G., Hughes G.R. *Systemic lupus erythematosus.* Lancet. Mar 31 2001; 357(9261):1027-32. Medline.
63. Silverman E., Jaeggi E. *Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus.* Scand J Immunol. Sep 2010; 72(3):223-5.
64. Hornberger L. K., Al Rajaa N. *Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus.* Scand J Immunol. Sep 2010; 72(3):189-97.
65. Groppa L., Gonta L., Russu E. *Evolutionary Features of Systemic Lupus Erythematosus.* Editorial Board Editor-in-Chief Editorial Staff Editorial Council, 2009.
66. Amit M., Molad Y., Levy O., Wysenbeek AJ. *Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations.* ClinExpRheumatol. Jul-Aug 1999; 17(4):467-70. Medline.

67. Braunwald E., Fauci A. S., Kasper D. L. *Systemic Lupus Erythematosus*. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed., 2005, 1960–1967.
68. Goldsmith L., Lazarus G., Tharp M. *Adult and Pediatric Dermatology: A Color Atlas of Disease and Treatment*, 1997.
69. Gourley M. F., Austin H. A. 3rd, Scott D., Yarboro C. H., Vaughan E. M., Muir J., et al. *Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med*. Oct 1 1996; 125(7):549–57. Medline.
70. Hahn B. H. *Management of systemic lupus erythematosus*. In: *Textbook of Rheumatology*. Vol 2. WB Saunders, 1997, 1040–56.
71. Hochberg M. C., Silman A. J., Smolen J. S., et al. *Systemic lupus erythematosus*. In: *Practical Rheumatology*. 3<sup>rd</sup> ed., 2004, p. 417–437.
72. Khoshbin S., Glanz B. I., Schur P. H. *Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a new look*. *ClinExpRheumatol*. Jul-Aug 1999; 17(4):395–8. Medline.
73. Lahita R. G. *Clinical presentation of systemic lupus erythematosus*. In: *Textbook of Rheumatology*. Vol 2. WB Saunders; 1997, 1028–39.
74. Marks R. *Skin Diseases in Old People*. 2<sup>nd</sup> ed. Martin Dunitz Ltd; 1999.
75. Mills J. A. *Systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*. Jun 30, 1994; 330(26):1871–9. Medline.
76. Mochizuki T., Aotsuka S., Satoh T. *Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease*. *Respir Med*. Feb 1999; 93(2):95–101. Medline.
77. Mok C. C., Wong R. W. *Pregnancy in systemic lupus erythematosus*. *Postgrad Med J*. Mar 2001; 77(905):157–65. Medline.
78. Molokhia M., Hoggart C., Patrick A. L., Shriver M., Parra E., Ye J., et al. *Relation of risk of systemic lupus erythematosus to west African admixture in a Caribbean population*. *Hum Genet*. Mar 2003; 112(3):310–8. Medline.
79. Roman M. J., Shanker B. A., Davis A., Lockshin M. D., Sammaritano L., Simantov R., et al. *Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*. Dec 18, 2003; 349(25):2399–406. Medline.
80. Stevenson F. K., Natvig J. *Autoantibodies revealed: the role of B cells in autoimmune disease*. *Immunol Today*. Jul 1999; 20(7):296–8. Medline.
81. Urowitz M. B., Gladman D. D. *How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology (Oxford)*. Mar 2000; 39(3):238–44. Medline.
82. Wang C. R., Chou C. C., Hsieh K. H., Chuang C. Y., Chen C. Y. *Lupus patients with peripheral vascular thrombosis: the significance of measuring anticardiolipin antibody*. *Am J Emerg Med*. Sep 1993; 11(5):468–70. Medline.
83. Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Isenberg D., Rahman A., Dooley M. A., Sibley J., et al. *Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007 May; 46(5):830–2. Epub 2007, Jan 25.

84. Bertsias G., Ioannidis J. P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C., et al. *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics.* Ann Rheum Dis., 2008 Feb; 67(2):195–205. Epub 2007, May 15.
85. Crosbie D., Black C., McIntyre L., Royle P. L., Thomas S. *Dehydroepiandrosterone for systemic lupus erythematosus.* Cochrane Database Syst Rev. 2007, Oct 17; (4):CD005114.
86. Crow M. K. *Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus.* N Engl J Med., 2008, Feb 28; 358(9):956–61. Epub 2008, Jan 20.
87. D'Cruz D. P., Khamashta M. A., Hughes G. R. *Systemic lupus erythematosus.* Lancet, 2007, Feb 17; 369(9561):587–96.
88. Gompel A., Piette J. C. *Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy.* Menopause Int. 2007, Jun; 13(2):65–70.
89. Harel-Meir M., Sherer Y., Shoenfeld Y. *Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases.* Nat ClinPractRheumatol. 2007, Dec; 3(12):707–15.
90. Khamashta M. A. *Systemic lupus erythematosus and pregnancy.* Best Pract Res ClinRheumatol. 2006, Aug; 20(4):685–94.
91. Mazur Minodora, Revenco V., Mazur-Nicorici Lucia. *Familial lupus in Republic of Moldova.* The 8<sup>th</sup> International Congress on Lupus. Shanghai, China, 2007, vol. 16 p. 66.
92. Klareskog L., Padyukov L., Alfredsson L. *Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases.* CurrOpinRheumatol. 2007, Jan; 19(1):49–54.
93. Kocis P. *Prasterone.* Am J Health Syst Pharm. 2006, Nov 15; 63(22):2201–10. Lane NE. *Therapy Insight: osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus.* Nat ClinPractRheumatol. 2006, Oct; 2(10):562–9.
94. Mackillop L. H., Germain S. J., Nelson-Piercy C. *Systemic lupus erythematosus.* BMJ. 2007, Nov 3; 335(7626):933–6.
95. Rahman A., Isenberg D. A. *Systemic lupus erythematosus.* N Engl J Med. 2008, Feb 28; 358(9):929–39.
96. Sabahi R., Anolik J. H. *B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus.* Drugs. 2006; 66(15):1933–48.
97. Salmon J. E., Roman M. J. *Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.* Am J Med., 2008 Oct; 121(10 Suppl 1):S3–8.
98. Sanchez-Guerrero J., Gonzalez-Perez M., Durand-Carbajal M., Lara-Reyes, Santana L., Romero-Diaz J., et al. *Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum. 2007; 56(9):3070–9.
99. Walsh M., James M., Jayne D., Tonelli M., Manns B. J., Hemmelgarn B. R. *Mycophenolatemofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis.* Clin J Am SocNephrol. 2007 Sep; 2(5):968–75.
100. Merrell M., Shulman L. E. *Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus.* J. Chronic Dis., 1955, 1, 12–32.



101. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J. *Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. 1. Causes of death.* J. Rheum., 1995, 22, 7, 1259–1264.
102. Pistiner M., Wallace D.J., Nessim S. et al. *Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients.* Sem. Arthr. Rheum., 1991, 21, 55–64.
103. *Клинические рекомендации. Ревматология.* 2-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. Москва, 2010.
104. Parker B. J., Bruce I. N. *High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus.* Lupus, 2007, v. 16., p. 387–393.
105. *Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона. Пособие для врачей.* Под ред. акад. РАМН, проф. В. А. Насоновой. Киев, 2006, 1–28.
106. Clements P. J., Davis J. *Cytotoxic drugs: their clinical application to the rheumatic diseases.* Sem. Arthr. Rheum., 1986, 15 (4), 231–254.
107. Dooley M. A., Cosio F. G., Nachman P. H. et al. *Mycophenolatemofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations.* J Am Soc Nephrol., 1999, 10, 833–839.
108. Karim M. Y., Alba P., Cuadrado M. J. et al. *Mycophenolatemofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents.* Rheum. (Oxford), 2002, 41, 876–882.
109. Moore R. A., Derry S. / *Systematic review and meta-analysis of randomized trials and cohort studies of mycophenolatemofetil in lupus nephritis*//Arthr. Res.&Ther., 2006, 8, R 182.
110. Boumpas D. T., Sidiropoulos P., Bertias G. / *Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: what therapy and for whom?*//Nat. Clin. Pract. Rheum., 2005, 1 (1), 22–30.
111. Tse K. C., Tang C. S. O., Lio W. I. et al. / *Quality of life comparison between corticosteroid-and-mycophenolatemofetil and corticosteroid-and-oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis*//Lupus, 2006, 15, 371–379.
112. Robson R., Cecka J. M., Opelz G. / *Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolatemofetil*//Am. J.Trans., 2005, 5, 2954–2960.
113. Dissanayake I. R., Goodman G. R., Bowman A. R. et al. / *Mycophenolatemofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat*// Transplantation, 1998, 65, 275–278.
114. Chambers S. A., Isenberg D. A. / *Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease*// Lupus, 2005, 14, 210–214.
115. Vasoo S., Hughes G. R. V. / *Theory, targets and therapy in systemic lupus erythematosus*// Lupus, 2005, 14, 181–188.
116. Jonson P., Glennie M. / *The mechanisms of action of Rituximab in the elimination of tumor cells*// Semin. Oncol., 2003, Feb, 30 (suppl. 2), 3–8.
117. Yu Z., Lennon V. A. / *Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy in antibody-mediated autoimmune disease*//N. Engl. J. Med., 1999, 340, 227–228.

118. Orbach H., Tishler M., Shoenfeld Y./ *Intravenous immunoglobulin and the kidney – a two-edged sword*// Sem. Arthr. Rheum., 2004, 34, 593–601.
119. Callen J. P./ *Management of skin disease in patients with lupus erythematosus*// Best. Pract. Res. Clin. Rheum., 2002, 16 (2), 245–264.
120. Dubois E. L./ *Antimalarials in the management of discoid and systemic lupus erythematosus*// Sem. Arthr. Rheum., 1978, 8, 35–51.
121. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus*// N. Engl. J. Med., 1991, 324, 150–154.
122. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbation in systemic lupus erythematosus*// Lupus, 1998, 7, 80–85.
123. Wallace D. *Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus?*// Arthr. Rheum., 1987, 30, 1435–1436.
124. Petri M., Hellmann D., Hochberg M. et al./ *Arterial thrombotic events (TE) in SLE; the Baltimore Lupus Cohort study*// Arthr. Rheum., 1994, 37, S297.
125. Revenco N. *Influența terapiei de fond asupra indicilor de remisiune în artrita cronică juvenilă*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Chișinău, 2008, vol.4(18), p.121–124.
126. Grib L. *Sindromul metabolic la femei în postmenopauză*. Bulletin de perinatologie, 2009.
127. Petri M., Hochberg M., Hellman D. et al./ *Incidence and predictors of thrombotic events in SLE: protective role of hydroxychloroquine*// Arthr. Rheum., 1992, 35, 54–55.
128. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M. V., Pijoan J. I. et al./ *Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus*// Lupus, 2006, 15, 577–583.
129. Mazur Minodora, Revenco V., Russu Adela, Mazur-Nicorici Lucia, Bendelic E. *Ophthalmologic consideration in systemic lupus erythematosus*. Clinical Rheumatology Journal of the International League of Associations for Rheumatology, 5<sup>th</sup> Congress of the AFLAR, Nairibi, Kenya, 2007, p. 22.
130. Mazur-Nicorici Lucia. *Factorii de risc în dezvoltarea cardiopatiei ischemice la femeie cu lupus eritematos systemic*. Buletinul AȘM. Științe Medicale. Chișinău, 2008, vol. 4 ( )18 p. 192–195
131. Pons-Estel G. J., Danila M., McGwin G. et al./ *Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic cohort*// Presented at ACR 2008 meeting, San Francisco, California, 2008, presentation 2061. [www.newswise.com/articles/](http://www.newswise.com/articles/)
132. Kasitanon N., Fine D.M., Haas M. et al./ *Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 month among patients treated with mycophenolatemofetil therapy for membranous lupus nephritis*// Lupus, 2006, 15, 366–370.

133. Molad I., Gorshtein A., Wysenbeek A.J. et al./ *Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort// Lupus*, 2002, 11 (6), 356–361.
134. Fessler B. J., Alrcón G. S., McGwin G. et al./ *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual// Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 1473–1480.
135. Alarcón G. S., McGwin G., Bertoli A. et al./ *Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort// Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 1168–1172.
136. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M., Pijoan J. et al./ *Effects of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus// Lupus*, 2006, 15, 577–583.
137. Ruiz-Irastorza G., Ugarte A., Egurbide M. V. et al./ *Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus// Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66: 815–817.
138. Wallace D. J., Metzger A. L., Stecher V. J. et al./ *Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic diseases: a reversal of deleterious effects of steroids on lipids// Am. J. Med.*, 1990, 89, 322–326.
139. Hodis H. N., Quismorio J., Wickham E./ *The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus// J. Rheum.*, 1993, 20, 661–665.
140. Mok C., Mak A., Ma K./ *Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus// Lupus*, 2005, 14, 106–112.
141. Lakshminarayanan S., Walsh S., Mohanraj M., Rothfield N./ *Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus// J. Rheum.*, 2001, 28, 102–108.
142. Shojania K., Koehler B.E., Elliott T./ *Hypoglykemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis// J. Theum.*, 1999, 26 (1), 195–196.
143. Quatraro A., Consoli G., Magno M. et al./ *Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus: a new job for an old drug?// Ann. Intern. Med.*, 1990, 112 (9), 678–681.
144. Wasko M., Hubert H., Lingala V. et al./ *Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis// JAMA*, 2007, 298 (2), 187–193.
145. Parke A. L., West B./ *Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus// J. Rheum.*, 1996, 23, 1715–1718.
146. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. A. *Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. Lupus*, 2008, 17 (5), 416–420.
147. Levy M., Buskila D., Gladman D. D. et al./ *Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine// Am. J. Perinat.*, 1991, 174–178.
148. Parke A. L., Rothfield N. F./ *Antimalarial drugs in pregnancy: the North American experience// Lupus*, 1996, 5, 567–569.

149. Levy R. A., Vilela V. S., Cataldo M. J. et al. *Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study*// *Lupus*, 2001, 10, 401–404.
150. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Huong D.L. et al. *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a review of literature*// *Autoimmun. Rev.*, 2005, 4, 111–115.
151. Beguin Y., Clemons G.K., Pootrakul P., Fillet G. *Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin*. *Blood*, 1993; 81:1067–76.
152. Budman DR, Steinberg AD. *Hematologic aspect of systemic lupus erythematosus. Current concepts*. *Ann. Intern. Med.*, 1977; 86:220–9.
153. Harley J. B., Sestak A.L., Willis L. G., Fu S. M., Hansen J. A., Reichlin M. *A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia or renal disease*. *Arthritis Rheum.*, 1989; 32:826–36.
154. Habib G. S., Saliba W. R., Froom P. *Pure red cell aplasia and lupus* // *Sem. Arthritis. Rheum.*, 2002., Vol. 31, 4. p. 279–283.
155. Hammond A., Rudge A. C., Loizou S., Bowcock S. J., Walport M. J. *Reduced numbers of complement receptor type 1 on erythrocytes are associated with increased levels of anticardiolipin antibodies. Findings in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome*. *Arthritis Rheum.*, 1989; 32:259–64
156. Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas P. D., Tzioufas A. G. *Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment*. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65:144–8.
157. Locatelli F., Pisoni R. L., Akizawa T. et al. *Anemia management for hemodialysis patients: kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guidelines and dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) findings*. *Am J Kidney Dis.*, 2004; 44(Suppl. 2):27–33.
158. Voulgarelis M., Kokori S. I., Ioannidis J. P., Tzioufas A. G., Kyriaki D., Moutsopoulos H. M. *Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin*. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000; 59:217–22.
159. Fries J. F., Williams C. A., Ramey D., Bloch D. A. *The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs*// *Arthr. Rheum.*, 1993, 36, 297–306.
160. Easterbrook M. *An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine*// *J. Rheum.*, 1999, 26, 1866–1867.
161. Rolain J. M., Colson P., Raoult D. *Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2007, 30, 297–308.
162. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M. V., Olivarez N. *Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences*. *Rheum.*, 2008, 47, 920–923.

163. Appel G. B., Contreras G., Dooley M. A. et al. *Mycophenolatemofetil versus Cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis*. J. Am. Soc. Nephrol., 2009, 20, 1103-1112.
164. Illei G. G., Yarboro C. H., Kuroiwa T. et al. *Long-term effects of combination treatment with fludarabine and low-dose pulse cyclophosphamide in patients with lupus nephritis*. Rheumatology, 2007, 46: 952-956.
165. Chatham W. W., Kimberly R. P. *Treatment of lupus with corticosteroids*. Lupus, 2001, 10, 140-147.
166. Parker B. J., Bruce I. N. *High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2007, 16, 387-393.
167. Hoes J. N., Jacobs J. W. G., Boers M. *EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases*. Ann. Rheum. Dis., 2007, 66, 1560-156.
168. Bertias G. K., Ioannidis J. P. A., Bombardieri S., et al. *EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus*. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis., 2008, 67, 195-205.
169. Austin H. A., Klippel J. H., Balow J. E. et al. *Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs*. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 614-619.
170. Wajed J., Ahmad Y., Durrington P. N. *Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus - proposed guidelines for risk factor management*. Rheum., 2003, 43, 7-12.
171. Haubitz M. *Exploring new territory: the move towards individualized treatment*. Lupus, 2007, 16, 227-231.
172. Yeap S. S., Fauzi A. R., Kong N. et al. *A comparison of calcium, calcitriol and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus*. J. Rheum., 2008, 35, 2344-2349.
173. Ruiz-Irastorza G., Hunt B., Khamashta M. *A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies*. Arthr. Rheum., 2007, 57 (8), 1487-1495.
174. Petri M. *Sex hormones and systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2008, 17, 412-415.
175. Petri M., Kim M. Y., Kalumian K. C. et al. *Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus*. N Engl. J/ Med., 2005, 353, 2550-2558.
176. Buyon J., Petri M., Kim M. et al. *The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomised trial*. Ann. Intern. Med., 2005, 142, 953-962.
177. Lockshin M. D., Derksen R. *New developments in lupus-associated antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2008, 17, 443-446.
178. Langley-Evans S. C., Carrington L. J. *Diet and the developing immune system*. Lupus, 2006, 15 (11), 746-752.

179. Wallace D. J. *Management of lupus erythematosus: recent insights*// Current Opin. In Rheum., 2002, 14, 212-219.
180. Bansal V. K., Beto J. A. *Treatment of lupus nephritis, a meta-analysis of clinical trials*. Am. J. Kidney Dis., 1997; 29:193-9.
181. Flanc R. S., Roberts M. A., Strippoli G. F. M. et al. *Treatment for lupus nephritis*. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. [www.cochrane.org/review/on/ab002922.html](http://www.cochrane.org/review/on/ab002922.html), 2010.
182. Houssiau F. *Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence*// Lupus, 2007, 16, 212-216.
183. Contreras G., Tozman E., Nahar N., Metz D. *Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolatemofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide*. Lupus, 2005, 14, 33-38.
184. Nossent, H. C., Koldingsnes, W. *Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis*. Rheumatology (Oxford), 2000; 39:969.
185. Goebel, K. M., Gassel, W. D., Goebel, F. D. *Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus*. Scand J Haematol, 1973; 10:28.
186. Callen J. P., Spencer L. V., Bhatnagar Burruss J., et al. *Azathioprine: an effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis*. Arch Dermatol, 1991; 127: 515-522.
187. Callen J. P. *Treatment of cutaneous lesions in patients with lupus erythematosus*. DermatolClin., 1994; 12:201-206.
188. Carneiro J. R. M., Sato E. I. *Double blind, randomised, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1999; 26: 1275-9.
189. Schultz Alexandra. *The Rheumatologist, Lupus Nephritis Guidelines in Progress. A preview of the upcoming recommendations*, April 2011.
190. WANG Hai-ying Li Wuping *Clinical characteristics of different age groups of systemic lupus erythematosus*. Posted, 2011.
191. Arevalo J. F., Lowder C. Y., Muci-Mendoza R. *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Ophthalmol., 2002 Dec. 13(6):404-10.
192. Godron C. *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus* Rheumatology, 2007, 46 (12): 1757-1762.
193. Isenberg D. A., Rahman A., Allen E., et al. BILAG 2004. *Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus*. Rheumatology, 2005; 44:902-6.
194. Peponis V., Kyttaris V. C., Tyradellis C., Vergados I., Sitaras N. M. *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical review*. Lupus, 2006; 15:3-12.

195. Jakobiec F. A., Iwamoto T., Kennedy R., Farmer E. R., Green W. R. *Discoid lupus erythematosus of the eyelids*. *Ophthalmology*, 1983; 90:1389-98.
196. Jensen J. L., Bergem H. O., Gilboe I. M., Husby G., Axell T. *Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus*. *Oral Pathol Med*, 1999; 28:317-22.
197. Norden D., Weinberg J., Schumacher H. R., Keenan G., Freundlich B. *Bilateral periorbital edema in systemic lupus erythematosus*. *J Immunol*, 1993; 20:2158-60.
198. Jordan D. R., McDonald H., Olberg B., McKim D., McKendry R. *Orbital panniculitis as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus*. *OphthalPlast Rec*, 1993; 9:71-5.
199. Stavrou P., Murray P. I., Batta K., Gordon C. *Acute ocular ischemia and orbital inflammation associated with systemic lupus erythematosus*. *Br J Ophthalmol*, 2002; 86:474-5.
200. Grimson B. S., Simons K. B. *Orbital inflammation, myositis and systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1983; 101:736-8.
201. Foster C. S. *Ocular surface manifestations of neurological and systemic disease*. *IntOphthalmolClin*, 1979; 19:207-42.
202. Messmer E. M., Foster C. S. *Vasculitic peripheral ulcerative keratitis*. *SurvOphthalmol*, 1999; 43:379-96.
203. Foster C. S. *Immunosuppressive therapy for external ocular inflammatory disease*. *Ophthalmology*, 1980; 87:140-50.
204. Hakin K. N., Watson P. G. *Systemic associations of scleritis*. *IntOphthalmolClin*, 1991; 31:111-129.
205. Gold D. H., Morris D. A., Henkind P. *Ocular findings in systemic lupus erythematosus*. *Br J Ophthalmol*, 1972; 56:800-4.
206. Arevalo J. F., Lowder C. Y., Muci-Mendoza R. *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus*. *CurrOpinOphthalmol*, 2002; 13:404-10.
207. Durrani O. M., Gordon C., Murray P. I. *Primary anti-phospholipid antibody syndrome (APS): current concepts*. *SurvOphthalmol*, 2002; 47:215-38.
208. Coppeto J., Lessel S. *Retinopathy in systemic lupus erythematosus*. *Arch Ophthalmol*, 1977; 95:794-7.
209. Jabs D. A., Fine S. L., Hochberg M. C., Newman S. A., Heiner G. G., Stevens M. B. *Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus*. *Arch Ophthalmol*, 1986; 104:558-63.
210. Hall S., Buettner H., Luthra H. S. *Occlusive retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 1984; 11:846-50.
211. Giorgi D., Pace F., Giorgi A., Bonomo L., Gabrieli C. B. *Retinopathy in systemic lupus erythematosus: pathogenesis and approach to therapy*. *Hum Immunol*, 1999; 60:688-96.
212. Wisotsky B. J., Magat-Gordon C. B., Puklin J. E. *Angle closure glaucoma as an initial presentation of systemic lupus erythematosus*. *Ophthalmology*, 1998; 105:1170-2.

213. Laviña A. M., Agarwal A., Hunyor A., Gass J. D. *Lupus choroidopathy and choroidal effusions*. Retina, 2002; 22:643-47.
214. Yap E. Y., Fam H. B., Leong K. P., Buettner H. *Nocardia choroidal abscess in a patient with systemic lupus erythematosus*. Aust N Z J Ophthalmology, 1998; 26:337-8.
215. Wang J. C., Chuah G. C., Yap E. Y. *Tuberculous choroidal granulomas in a patient with systemic lupus erythematosus*. Int Ophthalmol, 2001; 24:107-9.
216. Cunningham E. T. Jr, Alfred E. R., Irvine A. R. *Central serous chorioretinopathy in patients with systemic lupus erythematosus*. Ophthalmology, 1996; 103:2081-90.
217. Chan W. M., Li E. K., Chan A. Y., Lam D. S. *Bilateral retinal detachment in a young woman*. Lancet, 2003; 361:2044.
218. Hochberg M. C., Boyd R. E., Ahearn J. M., et al. *Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets*. Medicine, 1985; 64:285-95.
219. Feinglass E. J., Arnett F. C., Dorsch C. A., Zizic T. M., Stevens M. B. *Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease*. Medicine, 1976; 55:323-39.
220. Jabs D. A., Miller N. R., Newman S. A., Johnson M. A., Stevens M. B. *Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus*. Arch Ophthalmol, 1986; 104:564-8.
221. Cinefro R. J., Frenkel M. *Systemic lupus erythematosus presenting as optic neuritis*. Ann Ophthalmol, 1978; 10:559-63.
222. Revenco N., A. Vangheli, S-G. Foca. *La dilatation des artères coronaires chez des patients atteints d'arthrite idiopathique juvénile systémique*. Congrès de Pédiatrie, 2009, Livres des resumes, Toulouse, France, p. 67.
223. Ahmadiéh H., Roodpeyma S., Azarmina M., Soheilian M., Sajjadi S. H. *Bilateral simultaneous optic neuritis in childhood systemic lupus erythematosus. A case report*. J Neuroophthalmol, 1994; 14:84-6.
224. Giorgi D., Balacco Gabrieli C. *Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): clinical features, pathogenesis, review of literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis*. Clin Rheumatol, 1999; 18:124-31.
225. Keane J. *Eye movement abnormalities in systemic lupus erythematosus*. Arch Neurol, 1995; 52:1145-9.
226. Jackson G., Miller M., Littlejohn G., Helme R., King R. *Bilateral internuclear ophthalmoplegia in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1986; 13:1161-2.
227. Yigit A., Bingol A., Mutluer N., Tascilar N. *The one-and-a-half syndrome in systemic lupus erythematosus*. J Neuroophthalmol, 1996; 16:274-6.



228. Donders R. C., Kapelle L. J., Derksen R. H., et al. *Transient monocular blindness and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus*. *Neurology*, 1998; 51:535–40.
229. Edward A. Ruiz-Narvaez, Patricia A. Fraser, Julie R. Palmer, L. Adrienne Cupples, David Reich, Ying A. Wang, John D. Rioux, Lynn Rosenberg. *MHC region and risk of systemic lupus erythematosus in African American women*. *Human Genetics*, 2011; p. 1045–1052.
230. *New Genetic Risk Factors of Lupus Found in Study of African-American Women*. *ScienceDaily* (June 27, 2011). Researchers from Boston University's Slone Epidemiology Center.
231. Lim W., Crowther M. A., Eikelboom J. W. *Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review*. *JAMA*, 2006, Mar 1; 295(9):1050–7.
232. *Современные аспекты глюко кортикостероидной терапии ревматических заболеваний*. Под ред. акад. Насонова В. А., 2010. стр. 68.
233. Jeri Jewett-Tennant, *Photosensitivity and Caring for Your Skin*. MPH, former About.com Guide. Updated February 10, 2008.
234. Wierzbicki AS. *Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. *Lupus* 2000, Volume: 9, Issue: 3, p. 194–201.
235. M. Mok, V. Farewell, and D. Isenberg. *Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: Is there a role for antiphospholipid antibodies?* *Ann Rheum Dis.*, 2000 June; 59(6): 462–467.
236. Mathieu Alessandro, Giovanni Sanna, Giuseppe Passiu et al. *Raynaud's syndrome in systemic lupus erythematosus*. *The Lancet*, Volume 355, p. 1102–1103.
237. Petri M. *Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort*. *Lupus*, 2006; 9:170–5.
238. Manzi S., Meilahn E. N., Rairie J. E. et al. *Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study*. *Am J Epidemiol*, 1997; 145:408–15.
239. Svenungsson E., Jensen Urstad K., Heimbürger M. et al. *Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus*. *Circulation*, 2001; 104:1887–93.
240. Bruce I. N., Gladman D. D., Urowitz M. B. *Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009; 26:257–78.
241. Bernatsky, S. et al. *Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2006, vol. 15, p. 835–839.
242. Bertsias, G. K. et al. *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations*. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, vol. 68 (Suppl. 3), p. 163.
243. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. *Mini-Mental State Examination (MMSE). A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975, vol. 12, p.189–198.

244. Hanly J. G., Urowitz M. B., Su L., et al. *Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2010, vol. 69, p. 529–535.
245. Hanly J. G., Urowitz M., Jackson D., Bae S., Gordon C., Wallace D., Clarke A., Isenberg D., Rahman A., 10 J. Sanchez-Guerrero, Gladman D., Bruce N., Khamashta M., Alarcón G., B. Fessler, Petri M., Manzi S., Kalunian K., Farewell V.; for the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). *SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2011.
246. Hanly J. G., Su L., Farewell V., et al. *Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 2009; vol. 36, p. 1449–59.
247. Hanly J. G., Urowitz M. B., Siannis F., et al. *Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study*. *Arthritis Rheum*, 2008; vol. 58, p. 843–53.
248. Sanna G., Bertolaccini M. L., Cuadrado M. J., Laing H., Khamashta M. *Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies*. *J Rheumatol*, 2003, vol. 30, p. 985–992.
249. Shoenfeld Y. *To smell autoimmunity: anti-P-ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system*. *J Autoimmun*, 2007, vol. 28, p.165–169.
250. Liu Aihua, Zhang Ying, Wang Qian, et al. *Senile systemic lupus erythematosus [J]*. *Chinese Journal of Health Care*, 2005, 8 (3):276–277.
251. Lvliang Jing, Bao Chunde, Yang Chengde, et al. *Late onset of the clinical features of systemic lupus erythematosus [J]*. *Geriatrics and health*, 2005, 11 (4):230–232.
252. Min Xie Yan, Li Fan, Ye Ren high. *Aged 40 patients with systemic lupus erythematosus [J]*. *Journal of Dermatology*, 2000, 14 (1):24–25.
253. Madlism P. J. *Systemic lupus erythematosus in the elderly [J]*. *Rheumatol*, 1987, 14:182–187.
254. Catoggio L. J., Skinner R. P., Smith G., et al. *Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics [J]*. *J Rheumatol*, 1984, 11 (2):175.
255. Font J., Pallares L., Cervera R., et al. *Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics [J]*. *Ann Rheum Dis*, 1991, 50 (10):702.
256. Tucker L. B., Menon S., Schaller J. G., et al. *Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome [J]*. *BrRheumatol*, 1995, 34 (9): 866–872.
257. Xiao-Hu. *Systemic lupus erythematosus [M]* // Hu Yamei, Jiang Fang set. *Zhu Fu Tang Practical Pediatrics*. 7th Edition. Beijing: People Health Press, 2002, p. 676–677.
258. Lehman T. S. A., McCurdy, Ernstein H. B., et al. *Systemic lupus in the first decade of life [J]*. *Pediatrics*, 1989, 83:235.

259. Huang Jianping, Beneath, Ye Xiaoling, et al. *The characteristics of children with systemic lupus erythematosus [J]*. Clinical, 2000,15 (1), p. 16-17.
260. Karpik A. G., Schwartz M. M., Dickey L. E., Streeten B. W., Roberts J. L. *Ocular immune reactants in patients dying with systemic lupus erythematosus*. Clin Immunology and Immunopathology, 1985; 35:295-312.
261. Savaraj R., Durrani O., Denniston A., *Ocular manifestations of SLE*. Rheumatology, 2007, 46, p. 1757-1762.
262. Keane J. *Eye movement abnormalities in systemic lupus erythematosus*. Arch Neurol, 1995; 52:1145-9.
263. Alarcon-Segovia D., Alarcon-Riquelme M. E., Cardiel M. H., et al. *Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort*. Arthritis Rheum., 2005, 52: p. 1138-1147.
264. Arbuckle M. R., McClain M. T., Rubertone M. V. *Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2003; 349:1526.
265. Bader-Meunier B., Armengaud J. B., Haddad E., et al. *Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study*. J Pediatr, 2005; 146:648.
266. Buratti S., Szer I. S., Spencer C. H. *Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2001; 28:2103.
267. Bartosh S. M., Fine R. N., Sullivan E. K. *Outcome after renal transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. Transplantation, 2001; 72:973.
268. Contreras G., Pardo V., Leclercq B. *Sequential therapies for proliferative lupus nephritis*. N Engl J Med, 2004; 350:971.
269. Descloux E., Durieu I., Cochat P. *Pediatric systemic lupus erythematosus prognostic impact of antiphospholipid antibodies*. Rheumatology (Oxford), 2008; 47:183.
270. Gladman D. D., Urowitz M. B. *Clinical features of systemic lupus erythematosus*. Rheumatology, 2003; 2(10):1359-1380.
271. Hiraki L. T., Bensler S. M., Tyrrell P. N. *Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study*. J Pediatr, 2008; 152:550.
272. Hagelberg S., Lee Y., Bargman J. *Longterm followup of childhood lupus nephritis*. J Rheumatol, 2002; 29:2635.
273. Hahn B. H. *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus in Kelley's Textbook of Rheumatology 6th Ed Ruddy, Harris, Sladge (Eds) Saunders, 2001; 1089-1099.*
274. Lehman T. J. *Modern treatment of childhood SLE*. Clin Exp Rheumatol., 2001; 19:487.

275. Lehman T. J., Onel K. B. *Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus.* J Pediatr, 2000; 136:243.
276. Lehman T. J., Edelheit B. S., Onel K. B. *Combined intravenous methotrexat and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis.* Ann Rheum Dis., 2004; 63:321.
277. Marks S. D., Patey S., Brogan P. A. *B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum, 2005; 52:3168.
278. Podolskaya A., Stadermann M., Pilkington C. *Bcell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus.* Arch Dis Child, 2008; 93:401.
279. Peng S. L., Craft J. *Antinuclear antibodies in Kelly's Textbook of Rheumatology 6th Ed Ruddy, Harris, Sladge (Eds) Saunders, 2001; 161-173.*
280. Ruperto N., Ravelli A., Cuttica R. *The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set.* Arthritis Rheum, 2005; 52:2854.
281. Stichweh D., Arce E., Pascual V. *Update on pediatric systemic lupus erythematosus.* Curr Opin Rheumatol, 2004; 16:577.
282. Thomas J. A., Lehman M. D. *Early diagnosis of SLE in childhood.* Lupus News, 2002; 22(3).
283. Urowitz M. B., Gladman D. D. *How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus.* Rheumatology, 2000; 39:228-244.
284. Varela D. C., Quintana G., Somers E. C., et al. *Delayed lupus nephritis.* Anals of the rheumatic disease. The Euler Journal, 2009, 67(7):1045.
285. Zappitelli M., Duffy C., Bernard C. *Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis.* Ped. Nephro, 2004; 19:50.
286. Babiuc C., Dumbravă V.-T., Mazur M. *Medicina internă, vol. II. Chişinău, 2007 p. 428-444.*
287. Ciofu C. *Tratat de pediatrie.* Bucureşti, 2001.
288. Iagărău N. *Reumatologie pediatrică.* Ed. Medicală: Bucureşti, 2004; p. 184.
289. Ionescu R. *Lupus eritematosus sistemic in Compendiu Reumatologie.* Ed. Tehnica, 2001; p 170-189.
290. Ionescu R. *Ce este nou în tratamentul lupusului eritematos sistemic.* Revista Română de Reumatologie, 2005; XIV (4):217-221.
291. Ardoin S. P., Pisetsky D. S. *Developments in the scientific understanding of lupus.* Arthritis Res Ther., 2008; 10(5): p. 218.
292. Asherson R. A. *Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome.* Immunobiology, 2005, 210:727-733.
293. Bigler C., Lopez-Trascasa M., Potlukova E., Moll S., Danner D., Schaller M., et al. *Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis.* Am J Kidney Dis., Apr 2008; 51(4):624-629.

294. Fernando M. M., Stevens C. R., Sabeti P. C., et al. *Identification of two independent risk factors for lupus within the MHC in United Kingdom families.* PLoS Genet., 2007, 3:e192.
295. Hansen J. A., Petersdorf E. W., Lin M. T., Wang S., Chien J. W., Storer B., Martin P. J. (Nov 2007) *Genetics of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Role of HLA matching, functional variation in immune response genes and SLE susceptibility in European Americans.* Am J Hum Genet., 2007, 80: p. 1037–1054.
296. Harley J. B., Kelly J. A., Kaufman K. M. *Unraveling the genetics of systemic lupus erythematosus.* Springer Semin Immunopathol. Oct 2006; 28(2):119–130.
297. Horwitz D. A., Zheng S. G., Gray J. D. (2008) *Natural and TGF-beta-induced Foxp3(+)/CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other.* Trends Immunol, 29: 429–435.
298. Hunnangkul S., Nitsch D., Rhodes B., et al. *Familial clustering of non-nuclear autoantibodies and C3 and C4 complement components in systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum., 2008, 58:1116–1124.
299. Kelly J. A., Moser K. L., Harley J. B. *The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together.* Genes Immun., 2002, 3(Suppl 1): S71–85.
300. Kono D. H., Theofilopoulos A. N. *Genetics of SLE in mice.* Springer Semin Immunopathol, 2006, 28:83–96.
301. Lee P. Y., Li Y., Richards H. B., Chan F. S., Zhuang H., Narain S., Butfiloski E. J., Sobel E. S., Reeves W. H., Segal M. S. *Type I interferon as a novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum, 2007, 56:3759–3769.
302. Lee-Kirsch M. A., Gong M., Chowdhury D., et al. *Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus.* Nat Genet, 2007, 39:1065–7.
303. McMurray R. W., Suwannaroj S., Ndebele K., Jenkins J. K. *Differential effects of sex steroids on T and B cells: Modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels.* Pathobiology, 2001; 69:44–58.
304. Mok C. C., Lau C. S. *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.* J Clin Pathol., 2003 Jul; 56(7):481–490.
305. Namjou B., Kilpatrick J., Harley J. B. *Genetics of clinical expression in SLE.* Autoimmunity, 2007.
306. Pisetsky D. S., Gilkeson G., St. Clair E. W. *Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and treatment.* Med Clin North Am., Jan 1997; 81(1):113–128.
307. Rahman A., Isenberg D. *Systemic Lupus Erythematosus.* N. Engl J Med, 2008; p. 929–939.
308. Ramos P. S., Kelly J. A., Gray-McGuire C., et al. *Familial aggregation and linkage analysis of autoantibody traits in pedigrees multiplex for systemic lupus erythematosus.* Genes Immun., 2006, 7:417–432.
309. Rhodes B., Vyse T. J. *General aspects of the genetics of SLE.* Autoimmunity, 2007, 40:550–559.

310. Rhodes B., Vyse T. J. *The genetics of SLE: an update in the light of genome-wide association studies*. *Rheumatology*, 2008; 47:1603–1611.
311. Sestak A. L., Nath S. K., Sawalha A. H., Harley J. B. *Current status of lupus genetics*. *Arthritis Res Ther.*, 2007, 9:210.
312. Sigurdsson S., Goring H. H., Kristjansdottir G., et al. *Comprehensive evaluation of the genetic variants of interferon regulatory factor 5 (IRF5) reveals a novel 5 bp length polymorphism as strong risk factor for systemic lupus erythematosus*. *Hum Mol Genet.*, 2008, 17:872–881.
313. Stewart C. A., Horton R., Allcock R. J., et al. *Complete MHC haplotype sequencing for common disease gene mapping*. *Genome Res.*, 2004, 14:1176–1187.
314. Sullivan K. E., Winkelstein J. A. *Genetically determined deficiencies of the complement system*. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. Ochs HD, Smith C, Puck J (Eds). Oxford University Press, NY, USA, 2000, p. 397–416.
315. Tsao B. P. *The genetics of human systemic lupus erythematosus*. *Trends Immunol.*, 2003, 24:595–602.
316. Wandstrat A., Wakeland E. *The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes*. *Nat Immunol.*, 2001, 2:802–9.
317. Yung S., Chan T. M. *Anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis – the emerging mechanisms*. *Autoimmun Rev.*, Feb 2008; 7(4):317–21.
318. Дядык А. И. Багрий А. Э., Ракитская И. В. *Патогенез системной красной волчанки: настоящее и будущее*. *Укр. ревматол. журн.*, 2003, nr.1, стр. 3–9.
319. Petri M. *Classification Criteria for the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus*, 2009. [www.medicalcriteria.com/site/index.php](http://www.medicalcriteria.com/site/index.php).
320. Gladman D., et al. *Guidelines for the management of systemic lupus erythematosus in adults*. In press.
321. Petri M. *Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update*. *Arthritis Care Res*, 1995; 8:137–45. *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis*. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum*, 1996; 39:1791–801.
322. Petri M., Howard D., Repke J., Goldman D. W. *The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987, 1991 update*. *Am J Reprod Immunol.*, 1992; 28:188–91.

## *Lista abrevierilor*

---

- aCL – anticardiolipin
- ACR – Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology)
- ADN – acidul dezoxiribonucleic
- Anti-ADNdc- anti acidul dezoxiribonucleic dublu catenar
- anti-CL – anticardiolipin
- anti-FL – antifosfolipide
- ANA – anticorpi antinucleari
- ARN – acidul ribonucleic
- Ch – Colesterol
- CIC – complexe imune circulante
- CIM – complexul intima media
- CMH – complexul major de histocompatibilitate
- CPI – cardiopatie ischemică
- ECG – electrocardiografia
- EcoCG – ecocardiografia
- ELS – endocardita Libman Sacks
- ETT – ecocardiografia transtoracică
- ETE – ecocardiografia transesofagiană
- EULAR – European Liga Against Rheumatism
- GCS – glucocorticosteroizi
- GIM – grosimea complexului intima media
- HDL – lipoproteine cu densitate înaltă (high density lipoprotein)
- HLA – Human Leucocyte Antigen
- HTA – hipertensiune arterială
- IEC – inhibitori ai enzimei de conversie
- IL – indexul lezării
- IM – infarct miocardic
- IMC – indexul masei corporale
- LDL – lipoproteine cu densitate joasă (low density lipoprotein)
- LES – Lupus Eritematos Sistemic
- NCEP ATP – National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel
- NK – Natural Killer
- OMS – Organizația Mondială a Sănătății
- PCR – proteina C reactivă
- PCRhs – proteina C reactivă hipersensibilă
- RC – receptorii complementului
- RUV – raze ultraviolete
- SAFL – sindromul antifosfolipidic secundar
- SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation
- SLAM – Systemic Lupus Activity Measurement
- SLEDAI-2k – SLE Disease Activity Index
- SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR
- SNC – sistemul nervos central
- VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

# Cuprins

Cuvânt-înainte.....	3
Prefața autorului .....	5

## Istoricul problemei și evoluția naturală a maladiei

Definiția și criteriile de diagnostic ale lupusului eritematos sistemic.....	10
Epidemiologie .....	11
Etiologia și Patogenia Lupusului Eritematos Sistemic.....	14
Apoptoza.....	27

## Manifestările clinice ale lupusului eritematos sistemic

Afectările cutanate în LES.....	47
Manifestările articulare și musculare la pacienții cu LES .....	53
Manifestările cardiovasculare în lupusul eritematos sistemic .....	57
Endocardita Libman-Sacks.....	64
Afectarea pulmonară în lupusul eritematos sistemic .....	67
Afectarea sistemului digestiv în cadrul LES.....	73
Afectarea sistemului reno-urinar în LES.....	76
Sexul, hormonii axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal și patologia tiroidiană .....	82
Schimbările hematologice în lupusul eritematos sistemic .....	88
Afectarea sistemului nervos în LES.....	97
Manifestările oculare în lupusul eritematos sistemic .....	104
Sindromul Sjögren în cadrul lupusului eritematos sistemic .....	109
Sindromul antifosfolipidic.....	112
Lupusul eritematos sistemic la copii .....	118
Particularitățile LES la bătrâni.....	129
Lupusul eritematos indus medicamentos.....	144
Particularitățile lupusului la bărbați.....	148
Lupusul eritematos sistemic și sarcina .....	150
Osteoporoza în LES .....	157
Tratamentul LES .....	160
Pronosticul .....	172

## Ghidul pacientului cu LES

Baremul de cunoștințe necesare bolnavului cu LES.....	175
Monitorizarea pacientului cu LES .....	180
Anexe .....	188
Bibliografie .....	211
Lista abrevierilor .....	231





Foto 1. Prima ilustrare a lupusului,  
Cazenave, 1856



Foto 2. Publicat de Kaposi, 1872



Foto 3. Lupus vulgaris



Foto 4. Eritem facial



Foto 5. Lupus discoid



Foto 6. „Fluture”



Foto 7. Lupus eritematos cutanat subacut



Foto 8. Livedo reticular



Foto 9. Eruptii cutanate



Foto 10. Eruptii cutanate  
(după tratament)



Foto 11. Alopecia



Foto 12. Pacienta N., 27 de ani. Capilarite



Foto 13. Pacienta N., 26 de ani. Vasculite



Foto 14. Pacienta N., 27 de ani, după tratament



Foto 15. Vitiligo  
în cadrul LES



Foto 16. Pacienta N.,  
27 de ani.  
Lupus, Cheilită



Foto 17. Pacienta N.,  
27 de ani.  
Dinamică pozitivă a  
erupțiilor cutanate



Foto 18. Pacientă N. Sarcină 22 de săptămâni

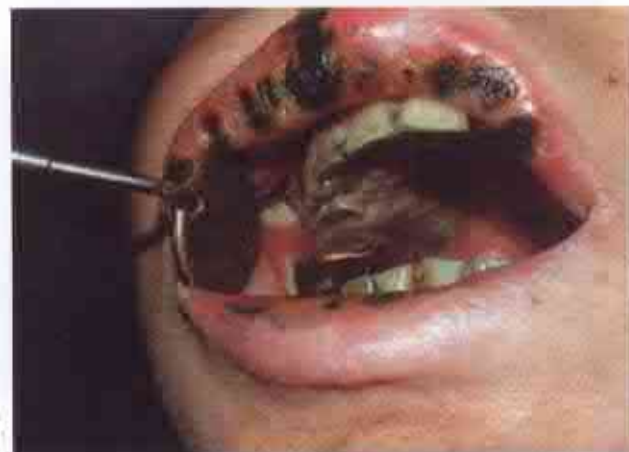
Foto 19. Sindromul antifosfolipidic secundar în LES, tromboza (până la tratament)



Foto 20. Sindromul antifosfolipidic secundar în LES, tromboza (după tratament)



Foto 21. Necroza mucoasei





*Foto 22. Eritem facial până la tratament*



*Foto 23. Eritem facial după tratament*

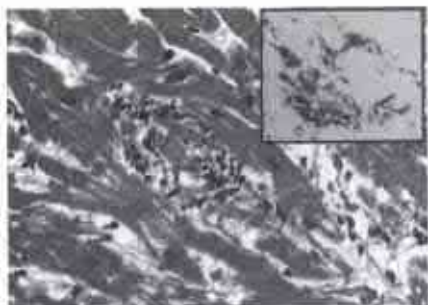


Foto 24. Miocardita lupică, histologic



Foto 25. Miocardita ECG. Pacient 28 de ani



Foto 26. Pacienta D. Erizipel in LES



Foto 27. Endocardita Libman-Sacks.  
Echo valva mitrală



Foto 28. Endocardita Libman Sacks  
(necropsic)



Foto 29. Pacienta K.  
Erizipel în LES



Foto 30. Tromboză  
în LES și SAFL



Foto 31, Ulcere trofice  
LES și SAFL





Foto 32. Rash pe mâini  
în exacerbarea LES



Foto 33. Ulcerații ale  
mucoasei



Foto 34. Purpura  
la copil cu lupus



Foto 35. Leziune transversală a unghiei în LES

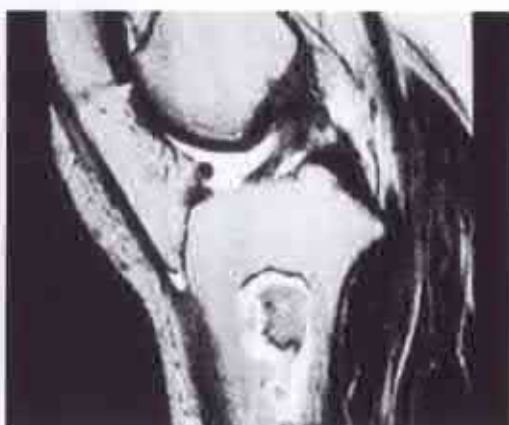


Foto 36. Rezonanța Magnetică – Necroză avasculară



Foto 37. Tomografia computerizată. AVC la pacienta T.

Tomografia computerizată a creierului – pe seria de secțiuni tomografice efectuate prin metoda standard se evidențiază structurile sub- și supratentoriale ale creierului. Dilatarea fisurilor siviene, girurilor regiunilor temporo-parietale, spațiului interemisferic. În ambele emisfere ale creierului – regiunea parietală se evidențiază zone de atrofie locală de dimensiuni 35x30 mm. Sistemul ventricular dilatat simetric. Semne de formațiune intracerebrală și focare de densitate patologică nu se detectează.

**Concluzie:** CT tablou angioencefalopatie cu atrofie locală de scoarță cerebrală, asociate de hidrocefalie simetrică.

*Foto 38.* Aprecierea  
fatigabilității prin VAS.  
Pacienta T., 33 de ani, cu  
lupus neuripsihiatric



*Foto 39.* Pacientă cu anemie  
a bolii cronice  
în cadrul LES.



*Foto 40.* Pacienta L.  
Necroză avasculară a capului  
femurului

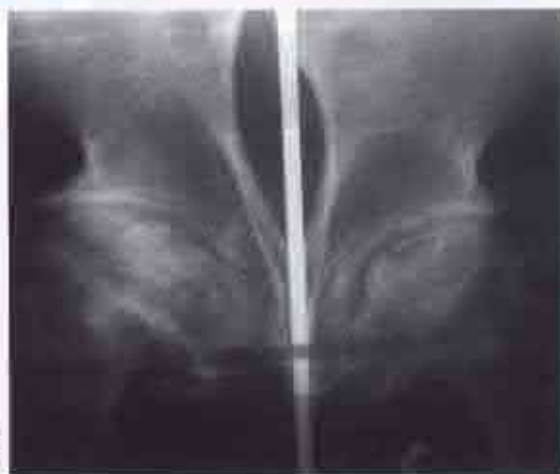




Foto 41. Pacientă bolnavă de la 14 ani.  
În 2007 - 24 de ani



Foto 42. Pacienta L., cu fiul Gabi,  
3 ani



Foto 43. Eruptii cutanate



Foto 44. Pacienta D.  
Lupus profundus



Foto 45. Pacienta D.  
Lupus profundus,  
după tratament



Foto 46. Vasculită lupică



Foto 47. Pacienta S. Artrită lupică,  
durata bolii 11 ani



Foto 48. Pacienta G. Erupții cutanate,  
LES de 6 ani



Foto 49. Pacienta G. Alopecie,  
LES de 6 ani



Foto 50. Pacienta E, 24 de ani.  
Alopecie in focar



Foto 51. Pacienta P, 49 de ani. Lăptos neurooftalmologic, până la tratament



Foto 52. Pacienta P, 49 de ani. Lăptos neurooftalmologic, după tratament



Foto 53. Pacienta L., 23 de ani.  
LES și SAFL.



Foto 54. Pacienta N., 67 de ani.  
Declanșarea lăptosului la 59 ani.



Foto 55. Pacienta B.,  
52 de ani. Lăptos,  
Osteoporoză,  
Fractura de col  
femural, stare după  
protezare

Foto 56. Pacientă  
59 de ani cu LES.  
Declanșarea bolii  
la 51 de ani



Foto 57. Pacient  
39 de ani. Artrită  
lupică, sindromul  
Jaccoud



Foto 58. Pacienta P.,  
42 de ani. LES,  
Ulcere bucale





Foto 59. Pacienta L., 45 de ani.  
LES, erupții pe „decolteu”,  
fotosensibilizate



Foto 60. Pacienta G.,  
52 de ani. Eritem facial,  
Lupus oftalmologic



Foto 61. Pacienta T., 32 de  
ani. Lupus neutopsihiatric,  
erupții în formă de  
„fluture”



Foto 62. Pacienta G.,  
52 de ani. Vasculită lupică