

015-002, #7  
R48

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

# REUMATOLOGIE ȘI NEFROLOGIE

(manual)

749636

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”  
Biblioteca Științifică de Medicină

SPS



Chișinău 2018

CZU 616.72-002.77+616.6(075.8)

R 48

Aprobat de Consiliul Metodic Central al USMF "Nicolae Testemițanu"

Colectivul de autori:

Editor: **Liliana Groppa**, profesor universitar, d.h.ș.m.

Co-editor: **Serghei Popa**, conferențiar universitar, d.ș.m.

**Larisa Rotaru**, conferențiar universitar, d.ș.m., **Svetlana Agachi**, conferențiar universitar, d.ș.m., **Eugeniu Russu**, conferențiar universitar, d.ș.m., **Elena Deseatnicova**, conferențiar universitar, d.ș.m., **Ala Pascari-Negrescu**, conferențiar universitar, d.ș.m., **Boris Sasu**, conferențiar universitar, d.ș.m., **Lia Chișlari**, conferențiar universitar, d.ș.m., **Lealea Chiaburu**, asistent universitar, **Daniela Cepoi-Bulgac**, asistent universitar, **Victor Cazac**, asistent universitar, **Lucia Dutca**, asistent universitar, **Dorian Sasu**, rezident, **Iuliana Radu**, doctorand.

Recenzenți:

- **Sergiu Matcovschi**, prof. univ., d.h.m., șef. Departament Medicină Internă
- **Nicolae Bodrug**, prof. univ., d.h.m., șef Disciplina Boli Ocupaționale. Departamentul Medicină Internă

Redactor – Lilia Toma

Machetare computerizată - Berebiuc Natalia

Lucrarea este destinată studenților anului IV, rezidenților, secundarilor clinici, medicilor reumatologi nefrologi, medicilor internişti și medicilor de familie.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

**Groppa, Liliana.**

Reumatologie și nefrologie : (manual) / Liliana Groppa, Serghei Popa ; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". - Chișinău : Lexon-Prim : Medicina, 2018. - 462 p. : fig., tab.

Aut. sunt indicați pe vs. f. de tit. - Bibliogr.: p. 459-461 (40 tit.). - 600 ex.

ISBN 978-9975-139-42-7 (Lexon-Prim).

ISBN 978-9975-82-084-4 (USMF).

© L. Groppa, S. Popa, L. Rotaru, ș.a., 2018

© CEP „Medicina”, 2018





## PREFAȚĂ

Vă propunem a doua ediție a cursului universitar de Reumatologie și Nefrologie – reactualizat și ilustrat.

Disciplinele de Reumatologie și Nefrologie au cunoscut pe parcursul ultimilor ani importante descoperiri în diverse patologii inclusiv: s-au aprofundat unele mecanisme patogenetice, au fost propuse noi metode de diagnostic (ultrasonografia articulară etc.) și au fost aprobate noi metode de tratament. Totodată, au fost propuse criterii noi de diagnostic și clasificare, precum și instrumente de evaluare a activității bolii a criteriilor de remisiune pentru artrita reumatoidă, sclerodermia sistemică, clasificări noi în vasculitele sistemice. A fost reactualizat managementul artritei reumatoide, spondiloartitelor seronegative etc., au apărut preparate noi precum biologicele și biosimilarele. Toate acestea confirmă progresele remarcabile înregistrate în aceste specialități.

Cunoașterea de către studenți a bolilor reumatice și renale pe băncile facultății va avea impact în momentul când vor deveni medici și se vor întâlni cu acești pacienți. Scopul acestui manual este ca studenții să facă cunoștință cu noțiunile de baza ale etiologiei, patogeniei, manifestărilor clinice, criteriile folosite pentru clasificare și diagnostic, principiile de tratament și profilaxie a principalelor patologii reumatice și renale.

Acest curs poate fi utilizat atât de studenți, cât și de rezidenți, medici specialiști reumatologi și nefrologi, medici interniști și de familie, precum și de toți acei care au un interes sporit față de maladiile renale și reumatice.

Vreau să aduc mulțumire colectivului de autori a disciplinelor de Reumatologie și Nefrologie Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” pentru efortul depus în realizarea acestui curs atât de important pentru procesul didactic universitar și postuniversitar.

**Profesor Liliana Groppa**



## CUPRINS

Prefață .....	3
Abrevieri .....	7
<b>Partea I. REUMATOLOGIE</b>	
1. EXAMENUL CLINIC AL PACIENTULUI REUMATIC .....	12
2. CLASIFICAREA BOLILOR REUMATICE .....	45
3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR .....	53
4. TRATAMENTUL ÎN REUMATOLOGIE .....	61
5. FEBRA REUMATISMALĂ ACUTĂ .....	78
6. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC .....	100
7. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC .....	123
8. SCLERODERMIA SISTEMICĂ .....	133
9. MIOPATII INFLAMATORII IDIOPATICE .....	141
10. SINDROMUL SJÖGREN .....	149
11. BOALA MIXTĂ A ȚESUTULUI CONJUNCTIV .....	165
12. ARTRITA REUMATOIDĂ .....	169
13. VASCULITELE .....	190
14. VASCULITELE ANCA ASOCIATE .....	205
14.1. GRANULOMATOZĂ CU POLIANGIITĂ (vasculita Wegener) .....	205
14.2. POLIANGIITA MICROSCOPICĂ (MPA) .....	207
14.3. GRANULOMATOZĂ EOZINOFILICĂ CU POLIANGIITĂ (Churg-Strauss) ....	209
15. VASCULITE ASOCIATE CU CIC .....	213
16. POLIARTERITA NODOASĂ (PAN) .....	217
17. VASCULITA CRIOGLOBULINEMICĂ .....	225
18. ARTERITA TAKAYASU .....	232
19. ARTERITA GIGANTOCELULARĂ .....	237
20. SPONDILOARTROPAȚIILE SERONEGATIVE (SAPSN). GENERALITĂȚI .....	240
21. SPONDILITA ANCHILOZANTĂ .....	243
22. ARTRITA PSORIAZICĂ .....	255
23. ARTRITA REACTIVĂ .....	265
24. GUTA .....	272
25. OSTEOPOROZA .....	286
26. OSTEOPOROZA .....	313

**Partea II. NEFROLOGIE**

27. SINDROAME NEFROLOGICE .....	336
28. PRINCIPIILE DE TRATAMENT ÎN NEFROLOGIE .....	349
29. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR .....	361
29.1. NTI ACUTĂ MEDICAMENTOASĂ .....	363
29.2. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR .....	365
29.3. PIELONEFRITA ACUTĂ .....	368
29.4. PIELONEFRITA CRONICĂ .....	371
29.5. TRATAMENTUL INFECȚIILOR TRACTULUI URINAR .....	383
30. NEFROPATII GLOMERULARE .....	385
30.1. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ .....	386
30.2. GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ .....	396
30.3. NEFROPATII GLOMERULARE CRONICE .....	399
30.4. NEFROPATIA IgA .....	408
31. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ .....	411
32. BOALA CRONICĂ DE RINICHI .....	431
 Bibliografie selectivă .....	 460



## ABREVIERI

Ac	Anticorp
aCL	Anticorpi anticardiolipine
ACR	Colegiul Reumatologilor Americani
ADN	Acid dezoxiribonucleic
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
Ag	Antigen
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALAT	Alaninaminotransferaza
ANA	Anticorpi antinucleari
ANCA	Anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică
Anti-ADN	Anticorpi anti-acid deoxiribonucleic
Anti-CCYC	Anticorpi anti-proteină ciclică citrulinată
Anti-ENA	Anticorpi anti-antigen nuclear extractabil
Anti-Jo-1	Anticorpi antinucleari, anti-Jo-1
Anti-Mi-2	Anticorpi antinucleari anti-Mi-2
Anti-PM-Scl	Anticorpi anti-polimiozită/scleroză sistemică în sindrom overlap
Anti-Scl 70	Anticorpi anti-topoizomearaza
Anti-SSA/Ro	Anticorpi anti-sindrom Sjögren A (Robert)
Anti-SSB/La	Anticorpi anti-sindrom Sjögren B (Lane)
APs	Artrita psoriazică
AR	Artrita reumatoidă
ARe	Artrita reactivă
Art.	Articulație
ASAS	Assessment of SpondylArthritis international Society
AsAT	Aspartataminotransferaza
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASL-O	Antistreptolizina O
AT	Angiotensina
BAAR	Bacili acido-alcool-rezistenți
BAFF	B-cell activating factor
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BCC	Blocante ale canalelor de calciu
BCR	Boală cronică de rinichi
BE	Exces de baze
BII	Boala intestinală inflamatorie
BMTC	Boala mixtă a țesutului conjunctiv
BRA	Blocante ale receptorilor angiotensinici



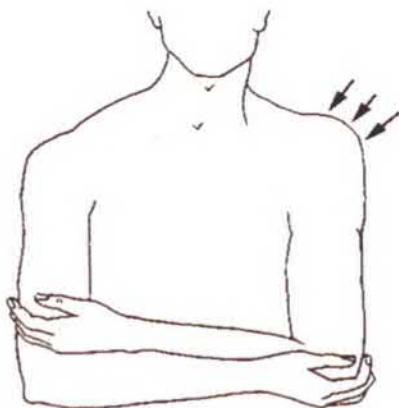
BTC	Boala țesutului conjunctiv
CF	Clasa funcțională
CFK	Creatinfosfokinaza
Cg	Crioglobuline
CIC	Complexes imune circulante
CID	Coagulare intravasculară diseminată
CM	Crioglobulinemie mixtă
CME	Crioglobulinemie mixtă esențială
COX	Ciclooxigenaza
CRC	Cardiopatie reumatismală cronică
CS	Corticosteroizi
CsA	Ciclosporină
CT	Tomografie computerizată
CYC	Ciclofosamidă
DAS	Scorul de activitate a bolii (Disease Activity Score)
DFI	Dougados Functional Index
DM	Dermatomiozită
DMARD	Medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
DMO	Densitatea minerală osoasă
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiogramă
EcoCG	Ecocardiogramă
EGF	Factorul de creștere epidermal
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group
ET1	Endotelina 1
EULAR	European League Against Rheumatism
FCC	Frecvența contractțiilor cardiace
FGDS	Fibrogastroduodenoscopie
FR	Factor reumatoid
FRA	Febră reumatismală acută
GA	Glomerulonefrită acută
GCS	Granulomatoza Churg-Strauss
GNAPS	Glomerulonefrită acută poststreptococică
GNC	Glomerulonefrită cronică
GNCM	Glomerulonefrită cronică membranoasă
GNFI	Glomerulonefrită fibrilară imunotactoidă
GNLM	Glomerulonefrită cu leziuni minime
GNMP	Glomerulonefrită membranoproliferativă
GNPS	Glomerulonefrită poststreptococică
GNRP	Glomerulonefrită rapid progresivă
GSFS	Glomeruloscleroză focală și segmentară
GW	Granulomatoza Wegener
HBV	Virusul hepatic B
HCQ	Hidroxiclorochină
HCV	Virusul hepatic C

HIV	Virusul imunodeficienței umane
HLA-B27	Antigen leucocitar uman, locus B în sistemul major de histocompatibilitate, clasa 1
HTA	Hipertensiune arterială
HTLV-1	Human T-Cell Lymphotropic Virus-1
HTP	Hipertensiune pulmonară
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IECA	Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
IFD	Articulații interfalangiene distale
IFN	Interferon
IFP	Articulații interfalangiene proximale
Ig	Imunoglobulină
IgA	Imunoglobulina A
IGF-1	Insulin-like growth factor
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleukină
IRC	Insuficiență renală cronică
ISN	International Society of Nephrology
ITU	Infecția tractului urinar
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LB	Limfocit B
LES	Lupus eritematos sistemic
LF	Leflunomidă
LN	Lupus nefrită
LT	Limfocit T
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.
MBG	Membrană bazală glomerulară
MCF	Articulații metacarpofalangiene
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease
mld.	Miliard
mil.	Milion
MPA	Poliangiita microscopică
mSASSS	Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
MTF	articulații metatarsofalangiene
MTX	Metotrexat
NAD	Număr articulații dureroase
NAT	Număr articulații tumefiate
NG	Nefropatie glomerulară
NGA	Nefropatie glomerulară acută
NO	Oxid nitric
NRS	Scor numeric NRS – scala numerică calibrată (Numeric Rated Scale)
NTI	Nefropatie tubulointerstițială
OA	Osteoartroză



OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OP	Osteoporoză
p.o.	Per os
PAN	Poliarterită nodoasă
PCR	Proteina C-reactivă
PMN	Polimorfonucleare
PNC	Pielonefrita cronică
RCC	Articulații radiocubitocarpiene
RFG	Rata de filtrare glomerulară
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
SA	Spondilită anchilozantă
SAFL	Sindrom antifosfolipidic
SAPSN	Spondiloartropatie seronegativă
SAV	Scala analog vizuală
Scl	Sclerodermie
SGA	Streptococ din grupa A
SICCA	Alianța Clinică de Colaborare Internațională a Investigatorilor Sindromului Sjogren (The Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Investigators)
SIRS	Sindromul de răspuns inflamator sistemic
SIV	Sept interventricular
SMART	Medicamente antireumatice modificatoare de simptome (Symptom Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
SNC	Sistemul nervos central
SNP	Sistemul nervos periferic
SpA	Spondiloartropatie
SR	Sindrom Raynaud
SRAA	Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
SS	Sclerodermie sistemică
SSj	Sindrom Sjögren
SSZ	Sulfasalazin
TA	Tensiunea arterială
TAd	Tensiunea arterială diastolică
TAs	Tensiunea arterială sistolică
TBC	Tuberculoză
TEAP	Trombembolia arterei pulmonare
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor - $\alpha$
UI	Unitate internațională
VAS	Scala vizuală analogă
VC	Vasculită crioglobulinemică
VS	Vasculită sistemică
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

Partea I.  
**REUMATOLOGIE**



# 1

## EXAMENUL CLINIC AL PACIENTULUI REUMATIC

Culegerea minuțioasă a anamnezei și examenul clinic al pacientului pentru aprecierea semnelor și simptomelor de debut ale maladiei, dereglărilor funcționale cauzate de artrită, precum și pentru determinarea patologiei sau a disfuncțiilor în structurile musculare și osoase sunt momente importante în evaluarea pacientului.

**Istoricul bolii.** Anamnestical bolii, cules minuțios și detaliat, este foarte important în aprecierea cauzelor acuzelor și permite de a pune corect accentele în ceea ce privește examenul clinic ulterior al pacientului. Este necesar de a structura datele anamnestice pentru a răspunde la următoarele întrebări:

1. Afectarea musculoscheletală
  - poartă un caracter local sau generalizat?
  - are un caracter progresiv?
  - are evoluție acută, subacută sau cronică?
  - este mono-, oligo- sau poliarticulară?
  - este simetrică sau asimetrică?
  - este cu localizare preponderent periferică sau centrală?
  - are caracter aditiv sau migrator, este erozivă sau neerozivă (pentru artrite)?
2. Semnele depistate pledează pentru afectarea inflamatorie a aparatului musculoscheletal sau una mecanică? (Tab. 1.1.)
3. Există semne de afectare sistemică (există și probleme extraarticulare)?
4. Are pacientul deficit funcțional?
5. A fost evidențiat caracterul familial al problemei depistate?

Tabelul 1.1.

**Trăsăturile specifice tipurilor inflamator și  
noninflamator de afectare articulară**

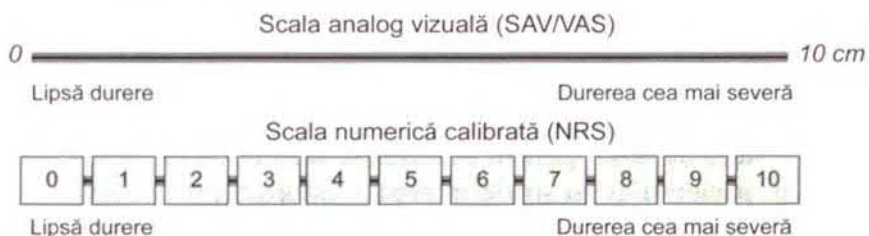
Trăsătura	Afectare articulară inflamatorie	Afectare articulară non-inflamatorie
Redoare matinală	> 60 minute	< 30 minute
Durere mai manifestă în orele dimineții sau în a doua jumătate a nopții	Da	Nu
Durere mai manifestă seara sau în primele ore ale nopții	Nu	Da
Durere ameliorată de repaus articular	Nu	Da
Durere ameliorată de mobilizare articulară	Da	Nu

Caracterul tumefierii articulare	Epanșament articular; tumefacție inclusiv a țesuturilor moi	Tumefiere dureroasă
Hipertermie locală	Uneori poate fi prezentă	Nu
Eritem local	Uneori poate fi prezent	Nu
Lichid sinovial	> 2000 PMN/mm <sup>3</sup>	< 2000 PMN/mm <sup>3</sup>
Manifestări specifice de laborator	Da	Nu
Manifestări sistemice	Da (de cele mai multe ori)	Nu

## DESCRIEREA ȘI APRECIEREA SINDROMULUI ARTICULAR

### 1. Durerea articulară:

- 1.1. Localizarea durerii (difuză, punctiformă, zonală, liniară);
- 1.2. Caracterul durerii:
  - 1.2.1. Permanentă – apare în repaus și la mișcare, ceea ce denotă afectarea articulației;
  - 1.2.2. Periodică – apare doar la mișcare și la solicitarea funcțională a articulațiilor.
- 1.3. Intensitatea durerii: pentru evaluare se folosește *Scala analog vizuală a durerii (SAV)*, care reprezintă o linie de 10 cm cu gradare de la 0 la 10 cm (sau la 100 mm), pe care pacientul notează intensitatea durerii percepută de el, 0 fiind absența durerii, iar 10 cm corespunzând durerii maxime. Alternativ se poate utiliza *Scala numerică calibrată (NRS)*, prin care se bifează cifra de la 0 la 10 corespunzătoare percepției durerii.



### 1.4. Legătura cu alte simptome locale:

- 1.4.1. Parestezie
- 1.4.2. Rigiditate
- 1.4.3. Redoare
- 1.4.4. Deformare sau desfigurare
- 1.4.5. Schimbarea culorii și a temperaturii pielii
- 1.4.6. Crepitație
- 1.4.7. Amiotrofie paraarticulară



## 1.4.8. Noduli

1.5. Condițiile ameliorării sau dispariției durerii

1.6. **Numărul de articulații dureroase** este un indice clinic sumar, care se estimează după numărul de articulații cu durere și se utilizează pentru calcularea unor scoruri compozite de activitate a diferitelor tipuri de artrite. Numărul de articulații dureroase se notează în urma examenului fizic corespunzător fiecărei arii articulare de către medic.

1.7. **Numărul de articulații tumefiate (inflamate)** este un indice clinic sumar, care se estimează după numărul de articulații tumefiate și se utilizează pentru calcularea unor scoruri compozite de activitate a diferitelor tipuri de artrite. În funcție de numărul de articulații afectate, se diferențiază:

1.7.1. Monoartrita – 1 articulație

1.7.2. Oligoartrita – 2-4 articulații

1.7.3. Poliartrita –  $\geq 5$  articulații

2. **Durerea articulară** – este durerea aparentă la palparea acesteia cu o forță de cca 4 kg/cm<sup>2</sup> (aceasta trebuie să provoace paloarea lojei unghinale a policarului examinatorului):

2.1. *Durerea localizată* – se manifestă sub forma unui punct sau zone bine limitate dureroase (entezopatie) sau a unei arii sensibile (lezarea ligamentelor, tendoanelor, mușchilor).

2.2. *Durerea difuză articulară* – expresia durerii difuze se apreciază cu ajutorul indicelui articular. (Tab. 1.2).

3. **Redoarea articulară** – gradul limitat de libertate, scăderea elasticității mișcărilor din articulații sau aprecierea subiectivă a unei stări de „înțepenire” sau „rigiditate”, care apare, probabil, ca urmare a distensiei membranei sinoviale, a capsulei articulare și a sinoviei ligamentelor din cauza excesului de lichid. Această jenă este diferită de durerea articulară deși deseori se asociază acesteia. Se distinge:

3.1. *Redoarea matinală* (limitarea mișcărilor imediat după somnul de noapte) – pentru precizarea acesteia, este nevoie să adresați pacientului un șir de întrebări. Intensitatea acesteia, estimată în puncte de la 0 la 3, și durata – în minute, corelează cu activitatea procesului inflamator.

3.1.1. La ce oră vă treziți?

3.1.2. Cum vă simțiți imediat după trezire?

3.1.3. Cum vă simțiți când faceți primele mișcări, la scularea din pat, la îmbrăcare, spălare, când mergeți la veceu, când luați dejunul?

3.1.4. După cât timp jena resimțită la efectuarea mișcărilor se atenuază sau dispare?

3.2. *Redoarea de start* (jenă la mișcare care apare după un repaus ne-

prelungit și care dispare după cca 15-20 de min de activitate fizică sau mobilizare).

#### 4. Modificarea de configurație a articulației se produce din cauza:

- 4.1. *Edemului articular sau al zonei periarticulare*, ca urmare a efuziunii intraarticulare, îngroșării membranei sinoviale, a țesuturilor moi extraarticulare din artrită sau din cauza lezării țesuturilor periarticulare. (Tab. 1.2).

Tabelul 1.2.

#### Repere de diagnostic diferențial al afectării articulare și periarticulare

Semnele afectării articulare	Semnele afectării periarticulare
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Articulația se află într-o stare neutră sau în flexie ușoară</li> <li>• Durerea este difuză și se extinde în afara interliniei articulare</li> <li>• Durerea are caracter permanent (în repaus și la mișcare). Durerea de intensitate constantă este mai caracteristică pentru osteoartroză</li> <li>• Durerea mai intensă la începutul mișcării indică mai mult originea inflamatorie a procesului din articulație</li> <li>• Efuzia articulară tradusă prin tumefiere și fluctuare indică un proces inflamator articular</li> <li>• Palparea membranei sinoviale îngroșate pledează pentru afectare articulară</li> <li>• Micșorarea volumului de mișcări pasive, cât și active</li> <li>• Limitarea tuturor sau aproape a tuturor mișcărilor posibile în articulația dată în toate planurile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durere și afectare localizată</li> <li>• Tumefiere liniară, legată de inflamarea tecii sinoviale</li> <li>• Micșorarea volumului de mișcări active în paralel cu păstrarea volumului de mișcări pasive</li> <li>• Dereglarea mobilității articulației numai într-o direcție</li> <li>• Durere selectivă de stres (doar într-o direcție)</li> <li>• Durere la mișcarea de rezistență activă</li> </ul>

#### Reperetele examinării:

- 4.1.1. **Simptomul proeminenței** – se observă în condiția unui exsudat intraarticular neimportant. Se determină prin compresiunea zonei tumefiate sau prin mișcări de împingere a lichidului din această zonă spre altă zonă a articulației cu apariția proeminenței. Încetarea actului de compresiune determină dispariția proeminenței. Dacă după mișcările de masare propulsivă proeminența nu se deplasează, înseamnă că exsudatul nu există, dar este îngroșată membrana sinovială sau țesuturile periarticulare.

- 4.1.2. **Simptomul de fluctuație** – este suspectat în prezența unui exsudat masiv în spațiul articular, prin compresiunea articulației tumefiate, exercitată cu mâna dreaptă, de exemplu, pe zona rotuliană, se transmite spre zona sesizată de mâna stângă, aplicată pe zona bursei suprapatelare:



- 10 ml de lichid intraarticular determină desfigurare ușoară;
  - 10-50 de ml - desfigurare de gravitate medie;
  - 50-150 ml - desfigurare pronunțată.
- 4.2. **Deformării articulației** (după datele cercetării radiologice a articulației) apare în modificările stabile de formă și de funcție articulară determinate de:
- 4.2.1. concreșcențe osoase sau distrugerea capetelor articulare ale oaselor;
  - 4.2.2. subluxație sau luxație;
  - 4.2.3. contracturi - care pot fi:
    - 4.2.3.1. *congenitale* - picior strâmb, torticolis, luxație.
    - 4.2.3.2. *dobândite* - rezultatele cicatricelor posttraumatice, inflamatorii, degenerativ-distrofice sau dismetabolice ale articulațiilor sau ale țesuturilor periarticulare.
- 4.3. **Anchiloză** (imobilitate totală în zona articulației afectate) - care poate fi:
- 4.3.1. *anchiloză osoasă (adevărată)* - duce la dispariția durerii în articulația afectată la încărcarea ei.
  - 4.3.2. *anchiloză fibroasă (falsă)* - încărcarea articulației cauzează o durere care dispare doar după o intervenție operativă.
5. **Rigiditate** - în articulație se păstrează un volum mic de mișcări oscilante. Este cauzată de concreșterea cicatrizantă a suprafețelor articulare schimbate, durerea fiind mai pronunțată decât în anchiloză fibroasă.
6. **Modificarea temperaturii locale** se determină prin palparea cu dosul palmei a zonei afectate în comparație cu țesuturile cutanate adiacente sau simetrice contralaterale (Fig. 1.1).
7. **Modificarea culorii tegumentului din zona articulației** (hiperemie, sau eritem, uneori chiar cu nuanță violacee) se atestă frecvent în procesele acute articulare, excepție fiind artrita reumatoidă pentru care hiperemia tegumentelor nu este caracteristică.
8. **Crepitație/cracment articular**. Cracmentul articular, se aude sau se depistează în timpul mișcării pasive prin palpate:
- 8.1. crepitație ușoară - în sinovite sau tenosinovite;



Fig. 1.1. Aprecierea temperaturii locale

- 8.2. crepitație brutală – în destrucția articulației;
  - 8.3. cracmente tendinoase – singulare, ample, indolore se constată în articulațiile coxofemorale și genunchi la așezare;
  - 8.4. „degete care trosnesc”: acest fenomen apare la destinderea articulațiilor mici ale mâinilor și este determinat de formarea veziculei aeriice intraarticulare.
- 9. Sindromul de blocare a articulației** este cauzat de prezența unor fragmente mici de cartilaj, de osteofite, menisc rupt, vilozităților sinoviale hipertrofice, pliurilor de sinovie angrenate între suprafețele articulare. Se manifestă prin durere intensă cu dezvoltarea sinovitei secundare (cel mai frecvent observat în articulația genunchiului).

#### **10. Dereglarea funcției articulare:**

- 10.1. dereglarea proporțională: sau altfel spus, dereglarea capsulară a funcției articulare. Se traduce prin diminuarea tuturor sau a majorității mișcărilor posibile în articulația dată. Indică prezența artritei/sinovitei și se manifestă cu durere universală de stres (durere resimțită în toate sensurile/planurile: la flexie/extensie, abducție/adducție, pronație/supinație, rotație);
- 10.2. dereglarea mobilității articulare într-un singur plan condiționată de tenosinovită și lezarea structurilor periarticulare, asociază durere selectivă de stres (durere resimțită doar într-un singur plan);
- 10.3. reducerea volumului de mișcări active și pasive (specifică artritei);
- 10.4. diminuarea mișcărilor active, mișcările pasive fiind păstrate ca volum (semn caracteristic pentru atingerea țesuturilor periarticulare);
- 10.5. absența totală a mișcărilor active și pasive (indică anchiloză, destrucția articulației)

Aprecierea dereglării funcționale se realizează pentru fiecare articulație aparte.

**Toți pacienții cu acuze musculoscheletale trebuie supuși unui examen de orientare: *Mers, Mâini, Picioare, Coloană vertebrală***

Adresându-i pacientului trei întrebări de bază și efectuând un examen de orientare al mâinilor, picioarelor și coloanei vertebrale (Tab. 1.3), medicul poate rapid preciza prezența afecțiunilor aparatului musculoscheletal și localizarea acestora.

- 1. Aveți dureri sau redoare musculară în unele articulații sau în spate?
- 2. Întâmpinați dificultăți la îmbrăcarea hainelor?
- 3. Aveți dificultăți la urcarea sau coborârea scârilor?

749636



Tabelul 1.3.

**Caracteristicile de bază ale examenului de screening:***Mers, Mâini, Picioare, Coloană vertebrală*

Poziția/Activitatea	Repere normale
<b>Mersul</b>	Mișcările simetrice și line Lungimea normală a pasului Poziția normală a calcaneului, degetelor piciorului, alunecarea ușoară de pe calcaneu pe vârful degetelor, precum și abilitatea de rotire pe vârful degetelor
<b>Revizia dorsală</b>	Spatele drept Mușchii paravertebrali cu aspect normal, simetrici Mușchii fesieri și ai umărului cu aspect normal Nivelul simetric al spinelor iliace Lipsa chisturilor, edemului în fosa poplitee Lipsa deformărilor, edemului în regiunea calcaneului
<b>Revizia laterală</b>	Lordoza fiziologică cervicală și lombară normală Cifoza toracică normală
Pacientul este rugat să atingă cu degetele mâinilor degetele picioarelor	Flexia normală a coloanei vertebrale și articulațiilor coxofemorale
<b>Revizia anterioară</b>	
<b>Mâinile</b>	
„mâinile după cap, coatele în părți”	Mișcările normale în articulațiile sternoclaviculare, acromioclaviculare și scapulohumerale
„mâinile în părți cu coatele drepte”	Extensia completă în articulațiile cotului
„mâinile în față cu palmele în jos”	Lipsa tumefierii sau a deformării palmei și degetelor Capacitatea de a extinde complet degetele
„întoarceți mâinile cu palmele în sus”	Supinația/pronația normală Palmele normale
„strângeți mâna în pumn”	Puterea de strângere normală
„atingeți cu vârful fiecărui deget de vârful policarului”	Precizia mișcărilor
<b>Picioarele</b>	Mușchii coapsei (cvadriceps) simetrici și cu aspect normal Lipsa deformărilor sau a tumefierii genunchilor Bolta normală a plantei Lipsa bătăturilor
<b>Coloana vertebrală</b>	
„Atingeți cu urechea umărul”	Flexia laterală a gâtului normală
Notă: Modificat din Doherty M, Dacre J, Dieppe P, Snaith M. The GALS locomotor screen. <i>Ann Rheum Dis</i> 1992; 51:1165-1169.	

## Examenul detaliat al articulațiilor și al regiunilor corpului

Orice schimbări observate la screening-ul „Mersul, Măinile, Picioarele și Coloana vertebrală” impun o examinare mai detaliată a regiunii respective.

### REGIUNEA TEMPOROMANDIBULARĂ

#### 1. Inspecția și palparea

1.1. Inspecția articulară pentru evaluarea tumefierii sau hiperemiei. Tumefierea apare ca o proeminență rotundă localizată la 1-2 cm anterior de meatul auditiv extern. (Fig. 1.2). Semne inflamatorii articulare: tumefierea, sensibilitatea și scăderea amplitudinii mișcărilor.

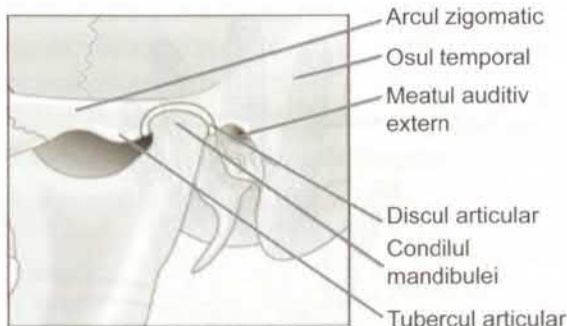


Fig. 1.2. Reperele anatomice ale art. temporomandibulare.

1.2. Pentru localizarea și palparea articulației se plasează vârful degetelor II în fața tragusului fiecărei urechi, pacientul fiind rugat să deschidă gura. Vârful degetelor ar trebui să cadă în spațiile articulare odată cu deschiderea gurii (Fig. 1.3). Apreciați caracterul lin al mișcărilor; notați orice tumefiere sau sensibilitate. Zgomote articulare pot fi auzite sau simțite și la oameni sănătoși.



Fig. 1.3. Palparea art. temporomandibulare

#### 2. Amplitudinea mișcărilor și manevrelor

- 2.1. Articulația temporomandibulară poate realiza mișcări de alunecare și balansare în porțiunile superioare și, respectiv, inferioare. Măcinarea și mestecarea sunt produse, în primul rând, de mișcările de alunecare din porțiunile superioare.
- 2.2. Mișcările în articulație sunt din trei planuri. Pentru evaluare, pacientul trebuie să deschidă și să închidă gura, să efectueze protruzia (împingând mandibula înainte) și retractionă, să efectueze mișcări laterale.
- 2.3. Dislocarea articulației temporomandibulare poate fi observată în traumă. Tumefierea, sensibilitatea și micșorarea amplitudinii mișcărilor sunt sugestive pentru artrită. Crepitațiile sau cracmentele palpabile pot apărea în ocluziile defectuoase, leziunile meniscurilor sau inflamațiile sinoviale din traumatisme.



## MÂNA ȘI ARTICULAȚIA RADIOCARPIANĂ

### 1. Inspecția

1.1. Inspecția mâinilor este destul de sugestivă, acestea fiind numite și cărți de vizită ale pacientului. Se observă manifestări caracteristice, oferind un diagnostic vizual (Fig.1.4).

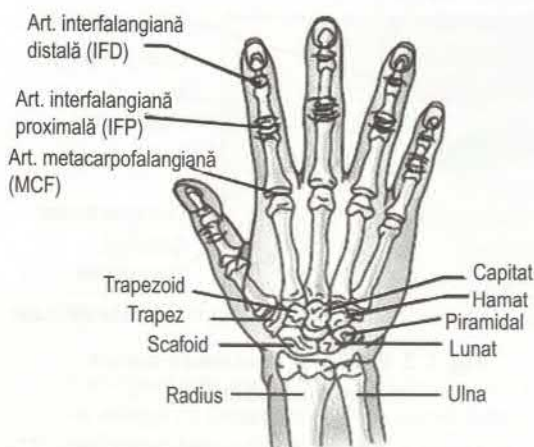


Fig. 1.4. Reperele anatomice ale mâinii

1.2. Unghiile pot avea schimbări: psoriazice (gropițe de oniciliză, distrofie unghinală); degete hipocratice/"în bețișoare de tobă"; distrofie unghinală din sindromul unghie-patelă; liniile și crestele Beau (din tulburări repetate de creștere); coilonichie în anemia fierodeficitară severă; fisurarea și hemoragiile din pliurile unghinale în vasculite, artrita reumatoidă și alte patologii ale țesutului conjunctiv. De asemenea, se examinează capilarele lojei unghiilor la prezența dilatărilor sau a telangiectaziilor, ce denotă afecțiunile țesutului conjunctiv.

- 1.3. Pielea – se cercetează prezența sclerodactiliei sau îngroșării în jurul vârfurilor degetelor, sugestive pentru sclerodermie.
- 1.4. Sindromul Raynaud frecvent în bolile sistemice ale țesutului conjunctiv, în special în sclerodermie.
- 1.5. Poziția în care pacienții își țin mâinile poate, de asemenea, să indice asupra unui diagnostic. Poziția anatomică corectă este într-o ușoară flexie dorsală a mâinii, cu degetele ușor flectate și palma concavă. Flexia degetelor poate surveni în cheiroartropatia diabetică, astfel încât acești pacienți nu pot să împreuneze palmele și degetele ca pentru rugăciune (semnul rugăciunii).
- 1.6. Există trei bolți palmare: carpiană, metacarpiană și longitudinală. Tendonul flexor este situat în șanțurile formate între capurile oaselor metacarpiene. Bolțile sunt susținute de mușchii intrinseci. Când acești mușchi sunt slabi, palma are un aspect plat.
- 1.7. Mărimea și forma mâinii au un aspect caracteristic în acromegalie, în care degetele sunt în formă de lance; în sindromul Marfan, degetele sunt lungi și subțiri (degete de păianjen); în mucopolizaharidoză, palmele sunt mai groase, iar degetele scurte (palme de urs).
- 1.8. Nodulii Heberden în articulațiile interfalangiene distale (descriși pentru prima dată de medicul englez William Heberden (1710-1801), au un aspect tipic și sunt ușor de diagnosticat. Nodulii Bo-

uchard în articulațiile interfalangiene proximale (descriși pentru prima dată de medicul francez Charles Jacques Bouchard (1837-1915)) pot produce dificultăți în diagnostic dacă nu sunt prezenți și nodulii Heberden.

- 1.9. Distribuția pe articulațiile mâinii este importantă pentru facilitarea diagnosticului diferențial al osteoartrozei și artritei reumatoide (Fig. 1.5). Tumefieri chistice subcutanate cu conținut mucoid gelatinos pot apărea în regiunea nodulilor Heberden. Se dezvoltă din articulație, ca niște chisturi Baker în miniatură. Pot deveni dureroși și se pot inflama, fiind uneori confundați cu artrita gutoasă acută.

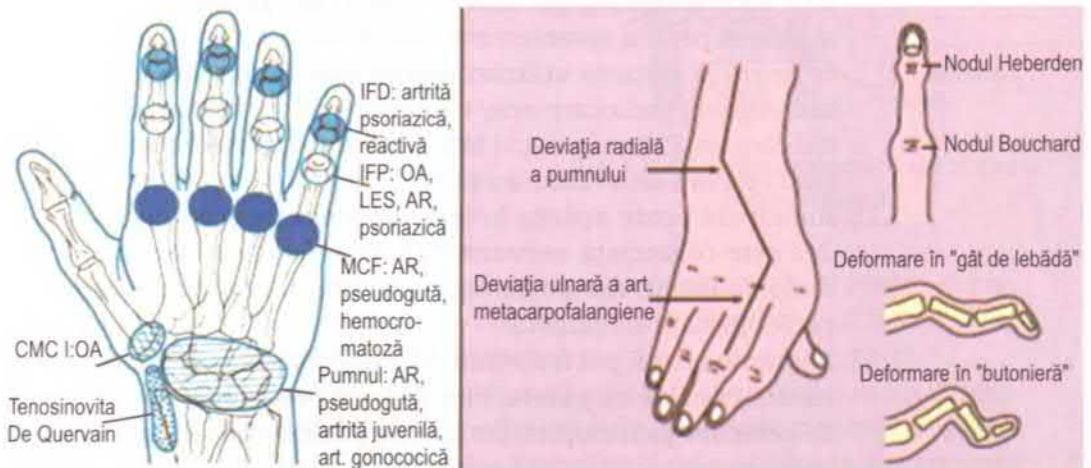


Fig. 1.5. Distribuția afectării mâinii în diverse afecțiuni și deformările specifice

- 1.10. Pernuțe subcutanate fibroadipoase pot fi depistate în regiunea articulațiilor interfalangiene proximale și pot fi confundate cu artrita. Acestea sunt cunoscute ca pernuțe grăsoase Garrod, (A.B. Garrod, 1819-1907). Artrita reumatoidă juvenilă și artrita psoriazică implică frecvent articulațiile interfalangiene distale. Implicarea articulației carpometacarpiene a policarului caracteristică osteoartrozei rămâne un mister.
- 1.11. Deviația ulnară (se examinează alinierea degetelor în raport cu pumnul și antebrațul) a metacarpofalangienelor, deformările în „gât de lebădă”, „în butonieră” sunt caracteristice artritei reumatoide. Diformitatea în „gât de lebădă” este consecința contracturii mușchilor intrinseci, „în butonieră” – a rupturii porțiunii centrale slăbite a aponevrozei extensorilor.
- 1.12. Diformitatea în Z sau policarul autostopistului este întâlnită frecvent în AR, deși poate fi prezentă și în alte boli inflamatorii articulare. Rupturile de tendon în artrita reumatoidă, în special a tendoanelor extensorului lateral al mâinii, îi conferă acestuia un



aspect de „mână de preot”. Tumefierea unei singure falange poate fi întâlnită în tuberculoză și dactilita sifilitică, fiind însă rară în zilele noastre.

- 1.13. Degetele în formă „de crenvurști” reprezintă dactilita din SpA, în special artrita psoriazică sau reactivă.
- 1.14. Dactilita în anemia falciformă este frecventă, provocând, cel mai des, dureri și tumefierea unei singure falange.
- 1.15. Atrofia musculară a mâinii poate fi generalizată sau localizată. Când este localizată, poate afecta doar mușchii tenari sau hipotenari. Nervul ulnar inervează mușchii hipotenari, iar nervul median – mușchii eminentei tenare. Se examinează aspectul exterior al palmei pentru aprecierea atrofiei tenarului sau hipotenarului, ce apare la evitarea utilizării mâinii date în patologia degetelor sau regiunii radiocarpiane, edemul tenarului, sindromul de canal carpian. Primul mușchi interosos și m. *adductor pollicis brevis* sunt inervați de o ramură a nervului ulnar.
- 1.16. Anhidroza poate apărea în leziunea nervilor. Hiperhidroza mai des este consecința nervozității și temperaturii crescute a mediului ambiant, dar poate apărea și în iritarea unui nerv sau la pacienții cu tireotoxicoză.
- 1.17. Mișcările mâinii pot fi divizate în două categorii: pensare de precizie și pensare de putere. Pensările de precizie testează tipurile de prindere prin ciupire, iar cele de putere – pe cele de prindere prin apucare.

## 2. Palparea.

- 2.1. Comprimarea articulațiilor metacarpofalangiene aplicând presiune asupra mâinii din ambele părți între police și celelalte degete (testul „strângerii de mână”).
- 2.2. Cu ajutorul ambelor police se palpează fiecare articulație metacarpofalangiană (Fig. 1.6) pentru evaluarea tumefierii, excrescenței sau sensibilității crescute.



Fig. 1.6. Palparea art. metacarpofalangiene.



Fig. 1.7. Palparea art. interfalangiene distale.

- 2.3. Pentru palparea articulațiilor interfalangiene proximale și distale pot fi utilizate două tehnici: cu patru degete și cu două degete (Fig. 1.7).

## REGIUNEA RADIOCARPIANĂ.

### 1. Inspecția.

1.1. Regiunea dorsală (Fig. 1.8). Tumefierea în această regiune necesită o manevră de mobilizare prin palparea pentru a permite diferențierea dintre sinovita articulației radiocarpiane și tenosinovita tendoanelor mușchilor extensori. Tumefacția poate fi mobilă, dacă este cauzată de tenosinovită. Se recomandă palparea suprafeței articulare pentru depistarea membranei sinoviale îngroșate și dureroase, ce indică sinovita articulației radiocarpiane.

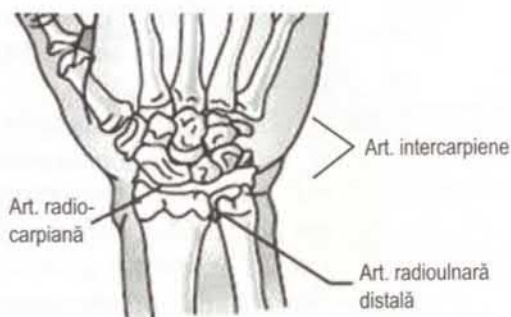


Fig. 1.8. Reperetele anatomice ale regiunii radiocarpiane.

1.2. Apofiza radială. Se examinează prezența tumefacției sau a durerii în regiunea distală a apofizei radiale, unde este posibilă palparea nemijlocită a tendoanelor flexorilor și extensorilor radiocarpiane. Această regiune este afectată la debutul artritei reumatoide.

1.3. Aspectul radial. Se analizează aspectul exterior și prezența durerii din partea radială a articulației radiocarpiane, care poate fi condiționată de osteoartroza articulației carpometacarpiane și tenosinovită DeQuervain.

2. **Funcția** se apreciază pentru întreaga mână. Pacientul este rugat să strângă mâna în pumn și apoi s-o deschidă, îndreptând degetele. Se testează capacitatea de apucare a degetului mare și a celorlalte degete. Se apreciază puterea de strângere, rugând pacientul să strângă cu forță două degete ale examinatorului.



Fig. 1.9. Palparea art. radiocarpiane

### 3. Palparea

3.1. În regiunea radiocarpiană, palpați regiunile distale laterale și mediale ale radiusului și ulnei.



(Fig. 1.9). Palpați șanțurile formate pe suprafața dorsală folosindu-vă ambele police, cu degetele celelalte pe partea ventrală. Notați orice tumefiere, excrescență sau sensibilitate sporită.

- 1.2. O complicație frecventă a sinovitei radiocarpiane este sindromul de compresie în tunelul carpian. În caz de suspjecție a acestei complicații, se efectuează testul Phalen (Fig. 1.10). Mâna pacientului este flectată la maxim în articulația radiocarpiană și menținută așa pentru cel puțin un minut.

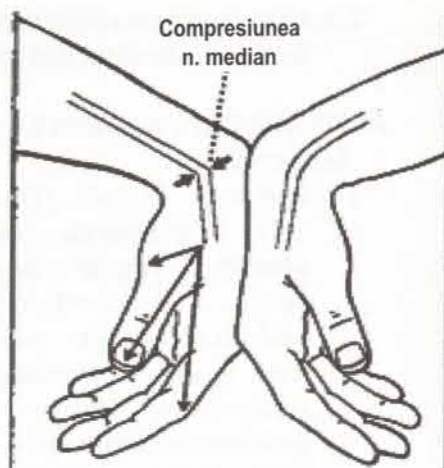


Fig. 1.10. Testul Phalen

### COTUL

1. Deși este o articulație mai simplă decât umărul, cotul la fel constă din mai multe articulații. Acestea sunt: radiohumerală, ulnohumerală, și radioulnară proximală. Capsula și cavitatea articulară sunt comune pentru toate cele trei articulații. Traumele sau procesele patologice ale uneia din articulații afectează nemijlocit și pe celelalte.
2. În bolile inflamatorii articulare și epicondilita laterală, capul radial este deseori sensibil la aplicarea presiunii. Marginile articulare pot fi palpate de ambele părți ale olecranului. Hipertrofia sinovială poate fi evaluată palpator în această regiune. Marginea ulnară a olecranului trebuie palpată pentru evaluarea prezenței nodurilor reumatoizi subcutanați, ce pot fi multipli, de 3-4 cm. Nodulii sunt, de obicei, fermi și elastici la palpare, se pot necroza central cu eliminarea conținutului, și cu posibilitatea de infectare.
3. Pacienții cu noduli reumatoizi subcutanați sunt, de obicei, seropozitivi, cu titre mari de FR IgM, și sunt mai susceptibili la alte manifestări sistemice ale artritei reumatoide. Tofii gutoși se pot dezvolta, de asemenea, în regiunea marginii ulnare a olecranului și pot fi confundați cu nodulii reumatoizi. Dacă eliminările sunt albicioase, cu conținut înalt de cristale de acid uric, cel mai probabil au origine gutoasă. Bursita olecranului mai frecvent este rezultatul unei traume repetate și se întâlnește frecvent la mineri (cotul minerului). Bursa inflamată este moale și fluctuantă, fiind descrisă ca un ou de găscă. Artrita reumatoidă și artrita gutoasă pot asocia bursita olecranului.

4. Reperele anatomice (Fig. 1.11) identifică apofiza cotului, ulterior epicondiliul medial și lateral ai humerului și capul radiusului. Se determină localizarea fosei triunghiulare, ce se găsește lateral articulației între apofiza radială, epicondiliul lateral și capul osului radial. Această fosă este punctul cel mai informativ pentru palparea și examinarea membranei sinoviale a cotului.

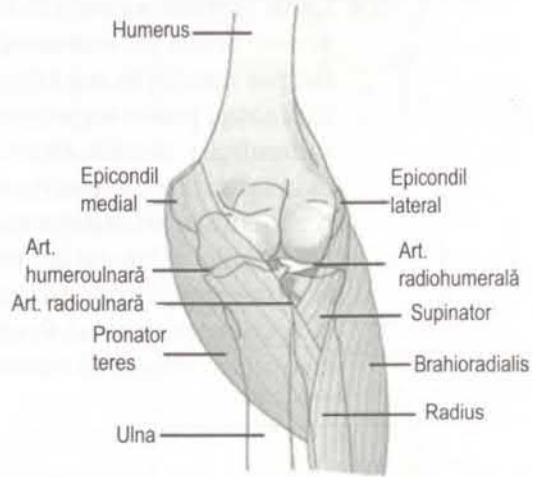


Fig. 1.11. Reperele anatomice ale regiunii cotului (aspect anterior al cotului stâng)

## 5. Palparea

5.1. Palparea reperelor anatomice trebuie efectuată într-o manieră sistematizată. Epicondiliile pot fi cu ușurință palpați lateral și medial. Când este prezentă epicondilita laterală (cotul tenismanului) sau epicondilita medială (cotul golferului), epicondiliile sunt sensibile la palpare. Mușchii extensori ai antebrațului se inserează pe epicondiliul lateral al humerului, iar flexorii – pe epicondiliul medial. Șanțul nervului ulnar, situat posterior de epicondiliul medial, de asemenea, poate fi evaluat.

5.2. **Examinarea tumefierii sau epanșamentului în articulația cotului:** În timpul extensiei degetele examinătorului amplasate în jurul olecranului pot percepe expulzarea excesului de lichid sinovial (Fig. 1.12). Prezența unei tumefieri imediat sub apofiza radială este caracteristică bursitei olecranului.



Fig. 1.12. Palparea articulației cotului

5.3. Leziunile din regiunea tunelului cubital, prin care trece nervul ulnar, pot cauza probleme prin presiunea exercitată pe nerv (paralizia ulnară). Nervul ulnar poate ieși și reveni în șanțul său. Semnul Tinel, efectuat prin lovirea în regiunea nervului ulnar, provoacă parestezii în regiunile sale de inervare a mâinii și antebrațului. Parestezia poate fi provocată și de flexia maximală a antebrațului mai mult de 5 minute, indicând asupra unui sindrom de nerv cubital.



5.4. Cotul trebuie examinat în poziția șezând. Se testează mișcările active, active cu rezistență și pasive (Fig. 1.13). Este importantă fixarea cotului în timpul testării mișcărilor. Restricția pronăției și supinației poate fi provocată în totalitate de patologia articulației radioulnare distale, deoarece pronăția și supinația au loc anume în articulațiile radioulnare și nu în cea a cotului. Flexia dorsală cu rezistență în articulația radiocarpiană provoacă dureri în regiunea epicondilului lateral la prezența cotului tenismanului. Durerea din regiunea epicondilului medial, la aceeași mișcare, se atestă în cazul cotului golferului. Pentru identificarea contracturii flexorii, pacientul este rugat să extindă maximal antebrațul.

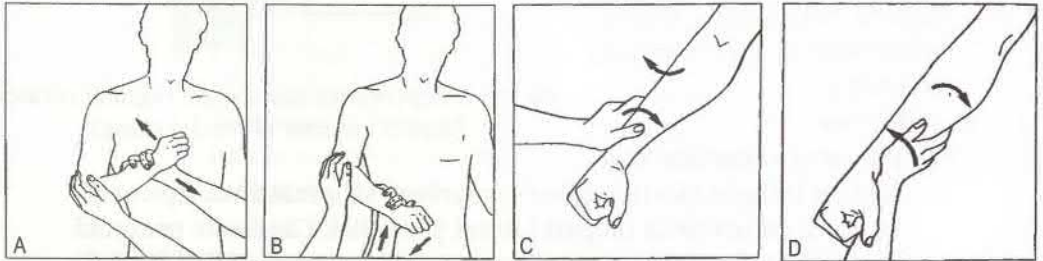


Fig. 1.13. Testele musculare pentru articulația cotului: (A) Flexia; (B) Extensia; (C) Supinația; și (D) Pronația

## UMĂRUL

1. Durerile de umăr pot fi cauzate de patologii sistemice și ce afectează structurile periarticulare. De exemplu, durerea de umăr poate fi provocată de patologii ale coloanei vertebrale cervicale, colecistului biliare, splinei, diafragmei, miocardului și apexului pulmonar (ex. tumoarea Pancoast).
2. Articulația umărului este una din cele mai răspândite cauze de dureri locale ale sistemului musculoscheletal, iar anatomic este una din cele mai complexe articulații ale corpului uman. Articulația umărului are patru componente. Acestea sunt articulațiile: glenohumerală, acromioclaviculară, sternoclaviculară, și scapulotoracică.

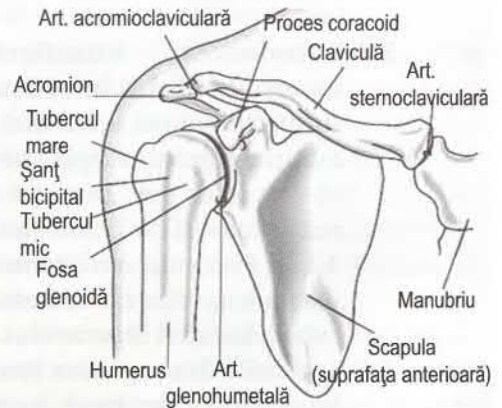


Fig. 1.14. Reperele anatomicale ale umărului umărului.

### 3. Inspecția

3.1. Se examinează vizual centura scapulară, atât anterior, cât și din posterior. Se apreciază înălțimea umerilor. Pacienții cu ruptura mușchilor rotatorii ai umărului deseori fixează umărul afectat mai sus decât cel sănătos (vezi Fig. 1.15). Umerii trebuie examinați și la diferențe evidente de nivel, ce pot fi cauzate de diformități anatomice, cum ar fi scolioza, fractura claviculei etc. Nivelul inegal al umerilor poate fi și rezultatul unor dereglări funcționale, precum spasmul mușchilor cervicali și trapezi, durerilor în coloana vertebrală cervicală și cutia toracică, sau în urma slăbiciunii musculare, consecință a leziunii unui nerv. Nivelul umerilor este de obicei mai jos pe partea dominantă, mai ales, la atleți.

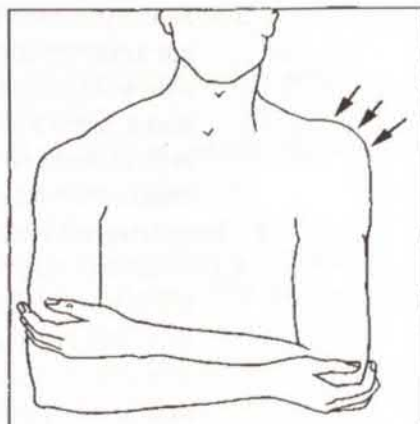


Fig. 1.15. Pacienții deseori ocupă poziție antalgică prin sprijinirea părții afectate cu membrul superior contralateral.

3.2. Reperele osoase (Fig. 1.16). Identificați manubriul, art. sternoclaviculară și clavicula. Mergeți cu degetele pe traseul claviculei spre lateral. Identificați din spate spina scapulei, care va trece în *acromion* dacă vă deplasați lateral. Suprafața sa anterioară este rugoasă și ușor convexă. Identificați vârful anterior al acromionului (A). Cu degetul indicator pe vârful acromionului, chiar în spatele vârfului acestuia, apăsați medial pentru a găsi o creastă ușor elevată care marchează capătul distal al claviculei în art. *acromioclaviculară* (săgeata). Mișcați degetul lateral și inferior până la următoarea proeminență osoasă - *marele tubercul al humerusului* (B). Deplasați medial degetul până veți simți o proeminență mare osoasă - *procesul coracoid al scapulei* (C).

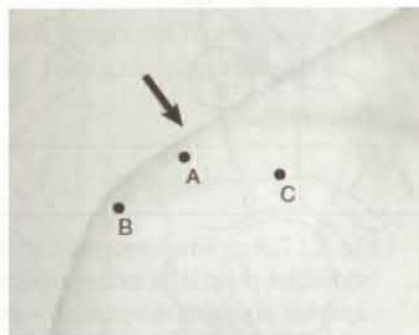


Fig. 1.16. Reperele osoase pentru examinarea umărului

- 3.3. Se examinează orice proeminență în regiunea articulației acromioclaviculare, deseori cauzată de osteofite în cadrul osteoartrozei.
- 3.4. Se examinează minuțios musculatura centurii scapulare, atrofia acesteia fiind un semn important al patologiei cronice a articulației umărului, ce deseori se constată în artrita reumatoidă.



3.5. Se examinează umărul la prezența exsudatului, ce poate fi vizualizat anterior, medial de regiunea fosei bicipitale, iar dacă exsudatul este voluminos, el se vizualizează și lateral sub acromion. La moment, artrita reumatoidă este cea mai frecventă cauză a implicării articulare severe a umărului. Tumefierea regiunii laterale a umărului este rară și poate fi datorată efuziei în bursa subdeltoidă.

#### 4. Amplitudinea mișcărilor active

4.1. Pacientul este rugat să demonstreze întreaga gamă de mișcări ale mâinilor în diferite direcții (Fig. 1.17). Mișcările rotatorii externe și interne sunt extrem de sensibile pentru aprecierea afectării articulației umărului. Se examinează, de asemenea, diapazonul mișcărilor pasive și mai ales al celor de rotație internă, externă și de adducție. Cele mai importante mișcări ale umărului sunt flexia anterioară ( $180^\circ$ ), extensia ( $50^\circ$ ), abducția (elevarea laterală la  $180^\circ$ ), adducția ( $45^\circ$ ) și rotația internă și externă ( $90^\circ$ ).

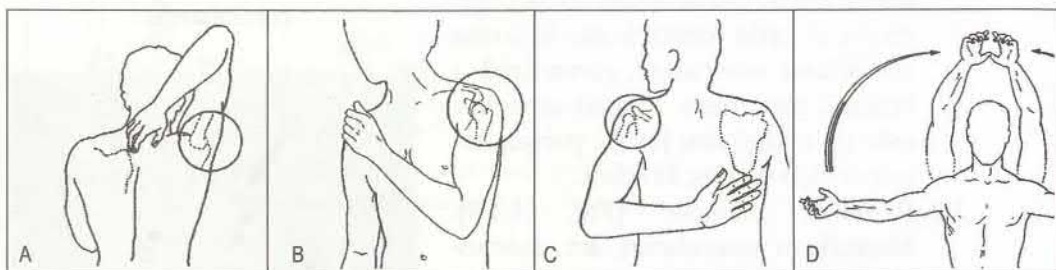


Fig. 1.17. Amplitudinea mișcărilor active în articulația umărului: A – pentru testarea abducției și rotației externe pacientul trebuie să ajungă cu mâna pe la spate unghiul superior al scapulei opuse; B – pentru testarea rotației interne și abducției, pacientul trebuie să ajungă la acromionul contralateral (testul de scărpinare Apley); C – pentru rotația internă și adducție pacientul trebuie să atingă pe la spate unghiul inferior al scapulei opuse; D – pacientul abduce mâinile la  $90^\circ$  în timp ce își menține mâinile drepte, ceea ce oferă o comparație bilaterală mai bună. Pacientul este rugat să-și întoarcă palmele în sus în supinație și să continue abducția până le atinge deasupra capului. Abducția și rotația externă, adducția și rotația internă pot fi efectuate și cu ambele mâini simultan, facilitând examinarea simetriei mișcărilor și pierderile minore de amplitudine

#### 5. Palparea

5.1. Se palpează minuțios toată regiunea scapulohumerală, regiunea cervicală a coloanei vertebrale și cutia toracică. La examinarea umărului este importantă identificarea reperelor anatomice normale: acromionul, procesul coracoid, spațiul articular glenohumeral, acromioclavicular și articulațiile sternoclaviculare, tuberculul mare al humerusului și spina scapulei. Artrita, ce afectează articulația glenohumerală, rezultă în sensibilitate la aplicarea presiunii pe marginile articulare. Artrita, ce afectează articulațiile acromioclaviculare

și sternoclaviculare, este pusă în evidență, de asemenea, prin sensibilitate la aplicarea presiunii în regiunea acestora.

- 5.2. Durerea și sensibilitatea în articulațiile sternoclaviculare și acromioclaviculare tind să fie localizate în articulații.
- 5.3. La final, este importantă examinarea foselor axilare pentru depistarea limfadenopatiilor și anevrismelor de arteră brahială.

## 6. Amplitudinea mișcărilor pasive și manevrele

- 6.1. Testarea mișcărilor active în articulația umărului permite evaluarea forței diferitelor grupe de mușchi, în timp ce mișcările pasive permit evaluarea funcției articulare și a structurilor periarticulare. Când mișcările active sunt testate cu opunerea rezistenței, slăbiciunea musculară devine aparentă, devine posibilă și durerea în cazul prezenței tendinitelor și entezitelor (locul de inserție a tendoanelor pe os sau periost).
- 6.2. Preferabil este ca în timpul examinării pacientul să fie dezbrăcat până la brâu și așezat pe un scaun. Examinatorul trebuie să marcheze unghiul inferior al scapulei pentru a evalua mai bine mișcările scapulare (Fig. 1.18). Mișcarea scapulei apărută imediat la abducție poate fi un indicator al mișcării incorecte în articulația glenohumerală. Scapula ar trebui să își înceapă mișcarea cu o abducție de 20°.

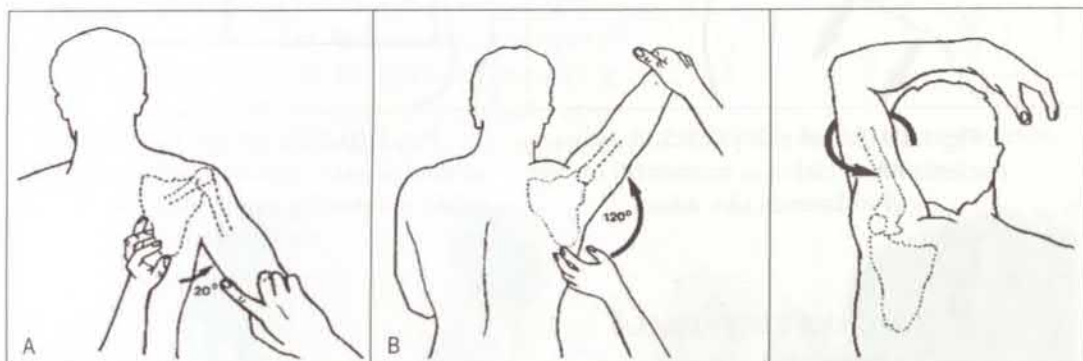


Fig. 1.18. Amplitudinea pasivă a abducției umărului: (A) Scapula nu se va mișca până când mâna nu va fi în abducție de 20°. Din acel moment, articulația glenohumerală și scapulotoracică se mișcă cu un raport de 2:1. (B) Abducția continuă până la 120°, când colul chirurgical al humerusului atinge acromionul. (C) Dacă humerusul este în rotație externă, poate fi obținută și abducția completă

- 6.3. Supinația cu opunerea rezistenței când cotul este în flexie provoacă durere în tendinita bicipitală (semnul Yergason). Când durerea apare la o abducție activă de 30°, dar dispare după 70°, cel mai probabil diagnostic este tendinita supraspinată. Acesta este sindromul de arc mediu și apare când tendonul inflamă și tumefiat



este strâns sub procesul acromial și ligamentul coracohumeral la o abducție de  $30^\circ$  și  $70^\circ$ . Dacă pacientul simte durere la elevarea maximă ( $80^\circ$ ), cea mai probabilă cauză este patologia articulației acromioclaviculare. Când este prezentă tendinita supraspinată sau ruptura tendonului supraspinat, mâna cade brusc din poziția de abducție – semnul căderii (Fig. 1.19). Dacă pacientul nu este în stare să efectueze abducția în primele  $30^\circ$ , cauza cea mai probabilă este ruptura sau slăbirea tendonului supraspinat. Deseori pacientul depășește inabilitatea de a aduce în abducție mâna în primele  $30^\circ$  prin manevrarea corpului, așa încât mușchiul deltoid să efectueze abducția în primele  $30^\circ$  (Fig. 1.20).

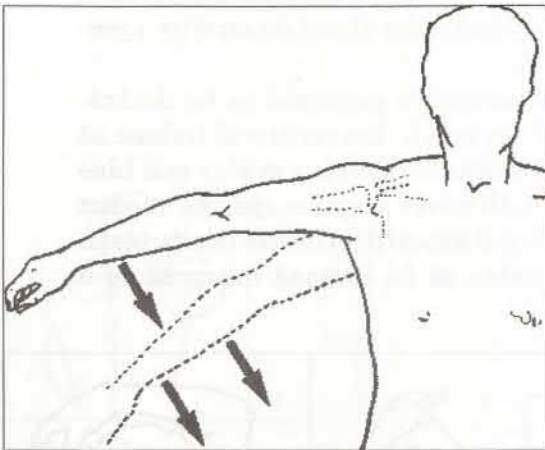


Fig. 1.19. Testul mâinii căzând. Mâna pacientului va cădea în momentul în care el va încerca să o aducă

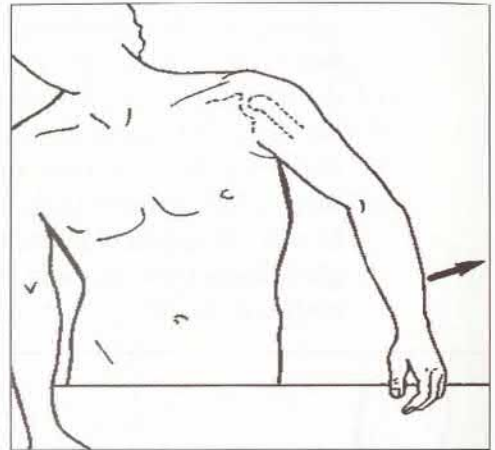


Fig. 1.20. Dificultatea în inițierea abducției este sugestivă pentru leziunea coafei rotatorilor sau ruptura tendonului supraspinat

## COLOANA VERTEBRALĂ

### 1. Inspecția

- 1.1. Se examinează amply coloana vertebrală în poziție verticală. Se apreciază toate curburile fiziologice ale coloanei vertebrale: lordoza lombară și cervicală, cifoza toracică, atât din aspect dorsal, cât și lateral, ceea ce permite determinarea oricăror devieri în curburile fiziologice vertebrale (Fig. 1.21).
- 1.2. Scolioza veritabilă nu se modifică la flexia coloanei vertebrale, pe când cea funcțională, sau așa-numita atitudine scoliotică (cauzată de diferența de lungime a membrilor inferioare), se atenuează (Fig. 1.22).
- 1.3. Pentru aprecierea echilibrului umerilor și al pelvisului, este util de a pune degetele index pe umerii pacientului și pe crestele ilia-



ce. Un pelvis dezechilibrat sugerează asimetrie la nivelul membrelor inferioare, frecvent asociată cu scolioza și durerile de spate.

#### 1.4. Poziția umerilor și a genunchilor

1.4.1. Extensie completă?

1.4.2. Diformitatea fixată în flexie?

1.4.3. Hiperextensiunea genunchilor?

1.4.4. Deviație externă (varus) sau internă (valgus)?

1.5. **Testul Forrestier.** Pentru a obiectiviza anomaliile curburilor fiziologice ale coloanei suspectate, pacientul este rugat să se apropie de un plan vertical, atingându-l cu călcâiele, fețele, umerii și occiputul. În caz de curbură normală, pacientul nu va avea dificultăți la efectuarea acestui test și în regiunea lombară va fi o distanță de la perete suficientă pentru a putea trece cu palma. Pacientul trebuie să poată atinge cu occiputul peretele. Iar distanța occiput-perete trebuie să fie egală cu zero (Fig. 1.23). Dacă pacientul nu poate atinge cu occiputul peretele, distanța

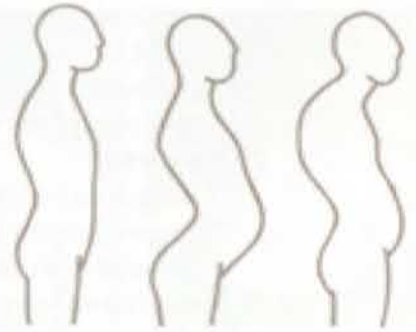


Fig. 1.21. Curburile anteroposterioare în A - aspect normal; B - hiperlordoză lombară (curbura >3cm); C - hipercifoză toracică (curbura >3cm față de C7)

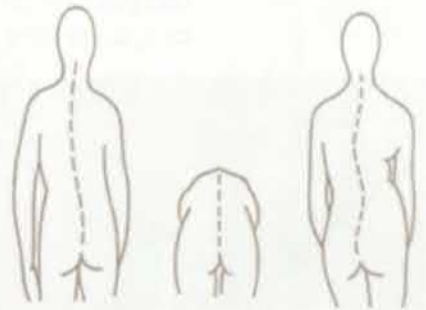


Fig. 1.22. Atenuarea scoliozei în flexie

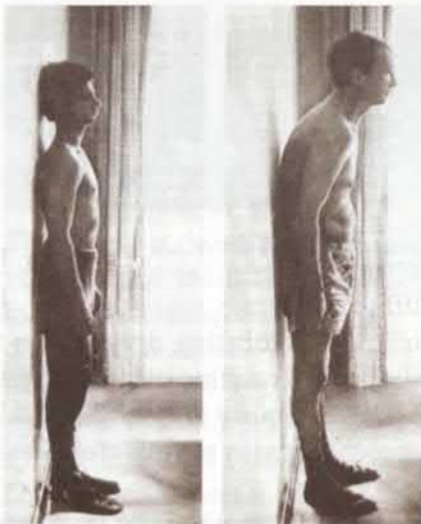


Fig. 1.23. Testul Forrestier



Fig. 1.24. Măsurarea distanței occiput-perete

occiput-perete se măsoară cu centimetrul și se înregistrează (Fig. 1.24).

1.6. Inspecția tegumentelor vizibile, inclusiv ale scalpului (de ex. prezența focarelor de alopecie, a erupțiilor psoriazice);

## 2. Palparea

2.1. Palparea trebuie să includă și palparea glandei tiroide; precum și a ganglionilor submandibulari, submentonieri, cervicali anteriori și posteriori, și supraclaviculari;

## 3. Mobilitatea segmentului cervical (Fig. 1.25)

3.1. Pacientul trebuie să atingă umărul drept cu urechea dreaptă (Fig. 1.25 A) și apoi umărul stâng cu urechea stângă (Fig. 1.25 B). Apoi să rotească bărbia cât poate de mult într-o parte și în alta (Fig. 1.25 C, D). Pentru a testa flexia, pacientul este îndemnat să atingă pieptul cu bărbia (E – distanța mentosternală în normă trebuie să se apropie de zero, dacă ea depășește important această limită, ea trebuie înregistrată ca marker al limitării mobilității în segmentul cervical), iar pentru a testa extensia – să privească în pod (Fig. 1.25 F).



Fig. 1.25. Mobilitatea coloanei cervicale

## 4. Mobilitatea segmentului toracic

4.1. Se examinează mișcările cutiei toracice, determinând mobilitatea cutiei toracice la nivelul mameloanelor prin măsurarea expansiunii toracice. Diferența dintre inspirul maxim și expirul maxim, măsurate în spațiul intercostal patru în normă, trebuie să depășească 2,5 cm (Fig. 1.26).

4.2. **Testul Ott** se efectuează în felul următor: de la vertebra C7 se măsoară 30 cm inferior și se notează locul. Pacientul este rugat să



Fig. 1.26 Expansiunea cutiei toracice

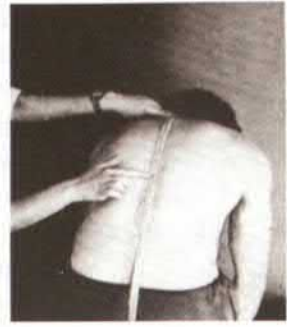


Fig. 1.27. Testul Ott

se aplece maximal înainte și distanța se măsoară din nou. La persoanele sănătoase distanța respectivă se mărește cu 3-4 cm (Fig. 1.27).

## 5. Mobilitatea segmentului lombar

5.1. Mobilitatea în segmentul lombar se testează prin flexia maximă anterioară: pacientul este rugat să atingă cu vârfurile degetelor solul. În mod normal, distanța degete-sol tinde spre zero. La pacienții cu limitarea mobilității lombare, aceasta va fi mai mare de zero și va trebui indicată în fișa pacientului pentru a fi urmărită în dinamică la



Fig. 1.28. Distanța degete-sol (Tomaier)

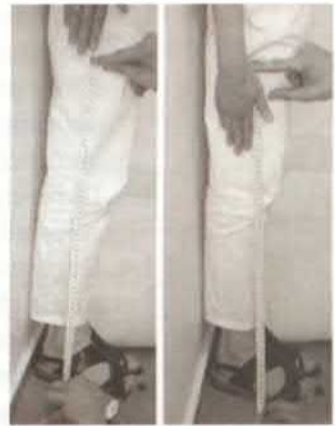


Fig. 1.29. Flexia lombară laterală



Fig. 1.30. Testul lombar Schöber

aprecierea evoluției procesului patologic (Fig. 1.28).

5.2. **Flexia lombară laterală.** Pacientul, cu mâinile lipite de picioare, se aplecă lateral, fără a se apleca înainte sau îndoii genunchii. Distanța deplasării mâinii pe traiectul coapsei este determinată cu un centimetru, în normă depășind 10 cm (Fig. 1.29).



- 5.3. **Testul lombar Schöber** se efectuează pentru aprecierea mobilității segmentului lombar al coloanei vertebrale. Se marchează punctul corespunzător joncțiunii lombosacrate și un alt reper situat cu 10 cm superior de acesta. După flexie anterioară maximă, distanța dintre aceste două repere se mărește cu cel puțin 3-4 cm (Fig. 1.30).

## **COAPSA**

### **1. Anamnesic**

- 1.1. Durerea poate fi în repaus (culcat pe spate, în decubit lateral, pe așezate, stând pe ambele picioare, stând pe un picior), în timpul mișcărilor (efectuate în poziție așezat, ridicarea pe vârful degetelor, mers, alergare).
- 1.2. La ridicarea din poziția așezată, la staționare carpopedală și la mers, durerea cauzată de afectarea articulației șoldului se resimte pe aria fosei inghinale anterioare, dar poate iradia difuz pe suprafața anterolaterală a femurului, pe zona fesieră, mai rar în genunchi și mai rar în articulația talocrurală.
- 1.3. Durerea poate fi provocată de lezarea structurilor articulare, bursetelor adiacente (bursită), tendoanelor și mușchilor (entezopatie).
- 1.4. Durerea radiculară din herniile de disc se poate resimți în regiunea inghinală.
- 1.5. Durerea din articulația șoldului poate fi și din articulația sacroiliacă, și simfiză.
- 1.6. Durerea coxofemurală se atenuează la flexie incompletă în șold, care relaxează capsula articulară și astfel se diminuează durerea și spasmul muscular.

### **2. Inspecția**

- 2.1. Culcat pe spate, în cazul durerilor din articulația șoldului, bolnavul preia o poziție forțată – articulația coxofemurală este ușor flectată, iar membrul afectat este abduct și rotat spre exterior.
- 2.2. Tumefacția din zona articulației coxofemorale este, de obicei, imperceptibilă, dar dacă se implică bursa articulară și bursa iliopectineei (în 15% din cazuri), se poate determina intumescența în zona inghinală medială.
- 2.3. În bursita trohanteriană se poate determina durere în proiecția marelui trohanter; în caz de exsudat, dispăre depresiunea din spațele trohanterului.
- 2.4. Bursita capsulei iliace, care situată înaintea capsulei articulației coxofemorale, se traduce cu o tumefacție clară sub ligamentul inghinal, iar îndoirea pasivă și rotația internă a articulației coxofemorale sunt dureroase.
- 2.5. Bursita ischiofemurală se traduce prin tumefiere și sensibilitate dureroasă în regiune.

- 2.6. Hiperemia la fel ca hipertermia în regiunea articulației coxofemorale indică mai curând afectarea țesuturilor periarticulare decât lezarea articulației propriu-zise.
- 2.7. Crepitația se anunță cu trosnet în articulația șoldului (în flexia activă a șoldului, la rotație internă, se acompaniază cu trosnet distinct și resimțit, uneori bilateral; trosnetul este condiționat de alunecarea fasciei late indurate a femurului prin marele trohanter ca o variantă a normei).
- 2.8. În poziționarea pacientului culcat pe spate se distinge mai clar contractura de flexie fixată a articulației coxofemorale, rotația externă a femurului (mai rar se atestă rotația internă a femurului, condiție în care membrul afectat se suprapune peste celălalt picior) și deviația în afară a plantei; aceste modificări apar în succesiunea redată în cazul afectării progrediente a articulației coxofemorale și care determină lordoză lombară.
- 2.9. Testul Thomas (pentru relevarea contracturii în flexie). Bolnavul culcat pe spate și este rugat să îndoie piciorul sănătos în genunchi și articulația șoldului sub unghi de  $90^\circ$  și mai mult; această poziție determină reducerea lordozei lombare (Fig. 1.31).
- 2.10. Se examinează diapazonul mișcărilor în articulația coxofemurală rugând pacientul să flexeze, să extindă, să abducă și să adducă piciorul.



Fig. 1.31. Testul Thomas

### 3. Palparea și mișcările pasive

- 3.1. În prezența sinovitei sau exsudatului, presiunea intensă dinapoia sau mai sus de marele trohanter poate genera durere.
- 3.2. Se efectuează screening-ul mișcărilor pasive: se efectuează toată gama de mișcări cu piciorul extins, pacientul aflându-se în decubit dorsal. Ultima se execută flexia maximă a piciorului.
- 3.3. Rotația internă – se va atrage atenție la dureri și la amplitudinea rotației interne, acestea fiind semne sensibile pentru patologia articulației coxofemorale (Fig. 1.32).

### 4. Mișcări active rezistive:

- 4.1. Testul Lassegue (testul de elongație) se aplică cu scopul de a diferenția leziunile ce interesează articulația șoldului de cele ale segmentului vertebral lombar.
- 4.2. Testul Trendelenburg (pentru a repera slăbiciunea mușchilor abductori). Pacientul, stând în picioare, este rugat să ridice de pe po-



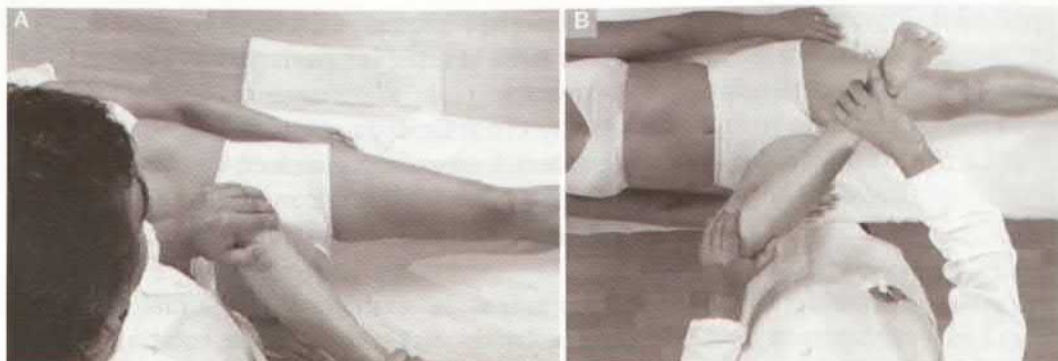


Fig. 1.32: A – rotația internă a șoldului;

B – rotația externă a șoldului

dea un picior. Dacă pacientul se ține pe piciorul bolnav, mușchii abductori ai căruia sunt slăbiți, atunci bazinul se înclină spre partea sănătoasă (+ test), dacă pacientul pornește, atunci apare claudicație de abducție (urmează mai jos).

- 4.3. Proba percuției pe călcâi. Pacientul poziționat în decubit dorsal, cu picioarele întinse, cu mușchii picioarelor relaxați maximal. Medicul ciocănește cu muchia palmei sau cu pumnul călcâiul bolnavului; în acest moment, poate apare sau se intensifică durerea din articulația coxofemurală a piciorului percutat.
- 4.4. Presiunea pe ambele trohantere mari va suscita durere pe partea afectată; preventiv se va exclude patologia articulațiilor sacroiliace.
- 4.5. Testul genucalcanean sau testul *FABER* (*Flexia, ABducția și Rotația externă a șoldului*). Este utilizat pentru a distinge afectarea șoldului sau a articulației sacroiliace de afectarea coloanei. Vezi examinarea articulațiilor sacroiliace (Fig. 1.35).

## 5. Mersul

- 5.1. Mersul antalgic – apare în cazul durerii prezente în una din articulațiile șoldului; pacientul prescurtează astfel timpul de sprijin pe articulația afectată, într-un fel sărind peste ea, evitând astfel contracția mușchilor abductori ai acesteia. Corpul în acest moment se înclină spre partea bolnavă.
- 5.2. Mersul Trendelenburg (claudicația de abducție). Se disting două tipuri:
  - 5.2.1. Claudicația de abducție preschimbă mersul antalgic atunci când mușchii abductori slăbesc și nu pot menține bazinul în echilibru, solicitarea transpunându-se pe articulația bolnavă; bazinul și trunchiul înclină spre partea sănătoasă, reducând din solicitarea articulației.
  - 5.2.2. Apare în afectările care determină instabilitatea articulației



şoldului (luxație, coxa vara) sau slăbirea muşchilor abductori (poliomielită).

- 5.3. Mersul de raţă – apare în caz de afectare bilaterală a şoldului sau a muşchilor abductori.

### ARTICULAȚIA SACROILIACĂ

1. **Palparea.** Pacientul se găsește în ortostatism. Examinatorul plasează palma de-a lungul spinei iliace, degetul dislocându-se nemijlocit în regiunea sacroiliacă. Exercițând presiune cu degetul mare în această regiune, examinatorul poate aprecia durerea sacroiliacă. Palpația poate fi și când pacientul este în decubit ventral (Fig. 1.33A).
2. **Mobilizarea articulațiilor sacroiliace.** Pacientul în decubit ventral, se exercită presiune directă asupra sacrului pe linia mediană, pentru a induce mișcarea de abducție în articulațiile sacroiliace și determina eventual durerea în articulația sacroiliacă inflamată (Fig. 1. 33B).
3. **Manevre evocatoare pentru sacroiliită:**
  - 3.1. Manevra Eriksen (Kușevski I). Apăsarea puternică asupra spinelor iliace anterosuperioare cu bolnavul în decubit dorsal (Fig. 1.33C).



Fig. 1.33: A – palparea art. sacroiliace

B – mobilizarea art. sacroiliace în decubit ventral;

C – mobilizarea art. sacroiliace în decubit dorsal (manevra Eriksen)

- 3.2. Manevra Volkmann (Kușevski II). Apăsarea unei aripi iliace cu bolnavul în decubit contralateral (Fig. 1.34).
- 3.3. Manevra Patrick (Kușevski III), o variație a acestuia este cunoscută și după acronimul *FABER* (*Flexia, ABducția și Rotația externă a şoldului*). Acest test este utilizat pentru a se distinge patologia şoldului sau articulației



Fig. 1.34. Manevra Volkmann



Fig. 1.35. Manevra Faber



Fig. 1.36. Reperete anatomice art. genunchiului

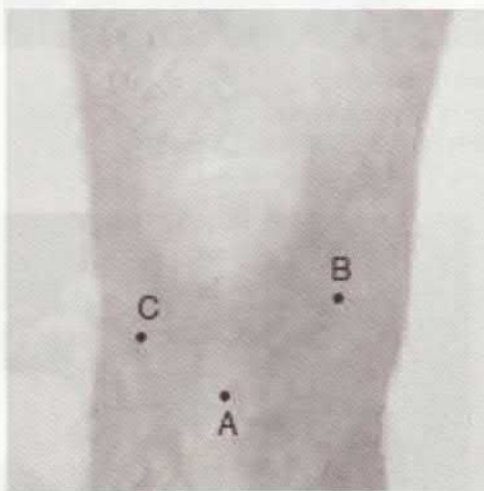


Fig. 1.37. Reperete osoase art. genunchiului

sacroiliace de afectarea coloanei. Pacientul este culcat pe spate pe masa de examinare. Piciorul părții examinate se amplasează pe genunchiul contralateral (această mișcare flexează, abduce și rotește extern șoldul). Durerea în zona inghinală este elocventă pentru afectarea coxofemurală. Se apasă atent, dar ferm, pe genunchiul flectat și creasta iliacă anterioară superioară contralaterală. Durerea în aria sacroiliacă indică o afectare a articulațiilor sacroiliace (Fig. 1.35).

3.4. Manevra Gaenslen. Pacientul se află în decubit lateral. Efectuând extensia piciorului de-a lungul marginii mesei de examinare, se exercită presiune pe articulația sacroiliacă contralaterală.

### GENUNCHIUL

1. Genunchiul nu este doar cea mai mare articulație din corpul omenesc, dar și cea mai traumatizată. Din cauza cantității mari din sinovie, acesta este frecvent afectat în maladiile articulare inflamatorii, iar pentru că este una din articulațiile portante, este și una din cele mai frecvent vizate în osteoartroză.

2. **Inspectia** (Fig. 1.37).

2.1. Se examinează genunchiul din anterior și posterior în poziția verticală a pacientului. Se identifică suprafața netedă medială a tibiei (lama tibiei) și se urmează marginea ei anterioară în sus până la tuberozitatea tibială (Fig. 1.37A), apoi marginea medială a tibiei superior până confluează într-o proeminență osoasă – condilul medial al tibiei (Fig. 1.37B), aflată superior de tuberozitatea tibială. Într-o locație comparabilă pe partea cealaltă a genunchiului, se află o proeminență similară – condilul lateral (Fig. 1.37C). Aceste trei puncte formează un triunghi isoscel. Pe suprafața laterală a



genunchiului, mai jos de condilul lateral al tibiei, se găsește capul fibulei.

- 2.2. Eritemul deasupra art. genunchiului poate fi observat în artrita septică și cea gutoasă, mai rar în alte maladii articulare. Leziunile psoriazice pot fi observate deasupra patelei și tuberozității tibiale.
- 2.3. Atrofia cvadricepsului deseori indică patologia cronică a articulației genunchiului.
- 2.4. Bursa patelară se examinează în vederea aprecierii tumefierii, ca rezultat al exsudatului sau îngroșărilor sinoviale.
- 2.5. Deformarea în „varus” se manifestă prin deformarea în „O”, gleznele se ating, iar genunchii nu. Deseori se constată în osteoartroză cu afectarea preponderentă a sectoarelor mediale ale articulației genunchiului. Tibia poate fi curbată în boala Paget, rahitism și sifilis (*sabre tibia*).
- 2.6. Deformarea în „valgus” se manifestă prin deformarea în „X” care se stabilește atunci când distanța dintre glezne depășește 10 cm, uneori se poate asocia artritei reumatoide.
- 2.7. Proeminența în regiunea suprapatelară (tensionarea tegumentelor în regiunea suprapatelară), asociată cu proeminență în regiunea medială și laterală, denotă o cantitate mare de exsudat în cavitatea articulației genunchiului.

**3. Mișcările active.** La nivel de genunchi, mișcările trebuie observate în timpul mersului, așezării și ridicării din scaun. Laxitatea anormală ligamentară poate fi aparentă instantaneu.

#### 4. Palparea

- 4.2. Se palpează regiunea laterală și medială în poziția orizontală a pacientului și la flexia parțială a genunchiului, pentru aprecierea durerii.

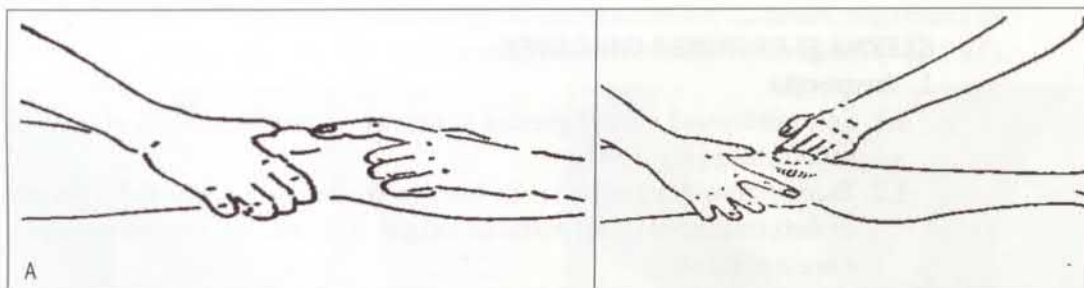


Fig. 1. 38. Examinarea genunchiului la excesul de lichid intraarticular.

A – șocul rotulian. Lichidul sinovial din bursa suprapatelară este mai întâi presat în articulație. Patela este apoi împinsă spre condiliile femurali;

B – balotarea patelei. Articulația genunchiului este plasată în extensie și lichidul este iarăși împins spre articulație din bursa suprapatelară. Lichidul este apoi forțat spre partea laterală a articulației aplicând forța pe partea medială. Când se trece cu dosul palmei pe partea laterală, lichidul forțat în partea medială apare ca o proeminență



- 4.3. Pentru decelarea crepitațiilor, este recomandabilă aplicarea palmei pe patelă în timpul efectuării mișcărilor pasive de flexie în articulația genunchiului.
- 4.4. Pentru examinarea eșapamentului articular în această regiune, se recomandă balotarea patelei și efectuarea șocului rotulian (Fig. 1.38).
- 4.5. Se examinează ligamentele cruciate anterior și posterior efectuând testul de presiune anterodorsală pe partea superioară a osului tibial în poziția flectată a genunchiului (testul sertarului). Instabilitatea ligamentelor sau ruptura acestora se va manifesta prin deplasările anterodorsale ale gambei față de proiecția femurului. La fel se examinează și ligamentele colaterale mediale și laterale (Fig. 1.39).

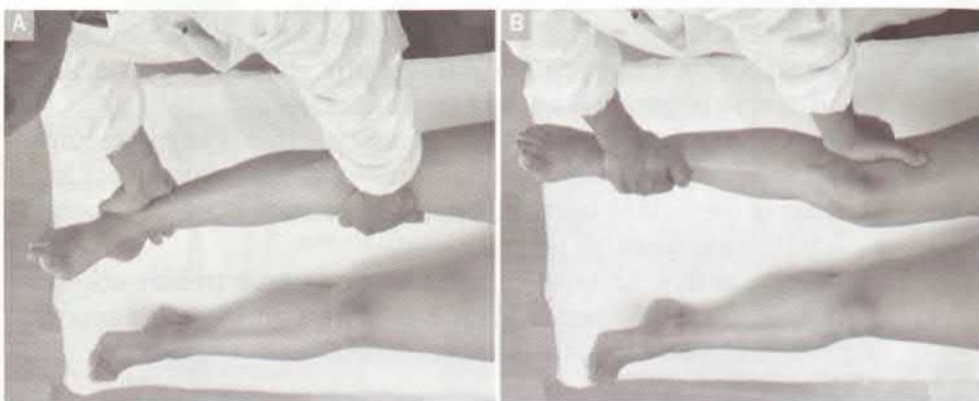


Fig. 1.39. Testarea stabilității articulației genunchiului:  
A - ligamentul colateral fibular; B - ligamentul colateral tibial

## **GLEZNA ȘI REGIUNEA CALCANEE**

### **1. Inspecția**

- 1.1. Se examinează vizual glezna și regiunea posterioară a plantei ca unul întreg (Fig. 1.40).
- 1.2. Examinarea din posterior în poziția verticală a pacientului permite determinarea deformării în valgus a gleznei și regiunii posterioare a plantei.

### **2. Palparea**

- 2.1. Se palpează linia articulației talocrurale din posterior. Dureea și tumefierea în această regiune sunt caracteristice sinovitei articulației talocrurale.
- 2.2. Se apreciază prin compresie durerea în locul de fixare a tendonului Ahile, ce denotă entezită.
- 2.3. Durerea în regiunea călcâiului denotă fasciita plantară, care este

o altă formă de entezită asociată spondiloartropatiilor.

### 3. Mobilizarea pasivă a art. talocrurale

3.1. Pentru a aprecia mobilitatea articulației tibiotarsiene, se fixează călcâiul cu o mână și tibia cu cealaltă mână, menținând genunchiul semiflectat. Prin flexia dorsală și plantară, evaluați mișcările călcâiului. Se compară cu piciorul contralateral. Dorsiflexia normală atinge 15-25°, iar extensia 40-50°. Mobilitatea limitată indică anomalia articulară și nu cea periarticulară (Fig. 1.41).

### 4. Mobilizarea pasivă a art. subtalare

4.1. Fixând călcâiul, se aplică mișcări de inversie și eversiune. Se compară cu piciorul contralateral. O reducere a inversiei ( $\approx 40^\circ$ ) și eversiunii ( $\approx 15^\circ$ ) sau prezența durerii în timpul acestor manevre, sugerează sinovita locală, frecventă în artrita reumatoidă și psoriazică (Fig. 1.42).



Fig. 1.40. Reperetele anatomice ale gleznei



Fig. 1.41. Mobilizarea art. talocrurale



Fig. 1.42. Mobilizarea art. subtalare

## 5. Mobilizarea pasivă a tarsului

5.1. Se imobilizează călcâiul și tarsul cu o mână și planta cu cealaltă, aplicând mișcări de inversie și eversiune (Fig. 1.43). Mișcările severe limitate denotă artrită.



Fig. 1.43. Mobilizarea tarsului

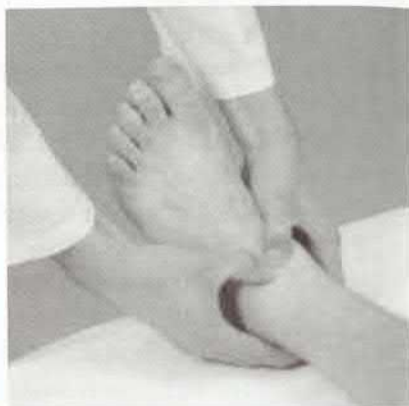


Fig. 1.44. Palparea art. talocrurale

## 6. Mișcarea globală activă a plantei și gleznei

6.1. Se solicită pacientul să întoarcă picioarele cât mai sus și apoi, cât mai jos posibil. Se compară cele două părți. Limitarea volumului acestor mișcări poate fi explicată prin alterările deja depistate la nivelul gleznei sau tarsului. Dacă limitarea este mult mai exprimată decât se așteaptă, este probabilă retracția tendonului Ahile sau a dorsiflexoarelor.

6.2. Cu ambele police se evaluează aspectul anterior al fiecărei *art. talocrurale*, observând oarecare proeminențe, tumefacții sau sensibilitate dureroasă (Fig. 1.44). Palparea traiectul tendonului Ahile



Fig. 1.45. Palparea tendonului Achile și a bursei pre-ahiliene



Fig. 1.46. Palparea inserției posterioare a fasciei plantare



pentru a depista noduli sau durere (Fig. 1.45). Palparea călcâiului și fasciei plantare pentru a depista zone de sensibilitate dureroasă (Fig. 1.46). Durerea localizată în artrită, leziunea ligamentară; durerea în tendinita Ahile, bursită, sau ruptura parțială posttraumatică. Pintenii pot fi prezenți pe calcaneu; durerea pe traiectul fasciei plantare sugerează diagnosticul de *fasciită plantară*.

## SECTOARELE MEDIALE ȘI ANTERIOARE ALE PLANTEI

### 1. Inspecția

- 1.1. La pacientul în poziție verticală se examinează bolta plantară la prezența piciorului plat.
- 1.2. Deformarea *halux valgus* denotă bursita degetului mare a piciorului.
- 1.3. Existența unei dilatări a spațiului interdigital (semnul fisurării) poate fi cauzată de edemul articulațiilor metatarsofalangiene.
- 1.4. La nivelul halucelui se poate aprecia deformarea în „ciocan”, care este un semn al artritei reumatoide avansate, cauzată de subluxația articulației metatarsofalangiene.
- 1.5. Inflamația articulațiilor interfalangiene se constată mai frecvent în contextul spondiloartropatiilor.
- 1.6. Calusul osos are tendința de a apărea în cazul subluxațiilor articulațiilor metatarsofalangiene. În acest caz, capul osului metatarsian se palpează nemijlocit subcutan.



Fig. 1.47. Testul de strângere a art. metatarsofalangiene



Fig. 1.48. Palparea art. metatarsofalangiene

### 2. Palparea

- 2.1. Art. metatarsofalangiene se palpează pentru a depista sensibilitatea dureroasă. Se comprimă partea anterioară a plantei între police și degete (Fig. 1.47). Se exercită presiune proximal de capetele metatarsienelor 1 și 5. Sensibilitatea dureroasă este un semn precoce frecvent de artrită reumatoidă. Inflamația acută a primei art. metatarsofalangiene este asociată cu guta.
- 2.2. La fel, se palpează fiecare articulație metatarsofalangiană în parte comprimând suprafețele ventrale și dorsale între policele și indicatorul examinatorului (Fig.1.48).

### **AFECTAREA EXTRAARTICULARĂ**

Deoarece de cele mai multe ori o afectare inflamatorie articulară se încadrează în una din multiplele maladii sistemice, datele anamnestice trebuie să includă și descrierea stării generale a pacientului (febra, scăderea ponderală, slăbiciunea sau durerea musculară, starea de astenie fizică și chiar psihoemoțională) și neapărat acuzele caracteristice altor sisteme și organe, în special manifestări cutanate (chiar dacă nu au fost diagnosticate și tratate la dermatolog), cardiovasculare, respiratorii, renale, digestive și neurologice.

Foarte sugestivă poate fi și informația referitor la medicația utilizată atât ca factor etiologic, cât și ca factor agravant: anticoncepționalele orale, penicilinele, sărurile de aur, uneori agenții anti-TNF $\alpha$  agravează evoluția lupusului eritematos sistemic, în timp ce alte clase de medicamente sunt implicate în producerea lupusului eritematos. Diureticele tiazidice, medicația antitumorală și antituberculoasă duc la creșterea nivelului de acid uric. Corticosteroizii, heparina, hormonii tiroidieni, metotrexatul, barbituricele induc osteoporoză secundară. Prezintă importanță diagnostică și prognostică răspunsul la tratamentul deja inițiat, precum și cauzele care ar fi determinat o eventuală sistare a terapiei.

Antecedentele personale patologice la pacienții reumatici deseori pot deține cheia diagnosticului prezumtiv. Astfel, fotosensibilitatea poate direcționa diagnosticul spre lupus eritematos de sistem, fenomenul Raynaud se întâlnește în lupus, sclerodermie, boala mixtă de țesut conjunctiv, sindromul Sjögren. În cazul artritelor reactive, este importantă suportarea clinică a unei infecții urogenitale sau enterale (cu 3-6 săptămâni anterior debutului artritei). Infecțiile virale hepatice (HBV, HCV) deseori se manifestă cu artralгии, manifestări vasculitice, în special manifestări ale crioglobulinemiei mixte în virusul hepatic C.

Antecedentele eredocolaterale au și ele o valoare în diagnosticul maladiilor reumatice, deoarece majoritatea au și o agregare familială (antigenele de histocompatibilitate HLA etc.).

Reumatologia ca o disciplină științifică și practică independentă a fost formată la mijlocul secolului XX. Bolile reumatice sunt printre cele mai frecvente observate la om. Termenul „boli reumatice”, include o varietate de origine a bolii predominant cu caracter sistemic, mai puțin local, cu sindrom articular persistent sau tranzitoriu. Bază teoretică pentru combinarea acestor diverse boli în același grup a fost faptul că în cadrul lor este o afectare preferențială de țesut conjunctiv, care include derma, tendoanele, ligamentele, cartilajele, oasele etc., și tipurile sale speciale (sinovial și seros, membranele bazale ale vaselor și a epiteliului etc.).

Grupurile generale includ:

1. Febra reumatismală acută.
2. Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv
  - 2.0.1. Lupusul eritematos sistemic.
  - 2.0.2. Sclerodermia sistemică
  - 2.0.3. Polimiozita și dermatomiozita.
  - 2.0.4. Boala Sjögren.
  - 2.0.5. Boala mixtă a țesutului conjunctiv.
  - 2.0.6. Artrita reumatoidă.
  - 2.0.7. Artrita juvenilă idiopatică
3. Vasculitele sistemice.
  - 3.0.1. Poliarterita nodoasă.
  - 3.0.2. Angeita alergică și granulomatoasă (boala Churg-Strauss).
  - 3.0.3. Granulomatoza Wegener.
  - 3.0.4. Vasculita hemoragică.
  - 3.0.5. Arterita Takaysu.
  - 3.0.6. Boala Kawasaki.
  - 3.0.7. Boala Horton (artrita gigantocelulară).
  - 3.0.8. Trombangeita obliterantă (boala Buerger sau Winiwarter-Buerger).
  - 3.0.9. Boala Behçet.
4. Spondiloartropatiile seronegative.
  - 4.0.1. Spondilita anchilozantă.
  - 4.0.2. Artrita psoriazică.
  - 4.0.3. Artritele reactive.
5. Artritele infecțioase.
6. Bolile microcristaline ale articulațiilor
  - 6.0.1. Guta.
  - 6.0.2. Condrocalcinoza.
  - 6.0.3. Bolile cu depuneri de cristale de apatită.
7. Osteoartrita.
8. Fibromialgia.
9. Maladiile mușchilor scheletici.
10. Maladiile fasciilor și aponevrozelor.
  - 10.0.1. Tendinitele și tenosinovita.
  - 10.0.2. Bursite.
  - 10.0.3. Capsulita.
11. Osteoporoza.
12. Artrite asociate dislipidemiilor.
13. Artritele secundare. Manifestări reumatice în alte boli.
14. Bolile ereditare ale țesutului conjunctiv și scheletului.



**LISTA TABELARĂ A BOLILOR 274 ICD-10-AM 2002**

- Bolile sistemului osteoarticular, ale mușchilor și țesutului conjunctiv (M00-M99)
- M00 – M25 Artropatii
  - M00 – M03 Artropatii infecțioase
  - M05 – M14 Poliartropatii inflamatorii
  - M15 – M19 Artroze
  - M20 – M25 Alte afecțiuni ale articulațiilor
  - M30 – M36 Tulburări ale țesutului conjunctiv sistemic
  - M40 – M54 Dorsopatii
  - M40 – M43 Dorsopatii prin deformare
  - M45 – M49 Spondilopatii
  - M50 – M54 Alte dorsopatii
  - M60 – M79 Afecțiuni ale țesuturilor moi
  - M60 – M63 Afecțiuni ale mușchilor
  - M65 – M68 Afecțiuni ale sinoviei și tendonului
  - M70 – M79 Alte afecțiuni ale țesuturilor moi
  - M80 – M94 Osteopatii și condropatii
  - M80 – M85 Afecțiuni ale densității și structurii osoase
  - M86 – M90 Alte osteopatii
  - M91 – M94 Condropatii
  - M95 – M99 Alte boli ale sistemului musculo-scheletal și țesutului conjunctiv

Categoriile cu asterisc de la acest capitol sunt următoarele:

- M01\* Artrite infecțioase directe în boli infecțioase și parazitare clasificate altundeva
- M03\* Artropatii de reacție și postin-fecțioase în boli clasificate altundeva
- M07\* Artropatii psoriazice și enteropatice
- M09\* Artrita juvenilă în boli clasificate altundeva
- M14\* Artropatia în alte boli clasificate altundeva
- M36\* Tulburări sistemice ale țesutului conjunctiv în boli clasificate altundeva
- M49\* Spondilopatia în boli clasificate altundeva
- M63\* Afecțiuni ale mușchilor în boli clasificate altundeva
- M68\* Afecțiuni ale sinoviei și tendonului în boli clasificate altundeva
- M73\* Afecțiuni ale țesuturilor moi în boli clasificate altundeva
- M82\* Osteoporoza în boli clasificate altundeva
- M90\* Osteopatia în boli clasificate altundeva

**Artropatii (M00-M25)**

Tulburări afectând în mod predominant articulațiile (membru) periferice.

***Artropatii infecțioase (M00-M03)***

- M00 Artrita piogenică
- M02 Artropatii de reacție

M03\* Artropatii de reacție și postinfecțioase în boli clasificate altundeva

**Exclude:** infecții directe ale articulațiilor în boli infecțioase și parazitare clasificate altundeva

### ***Poliartropatii inflamatorii (M05-M14)***

M05 Artrita reumatoida seropozitivă

M06 Alte artrite reumatoide

M06.0 Artrita reumatoidă seronegativă

M06.1 Boala Still cu debut la adulți

M07\* Artropatii psoriazice și enteropaticice

M08 Artrita juvenilă

**Include:** artrita la copii, cu debut înainte a vârstei de 16 ani și care durează mai mult de 3 luni

M09\* Artrita juvenilă în boli clasificate altundeva

M10 Guta

M11 Alte artropatii datorate microcristalelor

M11.0 Boala prin depozitarea hidroxiapatitei

M11.1 Condrocalcinoza familială

M11.2 Alte condrocalcinoze

M12 Alte artropatii specifice

M12.0 Artropatia cronică post-reumatismală [Jaccoud]

M12.1 Boala Kaschin-Beck

M12.2 Sinovita vilonodulară (pigmentară)

M12.3 Reumatism palindromic

M12.4 Hidartroza intermitentă

M12.5 Artropatia traumatică

M13 Alte artrite

**Exclude:** artroza (M15-M19)

M13.0 Poliartrita nespecificată

M13.1 Monoartrita neclasificată altundeva

M13.8 Alte artrite specificate: Artrita alergică

M14.0\* Artropatia gutoasă datorită unui deficit enzimatic și altor tulburări ereditare

### ***Artroze (M15-M19)***

**Notă:** la acest bloc termenul de osteoartrită este folosit ca sinonim pentru artroză sau osteo-artroză. Termenul a fost folosit mai întâi în înțelesul lui clinic obișnuit, fără nicio afecțiune de bază sau determinantă identificată.

**Exclude:** osteoartrita coloanei vertebrale

M15 Poliartroza

**Include:** artroza cu menționarea a mai mult de o localizare

**Exclude:** atingerea bilaterală a unei articulații unice (M16-M19)

M15.0 (Osteo)artroza primară generalizată

- M15.1 Nodozități Heberden (cu artropatie)
- M15.2 Nodozități Bouchard (cu artropatie)
- M15.3 Artroza secundară multiplă
- M15.4 (Osteo)artroza erozivă
- M15.8 Alte poliartroze
- M15.9 Poliartroza, nespecificată
- M16 Coxartroza [artroza coapsei]
- M16.0 Coxartroza primară, bilaterală
- M16.1 Alte coxartroze primare
- M16.2 Coxartroza de origine displazică, bilaterală
- M16.3 Alte coxartroze displazice
- M16.4 Coxartroza posttraumatică bilaterală
- M16.5 Alte coxartroze posttraumatice
- M16.6 Alte coxartroze secundare, bilaterale
- M16.7 Alte coxartroze secundare
- M16.9 Coxartroza nespecificată
- M17 Gonartroza [artroza genunchiului]
- M17.0 Gonartroza primară, bilaterală
- M17.1 Alte gonartroze primare
- M17.2 Gonartroza posttraumatică bilaterală
- M17.3 Alte gonartroze posttraumatice
- M17.4 Alte gonartroze secundare, bilaterale
- M17.5 Alte gonartroze secundare
- M17.9 Gonartroza, nespecificată
- M18 Artroza primei articulații carpometacarpiene
- M18.0 Artroza primară a primei articulații carpometacarpiene, bilaterală
- M18.1 Alte artroze primare ale primei articulații carpometacarpiene
- M18.2 Artroza post-traumatică a primelor articulații carpometacarpiene, bilaterală
- M18.3 Alte artroze posttraumatice ale primei articulații carpometacarpiene
- M18.4 Alte artroze secundare ale primelor articulații carpometacarpiene, bilaterale
- M18.5 Alte artroze secundare ale primei articulații carpometacarpiene
- M18.9 Artroza primei articulații carpometacarpiene, nespecificată
- M19 Alte artroze
- M20 Deformații dobândite ale degetelor de la mână și picior  
**Exclude:** absența dobândită a degetelor de la mână și picior congenital
- M21 Alte deformații dobândite ale membrelor inferioare
- M22 Afecțiunile rotulei  
**Exclude:** luxația rotulei
- M23 Afecțiunea internă a genunchiului
- M24 Alte afecțiuni articulare specifice
- M25 Alte afecțiuni ale articulațiilor, neclasificate altundeva



**Tulburări ale țesutului conjunctiv sistemic (M30-M36)**

M30 Poliarterita nodoasă și afecțiuni înrudite

M30.0 Poliarterita nodoasă

M30.1 Poliarterita cu atingere pulmonară [Churg-Strauss]; angeita granulomatoasă alergică

M30.2 Poliarterita juvenilă

M30.3 Sindromul ganglionilor limfatici mucocutanați [Kawasaki]

M30.8 Alte afecțiuni înrudite cu poliarterita nodoasă; sindromul de poliangeită extensivă

M31 Alte vasculopatii necrozante

M31.0 Angeita de hipersensibilitate, sindromul Goodpasture

M31.1 Microangiopatia trombotică, purpura trombocitopenică trombotică

M31.2 Granulom malign al liniei mediane

M31.3 Granulomatoza Wegener, granulomatoza respiratorie necrozantă

M31.4 Sindromul crosei aortice [Takayasu]

M31.5 Arterita cu celule gigante cu polimialgie reumatismală

M31.6 Alte arterite cu celule gigante

M31.8 Alte vasculopatii necrozante specificate; vasculita hipocomplementemică

M31.9 Vasculopatia necrozantă, nespecificată

M32 Lupus eritematos sistemic

**Exclude:** lupus eritematos (discoïd)

M32.0 Lupus eritematos sistemic datorat medicamentelor

M32.1† Lupus eritematos sistemic cu atingerea unor organe sau sisteme

M32.8 Alte forme de lupus sistemic eritematos

M32.9 Lupus eritematos sistemic, nespecificat

M33 Dermatopolimiozita

M33.0 Dermatopolimiozita juvenilă

M33.1 Alte dermatopolimiozite

M33.2 Polimiozita

M33.9 Dermatopolimiozita, nespecificată

M34 Scleroza sistemică

M34.0 Scleroza sistemică progresivă

M34.1 Sindromul CR(E)ST

Asociere a calcinozei, fenomenului Raynaud, disfuncției esofagiene, sclerodactiliei, telangiectaziei

M34.2 Scleroza sistemică datorită unui medicament sau unui produs chimic (folosiți un cod adițional pentru cauza externă pentru a identifica cauza)

M34.8 Alte forme de scleroză sistemică

Scleroza sistemică cu:

- atingerea plămânului

- miopatie

M34.9 Scleroza sistemică, nespecificată

M35 Alte atingeri sistemice ale țesutului conjunctiv

- M35.0 Sindrom Sicca [Sjögren]
- M35.1 Alte sindroame mixte
- Boala mixtă a țesutului conjunctiv
- M35.2 Boala Behçet
- M35.3 Polimialgia reumatismală
- M35.4 Fasciita difuză (eozinofilică)
- M35.5 Fibroscleroza multifocală
- M35.6 Paniculita recidivantă [Weber-Christian]
- M35.7 Sindrom de hipermobilitate
- M36\* Tulburări sistemice ale țesutului conjunctiv în boli clasificate altundeva
- M36.0\* Dermato(poli)miozita în boli neoplazice
- M36.1\* Artropatia în boli neoplazice, clasificate altundeva
- M36.2\* Artropatia hemofilică
- M36.3\* Artropatia în alte tulburări sangvine
- M36.4\* Artropatia în reacțiile de hipersensibilitate clasificate altundeva; Artropatia în purpura Henoch (-Schönlein)
- M36.8\* Tulburări sistemice ale țesutului conjunctiv în alte boli clasificate altundeva

### **Dorsopatii (M40-M54)**

#### ***Dorsopatii prin deformare (M40-M43)***

- M40 Cifoza și lordoza
- M41 Scolioza
- M42 Osteocondroza vertebrală
- M43 Alte dorsopatii prin deformare

#### ***Spondilopatii (M45-M49)***

- M45 Spondilita anchilozantă
- M46 Alte spondilopatii inflamatorii
- M46.0 Entezopatia coloanei vertebrale
- M46.1 Sacroiliita, neclasificată altundeva
- M46.2 Osteomielite vertebrală
- M46.3 Infecția (piogenă) a unui disc intervertebral
- M46.4 Discita nespecificată
- M46.5 Alte spondilopatii infecțioase
- M46.8 Alte spondilopatii inflamatorii specificate
- M46.9 Spondilopatia inflamatorie, nespecificată
- M47 Spondiloza
- M48 Alte spondilopatii
- M49\* Spondilopatia în boli clasificate altundeva
- M49.0\* Tuberculoza vertebrală. Deviația Pott
- M49.1\* Spondilita în bruceleză (A23.-†)
- M49.2\* Spondilita enterobacteriană

- M49.3\* Spondilopatia în alte boli infecțioase și parazitare clasificate altundeva
- M50 Afecțiuni ale discului cervical
- M51 Alte afecțiuni ale discurilor intervertebrale
- M53 Alte dorsopatii, neclasificate altundeva
- M54 Dorsalgia

### **Afecțiuni ale țesuturilor moi (M60-M79)**

#### ***Afecțiuni ale mușchilor (M60-M63)***

- M60 Miozita
- M61 Calcificarea și osificarea mușchilor
- M62 Alte afecțiuni ale mușchilor
- M63\* Afecțiuni ale mușchilor în boli clasificate altundeva

#### ***Afecțiuni ale sinoviei și tendonului (M65-M68)***

- M65 Sinovita și tenosinovita
- M66 Ruptura spontană a sinoviei și tendonului
- M67 Alte afecțiuni ale sinoviei și tendonului
- M68.0\* Sinovita și tenosinovita în boli bacteriene clasificate altundeva

#### ***Alte afecțiuni ale țesuturilor moi (M70-M79)***

- M70 Afecțiuni ale țesuturilor moi legate de folosire, solicitare excesivă și presiune
- M71 Alte bursopatii
- M72 Afecțiuni fibroblastice
- M73\* Afecțiuni ale țesuturilor moi în boli clasificate altundeva
- M75 Leziunile umărului
- M76 Entezopatia membrului inferior, exceptând piciorul
- M77 Alte entezopatii
- M79.0 Reumatism, nespecificat – fibromialgia, Fibrozita
- M79.1 Mialgia

### **Osteopatii și condropatii (M80-M94)**

#### ***Afecțiuni ale densității și structurii osoase (M80-M85)***

- M80 Osteoporoza cu fractura patologică
- M81 Osteoporoza fără fractură patologică
- M82\* Osteoporoza în boli clasificate altundeva
- M83 Osteomalacia adultului
- M84 Afecțiuni ale continuității osoase
- M85 Alte afecțiuni ale densității și structurii osoase

***Exclude:*** osteopatia postprocedurală (M96.-)

- M86 Osteomielita
- M87 Osteonecroza
- M88 Boala Paget a oaselor [osteita deformantă]



- M89 Alte afecțiuni ale oaselor
- M90\* Osteopatia în boli clasificate altundeva
- M91 Osteocondroza juvenilă a șoldului și pelvisului
- M92 Alte osteocondroze juvenile
- M93 Alte osteocondropatii
- M94 Alte afecțiuni ale cartilagiilor

**Alte boli ale sistemului musculoscheletal și țesutului conjunctiv (M95-M99)**

- M95 Alte deformații dobândite ale sistemului musculo-scheletal și țesutului conjunctiv
- M96 Afecțiuni musculoscheletale postprocedurale, neclasificate altundeva
- M99 Leziuni biomecanice, neclasificate altundeva
- Notă:** Aceasta categorie nu ar trebui să fie folosită, dacă afecțiunea poate fi clasificată altundeva.
- M99.0 Disfuncție segmentară și somatică
- M99.1 Subluxație complexă (vertebrală)
- M99.2 Stenoza canalului rahidian prin subluxație
- M99.3 Stenoza osoasă a canalului rahidian
- M99.4 Stenoza canalului rahidian prin țesut conjunctiv
- M99.5 Stenoza canalului rahidian prin leziune discală
- M99.6 Stenoza osoasă și prin luxație a orificiilor intervertebrale
- M99.7 Stenoza țesutului conjunctiv și discală la nivelul ferestrelor intervertebrale
- M99.8 Alte leziuni biomecanice
- M99.9 Leziune biomecanică, nespecificată

# 3

## DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Testele de laborator au un rol de a suplini diagnosticul și a confirma datele obținute la culegerea anamnezei și examenul clinic, dar nu au o valoare diagnostică primară. În afară de aceasta, investigațiile de laborator permit monitorizarea activității afecțiunii, dar au o valoare clinică doar când sunt într-o corelație cu datele examenului clinic.

### **Reactanți de fază acută**

#### ***Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH)***

Valorile:

- Norma la femei – <15 mm/oră
- Norma la bărbați – <10 mm/oră
- Adaptarea valorilor – este posibilă adaptarea acestei valori la vârsta pacientului. Valoarea maximală pentru bărbați = vârsta împărțit la 2. Valoarea maximă pentru femei = vârsta plus 10, împărțit la 2.

Interpretarea:

- Valorile ridicate – creșterea VSH denotă o inflamație activă și este folosit ca un indicator de definire sau apreciere a activității afecțiunii în cazul artritelor inflamatorii și autoimune. Creșterea VSH, de asemenea, se apreciază în cazul bolilor supurative și oncologice.

- Factori ce cresc – VSH în cazul anemiilor, insuficienței renale și gravitatea.

- Factorii ce micșorează – VSH în cazul schimbărilor în morfologia eritrocitelor, hipofibrinogenemie, crioglobulinemie și insuficiența cardiacă severă.

#### ***Proteina C reactivă (PCR)***

Valorile:

- Norma – <1,0 mg/dl.

Interpretarea:

- Valorile înalte – indică o inflamație activă și este folosit ca un indicator de definire sau apreciere a activității afecțiunii în cazul artritelor inflamatorii și bolilor autoimune.

- Norma – valorile normale nu întotdeauna indică lipsa procesului inflamator.

- Oscilațiile rapide ale valorilor PCR – se constată în perioada posttraumatică și are o valoare tranzitorie privind activitatea afecțiunii.

### **Indicii imunologici**

#### ***Factorul reumatoid (FR)***

- Pozitiv – > 1/20 prin latex metoda, > 20 UI prin nefelometrie.

Interpretarea (Tab. 3.1)

• La persoane sănătoase la 1-2% în serul sangvin se apreciază factorul reumatoid.

• Artrita reumatoidă – la 75% din pacienți cu artrită reumatoidă se determină factorul reumatoid („artrita reumatoidă seropozitivă”).

### **Anticorpi antinucleari (ANA)**

Valorile:

• Pozitiv – > 1/40

Interpretarea:

• Lupusul eritematos de sistem (LES) – la > 95% din pacienți cu LES se apreciază anticorpi antinucleari.

• Persoane sănătoase – la aproximativ 5% din persoane sănătoase, cu preponderență femeii, se apreciază anticorpi antinucleari.

Importanța – ANA posedă o sensibilitate înaltă, dar o specificitate scăzută (Tab. 3.2).

### **Autoanticorpi specifici (Tab. 3.3)**

• Prezența – mulți autoanticorpi se corelează cu afecțiunile reumatice specifice.

• Valoarea – în unele cazuri prezența autoanticorpilor determină prognosticul și gravitatea afecțiunii.

### **Complementul**

• Valoarea se apreciază în UI/ml și variază în funcție de laborator.

Interpretarea:

• Nivelul scăzut al complementului seric deseori denotă o afecțiune imunocomplexă activă (LES).

• Valorile permanent mici ale complementului hemolitic – presupune o patologie congenitală a componentelor complementului

• Deficit de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> sau C<sub>4</sub> – risc crescut de LES.

Reactanți de fază acută – unele din componente ale complementului sunt reactanți de fază acută și valorile lor pot crește în cazul prezenței procesului inflamator acut.

Tabelul 3.1.

### **Afecțiunile în care FR seric poate fi crescut**

<b>Afecțiunile bacteriene cronice</b>	Invaziile parazitare
Endocardita bacteriană subacută	Afecțiunile inflamatorii cronice de etiologie neidentificată
Lepra	Sarcoidoza
Tuberculoza	Afecțiunile periodontului
Luesul	Afecțiunile interstițiale ale plămânului
Boala Lyme	Afecțiunile hepatice
Afecțiunile virale	Crioglobulinemia mixtă
Rubeola	Purpura hipergamaglobulinemică
Citomegalovirusul	
Mononucleoza infecțioasă	
Gripa	

Koopman WJ, Schrohenber RE: Rheumatoid factor. In: Utsinger PD, Zvaifler NJ, Ehrlich GE (eds). Rheumatoid Arthritis: Etiology, Diagnosis and Therapy. Philadelphia: JB Lippincott, 1985: pp. 217-241.



Tabelul 3.2.

## Afecțiunile în care ANA pot fi pozitive

Afecțiunile	Frecvența rezultatelor pozitive, %
Afecțiunile în care depistarea ANA are o valoare diagnostică înaltă	
Lupusul eritematos de sistem	95-100
Sclerodermia	60-80
Afecțiunile în care depistarea ANA are o valoare diagnostică	
Sindromul Sjögren	40-70
Miozita inflamatorie idiopatică (Dermatomiozita sau Polimiozita)	30-80
Afecțiunile în care depistarea ANA are o valoare diagnostică moderată	
Artrita juvenilă cronică oligoarticulară cu uveită	20-50
Sindromul Raynaud	20-60
Afecțiunile în care depistarea ANA este un criteriu diagnostic obligator	
Lupusul eritematos de sistem medicamentos	~ 100
Hepatita autoimună	~ 100
Afecțiunile de sistem ale țesutului conjunctiv	~ 100
Afecțiunile în care depistarea ANA nu are o valoare diagnostică	
Artrita reumatoidă	30-50
Scleroza diseminată	25
Purpura trombocitopenică idiopatică	10-30
Afecțiunile glandei tiroide	30-50
Lupus discoid	5-25
Boli infecțioase	Variază
Tumori maligne	Variază
Implanturi de silicon, fibromilagia, rude pacienți cu afecțiuni reumatice	15-25
Persoane sănătoase*	
≥1:40	20-30
≥1:80	10-12
≥1:160	5
≥1:320	3

\*- Frecvența ANA, de regulă, în titre mici. Femeile și persoanele în vârstă au o frecvență mai înaltă de depistare a ANA.

Tabelul 3.3.

**Autoanticorpi în afecțiunile reumatice**

Tipul	Descrierea	Valoarea clinică
Anti-ADNdc	Anticorpi către lanțul bicatenar al ADN, posedă o specificitate mai înaltă decât anticorpii către ADN unicatenar	Specificitatea înaltă pentru LES, rar se apreciază în cazul altor afecțiuni și la persoane sănătoase
Anti-histon	Majoritatea investigatorilor nu separă anticorpii către 5 tipuri de bază ale histonilor	LES, lupus medicamentos, alte afecțiuni autoimune
Anti-ENA	Determină 2 anticorpi către componente nucleare (Sm și RNP – ribonucleoproteina)	Posedă o specificitate înaltă către LES și afectarea de sistem a țesutului conjunctiv
Anti-SSA/Ro	Ribonucleoproteina	LES (în special lupus cutanat subacut), LES a nou-născutului, sindromul Sjögren
Anti-SSB/La	Ribonucleoproteina	Sindrom Sjögren, LES, LES a nou-născutului
Anti-centromer	Anticorpi către regiunea centromer/chinetohorn al cromozomului	Sclerodermia limitată (CREST)
Anti-Scl 70	Anticorpi către topoizomeraza 1 a ADN-ului	Sclerodermia
Anti-Jo-1	Anticorpi către transfer-ARN-sintetază	Poli/dermatomiozita sistemică, mai ales la pacienți cu afecțiunile interstițiale ale plămânului, fenomen Raynaud (pielea mâinilor fisurată „mâini mecanice”, artrita, rezistența la tratament)
Anti-PM-Scl	Anticorpi către componente granuloase ale nucleului	Polimiozita, sclerodermia, sindromul overlap
Anti-Mi-2	Anticorpi către antigeni nucleari cu funcția nedeterminată	Dermatomiozita

**Artrocenteza și analiza lichidului sinovial.** Analiza lichidului sinovial oferă informații prețioase privind diagnosticul artritei. Puncția articulară poate reduce simptomele artritei, mai ales în cazurile existenței unei cantități mari de exsudat.

**Indicații:**

- Infecția – dacă se suspectă infecția, artrocenteza se efectuează imediat. Monoartrita inflamatorie trebuie considerată septică până nu se exclude.
- Artropatia microcristalină – puncția articulară și analiza ulterioară a lichidului sinovial este unicul procedeu, ce permite identificarea cauzei.

- **Posttraumatic** – analiza lichidului sinovial este o manevră, ce permite a diferenția hemartroza posttraumatică de artrita posttraumatică cu exsudat sinovial transparent.

- **Artrita inflamatorie versus cea neinflamatorie** – doar analiza lichidului sinovial permite a deosebi aceste două patologii diferite.

- **Terapeutice** – artrocenteza are un rol terapeutic, ce poate fi mărit prin anumite manevre, de exemplu, introducerea intraarticulară a corticosteroizilor. Oricărui pacient cu hemartroză se recomandă artrocenteza terapeutică.

#### **Analiza lichidului sinovial**

- **Culoarea** – lichidul sinovial la persoanele sănătoase este fără culoare și transparent. Culoarea galbenă a lichidului sinovial, ce este caracteristică persoanelor cu artrită, apare din cauza xantocromiei.

- **Transparența** – este determinată de numărul leucocitelor, ce influențează culoarea lichidului sinovial. La pacienții cu osteoartroză lichidul sinovial este transparent, în timp ce în cazul afectării inflamatorii a articulațiilor el devine semitransparent, iar din articulația supurată va fi turbure și lipsit de orice transparență.

- **Viscozitatea** – lichidul sinovial sănătos este vâscos, această proprietate se datorează acidului hialuronic din componența acestuia. Fermenți ce apar în caz de afectare inflamatorie a articulației distrug acidul hialuronic, în consecință viscozitatea scade.

- **Sângele** – prezența sângelui în lichid sinovial, în majoritatea cazurilor, este determinată de traumatism.

- **Cristale** – cu toate că cristalele pot fi determinate în lichidul sinovial în decursul a câteva zile, mai optimal, expertiza cristalelor se efectuează pe picătura din aspirat proaspăt.

- **Tipul** – există patru tipuri de lichid sinovial, ce diferă după aspectul exterior, numărul și gradul de diferențiere a leucocitelor, prezența sau lipsa sângelui și rezultatul investigațiilor bacteriologice (Tab. 3.4).

Tabelul 3.4.

**Tipuri de lichid sinovial**

	<b>Tipul 1 (neinflamator)</b>	<b>Tipul 2 (inflamator)</b>	<b>Tipul 3 (septic)</b>	<b>Tipul 4 (hemoragic)</b>
Culoarea	Galbenă	Galben-albuie	Galben-albuie	Roșie
Transparența	Transparentă	Transparent-turbure	Turbure	Turbure
Viscozitatea	Înaltă	Diferită	Joasă	Nu se apreciază
Cheag mucinar	Dur	Diferit	Moale	Nu se apreciază
Numărul leucocitelor	<2000	2000-100.000	>100.000	Nu se apreciază



Formulă leucocite	<25% PMN	>50% PMN	>95% PMN	Nu se apreciază
Cultura bacteriologică	Negativă	Negativă	Pozitivă	Diferită

**Investigațiile instrumentale** se practică doar în acele cazuri când se prevede a obține un răspuns la întrebările clinice apărute. Un clinician conlucrează cu radiologul în vederea aprecierii informației, ce se așteaptă de la imaginea obținută și pentru a determina tehnica ce va oferi o astfel de informație.

Tabelul 3.5.

#### Diagnosticul în funcție de tipul lichidului sinovial

Tipul 1	Tipul 2	Tipul 3	Tipul 4
Osteoartroza Artrita traumatică Osteonecroza Artropatia Charcot	Artrita reumatoidă LES Poli/dermatomiozita Sclerodermia sistemică Vasculitele sistemice necrozante Policondrita Guta Condrocalcinoza Artrita juvenilă Spondiloartropatiile seronegative Artrita psoriazică Artrita reactivă Afecțiunile inflamatorii cronice intestinale Hipogammaglobulinemie Sarcoidoza Febra reumatismală acută Infecțiile virale	Artrita septică	Traumatismul Sinovita viloasă pigmentară Tuberculoza Tumora Coagulopatiile Artropatia Charcot

#### **Radiografia**

- Este un punct de debut al tuturor investigațiilor ce vor urma.
- Rezoluția – oferă o rezoluție spațială înaltă cu vizualizarea detaliilor osoase trabeculare și a eroziunilor osoase minore.
- Radiația – investigațiile structurilor periferice oferă o doză de iradiere mică. Dar investigațiile structurilor centrale (coloana vertebrală, articulațiile sacroiliace) supun pacienții la doze înalte de iradiere.

#### **Tomografia computerizată (TC)**

- Prezența – poate fi efectuată doar în centrele mari.
- Rezoluția – rezoluția spațială este mai mică decât la RMN, dar mai înaltă decât în cazul radiografiei.

- Radiația – doza de iradiere este înaltă comparativ cu radiografia simplă a aceluiași regiuni, dar este comparabilă în cazul efectuării a câteva radiografii.

- Țesuturile moi – TC apreciază patologia țesuturilor moi cu mult mai bine decât radiografia simplă, dar mai inferior decât RMN.

- Patologia discoidală – TC este o metodă bună în aprecierea bolilor degenerative ale discurilor intervertebrale și a herniilor de disc, mai ales în cazul persoanelor în vârstă, pentru care doza de iradiere este mai puțin importantă decât la persoanele tinere. RMN este o metodă de elecție în cazul proceselor degenerative ale discurilor intervertebrale, dar TC este o metodă alternativă, mai ales în cazul când este necesară o informație suplimentară, de exemplu privind osteofitele.

- TC este utilă în aprecierea structurilor cu o dispoziție anatomică dificilă, unde structurile superficiale acoperă imaginile obținute la radiografiile obișnuite.

### ***Rezonanța magnetică nucleară (RMN)***

- Rezoluția spațială la ultimele modele ale RMN este mai superioară TC, iar rezoluția de contrast la nivelul țesuturilor moi este superioară tuturor metodelor existente la moment.

- Lipsa radiației este un avantaj esențial al acestei metode de investigație.

- Țesuturile moi – RMN este capabilă de a demonstra structurile țesuturilor moi, ce nu se vizualizează la radiografie. RMN clar vizualizează exsudatul articular, meniscurile și ligamentele încrucișate, chisturile subpoplitee, bursa și chisturile meniscului. La utilizarea gadoliniului, poate fi vizualizat învelișul sinovial.

- Patologia discală – cu toate că radiografia este o metodă inițială de investigare a herniilor de disc, RMN permite o investigare minuțioasă și suplimentară a coloanei vertebrale și a structurilor acesteia.

- Osteonecroza (necroza aseptică) – RMN este metoda de elecție în diagnosticul precoce al osteonecrozei.

### ***Osteodensitometria.***

Densitometria osoasă se practică pentru diagnosticul osteoporozei.

- DXA – Absorbțimetria duală cu raze X.

- Radiația – minoră. Este o metodă, ce poate fi practică pentru investigații repetate.

- Structurile cercetate – poate fi investigată orice parte a corpului uman, există standarde pentru regiunea lombară a coloanei vertebrale și părții proximale a femurului, regiunile cel mai bine studiate.

### ***Examenul ultrasonografic.***

- Este o metodă foarte accesibilă.

- Are un grad de rezoluție similar TC și RMN, dar este limitată în investigațiile structurilor profunde ale organismului.

- Iradiere nu este.

- Este o metodă extrem de sensibilă pentru aprecierea lichidului intra-

articular și chistului subopliteu. Puncția și aspirația lichidului din articulații poate fi ecoghidată.

### **Scintigrafia.**

- Prezența – doar în centrele medicale mari.
- Radiația – similară TC a abdomenului.
- Technetiu 99 m metilen difosfonat – se cumulează în regiunile de formare a oaselor, acumulărilor de calciu și torentului sangvin intens. Se practică pe larg pentru diagnosticul precoce al osteomielitei, metastazelor, precum și al proceselor articulare inflamatorii precoce.



# 4

## TRATAMENTUL ÎN REUMATOLOGIE

**Analgezicele.** Durerea este semnul comun practic al tuturor formelor artritei și maladiilor concomitente, care afectează profund calitatea vieții. Durerea poate fi tratată aplicând schema în trepte, care include tratamentul medicamentos, direcționat spre boala principală, analgezice, exerciții fizice, recomandări psihologice. Aplicarea preparatelor analgezice trebuie să fie în trepte în funcție de intensitatea durerii.

### Comentarii:

*Paracetamol* – Riscul hepatotoxicității crește în cazul patologiei hepatice preexistente sau abuzului de alcool.

*Opioizii* – Constipații, grețuri și vomă, sedare, mioza, retenție de urină și inhibiția respirației.

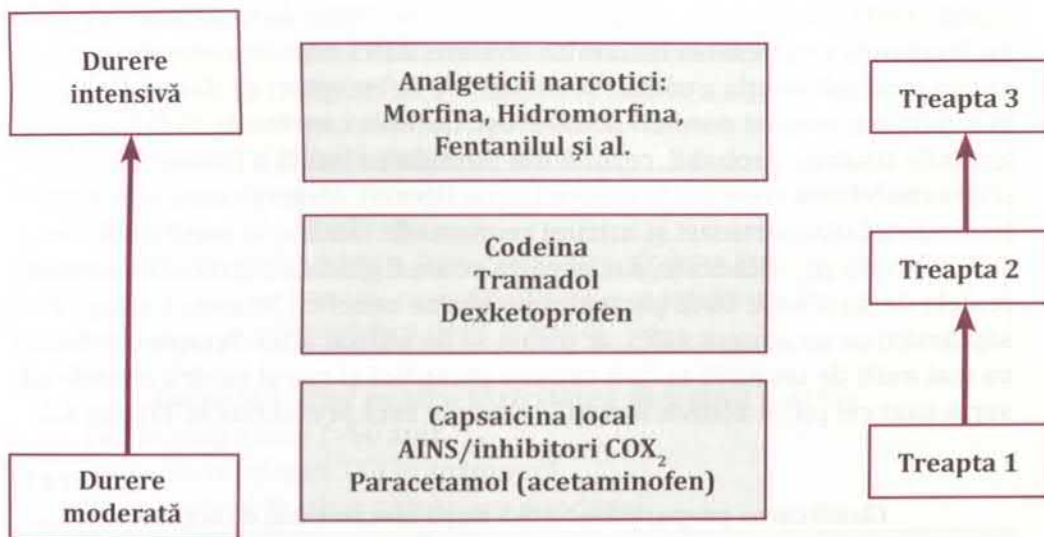


Fig. 4.1. Treptele aplicării preparatelor analgezice și AINS

**Preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)** posedă efecte antiinflamatoare, analgezice și antipiretice, în așa mod se aplică pentru jugularea durerii și inflamației, ameliorarea funcției articulare în majoritatea formelor de artrită. Există un număr mare de preparate AINS, sunt și preparate specifice COX-2 inhibitori care nu exercită acțiune negativă asupra mucoasei tractului gastro-intestinal (Tab. 4.1).

Efectul antiinflamator al AINS constă în blocarea ciclooxigenazei-2 (COX-2), care dirijează sinteza prostaglandinelor proinflamatorii, dar, totodată, AINS blochează și COX-1, care are funcții fiziologice de protecție a tractului gastrointestinal etc. Concomitent cu efectul terapeutic, AINS posedă o serie de reacții adverse: digestive, renale etc. Dereglările gastrointestinale, hemoragiile și alterarea funcției renale sunt principalele efecte adverse. Mecanismul conform căruia AINS au efecte analgezice și suprimă inflamația este inhibiția enzimii ciclooxigenaza. Aceasta inhibă sinteza prostaglandinelor care răspund de protecția mucoasei gastrice, rinichilor etc. De aceea, preparatul antiinflamator ideal pentru tratamentul OAD ar trebui să inhibe preponderent COX-2, să posedă un efect analgezic pronunțat. Regimul de utilizare poate fi continuu sau „la necesitate”. Există mai multe opinii vizavi de regimul de preferință utilizat. Utilizarea „la necesitate” reduce frecvența reacțiilor adverse din partea sistemului gastrointestinal și cardiovascular. Totuși, întreruperea frecventă a tratamentului cu AINS duce la un risc cardiovascular semnificativ mai mare decât în regimul cu utilizare continuă a AINS.

**Efectul clinic.** AINS sunt cele mai utilizate pe scară largă ca agenți analgezici și antiinflamatori în gestionarea osteoartritei, artritei reumatoide și anchilozante etc. Cu toate acestea, AINS nu sunt agenți de modificare a bolii și nu împiedică progresarea leziunilor tisulare. AINS sunt deosebit de eficiente atunci când inflamația a cauzat sensibilizare de receptori de durere la stimuli mecanici sau chimici normali nedureroși. Durerea care însoțește inflamația și leziunile tisulare, probabil, rezultă din stimularea locală a fibrelor dureroase și de sensibilitate crescută la durere (hiperalgezie). Alegerea unui AINS pentru tratamentul osteoartrozei și artritei reumatoide rămâne în mare parte empirică și bazată pe eficacitate, dar aceasta poate fi ghidată rațional din considerentele de siguranță. Dacă pacientul nu obține beneficii terapeutice timp de 2 săptămâni cu un anumit AINS, ar trebui să fie utilizat altul. Terapia combinată cu mai mult de un AINS nu are rațiune științifică și riscul pentru efectele adverse sunt cel puțin aditive. Reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 4.2.

Tabelul 4.1.

#### Clasificarea preparatelor AINS după mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune	Preparatele
Inhibitori selectivi ai COX-1	Doze mici ale acidului acetilsalicilic
Inhibitori neselectivi ai COX-1 și COX-2	Majoritatea preparatelor AINS cunoscute
Inhibitori preponderent ai COX-2	Meloxicam Nimesulid
Inhibitori specifici ai COX-2	Celecoxib, Rofecoxib Valdecoxib, Etoricoxib

Dozele AINS, recomandate pentru tratamentul bolilor reumatice

Preparatul	Dozele (mg/24 ore)	Numărul de prize zilnice
Diclofenac	75-150	1-3

Ibuprofen	1200-2000	3-6
Flugalin	100-200	1-3
Ketoprofen	100-200	2-3
Naproxen	250-750	1-2
Piroxicam	20-40	1
Meloxicam	7,5	1
Nimesulid	100-200	2
Celecoxib	100-200	1-2
Rofecoxib	12,5-25	1-2
Valdecoxib	10-20	1-2
Etoricoxib	60-120	1-2

Tabelul 4.2.

**Reacțiile adverse ale tratamentului cu AINS**

Digestive	Greață, vomă, dispepsie, diaree, constipație Eroziuni gastroduodenale, ulcer peptic Hemoragie, perforație Hepatotoxicitate
Renale	Glomerulopatie, nefrită interstițială Inhibarea eliberării reninei, inducerea edemului Dereglarea funcției aparatului tubular
Sistemul nervos central	Cefalee, halucinații, obnubilare, depresie, tremor Meningită aseptică, neuropatie
Sistemul hematopoietic	Anemie, mielosupresie, anemie autoimună, inhibarea agregării trombocitelor
Hipersensibilizare	Astm bronșic, fotosensibilizare, sindrom Stevens-Johnson
Altele	Interacțiuni medicamentoase – cu antidiabeticele orale, $\beta$ -blocantele și unele diuretice

**Factorii de risc pentru toxicitatea digestivă a AINS:**

- Vârsta pacientului (>60 ani)
- Existența patologiei TGI în anamneză
- Anamnestical de ulcer gastric sau duodenal
- Hemoragii TGI în anamnestical
- Administrarea concomitentă a AINS și GCS
- Doza AINS
- Combinarea AINS
- Intoleranța la AINS în anamnestical

**Profilaxia și tratamentul afectărilor digestive cauzate de AINS****Antiacide:**

Nu sunt date despre eficacitate

**H<sub>2</sub>-blocatori:**



Tratează afectările duodenale  
 Previn afectările duodenale  
 În doze mari sunt eficiente la nivelul stomacului și reduc simptomele induse de AINS

#### **Blocatorii pompei protonice:**

#### **Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol**

Efective pentru tratament și profilaxia adversităților digestive ale AINS  
 Ameliorează simptomele digestive

### **Factorii de risc pentru dezvoltarea insuficienței renale pe fundalul administrării AINS**

#### **Risc înalt**

Reducerea volumului sângelui circulant, cum ar fi hemoragie severă sau dereglări hemodinamice de tip șoc  
 Insuficiență cardiacă severă  
 Ciroza hepatică cu sau fără ascită  
 Deshidratarea clinic semnificativă

#### **Risc mic-mediu**

Afectări renale definite  
 Nefropatia diabetică  
 Sindromul nefrotic  
 Nefropatia hipertensivă  
 Începutul anesteziei

#### **Riscul dubios**

Vârsta înaintată

**Corticosteroizii (CS)** se aplică pe larg pentru tratamentul sindromului inflamator din artrite sau altor maladii autoimune sistemice. Pe lângă efectul lor antiinflamator extrem de pronunțat, ei reglează un spectru larg de reacții metabolice și imune, cât și funcția SNC. Glucocorticoizii pătrund în celulă prin difuziune și se leagă de receptorii din citoplasmă. Odată activat, complexul steroid-receptor este transportat spre nucleu, unde activează gene specifice, multe dintre care au efect antiinflamator: IL-10, lipocortina-1 etc. CS modifică și structura histonelor, astfel reducând expresia genelor proinflamatorii. Acestea pot inhiba și ARN-ul mesager, specific unor gene cu rol inflamator.

#### **Clasificare**

1. După durata de acțiune.
  - 1.1. CS cu potență mică și durată de acțiune scurtă (8-12 ore) – Cortizon, Hidrocortizon;
  - 1.2. CS cu potență intermediară și durată de acțiune intermediară (12-36 ore) – Prednison, Prednisolon, Metilprednizolon, Triamcinolon;

- 1.3. CS cu potența mare și durată de acțiune lungă (36-54 ore) – Dexametazon, Betametazon;
2. După modul de administrare.
  - 2.1. Enteral: Prednison, Prednisolon, Metilprednisolon
  - 2.2. Parenteral:
    - 2.2.1.intravenos: Hidrocortizon hemisuccinat, Prednisolon hemisuccinat, Metilprednisolon hemisuccinat;
    - 2.2.2.intramuscular: Metilprednisolon acetat, Hidrocortizon acetat, Metilprednisolon acetat;
  - 2.3. Topic (injecții intraarticulare, unguente dermatologice, colire): Prednisolon, Metilprednisolon, Triamcinolon, Dexametazon, Betametazon.

Pentru tratament sistemic au fost produse multe derivate sintetice, însă Prednisonul, Prednisolonul și Metilprednisolonul sunt cele mai administrate (Tab. 4.3).

Tratamentul corticosteroid nu este strict standardizat. Regimurile dozării terapeutice sunt individualizate pentru a mări eficacitatea și a reduce frecvența reacțiilor adverse. Producerea endogenă de cortizol (Hidrocortizon) = 5,8 mg/m<sup>2</sup>/zi. Actualmente deosebim următoarele doze de CS: doză mică (<7,5 mg/zi), medie (7,5-30 mg/zi), înaltă (30-100 mg/zi), foarte înaltă (mai mult de 100 mg/zi). Creșterea dozei și a frecvenței administrării mărește nu numai efectul antiinflamator, dar și severitatea reacțiilor adverse. Regimul dozelor mari se aplică când este necesar de controlat rapid activitatea bolii. Injecțiile locale și tratamentul topic sunt foarte benefice în multe situații, și sunt de elecție când e necesar de controlat procesul inflamator doar într-o zonă redusă. Dozele mici ale steroizilor (mai puțin de 10 mg Prednison zilnic) se aplică în tratamentul artritei reumatoide, polimialgiei reumatice, LES și formelor de artrită în aceste maladii. Dozele înalte ale steroizilor (30-60 mg Prednison zilnic sau puls-terapia cu Metilprednisolon 1000 mg i/v) deseori se recomandă în bolile autoimune sistemice, precum vasculita, arterita gigantocelulară, polimiozita sau LES cu afectarea organelor interne (rinichi, SNC și a.).

Tabelul 4.3.

## Corticosteroizii utilizați în tratamentul sistemic

Forma	Potențial antiinflamator relativ	Doză echivalentă (mg)	Timp de înjumătățire (ore)
Hidrocortizon	1	20	8-12
Cortizon	0,8	25	8-12
Prednison	4	5	12-36
Metilprednisolon	5	4	12-36
Prednisolon	5	5	12-36
Dexametazon	20-30	0,75	36-54

**Reacțiile adverse**

▪ Osteoporoza – toți steroizii inhibă formarea osoasă și facilitează dezvoltarea osteoporozei. Bărbații și femeile în postmenopauză, cât și pacienții la care însăși maladia (de ex. AR) duce la pierderea masei osoase – au cel mai mare risc.

▪ Infecția – excesul de steroizi induce dereglarea procesului inflamator și răspunsului imun, ce crește riscul infecțiilor severe. Dozele de 2-10 mg/zi de Prednisolon rar duc la complicații infecțioase, pe când dozele de 20-60 mg/zi corelează cu riscul mare de complicații infecțioase severe.

▪ Insuficiența suprarenală – administrarea steroizilor inhibă funcția sistemului hipotalamus-hipofiză-suprarenal și tratamentul cronic cu steroizi poate duce la deficitul secundar al suprarenalelor. Scăderea dozei steroizilor după un tratament de lungă durată reprezintă o problemă mare și trebuie efectuat lent. Insuficiența suprarenală acută poate să se dezvolte în momentul anesteziei generale, intervenției chirurgicale, traumei sau maladiei infecțioase acute, în așa cazuri se recomandă doze mari de steroizi.

▪ Sindromul de suspendare – deficitul de steroizi clasic se manifestă prin criză Addisoniană, frisoane, grețuri, vomă, hipotonie, hipoglicemie, hiperkalemie și hiponatriemie. Cel mai frecvent, în sindromul de suspendare la pacienți se agravează evoluția maladiei de bază.

**Efectele secundare ale tratamentului steroid de lungă durată****Frecvente:**

- HTA
- Bilanț negativ de calciu, hiperparatiroidie secundară
- Bilanț azotat negativ
- Obezitate, față în „lună plină”, obezitate tip central, lipomatoză mediastinală
- Încetinirea cicatrizării plăgilor, eritemul feței, piele fină, gingașe, striuri cianotice, peteșii, echimoze
- Acnee
- Încetinirea creșterii în perioada copilăriei
- Insuficiența suprarenală ca rezultat al supresiei sistemului hipotalamus-hipofiză-suprarenal
- Hiperglicemie, DZ
- Dislipidemie, ateroscleroză
- Retenție de natriu, hipokalemie
- Risc de infecții, neutrofilie, limfopenie
- Osteoporoză, fracturi vertebrale prin compresie
- Osteonecroză
- Labilitate emoțională – euforie, depresie, insomnie, creșterea poftei de mâncare
- Cataracta subcapsulară

**Mai rare:**

- Alcaloza metabolică



- Cetoacidoză diabetică; coma diabetică hiperosmolară
- Ulcer peptic (de obicei gastric); hemoragie gastrică
- Perforație intestinală silențioasă
- Creșterea presiunii intraoculare, glaucom
- Hipertensiune intracraniană moderată, pseudotumoare cerebrală
- Fracturi spontane
- Psihoze
- Moarte subită la introducerea rapidă de doze mari (puls-terapia)
- Afectările valvulare în LES
- La pacienții predispuși, poate să se dezvolte insuficiența cardiacă
- Paniculită (după suspendare)
- Hirsutism sau virilism, impotență, amenoree secundară
- Hepatomegalie ca rezultat al distrofiei grăsoase hepatice
- Exoftalmie
- Alergie la steroizi sintetici

**Tratamentul remisiv** include medicamente numite: „antireumatice care modifică boala” (DMARD – *Disease modifying antirheumatic drugs*). Sunt numite astfel, deoarece încetinesc evoluția bolii și, astfel, îi modifică trăsăturile. Preparatele antireumatice modificatoare de boală (DMARD sau preparate de fond) constituie un grup eterogen, care minimalizează evoluția artritei reumatoide și a altor maladii inflamatorii autoimune de sistem (Tab. 4.4). Actualmente, sunt date că tratamentul DMARD, mai ales dacă se indică în stadiile precoce ale maladiei, poate să stopeze evoluția deteriorării osoase și cartilajinoase. Când artrita reumatoidă nu răspunde la tratament cu preparate de fond, se poate administra așa-numitul tratament biologic. Preparatele biologice modifică acțiunea citokinelor (înlătură efectul proinflamator).

Tabelul 4.4.

#### Preparate de fond (remisive, DMARD)

Preparatul	Doza	Efectele adverse posibile
Metotrexat	7,5-20 mg/săpt.	Disconfort abdominal, erupții tegumentare, cefalee, fotosensibilitate, hipertransaminazemie, leucopenie, afte bucale, astenie, fatigabilitate
Leflunomid	10-20 mg/zi – în 1 priză. Se începe cu doza de saturație 100 mg zi timp de 3 zile	Diaree, vertij, alopecie, HTA, hipertransaminazemie, leucopenie, erupții tegumentare
Sulfasalazin	500-3000 mg/zi – în 2-4 prize	Dureri abdominale, diaree, fotosensibilitate, inapetență, grețuri, vome, erupții tegumentare
Azatioprin	50-150 mg/zi – în 1-3 prize	Leucopenie, hipertransaminazemie
Ciclofosamid	50-150 mg/zi într-o priză	Hematurie, alopecie, leucopenie, amenoree, grețuri, vome

Ciclosporin A	100-400 mg/zi – în 2 prize	HTA, hipertricoză, scăderea funcției renale, hipertrofia gingivală, tremor
Micofenolat mofetil	500-2000 mg/zi – 2 prize	Tulburări digestive, tulburări urinare
Hidroxiclorochin	200-600 mg/zi – în 1-2 prize	Dereglarea văzului, diaree, erupții tegumentare
Wobenzym	9-15 drajee/ 24 ore, în 3 prize	Meteorism, schimbarea culorii și mirosului maselor fecale, urticarie.

Când trebuie de început tratamentul? S-a demonstrat că modificările în articulații pot surveni în cazul AR deja în primele 12 luni de la debut, astfel administrarea cât mai precoce a DMARD este foarte importantă pentru a obține un efect cât mai bun. Terapia de fond poate fi efectuată în câteva regimuri:

1. Monoterapia – Metotrexatul este standardul de „aur” în tratamentul DMARD.

2. Tratament combinat – asocierea unuia sau mai multe DMARD la tratamentul de fond cu Metotrexat – deseori se aplică pentru îmbunătățirea efectului clinic la pacienții care nu răspund la monoterapie cu Metotrexat. Tratamentul poate combina 2 medicamente (biterapie) sau 3 medicamente remisive (terapie triplă – Metotrexat + Sulfasalazin + Hidroxiclorochin) sau Metotrexat + preparat biologic.

**Metotrexat (MTX)** – analog structural al acidului folic, poate fi administrat oral sau parenteral pentru tratamentul diferitelor boli reumatologice. MTX este cel mai utilizat, „standard de aur” în tratamentul AR. MTX este un analog structural al acidului folic, care se leagă de dihidrofolat reductază și o inactivează, inhibând astfel metabolismul purinic și al acizilor nucleici. MTX stimulează activitatea ecto-5-nucleotidazei, enzimă ce convertește adenina în adenzină. Adenzina are efecte antiinflamatoare puternice și inhibă funcția neutrofilelor. Efectele terapeutice ale MTX sunt determinate atât de acțiunile sale citostatice, imunosupresoare, cât și de cele antiinflamatoare.

**Dozare, administrare și contraindicații.** Metotrexatul (comprimate de 2,5 mg, 5 mg și 10 mg; fiole (seringi preumplute) cu 10-25 mg). Administrarea MTX (orală sau parenterală) se face săptămânal. Doza poate fi administrată într-o singură priză sau spațiată în 24 de ore. Doza de întreținere este între 7,5-25 mg/săptămână. Doza obișnuită de inițiere în AR și alte afecțiuni ale țesutului conjunctiv este de 7,5 mg pe săptămână, dar doza poate fi crescută după 4-6 săptămâni. Un regim utilizat acum începe cu o doză de 7,5-10 mg pe săptămână, cu creșterea dozei la fiecare 4 săptămâni, astfel încât o doză de 15-20 mg să fie atinsă în termen de 8 săptămâni. Acidul folic se administrează din momentul inițierii MTX pentru reducerea efectelor toxice. Doza inițială de acid folic este de 5 mg luată după 8-24 ore de la administrarea MTX. Doza poate fi crescută la persistența efectelor adverse ale MTX. Metotrexatul are o bună notă de siguranță, dar nu este indicat la toți pacienții. La 4 ore de la admi-



nistrare concentrația sa din lichidul sinovial este egală cu cea din plasmă. MTX este metabolizat hepatic, fiind excretat împreună cu metabolitul său prin filtrarea glomerulară și secreție tubulară. Efectul terapeutic al MTX se manifestă după 4-6 săptămâni de tratament. Este necesară monitorizarea minuțioasă a terapiei cu Metotrexat, cu toate că majoritatea reacțiilor adverse sunt slabe și nu necesită întreruperea administrării MTX. În timp ce hepatotoxicitatea este foarte vast discutată, bolile hepatice provocate de el sunt rare.

**Indicații terapeutice:** AR, APs, ACJ, LES, SS, DM/PM, vasculite.

**Contraindicații absolute:** hipersensibilitatea la MTX, sarcina, lactația, depresia medulară severă, iar cele relative sunt: boală hepatică preexistentă, insuficiență renală, boală pulmonară severă. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în caz de infecții acute sau intervenții chirurgicale majore. Femeilor de vârstă fertilă le sunt indicate metodele de contracepție din cauza efectelor teratogene ale MTX. **Efectele adverse frecvente:** stomatita, greața, diareea și căderea părului. Mielosupresia este rar întâlnită, fiind mai frecvent înregistrată la pacienții în vârstă ce primesc MTX în doze mici. Riscul hepatotoxicității crește în consumul de alcool, patologiei hepatice preexistente, diabet și obezitate.

**Leflunomidă (LF)** constituie o nouă perspectivă terapeutică și o alternativă pentru pacienții care nu mai răspund sau nu mai tolerează tratamentul cu MTX. Inhibă dihidro-orotat-dehidrogenaza (DHODH), enzimă mitocondrială necesară sintezei *de novo* a nucleotidelor pirimidinice. Astfel este blocată proliferarea limfocitelor.

**Doze, administrare, contraindicații.** Se administrează în doză de 100 mg/zi timp de 3 zile, urmată de o doză de întreținere de 20 mg/zi. Poate fi folosit atât în formele precoce, cât și în cele tardive ale bolii. Răspunsul terapeutic se instalează rapid, fiind maxim după 4 săptămâni (doza inițială de 100 mg/zi timp de 3 zile contribuie probabil la acest răspuns rapid). Eficacitatea sa se menține și după 2 ani de tratament. De asemenea, LF încetinește progresia radiologică a bolii în toate etapele sale, mai mult decât placebo, MTX sau Sulfasalazina. Înainte de a iniția terapia cu LF, se recomandă efectuarea hemoleucogramei desfășurate, precum și analiza funcției hepatice. Acestea ar trebui efectuate fiecare 2 săptămâni în primele 6 luni, apoi peste fiecare 8 săptămâni. Monitorizarea mai precoce poate fi efectuată la terapia combinată cu MTX. Cele mai comune efecte adverse ale LF sunt simptomele gastrointestinale și hepatotoxicitatea. Combinarea LF cu MTX duce la dereglări semnificative ale nivelului enzimelor hepatice. Leflunomidul este teratogen la animale, de aceea nu se indică femeilor care planifică să rămână însărcinate.

**Indicații terapeutice:** AR, APs.

**Sulfasalazina (SSZ).** Mecanismul de acțiune al SSZ este antiinflamator (prin acidul 5-aminosalicilic), antibacterian (prin sulfapiridină) și imunomodulator. Dozele utilizate – 2000-3000 mg/zi. Terapia este inițiată cu doze de 500 mg de 2 ori pe zi. Este indicat pacienților cu formă ușoară sau moderată



a AR, la care MTX este contraindicat sau în combinații terapeutice cu MTX, LF sau HCQ.

Reacții adverse mai frecvente sunt: digestive (greață, vărsături, dureri abdominale, diaree), cutanate (rash, prurit), hematologice (leucopenie cu neutropenie, anemie macrocitară, anemie aplastică), hepatice (creșterea transaminazelor), neuropsihice (depresie).

**Indicații terapeutice.** Colita ulcerosă, boala Crohn, artrita reumatoidă, spondiloartritele seronegative; artrita juvenilă.

**Azatioprina (AZA)** este o tiopurină, analog de hipoxantină, ce acționează ca un antimetabolt, inhibând sinteza de ADN, ARN și proteine. Astfel, în bolile reumatice AZA reduce numărul de limfocite B și T circulante (în special supresoare sau CD8+), reactivitatea limfocitară mixtă, sinteza IgM și IgG, la fel ca și secreția de interleukină-2 (IL-2).

**Doze, administrare, contraindicații.** Înainte de a utiliza AZA, ar trebui să fie o discuție cu privire la riscuri și obiectivele de tratament, trebuie efectuate examinarea fizică și teste de laborator. Inițial se administrează o doză zilnică de 25-50 mg pentru prima săptămână, cu efectuarea hemoleucogramei desfășurate. Ulterior, dozele sunt crescute în mod regulat cu 0,5 mg/kg/zi în fiecare lună, cu un obiectiv de 2-3 mg/kg/zi. Doza poate fi apoi ajustată la doza minimă eficientă. Monitorizarea include determinarea hemoglobinei, numărului leucocitelor și trombocitelor la fiecare 2 săptămâni. Funcția hepatică: testele pot fi efectuate la fiecare 6-12 săptămâni, după testarea inițială în primele 2-4 săptămâni. Contraindicații: sarcină, alergii la AZA.

**Indicații terapeutice.** Artrita reumatoidă severă, artrita juvenilă, LES, DM/PM, vasculite sistemice, boala Behçet, hepatita autoimună.

**Ciclofosfamida (CYC)** este un medicament antineoplazic, mielotoxic și imunospresor, larg utilizat în reumatologie. Este un agent alkilant, care inhibă transcripția și replicarea ADN-ului, provocând moartea celulară. CYC este citotoxic atât pentru limfocitele active, cât și cele inhibate. La pacienții cu boli reumatismale, CYC suprimă funcțiile LT-helper, scade numărul LT activate cu 30-40%, și scade dramatic numărul de LB. CYC suprimă răspunsurile imune primare celulare și umorale, în special dacă se administrează imediat după o provocare cu antigen. Preparatul suprimă în mod eficient multe răspunsuri imune celular mediate, așa cum sunt reacția alergică întârziată, testul de hipersensibilitate cutanată și reactivitatea grefă-versus-gazdă. La fel, CYC are efect antiinflamator.

**Doze, administrare, contraindicații.** CYC poate fi administrat per os sau parenteral. Per os se administrează în comprimate de 50 mg, doza de 2-3 mg/kg/zi. Intravenos se administrează în doza de 0,5-1 g/m<sup>2</sup> (flacoane de 100, 500 și 1000 mg) cu intervale de 2-6 săptămâni (bolusuri - puls-terapie). Doza sumară pe lună este de 2-4 ori mai mică decât la administrare orală, respectiv și reacțiile adverse sunt mai rare. Monitorizarea: hemoleucograma lunar, teste funcționale hepatice și renale. Efecte adverse frecvente: alopecie, amenoree,

tulburări digestive (greață, vărsături), ulcerații mucoase, azoospermie, mielosupresie, cistită hemoragică, infecții. Contraindicații: insuficiență medulară severă, cistită hemoragică, alergii la CYC, sarcina, alăptarea.

#### **Profilaxia complicațiilor**

- Toxicitatea gonadală a Ciclofosfamidei: la femei – agoniști ai hormonului eliberator al gonadotropinelor; la bărbați – crioconservarea lichidului seminal.
- Mielotoxicitatea – monitorizarea hemoleucogramei la fiecare 1-2 săptăm. În caz de leucopenie – inițierea tratamentului profilactic antifungic (Fluconazol) și anti-Pneumocystis carinii (Trimetoprim/Sulfametoxazol).
- Cistita hemoragică, indusă de Ciclofosfamidă, poate fi prevenită prin hidratare abundentă în ziua perfuziei și indicarea uromitexanului (Mesna);
- Profilaxia ulcerelor tractului digestiv (inhibitorii pompei de proton), hepatotoxicității (hepatoprotectoare);
- Profilaxia osteoporozei.

**Indicații terapeutice.** Artrita reumatoidă severă cu vasculită reumatoidă, LES, nefrita lupică, vasculite sistemice necrotizante (GW, PAM, PAN), boala Behçet, arterita Takayasu, boala Horton, afectarea pulmonară din SS, hepatita autoimună.

**Ciclosporina (CsA)** formează complexe cu ciclofilina (o proteină citoplasmatică), ca apoi să blocheze calcineurina, o fosfatază intracelulară. Aceasta, la rândul său, reglează codificarea genei de transcripție pentru IL-2 și alte citokine. Datele recente demonstrează că CsA inhibă producția de IL-17 de către celulele Th17. În plus, CsA este antiangiogen al fibroblastelor sinoviale reumatoide prin inhibarea exprimării factorului de creștere endotelială vasculară mediată de AP-1, care demonstrează un posibil mecanism de reducere a proliferării sinoviale.

CsA blochează amplificarea răspunsurilor imune celulare și generarea de efectori ai celulelor T și alte funcții dependente de IL-2. Inhibă producția anticorpilor de către limfocitele B la antigenele dependente de limfocitele T, producția interferonului- $\gamma$  și activitatea celulelor killer naturale. Creșterea măduvei osoase mieloide și eritroide sau răspunsul liniei celulare a limfocitelor B la antigenele independente de limfocitele T nu sunt afectate. CsA nu afectează răspunsurile macrofagelor la limfokine.

**Doze, administrare, contraindicații.** CsA ar trebui evitat la pacienții cu boala renală preexistentă (clearance-ul creatininei mai mic de 60 ml/min). Ambele formulări convenționale și microemulsii pot fi instituite la 2,5 mg/kg/zi în două doze divizate la fiecare 12 ore. Doza poate fi crescută cu precauție cu 0,5-0,75 mg/kg/zi de la 4 până la 8 săptămâni până la doza maximă de 5 mg/kg/zi pentru formularea convențională (sau 4 mg/kg/zi pentru microemulsie), cu excepția cazului în care acest lucru este împiedicat de către o creștere



a concentrației plasmatice a creatininei de 30% sau mai mare. *Efecte adverse frecvente*: insuficiență renală acută (reversibilă, dozodependentă), HTA, hiperuricemie, dislipidemie, tremor al extremităților, hipertricoză, tulburări digestive. *Contraindicații*: scăderea severă a funcției renale, alergii la CsA, sarcina, infecții necontrolate. Costul și riscul potențial pentru nefrotoxicitate severă, chiar și la doze mici, au limitat utilizarea sa. Tensiunea arterială și funcția renală trebuie monitorizate minuțios.

**Indicații terapeutice.** Prevenirea și tratamentul rejetului posttransplant, psoriazis în formă extinsă și severă, artrita reumatoidă severă cu vasculită reumatoidă, nefrita lupică, vasculite sistemice necrotizante (GW, PAM, PAN), glomerulonefritele corticorezistente.

**Micofenolatul de mofetil (MMF)** se scindează rapid în acid micofenolic (MPA), forma activă a acestui medicament. MPA inhibă inozin monofosfat dehidrogenaza, o enzimă implicată în sinteza bazelor purinice. Aceasta blochează sinteza de ADN și ARN, îndeosebi în LB și LT. Astfel MMF inhibă proliferarea limfocitelor T și B și producția de anticorpi. Sunt observate și inhibarea unor citokine, molecule de adeziune implicate în reacția inflamatorie.

**Doze, administrare, contraindicații.** MMF se inițiază în doză de 0,25 g de două ori pe zi timp de o săptămână. Dozajul poate fi apoi crescut la 1,0 g de două ori pe zi timp de o săptămână și apoi până la 1,5 g de două ori pe zi, dacă este necesitate. MMF poate fi luat înainte sau cu alimentele. La pacienții cu transplant renal, o doză de 720 mg de MPA acoperită enteric cu doză de 720 mg s-a dovedit a fi echivalentă terapeutic cu o doză de 1000 mg de MMF. Monitorizarea de laborator la fiecare 1-3 luni pentru toxicitate hematologică și hepatică. *Efecte adverse frecvente*: tulburări digestive, tulburări urinare, infecții oportuniste, dislipidemie, hiperglicemie, toxicitate hematologică. *Contraindicații*: alergii la MMF, sarcina.

**Indicații terapeutice.** Prevenirea și tratamentul rejetului posttransplant, glomerulonefritele primare și secundare, boli autoimune: LES, nefrita lupică, vasculite ANCA asociate, DM/PM, boala Behçet.

**Enzimoterapia de sistem** este o metodă terapeutică, care are la baza ei o acțiune complexă a unei combinații de enzime hidrolitice (în primul rând, vegetale și animale) care acționează cooperativ asupra proceselor fiziologice și fiziopatologice ale organismului.

Preparatul medicamentos Wobenzym conține:

- proteinazele pancreasului (tripsina, chimotripsina),
- proteinazele plantelor (papaia și ananas, papaina și bromelina), rutozid,
- bioflavonoid obținut din planta *Sophora* japonică.

Enzimele și substanțele fiziologic active de origine vegetală (rutin, papaină, bromelina) din compoziția Wobenzym-ului au efect antioxidant și încetinesc procesul de îmbătrânire al organismului. Proteazele interacționează cu anti-proteazele, scindează proteinele plasmatice pătrunse în lichidul interstițial al țesuturilor inflamate, inclusiv fibrina, facilitează eliminarea lor, scad nivelul me-



diatorilor inflamației. Dispar edemul și durerea. Rutozida (rutina) micșorează permeabilitatea vasculară, fără a afecta transportul substanțelor defensive ale organismului. În sânge crește activitatea plasminei (fibrinolizinei), se inhibă agregarea plachetară. Descrește nivelul trigliceridelor și colesterolului în decursul a câtorva săptămâni de tratament. Papaina și tripsina în concentrații mici alterează siturile imunoglobulinelor de care se fixează proteinele complementului și macrofagele, ceea ce conduce la normalizarea sistemului defensiv imun.

Wobenzym este eficient și recomandat în toate stările patologice, care au la bază fenomene ca inflamația, edemul, dereglări de imunitate și de microcirculație. Are aplicații largi în:

- în reumatologie: AR, FRA, OA, SA, ARe, APs, sclerodermia de sistem, boala Sjögren,

- cardiologie: cardiopatia ischemică, previne apariția trombozelor, infarctului miocardic și a accidentului vascular, profilaxia secundară a preinfarctului, ateroscleroza, scade colesterolul;

- în imunologie: boli autoimune, reglarea sistemului imun.

Tratamentul cu Wobenzym permite o complianță optimă a tratamentului de fond cu eficacitate, inofensivitate. Ajustarea dozelor previne apariția reacțiilor adverse și semnificativ crește eficacitatea monoterapiei cu DMARD. Scăderea procesului inflamator și efectul antalgic aparent pe fundalul tratamentului cu Wobenzym a fost dovedit prin multe studii efectuate în domeniul bolilor reumatice. Actualmente, acest tratament a fost introdus în medicația remisivă a AR, SA, sclerodermiei de sistem, ARe și APs.

Se administrează câte 2 comprimate de 3 ori pe zi. Doza poate fi dublată sau triplată în cazurile mai severe, ajungând până la 10 comprimate de 3 ori pe zi. Preparatul se ia cu 30 min înainte de masă cu multă apă (200 ml). Efectele adverse înregistrate sunt greață, flatulență (dozele mari). Intervin modificări în consistența, culoarea și mirosul fecalelor datorită activității enzimaticice. Contraindicații absolute nu există. Cu precauții se administrează în sarcină.

Mecanisme de acțiune a Wobenzymului (Fig. 4.2):

1. Efect antitumoral al tripsinei, chimotripsinei și bromelinei; efect protector al papainei;
2. Creșterea concentrației serice a plasminogenului;
3. Diminuează formarea fibrinei și stimulează eliminarea trombilor deja formați;
4. Crește clearance-ul complexelor imune, scăzând capacitatea lor de activare a cascadei complementului;
5. Crește numărul de citokine mononucleare, stimulează granulocitele și celulele NK;
6. Scade expresia moleculelor de adeziune;
7. Scade nivelul alfa-2-macroglobulinei;
8. Inhibă degranularea mastocitelor;
9. Diminuă activarea trombocitelor.

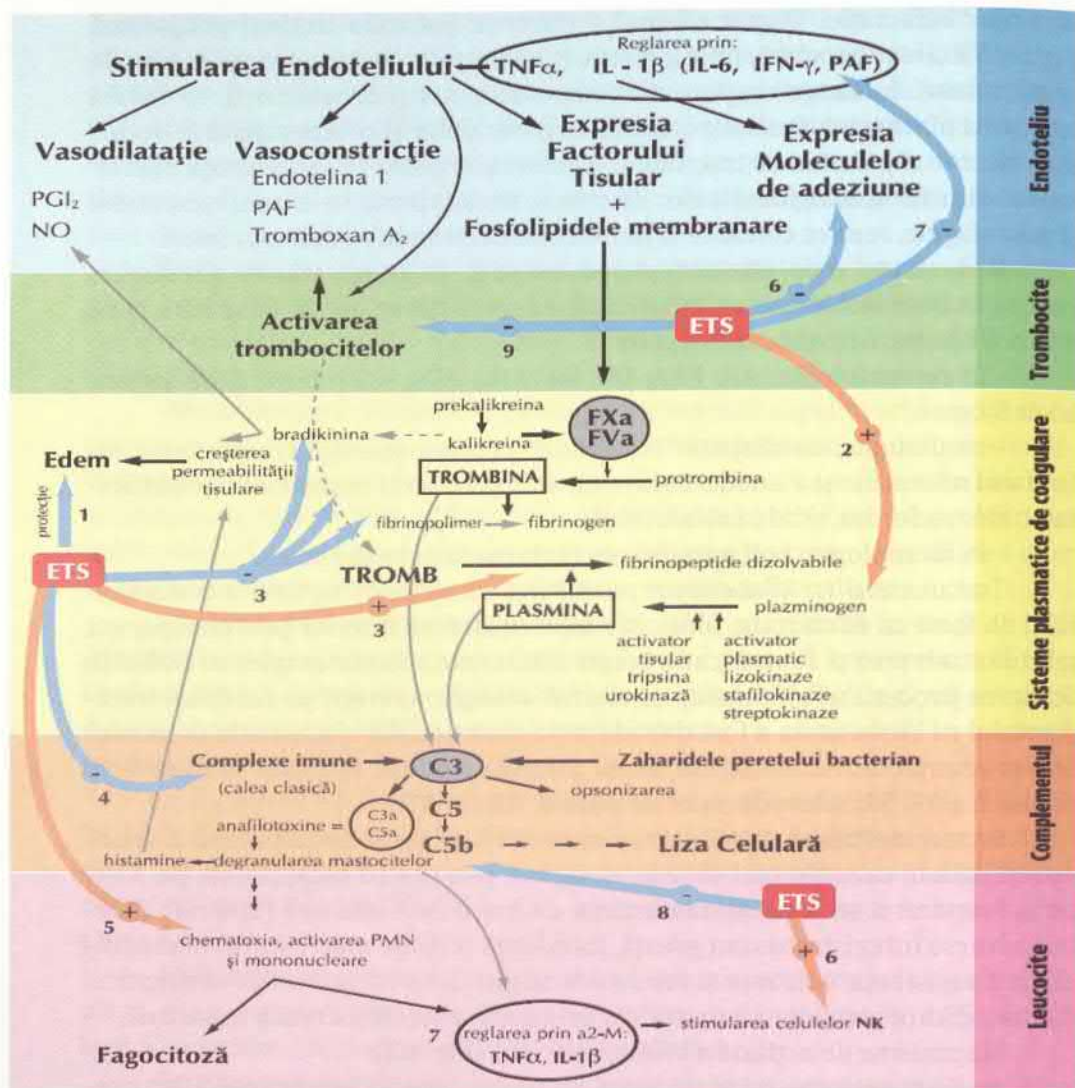


Fig. 4.2. Mecanismul de acțiune al terapiei sistemice cu Wobenzim în procesul inflamator.

**Tratamentul biologic** constă în administrarea de medicamente obținute prin inginerie genetică care acționează cu specificitate înaltă asupra unor ținte moleculare implicate în patogenia bolii. Tratamentul biologic al bolilor reumatice constituie principala achiziție din ultimele decenii. Acesta este folosit de mai mulți ani în tratamentul AR și de mai puțină vreme în tratamentul altor boli reumatice (SA, APs, LES, vasculite).

Tratamentul biologic (Tab. 4.5) și-a fixat drept țintă atât unele celule (limfocitul T, limfocitul B  $CD20^+$ , macrofagul, celula dendritică, sinoviocitul, etc.), cât și unii mediatori ai inflamației, în primul rând interleukina-6 (IL-6) și



factorul de necroză tumorală alfa (TNF alfa). Astăzi sunt cunoscute următoarele tipuri de agenți biologici utilizați în bolile reumatice:

1. Anticorpi monoclonali himerici de origine umană și murină (Infliximab, Rituximab).
2. Anticorpi monoclonali umanizați (Tocilizumab, Adalimumab).
3. Receptori solubili fuzionați cu porțiunea Fc a unei imunoglobuline umane (Etanercept).

Țintele agenților biologici sunt molecule sau celule implicate în procesul inflamator:

1. Citokine sau receptorii citokinelor: anticorpii anti-TNF $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab), blocanți ai receptorului p75 al TNF $\alpha$  (Etanercept), anticorpi anti-IL-1 (Anakinra), anti-IL-6 (Tocilizumab), anti-IL-2R, Anti-IL-6R, citokine antiinflamatorii (IL-10, IL-4).
2. Molecule costimulatoare: CTLA4, CD28, CD40 (Abatacept).
3. Celule imune: limfocite B (anticorpi anti-CD20 – Rituximab).
4. Căi de semnalizare: inhibitori de MAP-kinaze.

Tabelul 4.5.

#### Medicamentele biologice aprobate în tratamentul bolilor reumatice

Medicamentul	Regimul dozare	Descrierea
Rituximab	Două infuzii i/v câte 1000 mg cu intervalul de 2 săptămâni. Metilprednisolon 100 mg i/v cu 30 minute până la infuzie se recomandă pentru reducerea ratei efectelor adverse în timpul infuziei	Anticorp himeric monoclonal IgG1- $\kappa$ către antigenul CD20 de pe suprafața leucocitelor normale și malignizate. Rituximab în combinație cu MTX se indică pentru reducerea simptomelor artritei reumatoide cu activitate înaltă sau moderată la adulți.
Infliximab	Doza uzuală este de 3 mg/kg administrată în săptămâna 0, 2, 6 – și ulterior la 8 săptămâni. Dacă răspunsul nu este corespunzător se poate mări doza (până la 10 mg/kg) sau se pot reduce intervalele dintre administrări.	Anticorp monoclonal himeric (murinic-uman) de tip IgG1, care se leagă de TNF- $\alpha$ și îi blochează activitatea. Porțiunea murină leagă TNF- $\alpha$ , iar cea de origine umană este responsabilă de funcțiile efectorii.
Adalimumab	Doza uzuală este de 40 mg s.c. la fiecare 2 săptămâni. Nu necesită administrarea cu un alt agent imunosupresor (d.e. MTX).	Anticorp monoclonal IgG anti-TNF- $\alpha$ complet umanizat. Exerciță efectul prin blocarea TNF- $\alpha$ și împiedicarea legării sale de receptorii celulari specifici.



Etanercept	25 mg s.c. de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată/săpt. Monoterapie la pacienți cu AR sau în asociere cu MTX.	Receptori solubili de TNF- $\alpha$ este o proteină de fuziune formată prin combinarea a două lanțuri identice de receptori recombinanți de TNF- $\alpha$ (p75- tip II) cu fragmentul Fc al IgG.
Tocilizumab	4-8 mg/kg în combinație cu MTX sau monoterapie la fiecare 4 săptămâni	Anticorp monoclonal umanizat către IL-6. Reducerea activității IL-6, reduce inflamația articulară și ameliorează efectele sistemice ale artritei reumatoide.
Anakinra	Efectul terapeutic se obține rapid, după aproximativ 2 săptămâni, rezultate optime fiind obținute cu doza de 2 mg/kg/zi.	Antagonist de receptor IL-1 (IL-1ra) se leagă de ambele tipuri de receptori de IL-1, tip I și tip II, fără ca prin aceasta să fie stimulată celula.
Abatacept	10 mg/kg lunar, perfuzie i.v. în asociere cu MTX,	Proteină de fuziune recombinată compusă din domeniul extracelular al CTLA-4 umane și domeniul Fc al IgG1 umane. Se leagă de receptorii CD80/CD86 și previne legarea lor de receptorii CD28 de pe limfocite.
Golimumab	50 mg subcutan – lunar.	Anticorp monoclonal anti-TNF $\alpha$ . Se leagă receptorii solubili și transmembranari ai TNF- $\alpha$
Certolizumab pegol	200 mg subcutan în săptămânile 0, 2 și 4, apoi 200 mg la fiecare 2 săptămâni ori 400 mg lunar.	Fragment (pegilat Fab) de anticorp monoclonal anti-TNF $\alpha$ .
Ustekinumab	45 mg pacienți cu masa corporală <100 kg și 90 mg la cei >100 kg administrat la săpt. 0 și 4 apoi la fiecare a 12-a săpt.	Anticorpi anti IL-12 și IL-23
Belimumab	10 mg/kg i.v. la fiecare 2 săptămâni – 3 administrări, apoi 10 mg/kg i.v. la fiecare 4 săptămâni.	Anticorp monoclonal uman ce inhibă factorul de activare a LB (BAFF), cunoscut și ca factor stimulator al limfocitelor B (BLyS).

**Efecte adverse ale preparatelor biologice.** Unele dintre cele mai severe sunt:

- Infecții grave, în particular activarea tuberculozei. Pacienții vor fi investigați înainte de tratament pentru depistarea TBC.

- Neoplazii: limfom non-Hodgkin, diferite tipuri de cancer.
- Hematologice: anemie aplastică, trombocitopenie.
- Cardiovasculare: insuficiență cardiacă, HTA, dislipdemie
- Digestive: greață, vărsături.
- Hepatice: hepatocitoliză, reactivarea hepatitei virale B.
- Neurologice: boli demielinizante (mielita transversă, scleroza multiplă).
- Imunologice: sindrom lupoid (lups-like) cu apariția anticorpilor ANA, anti-ADNdc.
- Reacții teratogene.
- Reacții alergice în timpul sau după perfuzie, urticarie, dificultăți de respirație, dureri în piept, tensiune arterială mare sau mică, umflarea feței și a mâinilor, și febră sau frisoane.

**Biosimilarele în reumatologie.** Biosimilarele sunt medicamente biologice care nu sunt sau nu vor mai fi protejate de brevete. Acestea pot fi dezvoltate și fabricate de alte companii după expirarea brevetului. Dezvoltarea biosimilarelor asigură accesul continuu al pacienților la medicamente sigure, eficiente și accesibile. Biosimilarele pot oferi alternative mai ieftine față de biologicele originale care și-au pierdut dreptul de exclusivitate pe piață. Actualmente, tot mai multe companii farmaceutice sunt preocupate de producerea biosimilarelor, o parte dintre acestea au deja și aprobare a FDA și EMEA (Tab. 4.6).

Tabelul 4.6.

**Medicamente biosimilare aprobate în UE până în martie 2017**

Clasa medicamentului biologic	Biosimilare aprobate în UE
Proteine de fuziune	Etanercept – Erelzi, Benepali
Anticorpi monoclonali	Adalimumab – Amjevita Infliximab – Inflectra, Renflexis Rituximab – Truxima, Reditux Tocilizumab – Lusinex

**Febra reumatică acută** (FRA) reprezintă o sechelă postinfecțioasă, nonsupurativă a infecției faringiene cu *Streptococcus pyogenes*, sau *Streptococcus*  $\beta$ -hemolitic din grupa A (SGA) la persoanele cu predispoziție ereditară, cu predilecție la vârsta de 7-15 ani. FRA se caracterizează printr-un sindrom clinic caracteristic, semnele principale fiind cardita și artrita. Cardita se observă la cca 80% pacienți, afectând predominant valvele mitrală și aortică. Alte semne mai puțin frecvente sunt mișcările involuntare (coreea), erupțiile cutanate (eritem marginat) și nodulii subcutani. Procesul inflamator se rezolvă lent în câteva săptămâni sau luni și numai afectarea inflamatorie a valvelor cardiace și miocardului poate deveni o condiție cronică (aproximativ 50% pacienți dezvoltă cardiopatie reumatică cronică). Cardiopatia reumatică cronică (CRC) poate cauza morbiditate considerabilă, inclusiv aritmii cardiace, endocardită infecțioasă, ictus cerebral, complicații în sarcină și moarte prematură.

Pe parcursul jumătății a doua a secolului XX, în profilaxia și tratamentul FRA s-au obținut succese considerabile și s-au acumulat noi cunoștințe de importanță practică. În 2001 Comitetul experților OMS în problema profilaxiei și combaterii în masă a bolilor cardiovasculare au remarcat că morbiditatea cu FRA s-a micșorat în țările dezvoltate în legătură cu ridicarea nivelului de trai și îmbunătățirea calității măsurilor medico-profilactice. Însă, în ultimii ani, e evident că problema FRA nu e eradicată și își păstrează actualitatea și în zilele noastre, necesitând o atenție deosebită în plan teoretic, cât și practic.

Incidența FRA și cardiopatiei reumatismale este în continuă descreștere în țările industriale dezvoltate, dar continuă să fie o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în țările în curs de dezvoltare. În lume se estimează existența a peste 15 mil. cazuri de CRC cu cca 282 000 de cazuri noi și 233 000 de decese anual. Datele recente folosind ecocardiografia pentru screening-ul populației în țările în curs de dezvoltare au evaluat o creștere considerabilă a numărului de pacienți afectați de CRC.

**Etiopatogenie.** FR este o boală poststreptococică, determinată de streptococul  $\beta$ -hemolitic din grupul A. Focarul de infecție este localizat, de obicei, în faringe, iar afectările sistemice sunt produse de mecanisme imune.

*Streptococii*  $\beta$ -hemolitici pot fi divizați în mai multe grupuri serologice după componența antigenului polizaharidic al membranei. Astfel grupul A (*Streptococcus pyogenes*) este compus din peste 130 de tipuri M, fiind responsabil de un număr mare de boli infecțioase la oameni. Numai faringita cu streptococ din grupul A este demonstrată ca fiind potentă să dezvolte FRA. Alți



streptococi (grupurile B, C, G și F) sunt izolați la oameni cu infecții, iar streptococii C și G pot produce antigene extracelulare (inclusiv antistreptolizina O) cu caracteristici similare celor produse de streptococii A, însă nu există dovezi că aceștia ar fi implicați în dezvoltarea FRA.

Faringita și infecțiile cutanate (impetigo) sunt cele mai frecvente infecții cu streptococ A. Streptococii din grupul A este cea mai frecventă cauză a faringitei cu incidența maximă la vârsta 5-15 ani. Faringita streptococică este mai rară la copii în primii 3 ani de viață și la adulți. Cercetările arată că copiii pot dezvolta cel puțin un episod de faringită anual, 15-20% dintre care sunt cauzate de SGA, alte cca 80% fiind cauzate de diferite virusuri. Incidența faringitei streptococice variază în funcție de țară, anotimp, vârstă, factori social-economici și de mediu și de calitatea asistenței medicale. Studiile recente arată un portaj de SGA de 10-50% printre școlari. În zonele cu climă temperată, SGA este depistat la 50-60% copii asimptomatici, iar în țările tropicale streptococii C și G sunt predominanți (60-70%). Prezența SGA în tractul respirator superior poate reflecta atât o infecție reală, cât și portajul acesteia. Se consideră că numai pacienții cu infecție reală au riscul de a dezvolta FRA, acesta fiind capabil și să răspândească infecția la persoanele de contact. Printre purtătorii de infecție nu se observă un răspuns imun crescut. Astfel, necesitatea antibioticoterapiei este numai pentru pacienții cu infecția activă, dar nu și pentru purtători.

Astfel putem concluziona că există sușe de streptococ  $\beta$ -hemolitic grupul A reumatogene, ce au următoarele calități:

1. Tropism către nazofaringe.
2. Capsula hialuronică mare.
3. În agar sanguin formează colonii mucoide.
4. Formează lanțuri scurte în culturi de bulion.
5. Potențial de a induce formarea anticorpilor tipospecifici.
6. Contagiozitate masivă.
7. Prezența moleculelor mari de proteină M la suprafața sușei.
8. Structură genetică caracteristică proteinei M.
9. Prezența epitopilor care reacționează încrucișat.

Streptococul  $\beta$ -hemolitic este o bacterie grampozitivă încapsulată. Germenele, localizat în tractul respirator superior, își exercită acțiunea patologică printr-o serie de substanțe biologice așa ca: toxina eritrogenă care determină exantemul scarlatinei, streptolizina S, streptolizina O, streptokinaza (fibrinolizina), streptodornaza (dezoxiribonucleaza), NAD-aza (nicotinamid-adenil-dinucleotidaza), hialuronidaza. Patogenicitatea SGA este determinată de un șir de proprietăți ale acestuia: capacitatea de aderență pe celulele epiteliale (posedă cca 10 molecule de aderență), capacitatea de a invada celulele epiteliale (mediată de proteinele M și F), capacitatea de a modifica opsonizarea și fagocitoza (proteina M, C5a-peptidaza) și producerea de enzime și toxine.

Numai acțiunea streptococului nu este suficientă pentru declanșarea maladii. Este nevoie și de o reacție hiperimună de durată către antigenii

streptococi. Ca urmare a insuficienței imune congenitale sau dobândite, afectarea cu streptococul  $\beta$ -hemolitic contribuie la sensibilizarea organismului și dezvoltarea ulterior a unei reacții hiperergice a țesutului conjunctiv, în special a cordului și vaselor, ce se manifestă prin apariția diferiților anticorpi. Se estimează că 3-5% din populație are predispoziție genetică către FRA.

Mecanismele patogenetice nu sunt încă elucidate definitiv. Astfel, putem menționa prezența a trei teorii privind patogenia FRA: 1) teoria infecțioasă; 2) teoria toxică și 3) teoria autoimună (cea mai acceptată).

Nu este confirmată o legătură certă dintre predispoziția către FRA și antigenii de histocompatibilitate. S-a constatat totuși o preponderență a HLA-B5 la reumatici. Nu a fost stabilită vreo corelație semnificativă între FRA și HLA-DR, deși HLA-DR 2, 3, 4 se observă mai frecvent la bolnavii cu afectare cardiacă.

Într-un șir de lucrări e arătat rolul reacțiilor imune și umorale în patogenia FRA. S-a demonstrat posibilitatea participării anticorpilor față de streptolizina-O în formarea CIC, nivelul căruia se corelează cu schimbările pe ECG (disociații AV și blocuri). Nivelul înalt de Ac față de cardiopline și neopterine la bolnavii cu valvulopatie mitrală ne permite să presupunem că acești markeri pot fi factori de risc în dezvoltarea valvulitei. E demonstrată asociația dezvoltării procesului patologic în FRA cu creșterea concentrației unor interleuchine, receptorului factorului necrozei tumorale și neopterinei ce arată activarea monocitelor/macrofagelor și sporirea nivelului de receptori al interleukinei-2, ce caracterizează activarea T-limfocitelor.

Luând în considerație faptul că după infecția nazofaringiană cu streptococ A se îmbolnăvesc 0,3% din populație și până la 3% în colectivele închise, au fost inițiate cercetări despre predispoziția genetică a bolii. E demonstrat că pentru FRA e posibilă o formă multifactorială de moștenire, conform căreia:

1. Un număr mare de gene marchează o schimbare permanentă de menținere a bolii, venind în contact cu factorii mediului extern.
2. Studiarea markerilor genetici a arătat asocierea îmbolnăvirii cu anumite grupe de sânge (A și B), cu fenotipul fosfatazei eritrocitare acide și locusurile sistemului HLA.
3. O importanță deosebită prezintă descoperirea aloantigenului B-limfocitar, ce e determinat cu ajutorul Ac monoclonali D8/179. Nivelul înalt al acestui marker la bolnavii cu FRA (92-100%), în comparație cu grupul de control (10-15%), a permis unor autori de a-l considera drept un criteriu de diagnostic în FRA.

S-a demonstrat că FRA nu se dezvoltă la administrarea repetată a toxinelor izolate, ci numai a streptococilor vii. În prezent, cele mai recunoscute ipoteze sunt cele imună și autoimună, care explică apariția inflamației prin reacția antigen-anticorp la nivelul colagenului și afirmă apariția unei reacții autoimune datorită asemănărilor dintre antigenii umani și cei streptococi.

Streptococul grupului A are o serie de componente structurale similare cu țesuturile umane, ce produc reacții imune încrucișate cu rol impor-



tant în patogenia FRA. Antigenii care determină producerea anticorpilor sunt reprezentați de proteina M și complexe polizaharidice din membrana streptococică. Anticorpilor formați se fixează pe sarcolema celulelor musculare miocardice și a fibrelor musculare netede vasculare. Aceste structuri streptococice sunt asemănătoare cu constituenții sarcolemei și sarcoplasmei miocardice. Anticorpilor formați către structurile streptococului interacționează și cu structurile organismului uman.

Membrana celulară streptococică conține și complexe polizaharidice, asemănătoare cu cele din endocardul valvular, lichidul sinovial, cartilajiu, tegumente și creierul uman. Un exemplu de reactivitate antigenică încrucișată sunt anticorpilor întâlniți la bolnavii cu coreea Sydenham. Acești anticorpi reacționează încrucișat cu citoplasma neuronilor. Titrul acestor anticorpi, izolați din lichidul cefalorahidian, corelează cu activitatea bolii.

Se consideră că apariția leziunilor inflamatorii este rezultatul unor:

- a) Reacții hiperimune umorale față de Ag streptococice.
- b) Reacții imune încrucișate între componentele antigenice streptococice și ale țesutului conjunctiv și a miozinei.
- c) Mecanisme autoimune.
- d) Modificarea imunității celulare și prezența unei stări de hipersensibilitate întârziată de tip IV.

Schematic patogenia FRA decurge în câteva etape (Fig. 5.1).

1. Infecție faringiană cu streptococul grup A.
2. Producere de anticorpi contra streptococilor.
3. Acești anticorpi reacționează încrucișat cu țesuturile umane din cauza similarității antigenice între componentele streptococului și țesutul conjunctiv uman (mimicrie moleculară)
4. Inflamația imunologic mediată & afectarea (autoimună) a țesuturilor umane care posedă similaritate antigenică cu componentele streptococului: cord, articulații, creier.

**Morfopatologie.** În FR leziunile histologice se depistează la nivelul țesutului conjunctiv (cord, articulații, tendoane, seroase, artere, țesutul subcutanat, pulmonii, creier, rinichi).

Prima fază (exsudativă și degenerativă) are două etape – mucoidă și fibrinoidă. Etapa mucoidă se caracterizează prin edem al țesutului conjunctiv și o creștere a mucopolizaharidelor acide. Substanța fundamentală se acumulează progresiv. În etapa fibrinoidă fibrele de collagen suferă un proces de edemație, fragmentare și dezintegrare. Substanța fundamentală și fibrele collagenice se alterează obținând un aspect asemănător fibrinei. Acest proces este denumit necroză fibrinoidă.

Faza a 2-a (proliferativă) – apare infiltratul cu celule mononucleare (limfocite, plasmocite, histiocite, fibroblaste) și celule gigante multinucleare. Leziunile proliferative au aspect de granulom (noduli) sau corpi (Aschoff) (Fig.5.2), depistați în miocard și alte țesuturi (membrana sinovială).



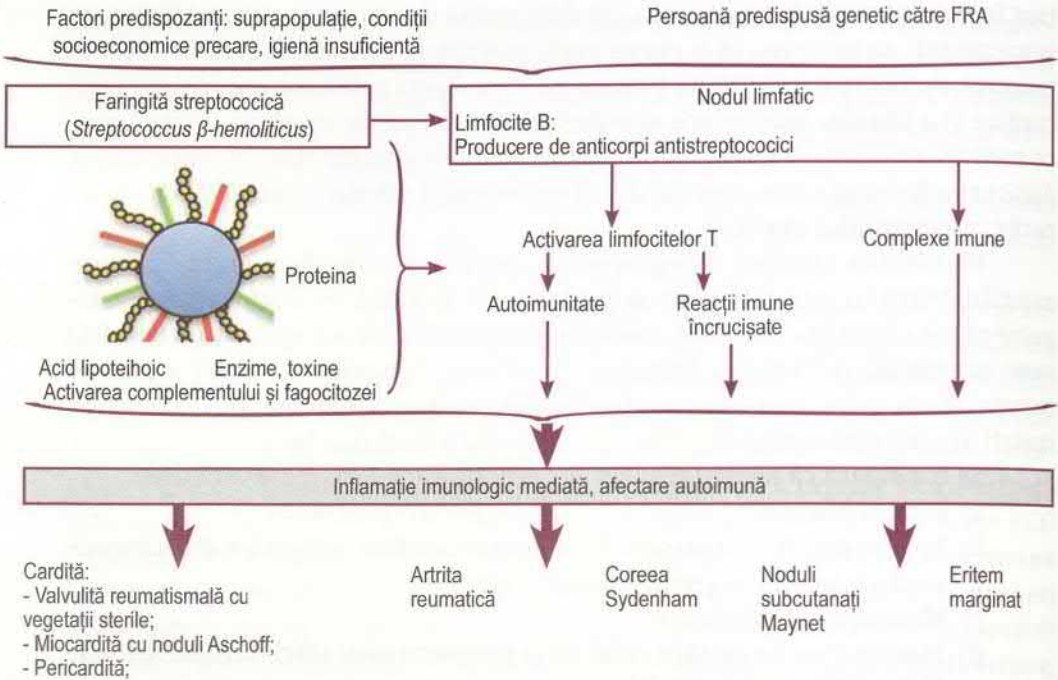


Fig. 5.1. Reprezentare schematică a patogeniei febrei reumatismale acute

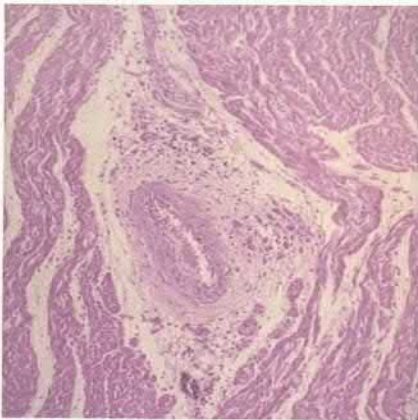


Fig. 5.2. Nodul Aschoff în miocard.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

În faza a 3-a leziunile reumatismale evoluează spre fibrozare și cicatrizare. Leziunile exsudative și proliferative caracterizează stadiul activ al bolii. În stadiul inactiv inflamația dispăre, persistă procesul de cicatrizare. Nodulii Aschoff sunt o dovadă de afectare reumaticală a cordului în faza activă a procesului. Microscopic nodulii au un aspect globular sau eliptic.

Nodulii evoluează în trei faze:

- Faza inițială: exsudativ-degenerativă;
- Faza intermediară: proliferativă sau granulomatoasă;
- Faza tardivă: de vindecare (fibrozare).

### Tabloul clinic

În evoluția FR se evidențiază trei perioade:

1. De debut – tabloul clinic al unei infecții a tractului respirator superior.
2. Perioada desfășurată – semne clinice ale primului atac reumatic – artralgi, artrite, febră, fatigabilitate, anorexie, pierdere ponderală, iritabilitate, mialgii, manifestări cutanate, dureri abdominale etc..
3. Perioada recidivelor cu multiple manifestări ale carditei reumatice și progresarea valvulopatiilor.

Debutul manifestărilor clinice ale FR se observă, de obicei, peste 2-4 săptămâni după primele manifestări ale unei angine streptococice. Această perioadă poate varia de la 1-2 până la 4-6 săptămâni.

**Manifestările articulare.** Se caracterizează prin artralgiile sau artrite însoțite de febră, asociate cardiței, dar pot fi și izolate. Se afectează articulațiile mari și medii ale genunchilor, talocrurale, humerale, cubitale, mai rar radiocarpiene. Artrita reumatismală se manifestă prin tumefiere, dureri pronunțate, eritem și temperatură locală, limitarea mișcărilor. Trăsăturile caracteristice: este simetrică, migratoare, cu un efect rapid în urma administrării salicilaților, nu formează sechele. Poliartrita reumatismală regresează complet, însă, în caz de recidive frecvente, cazuistic se dezvoltă artrita cronică postreumatismală Jaccoud, caracterizată prin afectarea articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor. Lichidul sinovial are caracter inflamator, dar este steril.



Fig. 5.3. Valvulită aortică activă (veruci endocardice).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

**Cardita reumatismală.** S-a constatat că afectarea cardiacă este invers proporțională cu afectarea articulară. Astfel, bolnavii care au manifestări articulare severe prezintă forme ușoare de cardită, pe când cei cu cardită severă – manifestări articulare șterse sau absente. Procesul inflamator reumatismal poate afecta oricare din straturile anatomice ale cordului – endocardul (inclusiv cel valvular), miocardul și pericardul.

**Endocardita reumatică** se instalează insidios și de aceea este necesară o examinare zilnică atentă a pacientului cu puseul acut al febrei reumatismale pentru un diagnostic timpuriu. Endocardul este sediul unei inflamații exsudativ-proliferative și, uneori, de necroză fibrinoidă, localizată preponderent pe suprafața atrială a valvei mitrale și ventriculară a valvei aortice, mai rar la nivelul valvelor tricuspide și pulmonare, a atrului stâng, cordajelor valvulare, mușchilor papilari. Leziunile valvulare apar la nivelul inelului fibros și se extind subendocardic spre marginea liberă. Valvele sunt îngroșate datorită edemului, infiltrațiilor celulare și dezvoltării hipervascularizării capilare, rareori apărând nodulii Aschoff tipici. Verucile endocardice (Fig. 5.3) sunt formate dintr-o substanță hialină, eozinofilă, rezultată din degenerarea fibrelor de collagen, dezintegrarea celulelor de suprafață, precum și din fibrină și agregate trombocitare. Leziunile inflamatorii acute se pot vindeca prin rezoluție sau sunt urmate de cronicizarea procesului inflamator.

Se manifestă endocardita prin apariția de sufluri cardiace, alterarea zgomotelor cardiace și prin modificarea unor sufluri preexistente.

Se manifestă endocardita prin apariția de sufluri cardiace, alterarea zgomotelor cardiace și prin modificarea unor sufluri preexistente.



Desfășurarea anatomoclinică a endocarditei reumatice se produce, de obicei, în trei faze:

1. *Faza infiltrației edematoase* în care zgomotul I la orificiul mitral sau zgomotul II la orificiul aortic devin asurzite. În această fază este posibilă vindecarea completă a leziunii.

2. *Faza organizării fibroase* poate apărea după câteva zile, timbrul zgomotelor cardiace devine sec, pergamentat. Vindecarea este posibilă, dar, deseori, evoluează spre stadiul ulterior.

3. *Faza de cicatrizare* contribuie la dezvoltarea mutilării valvulare de diferite grade, cu apariția suflurilor organice.

Constituirea leziunilor valvulare definitive necesită termene variate: 2-3 săptămâni pentru insuficiența mitrală, 6 săptămâni pentru insuficiența aortică și 6 luni și mai mult pentru stenoza mitrală.

În general, endocardita reumatică acută se manifestă prin apariția a trei tipuri de sufluri:

1. Suflul sistolic apical organic;
2. Suflul mezodiastolic apical Carey-Coombs;
3. Suflul diastolic din punctul Erb.

*Suflul sistolic apical* deseori trebuie diferențiat de suflul funcțional, produs la nivelul arterei pulmonare prin creșterea vitezei de ejecție, datorită febrei, tahicardiei, anemiei sau este produs la valva mitrală prin insuficiența mitrală funcțională, datorită dilatației ventriculului stâng. *Suflul organic* se aude foarte bine imediat după aplicarea stetoscopului, are o durată holosistolică, se propagă axilar, nu se modifică cu respirația sau cu schimbarea poziției, are un caracter suflător și frecvență înaltă, se însoțește de mărirea atriului și ventriculului stâng. *Suflul sistolic funcțional* se aude mai bine pe marginea stângă a sternului (în focarul de auscultatie a arterei pulmonare), se intensifică odată cu creșterea frecvenței contracțiilor. *Suflul mezodiastolic apical Carey-Coombs* este un suflu de frecvență joasă, slab exprimat cu auscultare pe o arie restrânsă periapical, în decubit lateral stâng cu oprirea respirației, cu aplicarea fără presiune a stetoscopului pe torace. Acesta începe imediat după zgomotul II și se termină înainte de zgomotul I, nu produce pocnitură de deschidere a mitralei, întărire presistolică și zgomot I accentuat. Prezența acestui suflu confirmă semnificația organică a suflului sistolic apical și indică la diagnosticul de valvulită mitrală (stenoza mitrală relativă).

*Suflul diastolic aortic* începe după zgomotul II fără interval liber, are frecvență înaltă, este de tip descrescând, se aude în punctul Erb, în poziția șezândă. Este cel mai rar întâlnit, poate apărea singur, ca expresie a unei valvulite aortice izolate, sau să însoțească sufluri caracteristice afectării mitrale.

*Miocardita reumatică* este cea mai constantă localizare a FRA, fiind însă diversă după expresia clinică. Se cunosc două forme ale miocarditei reumatice – miocardita difuză și miocardita focală. *Miocardita difuză*, este însoțită frecvent de artrită sau artralgi, pericardită și endocardită. Se caracterizează prin



febră, palpitații, cardialgie, tulburări de ritm și de conducere, dispnee la efort fizic minimal. Auscultativ, precoce apare asurzirea zgomotului I cu formarea embriocardiei, când intervalul auscultativ diastolic se apropie ca durată de cel sistolic (zgomotul de „tic-tac”). Frecvent se asociază suflul sistolic. Pot apărea semne de insuficiență cardiacă (mai ales la copii) și o cardiomegalie. *Miocardita focală* este regională, reversibilă, localizată la nivelul camerei de umplere a ventriculului stâng și a miocardului septal. Se evidențiază prin apariția suflurilor miocardice de dilatație (*Lutenbacher*), greșit considerate ca uruitura diastolică din stenoza mitrală, care are nevoie de timp îndelungat pentru dezvoltarea sa.

*Pericardita reumatică* microscopic este prezentă în toate cazurile de cardită reumatică, dar recunoașterea ei clinică se realizează numai în 5-10% din cazuri. Deseori prezența semnelor clinice ale pericarditei semnifică existența unei cardite severe și/sau afectarea viscerală extracardiacă (pleurezie, pneumonie etc.). Pericardita reumatică se prezintă cel mai frecvent sub două forme clinice. *Pericardita acută fibrinoasă* apare la 1-2 săptămâni de la debutul atacului, se manifestă clinic prin durere retrosternală, precordială, epigastrică, iar auscultativ prin frecătură pericardică, percepută timp de aproximativ 4-5 zile, este un zgomot caracteristic, ritmat de bătăile cordului, superficial, care se accentuează la apăsarea stetoscopului și poate avea numai componenta sistolică, sau și sistolică, și diastolică. Apariția pericarditei este însoțită, de obicei, de ascensiune febrilă. *Pericardita exsudativă* se instalează mai tardiv de la debutul atacului reumatic, manifestându-se prin dispnee și semne de prezență a lichidului pericardic cu evoluție posibilă către sindromul tamponadei cardiace. Pericardita exsudativă se diagnostichează prin modificarea siluetei cardiace la examenul radiologic (Fig. 5.4) și ecografic. Prezența lichidului pericardic determină ștergerea curburilor normale ale cordului care seamănă cu o pară sau cu un bulb de ceapă. Sub tratament antiinflamator silueta cardiacă revine rapid la normal.

La ECG, în cazul pericarditei exsudative, apare o supradenivelare a segmentului ST cu convexitatea superior, urmată de revenirea la normal a segmentului ST și negativarea undelor T. Aceste modificări sunt mai puțin specifice copiilor.

Sumarul manifestărilor clinice și diagnosticul carditei reumatismale este prezentat în Tabelul 5.1.

Tabelul 5.1.

#### Manifestările clinice ale carditei reumatice

**Pericardita:** Se suspectă la auscultarea frotăției pericardice la auscultatie însoțită de lărgirea matității cardiace. Efuzia pericardică poate fi confirmată prin examen radiologic și ecocardiografic. Demonstrarea afectării endocardice concomitente este esențială în diagnostic. Pericardita se observă în atacul primar de FRA sau la recurențe.

**Miocardita:** Se poate manifesta prin cardiomegalie sau insuficiență cardiacă congestivă inexplicabilă, aproape constant însoțită de afectare valvulară. Funcția ventriculului stâng este afectată rar. Contribuie la diagnostic prezența valvulopatiei, evidența infecției cu *Str. β-hemolitic*.

**Endocardita:** Se confirmă prin auscultarea murmurului holosistolic al regurgitației mitrale (cu sau fără murmur apical mezodiastolic Carey Coombs) sau murmurului bazal diastolic la pacienții care nu prezintă anamneză de cardiopatie reumatismală. La pacienții cu cardiopatie reumatismală preexistentă în caz de recurență se pot observa modificarea suflurilor cardiace sau apariția unui suflu semnificativ nou.

*Ecocardiografia nu este o condiție prealabilă pentru demonstrarea regurgitației valvulare și nu trebuie considerată ca limitare a diagnosticului în condiții în care nu este accesibilă. Aplicarea strictă a criteriilor de diagnostic este obligatorie pentru demonstrarea regurgitației valvulare patologice. Actualmente se permite de a folosi regurgitarea subclinică evaluată prin EchoCG în criteriile Jones în calitate de criteriu major al carditei (Tab.5.5).*

**Nodulii subcutanați Meynet.** Prezenți la 1-20% dintre pacienți, sunt percepuți ca formațiuni subcutanate ferme, de formă rotundă sau ovală, cu diametrul 0,1-2 cm, indolori, nu afectează tegumentul supradiacent, pot fi atașați de fascii și aponevroze, tendoane și periost. Apar, în special, la nivelul proeminențelor osoase, durează 1-2 săptămâni și reapar în valuri succesive. Prezența nodulilor subcutanați semnifică afectarea cardiacă concomitentă sau ulterioară, reprezentând un indicator de severitate al bolii. Diferă de nodulii din AR prin faptul că sunt mai mici, tranzitorii și apar tipic pe olecran și uneori pe spate.

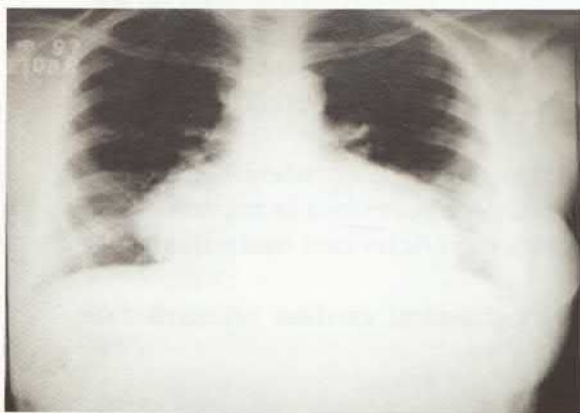


Figura 5.4. Prezentarea radiologică a pericarditei exsudative.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

**Eritemul marginat.** Se întâlnește la 5-10% din pacienți, este inelar (circular), se localizează pe trunchi și segmentele proximale ale membrelor (nu pe față), evoluează rapid, au câțiva milimetri în diametru sau mai mult, marginea puțin proeminentă, de culoare roz-pală sau roșie întunecată, cu centrul plat palid. Eritemul marginat este indolor, apare și dispare rapid. Suprafața centrală a leziunilor este inițial normală, pentru ca mai apoi să se extindă. Cel mai des nodulii subcutanați și eritemul marginat apar în prezența carditei.

**Afectarea pulmonilor.** Se dezvoltă în evoluția acută sau recidivantă a reumatismului sub formă de pneumonie sau vasculită pulmonară. Pneumonia se manifestă prin dispnee, febră, raluri buloase; radiologic – prin accentuarea și



deformarea desenului pulmonar. În afectarea bilaterală modificările radiologice capătă forma unui fluture cu dinamică evolutivă rapidă. Vasculita pulmonară se manifestă prin tuse, hemoptizie, dispnee. Obiectiv: percutor modificări nu se determină, auscultativ – raluri buloase sonore. Radiologic – accentuarea difuză a desenului pulmonar. Pleurezia se instalează la debutul bolii; este însoțită de dureri toracice la inspir, auscultativ – frecături pleurale. Odată cu apariția exsudatului sunetul percutor devine mat, respirația nu se auscultă.

*Sindromul abdominal.* Se întâlnește rar, în evoluția acută. Se manifestă prin dureri difuze sau localizate în abdomen, însoțite de grețuri, vome, dereglarea tranzitului intestinal. Durerile sunt migratoare, cu o rezistență musculară moderată. La baza acestui sindrom stă peritonita reumatismală, care evoluează în asociere cu alte serozite.

*Afectarea renală.* Se manifestă prin glomerulonefrită, varianta hematurică, mai rar cea desfășurată (glomerulonefrită acută difuză poststreptococică apare doar în 1% din cazuri concomitent cu FRA). Se atestă albuminuria minimă, hematuria microscopică, cilindruria și leucocituria.

*Afectarea sistemului nervos central.* Se prezintă ca o reumovascularită cerebrală, coree, encefalopatie (întrăutățirea memoriei, cefalee, labilitate emoțională, dereglări tranzitorii ale funcției nervilor cranieni), sindrom hipotalamic (distonie neurocirculatorie, subfebrilitate îndelungată, somnolență). Coreea Sydenham se întâlnește la 12-17 % din pacienți, de obicei, la fetițe în vârstă de la 6 până la 15 ani. Debutul manifestărilor nervoase: labilitate emoțională, fatigabilitate, agresivitate. Sunt caracteristice următoarele semne:

1. Hiperkinezia, de obicei, bilaterală – mișcări involuntare ale unor grupuri musculare (feței, gâtului, membrelor, trunchiului), ce pot determina grimase și zâmbete neadevate, care dispar în somn. Copilul scapă obiectele din mâini, varsă lichidul, când bea din ceașcă, scrie urât, nu-și poate încheia nasturii și lega șireturile.
2. Distonia musculară, cu hipotonie; poate duce la lichidarea hiperchineziilor și dezvoltarea formei „paralitice” a coreei.
3. Dereglarea staticii și coordonării mișcărilor.
4. Distonia vasculară evidentă.
5. Fenomenele psihopatologice. Durata bolii este între 8 și 15 săptămâni.

Vor contribui la diagnostic indicii de laborator de activitate a FRA, cultivarea streptococului din exsudatul faringian sau demonstrarea serologică a infecției streptococice.

### **Forme clinice dependente de vârsta pacientului.**

*FRA la copii.* Se manifestă prin artralgiile frecvente (95%), care sunt migratorii, tranzitorii și se însoțesc de tumefiere articulară în jumătate din cazuri. Cardita reumatică este una aproape constantă. Coreea Sydenham apare după un atac cardio-articular, rareori fiind solitară. Manifestările cutanate sub forma nodulilor subcutanați și eritemului marginat sunt frecvente. Manifestă-



rile digestive, care pot simula tabloul abdomenului acut (apendicita etc.), sunt frecvente atât în perioada de debut, cât și în perioada de stare a bolii.

*FR la adult.* Artralgiile se asociază frecvent cu tumefierea articulară și apar, de obicei, la membrele inferioare cu incidența de 85%, pot fi mai puțin migratoare. Cardita reumatică se poate constitui în cursul atacului inițial sau este deja constituită la debutul lui. Manifestările cutanate sunt foarte rare, iar coreea este excepțională.

**Clasificarea FRA.** În 1994 experții OMS au elaborat clasificarea clinică a FRA în care sunt regăsite variantele clinice, evoluția și activitatea bolii, precum și consecințele cardiace ale acesteia și gradul insuficienței cardiace (Tab. 5.2).

Tabelul 5.2.

**Clasificarea febrei reumatismale acute (OMS, 1994)**

Sindromul clinic		Gradul activității	Evoluția	Consecințe	Stadiul ICC (NYHA)
De bază	Secundar				
1) Reumocardită primară	1) Eritem marginal	Maximal (III)	Acută	Fără valvulopatie	0 I
2) Reumocardită recurentă: - fără valvulopatie - cu valvulopatie	2) Noduli reumatismali subcutanați				
3) Artrită: - fără afectarea evidentă a cordului - cu afectarea cordului	3) Artralgiile		Moderat (II)	Trenantă	Cu valvulopatie
4) Coreea: - fără afectarea evidentă a cordului - cu afectarea cordului	4) Sindromul abdominal și alte serozite	Minimal (I)	Latentă		
5) Valvulopatie reumatică primară depistată	5) Infecția streptococică precedentă				

Notă: La formularea diagnosticului este necesar de a indica numărul puseului de febră reumatică, tipul valvulopatiei reumatismale, infecția streptococică precedentă (angină, scarlatină, faringită etc.) și majorarea titrului de anticorpi antistreptococici.

*Diagnosticul paraclinic.* Se vor efectua teste de laborator și instrumentale pentru demonstrarea etiologiei streptococice a bolii, procesului inflamator, afectării organelor (cord, pulmoni etc.).

**I. Confirmarea infecției streptococice include metode bacteriologice și serologice.**

1) Cultivarea streptococului din exsudatul faringian. Rezultatele pozitive ale cercetărilor microbiologice nu permit diferențierea infecției active de portajul streptococului.

2) Evidențierea majorării titrelor anticorpilor antistreptococici sau, ce e mai important, creșterea lor dinamică (ajung la o concentrație maximală în săptămânile IV-VI după infecția streptococică). Titrele crescute de ASL-O se înregistrează în 80% cazuri de FRA, iar anticorpi antidezoxiribonucleaza-B și antistreptohialuronidaza în 95-97% cazuri.

### **II. Confirmarea procesului inflamator activ:**

1) Creșterea VSH este un indice foarte sensibil al activității procesului reumatic. Rămâne crescut și după scăderea febrei și leucocitozei.

2) Creșterea nivelului seric al proteinei C-reactive. De obicei, se corelează cu valorile VSH.

3) Creșterea gama- și alfa-2 globulinelor.

4) Creșterea fibrinogenului în ser.

5) Mucoproteina serică are valori crescute în timpul procesului inflamator activ și revine la normal mai lent, comparativ cu VSH.

6) Numărul leucocitelor este frecvent crescut.

7) Anemia, de obicei, este moderată – 80-120 g/l. Pe măsură ce intensitatea procesului inflamator scade, anemia cedează.

8) În sumarul de urină poate fi prezentă o proteinurie minimală sau microhematurie în timpul perioadei febrile și în cazurile cu insuficiență cardiacă.

### **III. Investigațiile instrumentale:**

1) ECG – modificările sunt nespecifice, dar efectuarea cercetării este necesară pentru determinarea caracterului dereglărilor de ritm și de conducere. Așa semn ca prelungirea intervalului QT este considerat de unii autori ca cea mai importantă modificare ECG sugestivă pentru o cardită și care corelează cu severitatea acesteia. Poate fi prezentă și aplatizarea undei T, dereglări ale undei P, segmentului ST și de repolarizare.

2) EcoCG – 2D ajută la specificarea afectărilor valvulare, gradului regurgitațiilor, aprecierea stării miocardului și pericardului.

#### **Endocardita reumatică a valvei mitrale include semnele (Fig. 5.5):**

- Îngroșarea marginală fusiformă a cuspei mitrale anterioare;
- Hipochinezia cuspei mitrale posterioare;
- Regurgitarea mitrală;
- Curba diastolică tranzitorie cupoliformă a cuspei mitrale anterioare.

#### **Endocardita reumatică a valvelor aortice se caracterizează prin:**

- Îngroșarea marginală limitată a valvelor aortice;
- Prolaps tranzitoriu al cuspelor;
- Regurgitare aortică

3) Cercetarea radiologică a cutiei toracice permite vizualizarea afectării pulmonare și/sau a pleureziei.

#### **Diagnosticul pozitiv**

Diagnosticul precis al FRA este important, deoarece:

- hiperdiagnosticarea va rezulta în administrarea unor pacienți a tratamentului în lipsa necesității lui;



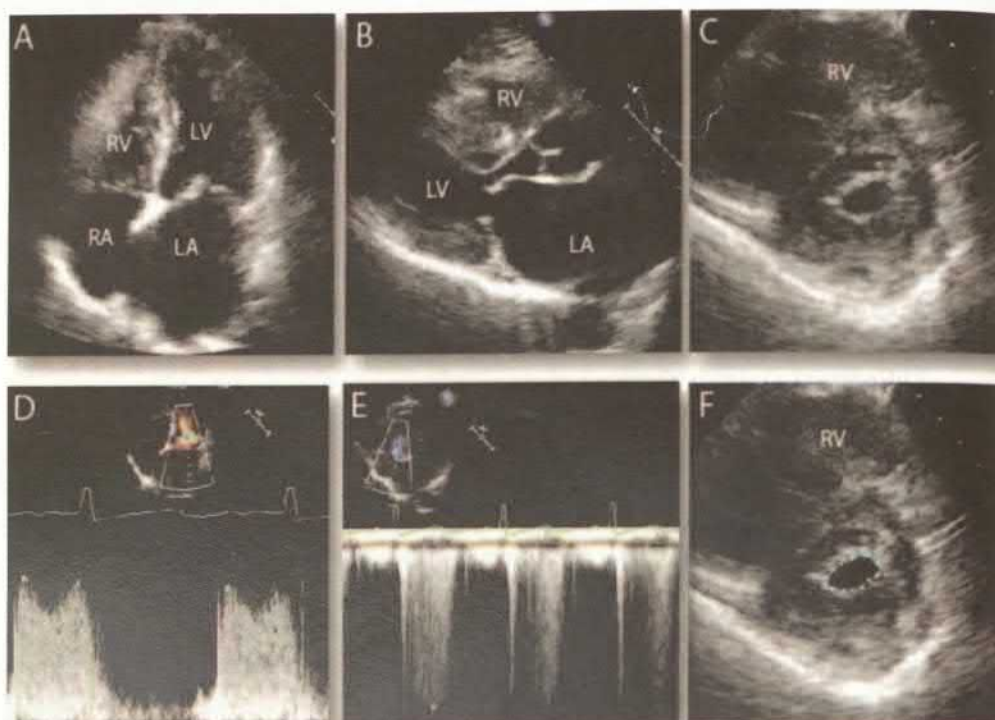


Fig. 5.5. Ecocardiografie bidimensională și Doppler în stenoza mitrală.

A, B, C – structural; D, E, F – funcțional.

MA Navarro, M Kim and EE Salcedo. DOI: 10.5772/56433

▪ hipodiagnosticarea va face posibilă recurența episoadelor noi de FRA, progresarea afectărilor cardiace și necesitatea în chirurgie valvulară sau moarte prematură.

Manifestările clinice ale FRA sunt polimorfe și variază în funcție de vârsta pacientului și de tipul episodului actual (primul atac sau FRA recurentă). Datorită simptomatologiei variate care atrage după sine numeroase dificultăți de diagnostic, în 1944 cardiologul american Jones a formulat criteriile de diagnostic ale FRA, criteriile ce au fost revizuite ultima dată în 1992 de către American Heart Association. Diagnosticul pozitiv implică prezența a cel puțin două criterii majore sau un criteriu major și două sau mai multe criterii minore plus dovada infecției streptococice (Tab. 5.3).

Criteriile Jones sunt utile pentru diagnosticul primului atac de FRA. Probabilitatea FRA este mai mare atunci când se demonstrează evidența unei infecții precedente cu *Str. β-hemolitic*. Afectarea permanentă a cordului se face posibilă în atacuri repetate de FRA (posibil și fără semne clinice evidente). Cardita este un factor de prognostic important al FRA, prezența afectării cardiace va determina strategia de profilaxie. Celelalte simptome sunt tranzitorii, dar importante în diagnostic. Demonstrarea carditei recurente necesită



evidența afectărilor valvulare cu sau fără afectarea miocardică și pericardică. Diagnosticarea acestora prin criteriile Jones apare dificilă, mai cu seamă când cardita este unicul simptom al recurențelor la pacienți cu cardiopatie reumatismală preexistentă. Experții OMS au revizuit criteriile Jones (Tab. 5.4), acestea permițând diagnosticul primului atac de FRA, atacului recurent de FRA cu sau fără cardiopatie reumatismală precedentă, coreei reumatice, recurențelor insidioase de cardită reumatică și cardiopatiei reumatice cronice.

Tabelul 5.3.

**Criteriile Jones revizuite de American Heart Association (1992)**

<b>1. Criterii majore:</b> Cardita, Poliartrita, Coreea Sydenham, Eritem marginat, Noduli subcutanați Meynet.	<b>2. Criterii minore (clinice și paraclinice):</b> Artralgiile, Febra, Creșterea nivelului reactanților de fază acută (VSH, proteina C-reactivă), Prelungirea intervalului PR pe traseul ECG.
<b>3. Criterii doveditoare ale antecedentelor infecțioase streptococice:</b> cultura pozitivă faringiană (sau test rapid pentru antigen streptococic pozitiv), sau titrul ASLO crescut.	
Diagnostic pozitiv (atac inițial) în prezența a 2 criterii majore sau 1 criteriu major și 2 criterii minore + 1 criteriu doveditor al infecției streptococice	

Pentru diagnosticul episodului primar de FRA, sunt aplicabile criteriile Jones (revizia 1992) prin evaluarea criteriilor majore și minore, dovezilor de infecții cu streptococ precedente. Experții OMS continuă să susțină că diagnosticul recurenței FRA la un pacient cu cardiopatie reumatismală cronică ar trebui să fie susținut de criterii minore, plus dovezi ale unei infecții streptococice recente. Medicii ar trebui să utilizeze prezumția clinică pentru a diagnostica cardita într-un episod de FRA recurentă și să utilizeze criteriile de diagnostic (Tab. 5.4).

Tabelul 5.4.

**Aplicarea criteriilor OMS 2002-2003 de diagnostic a FRA și cardiopatiei reumatice (bazate pe criteriile Jones revizuite)**

Categorii de diagnostic	Criterii
Episod primar de FRA <sup>a</sup> .	Două criterii majore sau unul major și două minore plus evidența infecției cu Streptococ $\beta$ -hemolitic precedentă*.
Atac recurent de FRA la pacient fără cardiopatie reumatismală instalată <sup>b</sup> .	Două criterii majore sau unul major și două minore plus evidența infecției cu Streptococ $\beta$ -hemolitic precedentă*.
Atac recurent de FRA la pacient cu cardiopatie reumatismală preinstalată <sup>b</sup> .	Două criterii majore sau unul major și două minore plus evidența infecției cu Streptococ $\beta$ -hemolitic precedentă*.

Coreea reumatică. Instalare insidioasă a cardiopatiei reumatismale <sup>c</sup> .	Alt criteriu major: <sup>*</sup> Demonstrarea infecției cu Streptococ $\beta$ -hemolitic precedentă nu este necesară <sup>*</sup> .
Leziuni valvulare cronice ale cardiopatiei reumatismale (se prezintă pentru prima dată cu stenoză mitrală sau valvulopatie mitrală mixtă și/ori valvulopatie aortică) <sup>d</sup> .	Nu necesită alte criterii de diagnostic pentru confirmarea diagnosticului de cardiopatie reumatismală.
<p><sup>*</sup> Criteriile de diagnostic Jones (Tab. 5.3)</p> <p><sup>a</sup> Pacient cu poliartrită (sau poliartralgie, sau monoartrită) și cu alte câteva (<math>\geq 3</math>) manifestări, împreună cu evidența infecției streptococice. Unele dintre aceste pot fi diagnosticate ca FRA. Este rațional de le considerat „FRA probabilă” atât timp cât lipsește un diagnostic alternativ cu recomandarea tratamentului profilactic. Acești pacienți necesită monitorizare și examinare cardiacă regulată, mai cu seamă în grupurile de risc conform vârstei și situației epidemiologice și social-economice.</p> <p><sup>b</sup> Endocardita infecțioasă trebuie să constituie subiectul diagnosticului diferențial.</p> <p><sup>c</sup> Unii pacienți cu recurențe nu vor satisface aceste criterii.</p> <p><sup>d</sup> Malformațiile cardiace congenitale constituie subiectul diagnosticului diferențial.</p> <p>Rheumatic fever and Rheumatic Heart Diseases: Report of WHO Expert Consultation (WHO Tech Rep Ser, 923). Geneva, 2004.</p>	

Deoarece fiecare revizie a criteriilor Jones a redus din sensibilitatea criteriilor și a ameliorat specificitatea drept răspuns la reducerea incidenței FRA în țările industriale dezvoltate există incertitudinea că acestea ar putea fi puțin sensibile pentru țările în care încă se observă o incidență crescută a bolii. Astfel unele țări cum ar fi Australia, Noua Zeelandă au elaborat criterii proprii de diagnostic al FRA, mai sensibile. În 2015 AHA (American Heart Association) propune un nou set de criterii de diagnostic al FRA în era Ecocardiografiei (Tab. 5.5).

Tabelul 5.5.

#### Criterii Jones revizuite de diagnostic al FRA în era ecocardiografiei (AHA, 2015)

<b>A. Evidența infecției SGA precedentă pentru toți pacienții (excepție pacienții cu Coreea)</b>	
<i>D-c: FRA atac primar</i>	2 criterii majore sau 1 major plus 2 minore
<i>D-c: FRA atac recurent</i>	2 criterii majore sau 1 major și 2 minore sau 3 minore
<b>B. Criterii majore</b>	
<b>Populații cu risc scăzut*</b>	<b>Populații cu risc moderat și înalt</b>
Cardita <sup>a</sup> (Clinic și/sau subclinic)	Cardita <sup>a</sup> (Clinic și/sau subclinic)
Artrita (Poliartrită numai)	Artrita (Monoartrită sau poliartrită sau poliartralgie <sup>b</sup> )
Coreea	Coreea
Eritemul marginat	Eritemul marginat
Noduli subcutanați	Noduli subcutanați



<b>C. Criterii minore</b>	<b>Populații cu risc moderat și înalt</b>
<b>Populații cu risc scăzut*</b>	
Poliartralgie	Monoartralgia
Febră ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ )	Febră ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
VSH $\geq 60$ mm/h și/sau PCR $\geq 3.0$ mg/dl <sup>c</sup>	VSH $\geq 30$ mm/h și/sau PCR $\geq 3.0$ mg/dL <sup>c</sup>
Interval PR prelungit, luând în considerație variabilitatea de vârstă (chiar dacă cardita este criteriu major)	Interval PR prelungit, luând în considerație variabilitate de vârstă (chiar dacă cardita este criteriu major)
*Populații cu risc scăzut de FRA: incidența $\leq 2$ la 100 000 copii de vârstă școlară sau prevalența de BCR de toate vârstele $\leq 1$ la 1000 populație pe an.	
<sup>a</sup> Cardita subclinică: valvulita depistată ecocardiografic.	
<sup>b</sup> Poliartralgia se consideră manifestare majoră la populațiile cu risc moderat și mare după excluderea altor cauze. Ca și în versiunile precedente, eritemul marginat și nodulii subcutanați rareori sunt criterii majore „solitare”. Adițional, manifestările articulare pot fi considerate numai criteriu major sau minor, dar nu ambele împreună la același pacient.	
<sup>c</sup> PCR trebuie să fie mai mare de valoarea limită superioară a normei. Trebuie de folosit valoarea cea mai mare a VSH-ului dintre mai multe măsurări efectuate în dinamică.	

### **Diagnosticul diferențial** (Tab. 5.6).

*Endocardita infecțioasă* poate prezenta un tablou de afectare poliarticulară, asociat cu tulburări cardiace; elementele extracardiace ale endocarditei apar tardiv, la nevoie poate fi încercat un test terapeutic cu aspirina, care nu are efect în cazul endocarditei infecțioase.

*Artrita gonococică* poate prezenta un caracter fugace, dar mai des sunt afectate articulațiile genunchilor și talocrurale sau numai o articulație a genunchiului (gonită), este caracteristică durerea în ligamente (achilodinie); la examenul obiectiv poate fi depistată uretrita, epididimita, prostatita, date sugestive pentru afectarea cordului lipsesc. La cercetarea paraclinică se determină gonococi Neisser în însămânțarea din uretră, reacția pozitivă Borde-Jangu. Nu răspunde adecvat la tratament antiinflamator și demonstrează efect pozitiv la tratamentul cu antibiotice și gonovaccină.

*Artrita reumatoidă* prezintă o localizare persistentă și deformări articulare neexistente în FRA

*Artrita juvenilă idiopatică* poate îmbrăca un tablou de afectare poliarticulară, dar evoluția este mai prelungită și asociază frecvent splenomegalie, adenopatie și erupții cutanate specifice.

*Lupusul eritematos sistemic* asociază, pe lângă poliartrită, leziuni tegumentare, manifestări neuropsihice; prezența anticorpilor antinucleari, aspectul leziunilor tegumentare sau fotosensibilitatea pot orienta diagnosticul.

*Artrita reactivă* postinfecție cu *Yersinia enterocolitica* asociază poliartrită, miocardită și pericardită; antecedente diareice și titrul anticorpilor anti *Yersinia* sunt sugestive.



*Boala Lyme* asociază poliartrită, leziuni eritematoase, manifestări neurologice; persistența afectării articulare și titrul anticorpilor anti-Borelia sunt elemente de diferențiere cu FRA.

Tabelul 5.6.

**Diagnosticul diferențial al FRA.**

<b>Poliartrita și febra</b>	<b>Cardita</b>	<b>Coreea</b>
Artrita septică (inclusiv gonococică); Boli de sistem și autoimune; Artrită virală; Artrită reactivă; Boala Lyme; Anemie cu celule falciforme; Endocardita infecțioasă; Leucemie, limfom; Guta, pseudoguta.	Murmur funcțional; Prolaps de valvă mitrală; Anomalii congenitale; Endocardita infecțioasă; Cardiopatie hipertrofică; Miocardita; Pericardita.	Lupus eritematos sistemic; Intoxicație medicamentoasă; Boala Wilson; Dereglări tic; Paralizie cerebrală coreoatetoidă; Encefalită; Coree familială (incl. Huntington); Tumori intracraniale; Boala Lyme.

Tabelul 5.7.

**Criterii de diagnostic al ARPS**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Artrită cu instalare acută, simetrică sau asimetrică, mai des non-migratorie.</li> <li>2. Artrită cu simptome persistente sau recurente.</li> <li>3. Lipsa răspunsului cert la tratamentul cu AINS.</li> </ol> <p>Evidența infecției precedente cu Streptococ grupul A. Nu se observă criteriile Jones pentru FRA.</p>
<i>Ayoub et al. Curr Probl Pediatr. 1997;27:90-101.</i>

*Artrita reactivă poststreptococică (ARPS)* este o artrită mai frecvent non-migratorie cu afectare preponderentă a articulațiilor mari ale membrelor inferioare. Poate fi mono-sau poliarticulară, simetrică sau asimetrică. Afectarea axială se observă la cca. 20% pacienți. Intervalul dintre infecția cu Streptococ și instalarea artritei este în general mai scurt decât în FRA (3-14 zile). Simptomele se rezolvă lent în câteva săptămâni sau luni de tratament antiinflamator. Tratamentul cu AINS poate fi prelungit până la un an cu examinare ecocardiografică periodică. În 1997 Ayoub et al. au propus un set de criterii de diagnostic al ARPS (Tab. 5.7).

**Tratamentul.** Spitalizarea pacienților poate fi utilă pentru confirmarea diagnosticului de FRA, inițializarea tratamentului, educarea pacientului și familiei. Se recomandă ca toți pacienții cu FRA să urmeze un repaus la pat și examinare minuțioasă pentru recunoașterea afectărilor cardiace. Pacienții cu cardită necesită o perioadă de repaus la pat de cca 4 săptămâni, dar aceasta va fi individualizată. Restricțiile ambulatorii sunt mai blânde în lipsa carditei și a

artritei mai puțin exprimate. Pacienții cu coree vor fi plasați în împrejurări cu reducerea riscului de autodăunare. Alimentația pacienților este normocalorică, conform greutateii și vârstei pacientului, bogată în vitamine, hiposodată la pacienții cu insuficiența cardiacă. În alimentație sunt incluse în mod obligator legume și fructe, se asigură necesitățile organismului în vitamina C și potasiu. În prezența febrei se recomandă un consum crescut de lichide (2500-3000 ml/zi), cu excepția cazurilor de insuficiență cardiacă.

Tratamentul urmărește următoarele scopuri:

1. Abolirea/ameliorarea simptomelor;
2. Eradicarea infecției cu SGA;
3. Profilaxia secundară a infecției SGA pentru prevenirea recurențelor și progresiei cardiopatiei reumatismale.

Tratamentul etiotrop (antibacterian) este îndreptat spre eradicarea infecției cu Streptococ  $\beta$ -hemolitic. Eradicarea infecției SGA este obligatorie pentru a reduce expunerea repetată la antigenii streptococi chiar și în culturile faringiene negative. Tratamentul antibacterian efectiv eradică infecția



Fig. 5.6. Schema tratamentului etiotrop în FRA

faringiană cu SGA și chiar poate preveni dezvoltarea FRA dacă este administrat în primele 10 zile de la instalarea simptomelor faringitei (amigdalitei) acute (Fig. 5.6.). La selectarea tratamentului se va lua în considerație eficacitatea clinică și bacteriologică a preparatului, complianța pacientului asupra regimului terapeutic (d.e., doză, frecvența administrării, durata tratamentului, calitățile gustative), costul, spectrul activității agentului selectat și efectele adverse posibile. Benzatinpenicilina i.m., Penicilină V și Amoxicilina oral sunt preparatele de elecție pentru eradicarea infecției SGA. Rezistența SGA la peniciline nu a fost documentată. Regimurile terapeutice și antibioticele folosite sunt relatate în Tab. 5.8.

Tabelul 5.8.

**Tratament antistreptococic recomandat în profilaxia primară a FRA**

Antibioticul	Doza, administrare	Durata
Benzatin benzilpenicilină	Masa corp. > 27 kg - 1 200 000 UA i.m.; < 27 kg - 600 000 UA i.m.	Doză unică
Fenoximetil-penicilina (Penicilina V)	Masa corp. > 27 kg - 500 mg 2-3 ori/zi, per os < 27 kg - 250 mg 2-3 ori/zi, per os	10 zile
Amoxicilina	50 mg/kg/zi (max. 1000 mg/zi), per os	10 zile
<i>Pacienți alergici la penicilină</i>		
Cefalosporine generația I (Cefalexin, Cefadroxil)	250-500 mg 2-3 ori/zi, per os	10 zile



Eritromicin*	40 mg/kg/corp în 2-3 prize, per os. Doza maximală maturi 1000 mg/zi.	10 zile
Azitromicin	12 mg/kg/corp (maximum 500 mg/zi)	5 zile
Claritromicin	15 mg/kg/corp în 2 prize (maximum 250 mg 2 ori/zi)	10 zile
Clindamicin	20 mg/kg/corp în 2 prize (maximum 1,8 g/zi 2-3 ori/zi)	10 zile

\*Eritromicin nu este recomandat de Ghidul Societății de Boli Infecțioase ale Americii (IDSA, 2012). Am Fam Physician. 2010 Feb 1;81(3):346359.

### Profilaxia secundară a FRA.

Febra reumatică recurentă este asociată cu agravarea sau dezvoltarea cardiopatiei reumatice. Prevenirea faringitei GAS recurente este cea mai eficientă metodă de prevenire a bolilor cardiace reumatismale severe. Cu toate acestea, o infecție SGA nu va fi neapărat simptomatică pentru a declanșa o recurență, aceasta se poate repeta chiar și atunci când infecția este tratată optimal. Astfel, prevenirea FRA necesită profilaxie antimicrobiană continuă mai degrabă decât recunoașterea și tratarea episoadelor acute ale faringitei GSA. Profilaxia continuă se recomandă la pacienții cu istoric bine documentat de FRA și cei cu cardiopatie reumatismală (Tab. 5.9. și 5.10.). Tratamentul profilactic trebuie inițiat cât mai curând, imediat ce FRA sau cardiopatia reumatismală este diagnosticată.

Tabelul 5.9.

#### Profilaxia secundară a FRA

Antibioticul	Doza, administrare
Benzatin benzilpenicilină	Masa corp. > 27 kg – 1 200 000 UA i.m. fiecare 4 săpt. < 27 kg – 600 000 UA i.m. fiecare 4 săpt.
Fenoximetil-penicilină (Penicilina V)	250 mg 2 ori/zi, per os.
Sulfadiazină	Masa corp. > 27 kg – 0,5 g/zi per os. < 27 kg – 1,0 g/zi per os.
Macrolide (azalide) la pacienții alergici la penicilină și sulfadiazină	Azitromicin

*Circulation. 2009;119(11):1547.*

Tabelul 5.10.

#### Durata profilaxiei secundare a FRA

Condiția	Durata după ultimul atac
FRA cu cardită și cardiopatie reumatismală (valvulopatie persistentă)	10 ani sau până la atingerea vârstei de 40 de ani (care este mai îndelungată); profilaxie pentru toată durata vieții poate fi necesară.



FRA cu cardită, dar fără cardiopatie reumatică reziduală (lipsa valvulopatiei)	10 ani sau până la atingerea vârstei de 21 de ani (care este mai îndelungată).
FRA fără cardită	5 ani sau până la atingerea vârstei de 21 de ani (care este mai îndelungată).
<i>Circulation. 2009;119(11):1547.</i>	

*Tratamentul patogenic (antiinflamator).* Tratamentul antiinflamator inhibă activitatea procesului reumatic; ameliorează simptomele clinice; previne la pacienții cu reumocardită primară formarea valvulopatiilor reumatice, iar la cei cu recurențe previne progresarea acestora. *Indicații pentru preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):* artrita reumatică, reumocardita cu activitate minimală și medie și recurentă pe fundalul valvulopatiilor preexistente, necesitatea în tratament îndelungat la anularea corticosteroizilor.

Pacienții cu artrită moderată sau severă cu sau fără cardită vor fi tratați cu salicilați în doză de 80-100 mg/kg corp/zi pentru copii și 4-8 g/zi pentru adulți în 4-5 prize zilnic. Tratamentul trebuie continuat până când simptomele și semne de inflamație au rezolvat. Salicilații trebuie continuați timp de 2 săptămâni, apoi doza se reduce gradual. Pacienții pe doze mari de salicilați vor necesita o monitorizare a efectelor adverse, inclusiv greață, vărsături, dureri abdominale, și gastrointestinale sângerare. Tratamentul cu acid acetilsalicilic ar trebui să fie descurajat, deoarece este un medicament foarte toxic provocând ulcere digestive, hematemeză, rinite, astm bronșic, sindrom Reye și chiar moarte. Normalizarea rapidă a febrei, scăderea VSH-ului este paralelă cu rezoluția artritei. Lipsa efectului terapeutic timp de 5 zile de tratament cu Aspirină necesită reevaluarea corectitudinii terapiei și a diagnosticului.

Utilizarea altor AINS, de asemenea poate fi de valoare. Unele studii raportează că Naproxenul este eficient și bine tolerat. Dozele uzuale sunt 10-20 mg/kg corp/zi. Tratamentul artritei se poate face în mod eficient cu Aceclofenac 200 mg administrat de două ori pe zi timp de numai 5 zile. Alte AINS în FRA ar putea fi la fel de efective precum Aspirina, dar comitetul de experți AHA (American Heart Association) nu le-a inclus în recomandările de tratament.

*Glucocorticoizii* sunt preparate rezervate pacienților cu cardită severă și insuficiență cardiacă, îndeosebi pancardită. Corticoizii sunt preferențial salicilaților în tratamentul carditei și prin faptul că reduc retenția lichidelor în insuficiența cardiacă. Este de remarcat faptul că și glucocorticoizii, și aspirina nu au demonstrat eficiență în reducerea instalării și progresării afecțiunilor valvulare. Spre deosebire de alte boli reumatice, administrarea intravenoasă a Metilprednisolonului în doze mari este inferioară tratamentului cu Prednisolon per os în controlul carditei severe. Prednisolon (Prednisolon) se recomandă de administrat în doze de 1-2 mg/kg corp/zi (maximum 80 mg/zi), iar durata tratamentului se recomandă a fi scurtă (de la câteva zile până la 3 săptămâni). Metilprednisolon, Dexason vor fi administrate în

doze echivalente dozelor de Prednison. Discontinuuarea tratamentului cu corticosteroizi va fi titrată gradual.

Pacienții cu coree reumatismală vor necesita tratament pentru controlul mișcărilor involuntare. Medicamentele utilizate cu acest scop nu influențează durata sau consecințele coreei. Cazurile mai ușoare pot fi rezolvate prin crearea unui mediu calm pacientului. În caz de coree severă, Carbamazepin sau Valproatul de sodiu sunt preparatele de preferință. Mai rar se administrează Fenobarbital și Haloperidol. Peste cca 2 săptămâni majoritatea pacienților vor avea mai des reducerea simptomelor, nu și rezoluția lor totală. Medicația se va continua încă 1-2 săptămâni după ameliorarea simptomelor. Agenții antiinflamatori nu sunt necesari pentru tratamentul coreei.

*Tratamentul simptomatic* este necesar mai cu seamă la pacienții cu afectare cardiacă, pentru a reduce semnele insuficienței cardiace. Tratamentul insuficienței cardiace congestive se va face cu diuretice (Furosemid, Hidroclortiazin, Indapamid, Spironolacton, Triamteren, Amilorid), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril, Enalapril, Lisinopril, Benazepril, Fosinopril etc.) sau antagoniștii receptorilor angiotensinici (sartane: Irbesartan, Losartan, Eprosartan, Candesartan etc.), antagoniștii canalelor de calciu – dihidropiridine cu durată lungă (Amlodipina),  $\beta$ -adrenoblocante (Carvediol, Metoprolol, Bisoprolol), glicozide cardiace (Digoxin). Schemele și dozele sunt identice celor din tratamentul insuficienței cardiace congestive de altă etiologie.

*Tratamentul chirurgical* al afecțiunilor valvulare este o metodă eficientă și radicală. Procedurile sunt diverse, de la dilatare mitrală cu balon până la implantarea protezelor valvulare. Stenoza mitrală poate fi corectată prin valvotomie, comisurotomie sau prin protezare valvulară în caz că valva este calcificată. Valvotomia cu balon este o procedură mai puțin invazivă cu rezultate comparabile cu cele ale operațiilor pe cord deschis. Pentru insuficiența mitrală se preferă metode de valvuloplastie, acestea nu necesită tratament anticoagulant de durată. Majoritatea pacienților cu insuficiență valvulară mitrală și aortică vor beneficia de protezare valvulară cu implantare de valve mecanice sau biologice. Tratamentul chirurgical este unul foarte eficient, dar și costisitor și necesită tratament de durată ulterior cu anticoagulante. În perioada post-operatorie pot apărea complicații trombotice, precum tromboza valvulară, trombembolii sistemice, chiar și în pofida tratamentului anticoagulant. Riscul trombozelor la pacienții tratați prin metode endovasculare.

**Febra reumatismală și sarcina.** Modificările hemodinamice din sarcină sunt o provocare pentru sistemul cardiovascular al femeilor cu cardiopatie reumatismală și pot pune în pericol bunăstarea și supraviețuirea pacientei și a fătului. Sarcina poate înrăutăți modificările hemodinamice pre-existente, mai frecvent din cauza tahicardiei, instabilității presiunii arteriale, modificărilor rezistenței periferice sistemice și pulmonare și creșterea debitului cardiac. În perioada nașterii și post-partum dereglările hemodinamice se pot modi-



fica acut, sever cu apariția complicațiilor amenințătoare pentru viață. Uneori afectarea cardiacă devine manifestă și diagnosticată în perioada sarcinii. Managementul acestor pacienți este dependent de tipul și severitatea afectării cardiace. Pentru decizia corectă se va monitoriza cu strictețe statutul hemodinamic. Femeilor li se recomandă să restricționeze efortul fizic, aportul de sodiu și lichide; se administrează un tratament profilactic adecvat pentru a evita infecțiile intercurente. Pacientelor cu insuficiență mitrală, insuficiență aortică și cu stenoză mitrală ușoară – moderată (NYHA I-II), de rând cu monitorizarea hemodinamicii li se recomandă diuretice, Digoxin și alte medicamente în caz de necesitate. IECA și BRA *nu vor fi utilizați în sarcină*. Atenție deosebită necesită femeile cu valvulopatii moderat-severe (NYHA III-IV, insuficiență cardiacă simptomatică, disfuncția ventriculului stâng, hipertensiune pulmonară), îndeosebi cu stenoză mitrală, stenoză aortică, cardiopatie plurivalvulară și fibrilație atrială, protezare valvulară și tratament anticoagulant. Aceste paciente prezintă un risc înalt de complicații vital periculoase în timpul sarcinii și nașterii. Cu toate acestea, datorită performanțelor tehnicilor cardiovasculare, precum dilatarea cu balon și comisurotomia efectuate în timpul sarcinii, aceasta ar putea fi permisă în prezența facilităților respective. Warfarin *este contraindicat* în timpul sarcinii.

**Complicații.** Sunt determinate de afectarea cordului. Afectarea articulațiilor, pielii și coreea, evoluează fără sechele. Se constată: tulburări de ritm cardiac și conducere (fibrilația atrială fiind cea mai frecventă, la peste 45% pacienți cu valvulopatie mitrală), insuficiență cardiacă acută și cronică (supraviețuirea la 10 ani de la instalarea insuficienței cardiace este cca 80%), tromboze și tromboembolii, predominant pulmonare și cerebrale (predominant la pacienții cu fibrilație atrială), endocardita infecțioasă, HTP (la pacienții cu stenoză mitrală și fibrilație atrială; media de supraviețuire după instalare este de cca 2,4 ani).



# 6

## LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

**Definiție.** Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie cronică autoimună ce poate afecta orice organ sau sistem. Se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte determinate genetic, asociat cu hiperproducerea anticorpilor antinucleari. Pentru lupus este caracteristică afectarea articulațiilor, pielii, vaselor și antrenarea în procesul patologic a diverselor organe.

**Epidemiologie.** Lupusul eritematos sistemic se întâlnește în toate zonele climato-geografice, dar datele privind morbiditatea bolii variază de la o zonă geografică la alta. Epidemiologia LES la etapa contemporană rămâne studiată insuficient. Cercetările epidemiologice din ultimii ani afirmă că LES nu se referă la maladiile rare cercetările recente au demonstrat că morbiditatea lupusului este mai înaltă decât s-a presupus. 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 socioeconomică și componența etnică a populației. Conform datelor prezentate de C.Bartels (2007), incidența constituie un caz la 10 000 populație (variații 1,8-7,6 la 100 mii) în an, iar morbiditatea/prevalența constituie cca 500 pacienți la 1 000 000 populație (variații 12-50 cazuri/100 mii populație, J.Klippel, 1993). Frecvența variază între etnii de la 12-50 la 100 000 populație, cea mai înaltă fiind atestată printre afro-americani, asiatici, afro-caraibieni și hispanici. Se consideră a fi o maladie rară în Africa. Raportul femeii : bărbați este de 3:1 la copii, crescând până la 7-15:1 la adulți.

**Mortalitatea.** În 2007 s-a semnalat că rata supraviețuirii după 10 ani constituie circa 90% vs 50% peste 5 ani în 1955. Descreșterea ratei mortalității se atribuie diagnosticului precoce, administrării tratamentului adecvat-specific bolii și avansare profesională în supravegherea medicală generală. O treime din pacienți cu lupus decedează până la vârsta de 45 ani. Cauza cea mai frecventă a mortalității – nefrita, ce se instalează în primii 5 ani, complicațiile infecțioase relaționate cu activitatea LES și tratamentul imunosupresiv sunt cele mai comune cauze ale decesului în lupusul eritematos sistemic activ în fazele timpurii ale bolii. Studiul Framingham (*Framingham Offspring Study*) a demonstrat că femeile cu vârste între 35-44 de ani cu lupus eritematos sistemic au risc de infarct miocardic de 50 de ori mai mare decât femeile sănătoase de vârstă similară. Cauzele ce accelerează boala arterelor coronare sunt multifactoriale, inclusiv disfuncția endotelială, mediatorii inflamației, aterogeneza corticosteroid indusă și dislipidemia în corelare cu patologia renală. Lupusul

eritematos sistemic se instalează preponderent la femei de vârstă reproductivă, sugerând rolul factorilor hormonalți în patogenia bolii. Concomitent, sarcina și administrarea contraceptivelor orale induc exacerbările în lupus. În perioada pre-pubertate și postmenopauză, bărbații au un risc similar cu femeile de instalare a lupusului. Cea mai înaltă incidență a bolii la femei este între 14 și 64 de ani, iar la bărbați fără o incidență relaționată cu vârsta. Raportul dintre femei și bărbați la debutul bolii constituie 10:1 sau 8:1.

**Etiopatogenie.** Cu toate că s-au obținut succese remarcabile în studiul LES, la etapa actuală cauzele specifice ale LES rămân încă necunoscute. Există date despre rolul virusurilor ARN și retrovirusurilor în declanșarea procesului patologic. În favoarea acestui fapt pledează depistarea anticorpilor antivirali ARN și ADN mixovirale, evidențiați cu ajutorul microscopiei electronice, identificarea anticorpilor limfocitotoxici la rudele pacienților și la personalul medical, însă încercările de a izola virusul din țesuturile pacienților cu LES au eșuat. Virusurile activează calea  $\alpha$ -interferonică, care este un mecanism imun antiviral important. Aceeași cale se consideră a fi pivotară în promovarea activității LES. Infecțiile recurente cu virusul Epstein-Barr au fost asociate cu un risc înalt de a dezvolta LES. Predispoziția genetică este demonstrată prin îmbolnăvirea de 10 ori mai frecventă a gemenilor monoziți *versus* diziziți. În familiile pacienților lupici, modificările imune sunt, de asemenea, frecvente, inclusiv hipergamaglobulinemia, depistarea anticorpilor antinucleari, limfocitostatici și teste fals pozitive la lues, sunt prezente la rudele de gradul I. S-a demonstrat incidență crescută în familiile bolnavilor cu LES nu numai a acestei patologii, ci și a altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv. Pentru cercetările genetice ale LES au importanță doi factori: 1) riscul crescut de dezvoltare a LES la persoanele cu reacție Wasserman fals pozitivă și 2) incidența sporită a LES pe fond de deficit al complementului, în special al fracțiilor C4A, B și C2, cât și a mutațiilor unei enzime necesare degradării ADN – TREX1. Studiul antigenului la histocompatibilitate HLA a relevat că HLA-DR2 și HLA-DR3 sunt mai frecvent detectate la pacienții cu LES decât în populația generală. Alte gene implicate sunt genele asociate cu niveluri înalte de  $\alpha$ -interferon sau răspuns sporit la el (STAT4, PTPN22 și IRF5), genele implicate în semnalizarea limfocitară sau clearance-ul complexelor imune. Eterogenitatea genetică, manifestată prin multitudinea de asocieri genetice, sugerează predispoziție pentru lupusul eritematos sistemic, care, posibil, determină polimorfismul clinic al bolii, diverse variante de evoluție și implicarea organelor și sistemelor în procesul patologic. Impactul estrogenilor și altor hormoni asupra lupusului este determinant pentru femeile suferinde de această boală. Este cunoscută influența negativă a estrogenilor asupra evoluției LES, manifestată prin agravarea stării pacientelor în perioada de sarcină, și mai cu seamă post-partum. Contraceptivele ce conțin estrogeni cresc riscul de a dezvolta LES (RR=1,5), iar administrarea în postmenopauză a estrogenilor cât și menarha precoce ( $\leq 10$  ani) dublează riscul de apariție a LES. A fost argumentat și rolul protec-



tor al androgenilor în LES. Dintre alți factori ce favorizează declanșarea LES de menționat infecția virală și bacteriană, unele medicamente, care acționează asupra diverselor verigi ale sistemului imun. Studiul patogeniei a demonstrat că LES este o patologie imunocomplexă, determinată de producția necontrolată a anticorpilor cu formarea ulterioară a complexelor imuni circulanti. Este evident că la baza patogeniei stă disfuncția T- și B-limfocitelor, prin creșterea concentrației B-limfocitelor policlonale activate, ce duce la sporirea sintezei de autoanticorpi, fiind cunoscut că serul pacienților cu lupus recunoaște 40-50 de antigeni (Fig. 6.1). La pacienți cu LES, mai cu seamă în faza activă, este crescut numărul de celule secretoare de IgG și IgA.

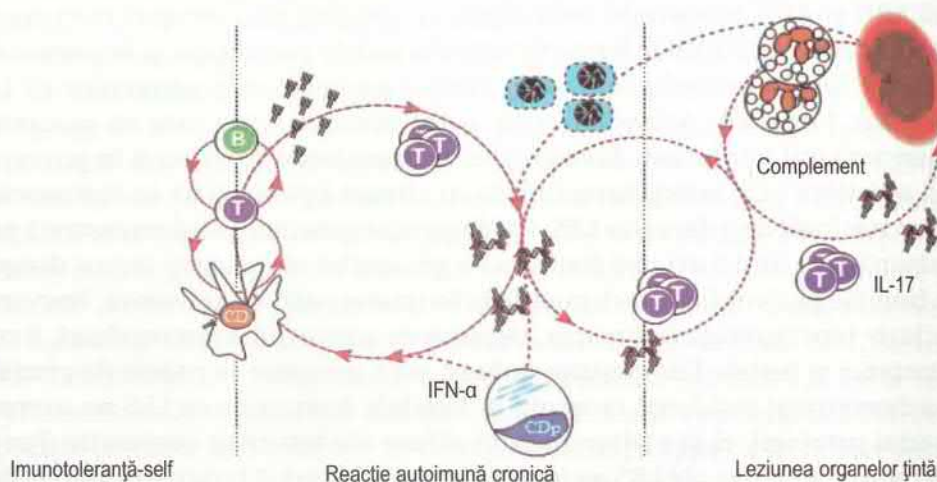


Fig. 6.1. Factorii genetici, hormonal și de mediu inițiază un răspuns autoimun, care treptat se cronicizează. Complexele imune promovează secreția IFN de către celulele dendritice plasmacitoide (CDp). Aceste elemente stimulează sistemul imun, perpetuând și amplificând răspunsul imun, până la inițierea unei reacții imunoinflamatorii în organele-țintă.

Anticorpilor antinucleari au importanță patogenetică primordială. Astfel, CIC ce conțin ADN sunt depistați în glomeruli în caz de lupus nefrită activă, dar ei pot conține și ARN, factorul reumatoid și mai rar, glicoproteina 70, cu structura similară proteinei membranei retrovirusului, sintetizată în ficat cu rol de reactant al fazei active. CIC se depun în stratul subendotelial al membranei bazale a vaselor pielii, rinichilor, membranelor seroase, determinând dezvoltarea reacției inflamatoare, activarea complementului, migrarea neutrofilelor, eliberarea citochinelor, prostaglandinelor și altor substanțe lezante.

Expunerea sporită la raze ultraviolete declanșează, de obicei, manifestările LES. Unele medicamente sunt asociate cu lupusul indus de medicamente (Tab.6.1).



Tabelul 6.1.

**Substanțele medicamentoase cu potențial de inducere a LES**

Risc înalt	Risc probabil	Risc posibil
Procainamidă, Hidralazină, Minociclină, Diltiazem, Penicilamină, Izoniazid, Chinidină, blocanții de TNF- $\alpha$ , interferon- $\alpha$ , Metildopa, Clorpromazină, Practolol	Anticonvulsivante (Fenitoină, Etosuximidă, Carbamazepină, preparate antitiroidiene), Agenți antimicrobieni (sulfonamide, Rifampicină, Nitrofurantoină), $\beta$ -blocante, Litiu, Captopril, Interferon- $\gamma$ , Hidroclortiazidă, Gliburidă, Sulfasalazină, Terbinafină, Amiodaronă, Ticlopidină, Docetaxel	Săruri de aur, Penicilină, Tetraciclină, Rezerpină, Valproat, statine, Griseofulvină, Gemfibrozil, Timolol oftalmic, 5-Aminosalicilat

**Asocieri cu alte maladii.** Fiind prototipul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, LES se poate asocia cu semne și simptome caracteristice altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv. De exemplu, LES se poate asocia cu artrita reumatoidă („rupus”), sindromul Sjögren primar, boala Raynaud, sclerodermia de sistem sau poli/dermatomiozita. Boala mixtă a țesutului conjunctiv a fost descrisă inițial ca o maladie specifică ce constă din asocierea LES, poli-miozitei și sclerodermiei de sistem, asociată cu ANA pozitivi și un titru foarte înalt de antiribonucleoproteide. Se consideră că acești pacienți au o formă mai ușoară a bolii decât cei cu maladiile în cauză separate. Termenul este frecvent negat de nonreumatologi, care consideră că LES este o maladie reumatică nediferențiată. LES se poate asocia și cu limfomul non-Hodgkin (în special, forma difuză cu celule B mari).

În **clasificarea** lupusului eritematos sistemic se ține cont de evoluția la debutul bolii – acută, subacută sau cronică, activitatea bolii, afectarea sistemelor și organelor.

**Subtipurile clinico-imunologice ale LES.**

1. LES declanșat la pacienți învârstă. La acest subtip predomină sindromul cutanat, articular și pulmonar (pneumonita, fibroza pulmonară), sindromul Sjögren, neuropatia periferică, anticorpi anti-ADN și hipocomplementemia.
2. Lupusul subacut se caracterizează prin prezența dermatitei fotosensibile accentuate, mai frecventă la bărbați decât la femei, raportul fiind de 4:1. Se manifestă prin fotosensibilitate, poliartrite, serozite, afectarea SNC, fenomenul Raynaud, citopenie, ANA, anti-ADN și FR.
3. Subtipul LES seronegativ (anticorpi antinucleari negativi).
4. Lupusul neonatal descris la copii de la mame sănătoase sau cu LES și sindrom Sjögren. Dintre manifestările clinice apar erupții eritematoase, afectarea cordului, limfadenopatie, modificări hematologice, anticorpii anti-Ro.

##### 5. Lupusul eritematos sistemic asociat cu sindrom antifosfolipidic.

**Tabloul clinic** al LES se prezintă polisindromic. Maladia se caracterizează prin exacerbări și remisiuni, inclusiv spontane. Debutul este variabil, de la indolent la fulminant, cu manifestări generale: fatigabilitate, pierdere ponderală, tulburări trofice, febră. Manifestările severe (ex. nefrita) apar, de obicei, la debut sau timpuriu în evoluția bolii.

**Manifestările constituționale.** Fatigabilitatea, pierderea ponderală, tulburările trofice, limfadenopatia și febra nespecifică sunt cele mai frecvente simptome în cazuri noi de LES sau ale exacerbării bolii. Fatigabilitatea este un simptom constituțional comun ce se corelează cu alte semne clinice și markeri de laborator.

**Manifestările musculoscheletale.** Manifestările musculoscheletale se prezintă prin artrită și artralgi, în circa 90% din cazuri, (E.Dubois, 1974), sunt migratorii, simetrice, cu efuzie sinovială ne semnificativă. De regulă, artritele sunt neerozive și nedeformante, ceea ce le deosebește de AR. La pacienți în vârstă, afectarea articulațiilor poate fi prima manifestare a bolii. Mai frecvent se afectează articulațiile IFP, ulterior în descreștere MCF, radiocarpene și articulațiile genunchilor. Deși deformările articulare sunt rare, majoritatea celor asociate LES sunt reversibile. Pot fi observate deformări reversibile în „gât de lebădă” și „butonieră”. **Artropatia Jaccoud** are loc în caz de deviație ulnară reversibilă și subluxație a articulațiilor metacarpofalangiene II-V. Necroza avasculară a capului femurului se depistează după tratament îndelungat cu CS și în sindromul antifosfolipidic. Osteoporoza este postinflamatoare sau o complicație a tratamentului cu CS. Mialgiile sunt frecvente (15-64%) uneori în asociere cu fibromialgia; mai rar se întâlnesc miozitele (5-11%), manifestate prin astenie musculară proximală și majorarea concentrației fermentilor musculari (creatininfosfochinazei). La 5-10% dintre pacienții tratați cu CS se dezvoltă miopatia steroidă.

**Manifestările mucocutanate.** La 20-25% din pacienții cu lupus afectarea pielii se depistează la debutul bolii, la 60-70% dintre pacienți apare în diverse etape ale evoluției maladiei și numai în 10-15% din cazuri lipsește. Afectarea pielii este polimorfă și servește drept marker al subtipului și variantei de evoluție a maladiei. Rash-ul discoid începe sub formă de papule sau plăci eritematoase ce devin infiltrate și au scuame aderente, proeminarea dopurilor foliculare de keratină. Leziunile se măresc în dimensiuni, lăsând o zonă de hipopigmentare centrală, cicatrice atrofică și alopecie permanentă. Deseori se întâlnesc de-a lungul liniei părului și în canalele auditive externe. Leziunile discoide se localizează pe părțile corpului expuse la soare, față, brațe, gât, asociindu-se la LES, sau pot reprezenta lupusul discoid ca entitate separată. Numai 10% dintre pacienții cu lupus discoid dezvoltă LES. Unii pacienți au doar leziuni discoide. Această formă de lupus este numită **lupus discoid**.

Rash-ul malar (rash-ul în „fluture”) se întâlnește la 50% din pacienții cu LES. „Fluturele” este o dermatită eritematoasă acută cu localizare pe aripile



nasului și obraji care după contur amintesc fluturele, fără implicarea plicelor nazolabiale.

**Lupusul eritematos cutanat subacut** se caracterizează prin formațiuni eritematoase, papulo-scuamoase sau inelare ce apar, de obicei, pe pielea expusă la soare, infiltrate moderate cu elemente de atrofie și telangiectazii, cu formarea ulterioară a cicatricelor cu hipo- sau hiperpigmentare. Fotosensibilitatea și anticorpii anti-SSA pozitivi sunt caracteristice pentru lupusul eritematos subacut cutanat.

**Alopecia** este o manifestare a lupusului cu specificitate joasă, afectând preponderent regiunea temporală sau prezentându-se ca căderea părului în focar. Fotosensibilitatea se atestă în 30-60% din cazuri pacienți și poate lua forma de erupție cutanată sau flictene, dar mult mai frecvent se manifestă prin fatigabilitate intensă și astenie. De obicei, simptomele fotosensibilității apar la câteva minute de la expunerea la raze ultraviolete. Afectarea mucoaselor (25%) se caracterizează prin eritem și modificări discoide, atrofii și depigmentare pe buze (cheilită), peteșii și ulceratii ale mucoasei bucale. Ulcerele orale/faringiene de obicei nu sunt dureroase. Alopecia fără cicatrice, *livedo reticularis* de asemenea ar putea fi prezente. Manifestări cutanate, relaționate cu vasculita sunt paniculita lupică (*lupus profundus*) cu afectarea nodulară a pielii, cu infiltrare perivasculară de celule mononucleare, *livedo reticular*, fenomenul Raynaud (20-30 %), microinfarcte, urticarie și edem angionevrotic.

10% din pacienții cu lupus discoid dezvoltă LES.

50% din pacienții cu lupus eritematos cutanat subacut.

10% din pacienții cu LES au lupus eritematos cutanat subacut.

**Manifestările pulmonare.** Patologia pulmonară poate fi acută sau insidioasă, prezentând o multitudine de complicații, diagnosticate în 65% din cazuri. Pleurezia cu dureri toracice sau în lipsa efuziei pleurale este cea mai comună manifestare a afectării pulmonare acute. Dispneea poate fi cauzată de efuzie pleurală, pericardică, embolism pulmonar, pneumonită lupică, patologie pulmonară interstițială cronică, leucoagregare pulmonară complement-mediată, infecție și hipertensiune pulmonară. Afectarea plămânilor în LES este o manifestare a vasculitei clasice, vasculita pulmonară rămânând o patologie rară. *Lupus pneumonita* se dezvoltă în perioada de acutizare și se caracterizează prin dispnee și tuse cu hemoptizie. Prevalența afectării interstițiale pulmonare este mai mare la cei diagnosticați cu LES în copilărie și la moment au peste 20-30 de ani. Acești pacienți au dereglări de tip restrictiv la testarea funcțională pulmonară. O complicație rară este *sindromul plămânului micșorat*, caracterizat prin dispnee, durere toracică pleuritică cu caracter episodic, reducere progresivă a volumului pulmonar în absența fibrozei interstițiale sau afectării pleurale la CT.

**Afectarea aparatului cardiovascular.** În LES sunt afectate cele trei tunici ale cordului. Pericardita reprezintă cea mai frecventă manifestare cardiacă; se poate întâlni forma exsudativă care rar dezvoltă tamponada cordului, și

mai rar, forma constrictivă. Ca și în AR, pericardul este afectat rar la debutul bolii, ulterior se instalează în 24-62% cazuri. În faza activă a inflamației, ambele suprafețe ale pericardului sunt subțiri și difuz edematoase, cu exsudat fibrinos în cantități mici, lichidul în cantități mari nu este caracteristic. Histologic se detectează arii cu necroze fibrinoide, ce conțin corpi hematoxilinici. Ulterior, la resorbția lichidului se formează adeziuni fibroase ușoare între suprafețele pericardului. Durata pericarditei de obicei este scurtă, efuzia reabsorbându-se. Uneori poate persista subclinic mai multe săptămâni, cu recidive ulterioare. Simptomul de bază este o durere surdă, sesizată în regiunea substernală care depinde (relată) de respirație și poziție, fiind ușurată în poziție șezândă și la înclinație anterioară. Dacă se asociază pleurezia, simptomatologia ei este dominantă. Frotaja pericardică se auscultă în cazuri rare, depinde de acuratețea și frecvența examinărilor. Dispneea este declanșată, de obicei, de alți factori, așa ca pleurezia, anemia sau miocardita.

În LES miocardita se manifestă clinic numai în 8% din cazuri prin tulburări de ritm și conductibilitate, insuficiență cardiacă acută sau cronică și rareori prin moarte subită.

*Valvulopatiile.* Cea mai frecventă manifestare este afectarea valvei mitrale, și anume, prolapsul valvular. Endocardita Libman-Sacks este o tromboendocardită neinfecțioasă cu vegetații pe valva mitrală, poate fi afectată și valva aortică, tricuspidă, fără manifestări clinice și cu păstrarea funcției cordului. Totuși, ruperea fragmentelor valvulare poate duce la embolii sistemice. De asemenea, este crescut riscul endocarditei infecțioase. Dezvoltarea leziunilor nu corelează cu activitatea bolii. Conform datelor publicate de J.Cosh, modificările endocardului au fost detectate la peste 50% de necropsii, iar leziunile valvulare în timpul vieții au fost recunoscute la mai puțin de ¼ din pacienții cu LES. Odată cu introducerea CS în tratamentul LES s-a observat regresul leziunilor valvulare Libman-Sacks. Totodată, a crescut incidența HTA și aterosclerozei coronariene. Afectarea valvulară în LES crește riscul complicațiilor: afectare cerebrovasculară, embolii periferice, insuficiență cardiacă și endocardită infecțioasă.

Coronarita precoce se dezvoltă pe fond de activitate înaltă, iar infarctul miocardic se poate întâlni și la pacienți tineri. Coronarita tardivă se dezvoltă atât la pacienți cu ateroscleroză precoce și tratament cu CS, cât și ca manifestare a SAFL. Este constatată corelația dintre afectarea arterelor coronariene și hipertensiunea arterială. Patologia cardiacă nu joacă un rol primordial în prognostic și nu necesită tratament special, suplimentar la cel de bază. Femeile tinere au un risc de 55 de ori mai mare pentru boală coronariană, comparativ cu cele fără LES. Disfuncția cronică endotelială are un rol vital în aterogeneză, care poate fi precoce. Factorii de risc în ateroscleroza vaselor sunt: HTA, obezitatea, DZ, fumatul, hiperhomocisteinemia, hipodinamia.

Mamele cu anticorpi anti-SSA (Ro) sau anti-SSB (La), au un risc de 3% de a naște copii cu lupus neonatal și bloc congenital al inimii.



**Afectarea rinichilor.** Afectarea renală este cea mai frecventă patologie organică în lupus. La circa 50% din pacienții cu LES se depistează modificări renale, cel mai frecvent simptom este proteinuria, rară în primii cinci ani de boală, asociată cu hematurie și cilindruurie. La unii pacienți fără manifestări clinice se pot întâlni dereglări morfologice – nefrita silențioasă. Cea mai frecventă patologie este glomerulonefrita proliferativă (în focar sau difuză) și nefrită membranoasă, care se manifestă prin sindrom nefrotic. Modificările morfologice în rinichi la pacienții cu lupus se întâlnesc mai frecvent decât manifestările clinice și de laborator. Morfologia nefritei lupice (Tab. 6.2 și 6.3) se caracterizează prin polimorfism concomitent cu modificările histologice, caracteristice pentru LES: se detectează necroza fibrinoidă a anșelor capilare, cariopicoza și cariorexul, corpusculi hematoxilici, trombi hialinici.

Tabelul 6.2.

### Clasificarea revizuită a nefritei lupice

(Societatea Internațională de Nefrologie/Societatea Patologiei Renale, 2003)

<b>Clasa I</b>	<b>Nefrită lupică mezangială cu schimbări minime</b>	
<b>Clasa II</b>	<b>Nefrită lupică mezangioproliferativă</b>	
<b>Clasa III</b>	<b>Nefrita lupică focală</b>	
	III (A)	Leziuni active, nefrită lupică focală proliferativă
	III (A/C)	Leziuni active și cronice
	III (C)	Leziuni cronice inactivate cu cicatrici, nefrită lupică sclerozantă focală
<b>Clasa IV</b>	<b>Nefrită lupică difuză</b>	
	IV-S (A)	Leziuni active, nefrită lupică difuză segmentară proliferativă
	IV-G (A)	Leziuni active, nefrită lupică difuză globală proliferativă
	IV-S (A/C)	Leziuni difuze segmentare active și cronice
	IV-G (A/C)	Leziuni difuze globale active și cronice
	IV-S (C)	Leziuni difuze segmentare cronice inactivate cu cicatrici
	IV-G (C)	Leziuni difuze globale cronice inactivate cu cicatrici
<b>Clasa V</b>	<b>Nefrită lupică membranoasă*</b>	
<b>Clasa VI</b>	<b>Nefrită lupică sclerotică avansată</b>	

Tabelul 6.3.

### Corelări clinico-paraclinice cu clasele nefritei lupice

Clasa	Tipul	Locul de punerii CIC	Sedimentul urinar	Proteinuria (24 ore)	Creatinina serică	TA	anti-ADNdc	C3/C4
I	Normal	-	Schimbări minime	<200 mg	N	N	-	N
II	Mezangial	Mezangiu	Schimbări minime/hematurie	200-500 mg	N	N	-	N

III	Proliferativă focală sau segmentară	Mezangial, subendotelial, ± subepitelial	Hematurie, leucociturie	500-3500 mg	N/ ușor ↑	N/↑	+	↓
IV	Proliferativă difuză	Mezangial, subendotelial, ± subepitelial	Hematurie, leucociturie, cilindri eritrocitari	1000-3500 mg	N până la necesitate în dializă	↑	+ până la titru înalt	↓
V	Membranoasă	Mezangial, subepitelial	Normal	>3000 mg	N/ ușor ↑	N	-/+ până la titru moderat	N

**Afectarea sistemului nervos central.** Mecanismul dezvoltării modificărilor neuropsihice este complicat, considerându-se că la baza afectării SNC este vasculita imunocomplexă, însă conform cercetărilor morfologice vasculita se depistează la 10-15% din cazuri. Un rol important în tulburările neurologice se atribuie depistării anticorpilor antineuronali, antigliali și antilinfocitari. Se presupune că anticorpilor antineuronali, acționând asupra membranei neuronilor, provoacă tulburarea funcției SNC. În ordine descrescătoare se întâlnesc depresie, dereglări cognitive, cefalee, dereglări afective, afectare cerebrovasculară, convulsii, polineuropatie, anxietate și psihoze. *Delirul* reprezintă un spectru fluctuant de tulburare a conștiinței, caracteristic pentru lupus, poate fi cauzat de vasculite ale SNC, encefalopatii sau de manifestări precedente supranumite sindrom organic cerebral. Psihozele în LES se pot manifesta prin paranoia sau halucinații. Apoplexia relatată LES poate fi parțială sau generalizată și poate induce status epileptic. Ictusul sau atacul ischemic tranzitoriu se asociază cu SAFL sau vasculita. Coreea, parkinsonismul și mielita transversală cu parapareze spastice sunt complicații severe rar întâlnite. În procesul lupic se pot dezvolta mielopatii, neuropatii optice sau alte modificări demielinizante. Se pot diagnostica mononevrite cu deficit periferic, polineuropatii mixte, neuropatii senzoriale sau meningite aseptice. Neuropatia periferică lupică se dezvoltă la majoritatea pacienților. Ea este determinată de vasculita leucocitoclastică care răspunde la tratamentul cu CS. Mielita transversă debutează brusc cu incontinență urinară și intestinală, slăbiciune în membrele inferioare răspândindu-se rapid superior, acompaniată posibil, de dereglări senzoriale. Psihoza din LES și mielita transversă sunt urgențe reumatologice!

**Afectarea tractului digestiv.** Simptomele gastrointestinale secundare lupusului și efectelor adverse ale medicamentelor sunt frecvent semnalate la pacienții cu LES. Modificările clinice se depistează la circa 20% din pacienți, manifestându-se prin:

- afectarea esofagului sub formă de disfagie, diminuarea peristalticeii, dilatarea esofagului ce se întâlnește în circa 5% din cazuri;



- ulcere duodenale și gastrice provocate atât de maladia de bază, cât și de efectele adverse ale tratamentului;

- durerea abdominală este expresivă prin activitatea lupică, incluzând peritonita, pancreatita, vasculita mezenterică și infarctul intestinal;

- greața și dispepsia sunt simptome frecvente în lupusul activ.

**Modificări oculare.** Cea mai frecventă manifestare este conjunctivita sicca. Se mai pot întâlni uveita anterioară, keratita, episclerita. Vasculopatia retiniană este caracterizată prin exsudate moi și este, de obicei, asociată cu lupusul SNC. Corticosteroizii ar putea agrava sau cauza glaucom sau cataractă.

**Evoluția** lupusului eritematos sistemic este variabilă, la 70% din pacienți fiind progresivă. Prognosticul este rezervat la afectarea SNC, rinichilor și la instalarea vasculitei și sechelelor lor.

**Datele paraclinice.** Diagnosticul lupusului eritematos sistemic se bazează pe datele manifestărilor clinice și variabilele de laborator.

#### **Hemoleucograma:**

- *Anemia* hipocromă normocitară se întâlnește la 50% dintre pacienți, iar gravitatea ei corelează cu activitatea LES. Anemia hemolitică cu testul Coombs pozitiv se întâlnește rar. Anemia hemolitică poate fi și de origine microangiopatică, caracterizată prin prezența în sânge a numărului mare de schizocite, valori crescute ale LDH și bilirubinei.
- *Leucopenia* este determinată de reducerea granulocitelor și limfocitelor. Limfopenia se asociază cu activitate înaltă și anticorpi antilinfocitari, dar poate fi și o complicație a tratamentului.
- *Trombocitopenia* ușoară (100 000-15 000/ $\mu$ L) se întâlnește la peste 50% din pacienți, iar una mai avansată (<50 000/ $\mu$ L) – în 10% și este condiționată atât de producerea anticorpilor antitrombocitari, cât și a anticorpilor antifosfolipidici. Se mai poate manifesta drept component în:
  - Purpura trombocitopenică idiopatică – cauzată de anticorpi contra trombocitelor, în urma legării cărora plachetele sunt fagocitate în splină. La unii pacienți poate fi prima manifestare a bolii;
  - Purpura trombocitopenică trombocitică – duce la consumul plachetelor și este o urgență reumatologică.
    - Pacienții afectați vor suferi concomitent de insuficiență renală, anemie hemolitică microangiopatică, febră și manifestări neurologice.
    - Valori crescute ale LDH, bilirubinei; nivel redus al haptoglobinei; schizocite în frotiul de sânge
- *Trombocitoza* se întâlnește rar și este asociată cu risc crescut de tromboembolie, mai ales în caz de SAFL sau sindrom nefrotic (tromboza venelor renale).
- *Pancitopenia* poate fi din cauza destrucției periferice sau insuficienței medulare.

- Sindromul activării macrofagice este o formă de limfohistiocitoză hemofagocitară, întâlnită în bolile țesutului conjunctiv:
  - citopenia marcată a două sau trei linii celulare, cu reducerea VSH, prelungirea timpului protrombinei și al tromboplastinei parțial activate, hipertrigliceridemie, hiperferitinemie;
  - activitate scăzută sau absentă a celulelor NK și creșteri ale nivelului CD25 solubil (receptor pentru IL-2);
  - febră, scădere ponderală, artrită și erupții;
  - biopsia medulară arată hemofagocitoză;
  - răspunde bine la imunosupresoare;
  - *corpi hematoxiliniți, rozete lupice, celule lupice.*

**Analiza generală a urinei și probele funcționale renale** pot releva: proteinurie >0,5g/l, hematurie, cilindrurie, scăderea ratei filtrației glomerulare.

### Teste biochimice

- Markerii inflamatori – VSH, PCR. Valori crescute ale VSH și normale ale PCR sugerează diagnosticul de LES la un pacient cu maladie difuză a țesutului conjunctiv.
  - Majorarea concentrației fermenților musculari (CFK MM) în miozite.
  - Enzimele cardiace, inclusiv fracția MB a CFK și troponinele (afectarea miocardului).
  - Majorarea nivelului de uree și creatinină serică în nefrita lupică.
  - Nivelul complementului: C3, C4 și CH50 este diminuat din cauza utilizării în complexe imune, inductori ai inflamației. Adicional unele persoane au deficit de complement congenital, ceea ce predispune la lupus.
  - Testele funcționale ale ficatului – evaluarea răspunsului la terapia cu Azatioprină sau la remediile antiinflamatoare nesteroidiene.
  - Majorarea nivelului CIC.

### Teste imunologice

▪ **Anticorpii antinucleari (ANA)** sunt prezenți în >99% din cazuri, iar absența lor practic exclude diagnosticul de LES. Pacienții cu LES, de obicei, au ANA pozitivi în titru semnificativ (>1:160). Rata rezultatelor fals pozitive variază de la 30% la titrul de 1:40 până la 3% la titrul de 1:320. Printre pacienții îndreptați la reumatolog cu ANA pozitivi (1:40), doar 19% sunt diagnosticați cu LES. Majoritatea pacienților cu ANA pozitiv, dar fără LES, nu au o oarecare maladie reumatologică, sau au avut manifestări de fibromialgie. Titru scăzut de ANA poate fi întâlnit și în alte maladii autoimune (Tab.3.2). Unele substanțe medicamentoase pot induce pozitivitate ANA și lupus medicament-indus. Debutază cu manifestări ușoare ale lupusului și, de obicei, fără implicarea organelor interne. Simptomele, de obicei, cedează după sistarea medicației. Anticorpii antihistonici sunt caracteristici pentru această maladie. Majoritatea ANA medicament-induse nu sunt asociate cu simptomele clinice ale LES. Odată depistați, ANA necesită specificarea tipului de autoanticorpi: anti-ADNdc,



anti-Sm, anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-RNP, anticorpi anti-ribosomal P (Tab.3.3):

- **Anti-ADNdc și anti-Sm** sunt înalt specifici pentru LES. Anti-ADNdc corelează cu activitatea bolii și nefrita. Din păcate, ei au sensibilitate slabă (30%) pentru LES.
  - **Anti-RNP** se asociază cu LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv și sclerodermia.
  - **Anti-SSA și anti-SSB** sunt asociați cu sindromul Sjögren și lupusul neonatal. Anti-SSA se întâlnește cu limfopenia, fotosensibilitate, deficiență C2 și lupus cutanat subacut.
  - **Antiribozomali P** sunt asociați cu lupusul SNC.
  - **Anti-ARN-helicaza A:** marker înalt specific pentru stadiile precoce ale LES.
  - **Antihistone** – caracteristici pentru lupusul medicamentos-indus.
  - **Anticorpi asociați cu Sindromul antifosfolipidic (SAFL)** secundar, care pot fi prezenți și în absența manifestărilor clinice ale SAFL:
    - **Anti-β2 glicoproteina I**, implicați în patogenia trombozelor arteriale și venoase, cât și în insuficiența feto-placentară și incidente obstetricale.
    - **Anticardiolipine** – IgG/M prin metoda ELISA concomitent cu anticorpii antifosfolipidici pentru diagnosticul SAFL. Anticorpii anti-cardiolipine cauzează rezultate falspozitive ale testului rapid cu reagine plasmatică (RPR) pentru screening-ul sifilisului.
    - **Anticoagulantul lupic.** O serie de teste de coagulabilitate (cap. Sindromul Antifosfolipidic), care *in vitro* rezultă în timpuri de coagulare prelungite, ce nu se normalizează la adăugarea plasmei donor, dar revin la normal după adăugarea factorului tisular.
    - **Testul Coombs** – pozitiv în anemie denotă anticorpii anti-RBCs. De asemenea, pot fi cazuri de test Coombs pozitiv fără anemie hemolitică.
    - **Complexe imune circulante (CIC)** în niveluri crescute.
- Examene instrumentale și alte teste de laborator**
- **Modificări electrocardiografice:** cele mai frecvente manifestări sunt blocurile fasciculare, extrasistolia supraventriculară și ventriculară, mai rar fibrilația atrială.
  - **Testele funcționale pulmonare** sunt necesare pentru a diferenția de hemoragia alveolară, deoarece în hemoragia alveolară are loc creșterea capacității de difuzie la DLCO.
  - **Lichidul pleural** este tipic exsudativ cu 3000-5000 leucocite/μl, glucoză normală, valori scăzute ale complementului și ANA pozitivi.
  - **Lichidul pericardic** este pal-galben, posibil cu striuri sanguine, conținând mai mult de 20 000 leucocite/mm<sup>3</sup>, preponderent polimorfe, ANA, CIC, LE-celule și nivelul complementului redus.
  - **Bronhoscopia** poate fi utilă la depistarea sângelui din hemoragia alveolară.

- *Puncția lombară* exclude infecția sau simptomele neurologice.

- *Biopsia renală* identifică tipul glomerulonefritei (Tab. 6.2), ghidează tratamentul și determină prognosticul. Semnele morfologice ale activității nefritei sunt schimbarea anselor, necroza fibrinoidă, prezența corpusculilor hematoxiliniți, cariorexistul, cariopicnoza, proliferarea celulară difuză și intracapilară, infiltrarea interstițială, arterite și arteriolite. La cercetarea imunohistologică în glomerule se depistează IgG, fracția C3 a complementului, fibrină, mai rar IgM și IgA. La microscopia electronică – depuneri de complexe imune subendoteliale, subepiteliale și intramembranoase, acestea fiind markeri ai nefritei lupice.

- *Biopsia pielii* ajută la diagnostic prin confirmarea lupusului cutanat.

### Cercetările imagistice

- **Investigații radiografice.** *Radiografia articulară* evidențiază modificările minime și lipsa eroziunilor, prezența artropatiei Jaccoud cu deformări sau subluxații, osteopenia și tumefierea țesuturilor periarticulare moi. *Radiografia cutiei toracice* depistează accentuarea desenului pulmonar, ridicarea cupolei diafragmei condiționată de aderențele pseudodiafragmatice și de procesul pulmonar propriu-zis, cât și semne de afectare a foștelor pleurale, lichid în cavitățile pleurale, capacitatea vitală a plămânilor fiind diminuată.

- **Tomografia computerizată.** La *CT pulmonar* se depistează patologia pulmonară interstițială, pneumonita, embolia pulmonară, hemoragia alveolară și aspectul pulmonar în sticlă mată. Datele *tomografiei computerizate a creierului* depistează zone mici de infarcte și hemoragii ce stau la baza dezvoltării atrofiei cerebrale care se poate instala cel puțin peste 5 ani de la debutul LES.

- **RMN și angiografia** evaluează afectarea lupică a SNC, vasculita, ictusul și alte modificări nespecifice. Vasculita retiniană poate fi văzută la angiografia cu contrast sub formă de micro-anevrisme.

- **Ecocardiografia** depistează efuzia pericardică, HTP, valvulopatiile și trombendocardita Libman-Sacks, hipokinezie globală.

**Activitatea bolii.** *Activitatea bolii* poate fi apreciată după indicele SLE-DAI-2k (SLE Disease Activity Index) – indice cantitativ ce include 24 de parametri, reflectă starea a 9 sisteme și organe și este evaluat în puncte, suma se calculează matematic. Scorul maximal – 105 puncte (Tab. 6.4).

### Criteriile de diagnostic ale lupusului eritematos sistemic

(Tan EM et al., 1982) revizuite de Hochberg MC, 1997, (ACR, 1997).

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

- 2. Eritem discoid:** plăci eritematoase, cu cruste și cheratoză, aderențe, cu închiderea foliculilor, uneori atrofie cicatriceală pe leziunile vechi.

- 3. Fotosensibilitate:** rash cutanat în urma expunerii la soare, confirmat de pacient sau de medic.



**4. Afectarea mucoaselor:** ulcerări orale sau nazofaringiene, de obicei, nedureroase, stabilite de medic.

**5. Artrita:** artrite periferice neerozive a  $\geq 2$  articulații, caracterizate prin durere, tumefacție și exsudat.

**6. Serozita:** a) pleurită, istoric de durere pleurală sau frecătură pleurală, sau revărsat pleural; b) pericardită, afirmată pe ECG sau pe frecătura pericardică, sau prin identificarea lichidului pericardic.

**7. Afectare renală:** a) proteinurie persistentă  $>0,5\text{g}/24$  ore sau mai mult de +++; b) cilindri celulari, (hematici), hialini, granuloși, tubulari sau micști.

**8. Afectare neurologică:** a) convulsii în absența unor medicamente responsabile sau a dereglărilor metabolice așa ca uremia, cetoacidoza sau perturbări electrolitice; b) psihoză în absența unor medicamente responsabile sau a dereglărilor metabolice, precum uremia, cetoacidoza 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  $<100\,000/\text{mm}^3$  în absența altor cauze.

**10. Anomalii imunologice:** a) titru anormal de anticorpi anti-ADNdc; b) anticorpi antifosfolipidici pozitivi, c) anticorpi antinucleari anti-Sm sau testul la lues fals pozitiv (de cel puțin 6 luni), confirmat prin testul de imobilizare a *Treponema pallidum* și testul de absorbție prin fluorescență pentru anticorpii antitreponemă.

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

**Diagnosticul de LES se stabilește în prezența a patru sau mai multe din cele 11 criterii, prezente simultan sau succesiv.**

#### **Criteriile SLICC, 2012**

*Clinicile de Colaborare Internațională în LES au propus și validat în 2012 un set nou de criterii (SLICC, 2012) pentru diagnosticul LES. Acest set de criterii a reintrodus unele criterii vechi așa ca alopecia, cât și a extins altele (criteriul neurologic include mai mult decât convulsii și psihoze. Aceste criterii au o sensibilitate semnificativ mai mare (97% contra 93% pentru criteriile ACR 1997), dar o specificitate ceva mai mică (84% contra 96% în criteriile ACR, 1997). În total sunt 17 criterii, grupate în două grupuri: 11 criterii clinice și 6 criterii imunologice.*

Conform acestui criteriu, **diagnosticul de LES se stabilește:**

1. În caz de prezență a datelor certe de nefrită lopică la biopsia renală împreună cu prezența ANA în ser SAU
2. În caz de prezență a cel puțin 4 criterii, dintre care cel puțin unul clinic și unul imunologic.

## Criteriile clinice și imunologice pentru diagnosticul LES (SLICC, 2012)

### Criteriile clinice:

1. **Lupus cutanat acut** (*în absența dermatomiozitei*), inclusiv:
  - a. Rash malar (nu se include rash-ul malar discoid)
  - b. Lupus bulos
  - c. Varianta LES de necroliză epidermală toxică (sdr. Lyell)
  - d. Erupecție lupică maculo-papulară
  - e. Erupecție lupică fotosensibilă

### SAU

**Lupusul subacut cutanat** (leziuni neindurate psoriaziforme și/sau anulare policiclice care se rezolvă fără cicatrizare, deși uneori se determină depigmentări și telangiectazii post-inflamatorii)

2. **Lupusul cutanat cronic**, inclusiv:

- a. Erupecția discoidă clasică
  - i. Localizată (deasupra gâtului)
  - ii. Generalizată (deasupra și mai jos de gât)
- b. Lupusul hipertrofic (verucos)
- c. Paniculita lupică (*lupus profundus*)
- d. Lupusul mucoaselor
- e. *Lupus erythematosus tumidus*
- f. Lupusul de degerătură
- g. Asocieri între lupusul discoid cu lichenul plan

3. **Ulcere orale** (palatine, bucale, linguale) **SAU nazale**, *în absența altor cauze, așa va vasculita Behçet, infecții (herpes), boli inflamatorii intestinale, artrita reactivă și mâncăruri acide.*

4. **Alopecie fără cicatrice** (subțierea și fragilitatea difuză a părului cu fire de păr fragmentate vizibile) *în absența altor cauze așa ca alopecia areată, medicamente, deficiența de fier și alopecia androgenă.*

5. **Sinovita** ce implică două sau mai multe articulații, caracterizate prin tumefiere sau efuzie **SAU** hipersensibilitate *în două sau mai multe articulații și redoare articulară <30 minute.*

6. **Serozita** *în absența altor cauze, așa ca infecția, uremia sau pericardita Dressler:*

- a. **Pleurezie** tipică mai mult de o zi

SAU lichid în cavitățile pleurale

SAU frotăție pleurală

- b. **Durere pericardică** tipică (durere cu ameliorare *în poziție așezată cu aplecare înainte*) mai mult de o zi

SAU lichid în cavitatea pericardică

SAU frotăție pericardică

SAU semne ECG de pericardită



7. **Nefrita.** Raportul proteina<sub>urină</sub>/creatinina<sub>urină</sub> (sau proteina în 24 ore) în cantitate de 500mg/24 ore

SAU cilindri eritrocitari în urină

**8. Afectare neurologică**

- a. Convulsii
- b. Psihoze
- c. Mononevrită multiplex (*în absența altor cauze așa ca vasculite primare*)
- d. Mielită
- e. Neuropatia periferică sau craniană (*în absența altor cauze așa ca vasculite primare, infecții, diabet zaharat*)
- f. Stare confuzională acută (*în absența altor cauze, inclusiv toxicometabolice, uremie, substanțe medicamentoase*)

**9. Anemie hemolitică**

**10. Leucopenie** (<4000/mm<sup>3</sup> cel puțin la o măsurare) *în absența altor cauze posibile așa ca sindrom Felty, substanțe medicamentoase și hipertensiune portală*

SAU

**limfopenie** (<1000/mm<sup>3</sup> cel puțin la o măsurare) *în absența altor cauze posibile așa ca glucocorticoizi, alte substanțe medicamentoase și infecții*

**11. Trombocitopenie** (<100 000/mm<sup>3</sup>) cel puțin la o măsurare, *în absența altor cauze posibile așa ca unele medicamente, hipertensiune portală și purpură trombotică trombocitopenică*

**Criteriile imunologice:**

1. ANA în valori mai mari decât cele de referință
2. Anti-ADNdc în valori mai mare decât cele de referință (cu excepția tehnologiei ELISA unde sunt necesare valori mai mari de două norme peste cele de referință)
3. Anti-Sm
4. **Anticorpi antifosfolipidici** (cel puțin unul din următoarele):
  - a. Anticoagulantul lupic
  - b. RPR falspozitiv
  - c. Anticorpi anticardiolipinici (IgA, IgG sau IgM) în titruri medii sau mari
  - d. Anti-β<sub>2</sub> glicoproteina I (IgA, IgG sau IgM)
5. **Valori reduse ale complementului:**
  - a. C3 scăzut
  - b. C4 scăzut
  - c. CH50 scăzut
6. **Test Coombs direct pozitiv** *în absența anemiei hemolitice*

*Notă: Criteriile sunt cumulative și nu necesită a fi prezente simultan*

Tabelul 6.4.

## Indicele de activitate al bolii SLEDAI-2K

Manifestări	Definiție	Puncte
1	2	3
Acces pseudoepileptic	De exclus metabolic, infecțios și medicamentos	8
Psihoze	Dereglarea 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 a se concentra, vorbă fără legătură, insomnie sau somnolență de zi, creșterea activității psihomotorii	8
Schimbări oculare	Exsudat seros sau hemoragie, nevrita n. optic, excluzând hipertensiunea arterială	8
Dereglarea nervilor cranieni	Neuropatia nervilor cranieni primar depistată	8
Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi de tip migrenă, ce nu răspunde la analgezice opioide	8
Dereglarea circulației creierului	Primar depistată, excluzând urmările aterosclerozei	8
Vasculite	Ulcere, gangrenă, noduli dureroși falangieni, infarcte periunghiale	8
Artrite	> de 2 articulații cu semne de inflamație, tumefiere	4
Miozite	Dureri musculare proximale, slăbiciune asociată cu creșterea CFK 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 difuză de cădere a părului	2
Ulcere ale mucoaselor	Ulcere ale mucoaselor și 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 excluderea infecțiilor	1
Trombocitopenie	< 100 000 x10 <sup>9</sup> /l excluderea medicamentelor	1
Leucopenie	< 3000 leucocite x10 <sup>9</sup> /l excluderea medicamentelor	1
Notă. Se calculează punctajul total		



**Diagnosticul diferențial** necesită investigații și evaluări obligatorii (Tab. 6.5) și se va face cu:

- Sindromul antifosfolipidic
- Fibromialgia
- Hepatita C
- Mononucleoza infecțioasă
- Endocardita infecțioasă
- Boala Lyme
- Limfomul
- Maladia mixtă a țesutului conjunctiv
- Periarterita nodoasă
- Pre-eclampsia
- Febra reumatică
- Artrita reumatoidă
- Sclerodermia
- Purpura trombocitopenică
- Maladia nediferențiată a țesutului conjunctiv

*Tabelul 6.5.*

**Evaluarea obligatorie a pacientului cu LES privind afectarea organică**

Evaluarea paraclinică	VSH, PCR, leucograma, albumina și creatinina serică, analiza urinei, proteinuria în 24 ore, fracțiile C3 și C4 ale complementului
Cercetarea anticorpilor	La prima examinare: ANA, anti-ADNdc, anti-RO, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, antifosfolipide. Reevaluarea pacienților cu probe imunologice negative la examinarea precedentă: Anticorpilor aFL până la sarcină, intervenții chirurgicale, tratamentul cu estrogeni, afectări neurologice și vasculare instalate pentru prima dată
Afectarea articulară	Prezența artralgiei, artrite, numărul de articulații dureroase
Afectarea mucocutanată	Injurii mucocutanate clasificate după criteriile validate (specifice lupusului, nespecifice lupusului, mimicria lupusului și indusă medicamentos)
Afectarea renală	Proteinuria în 24 ore, microscopia urinei, complementul și fracțiile lui, tensiunea arterială
Patologia SN	Simptome neuropsihiatrice (parestezii, convulsii, fatigabilitate, amorțeală, cefalee, epilepsie, depresie, anxietate)
Afectarea pulmonară	Dureri în cutia toracică de geneză pleuritică, dispnee, evaluată după NYHA, tuse, raluri, efuzie pleurală
Afectarea cardiovasculară	Dureri în cutia toracică de geneză pleuritică, dispnee, evaluată după NYHA, factori de risc cardiovascular, edeme periferice, sufluri cardiace și pe carotidă, frecvența cardiacă

Evaluarea oculară	Consultația oftalmologului
Afectarea vaselor	Sindromul Raynaud, factorii de risc trombotic, claudicație intermitentă
Implicarea gastrointestinală	Prezența simptomelor

**Tratamentul LES.** Deși în ultimii ani s-au obținut mari succese în tratamentul LES, până în prezent acesta rămâne o problemă dificilă. Patogenia complicată, imposibilitatea de a administra terapia etiotropă, tendința maladiei spre exacerbări și progresare argumentează necesitatea utilizării terapiei patogenice complexe, îndreptată spre inhibarea patologiei imunocomplexe. Elaborarea metodelor de tratament este dificilă datorită variabilității evoluției maladiei și prezenței formelor progresive. Tratamentul cu dietă nu a dat rezultatele scontate. Este necesar de a evita stresul fizic și psihic care poate induce la exacerbarea bolii. Fotoprotecția se face prin limitarea expunerii la soare și utilizarea cremelor fotoprotective.

Ținând cont de faptul că medicamentele utilizate în LES au reacții adverse, tratamentul pacienților se indică după examinarea clinico-imunologică minuțioasă în condiții de staționar și stabilirea diagnosticului veridic. *Preparatele de linia întâi în tratamentul LES rămân glucocorticosteroizii (CS).*

**Glucocorticosteroizii** sunt preparate de importanță primordială în LES (Tab. 4.2). Este argumentată utilizarea îndelungată a terapiei corticosteroide care permite menținerea sau prelungirea vieții pacienților, îmbunătățind „calitatea vieții” și pronosticul ei. Administrarea terapiei inițiale adecvate și ulterior utilizarea dozelor de întreținere minimale eficiente pe parcursul anilor, permite menținerea remisiunilor îndelungate. Rezultatele la distanță confirmă eficacitatea administrării precoce și îndelungate a GCS în LES.

#### **Criteriile eficacității CS în LES (Tab. 6.6)**

1. Diminuarea activității procesului lupic.
2. Stabilizarea procesului pe fundalul dozelor de întreținere.
3. Durata vieții după începutul tratamentului.
4. Menținerea capacității de muncă.

*Tabelul 6.6.*

#### **Răspunsul la GCS în conformitate cu gravitatea LES**

Eficacitatea CS	Ineficacitatea CS
Dermatită (local)	Tromboze
Poliartrită	Insuficiență renală
Serozită	Hipertensiune arterială
Vasculite	Psihoze steroid induse
Modificări hematologice	Infecții
Glomerulonefrite	
Mielopatii	



În ultimii ani, se acordă o atenție deosebită diversificării utilizării CS. În patologia organică gravă, doza de CS trebuie să constituie 0,5-1 mg/kg, cu diminuare până la doza de întreținere (5-10 mg) (Tab. 6.7).

Tabelul 6.7.

**Schema diminuării dozei de Prednisolon  
după atingerea remisiunii clinice și de laborator**

Doza inițială de Prednisolon (mg)	Dozele de Prednisolon în diferite perioade de la începutul maladiei (în săptămâni)							
	1-a săpt	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
75	70	60	60	50				
50	47,5	45	45	42,5	42,5			
40	37,5	37,5	35	35	32,5	32,5	30	30
30	27,5	27,5	25	25	22,5	22,5	20	20

*!!! Psihoza asociată LES necesită tratament urgent cu antipsihotice și corticosteroizi în puls-terapie*

În ultimii ani, se practică administrarea intravenoasă a Metilprednisolonului (puls-terapie) în doze mari (500-1000 mg/24 ore), timp de 3-5 zile. Argumentarea fiziopatologică a puls-terapiei (15-20 mg/kg) este influența activă asupra sistemului de imunitate și inhibarea inflamației. Eficacitatea dozelor mari de Metilprednisolon este argumentată prin imunosupresie în primele zile. La administrarea intravenoasă a preparatului diminuează nivelul IgG datorită accentuării catabolismului și diminuării sintezei lui, ce frânează formarea complexilor imuni circulanți schimbându-se masa lor prin intermediul implicării în sinteza anticorpilor anti-ADN, ceea ce duce la redistribuirea fixării CIC și ieșirii lor din endoteliul membranei bazale, este posibilă blocarea limfotoxicinelor.

**Indicații pentru puls-terapie** în debutul maladiei sunt: vârsta tânără, lupus nefrita fulminantă, progresivă, activitatea imunologică înaltă și afectarea sistemului nervos. În ultimii ani cea mai afirmată metodă a devenit puls-terapia intravenoasă combinată (1000 mg Metilprednisolon și 1000 mg Ciclofosamidă în prima zi). O altă metodă de puls-terapie presupune administrarea perorală a 300 mg Prednisolon în zilele 1; 2; 10; 11; 20; 21 sau 1; 10; 20 lunar. Administrarea Prednisolonului se efectuează în orele de dimineață, cu diminuarea ulterioară a dozei cu 5 mg la un interval de 14-21 zile.

**Efectele adverse ale CS**

1. Supresia sistemului hipotalamic-pituitar-adrenergic.
2. Dezvoltarea sindromului Cushing iatrogen.
3. Osteoporoza.
4. Atingeri musculoscheletale.
5. Complicații gastrointestinale.

6. Creșterea receptivității la infecții.

### **Indicații pentru puls-terapie**

1. Nefrită acută.
2. Vasculite.
3. Formele rezistente la CS.
4. Necesitatea micșorării dozei de CS
5. Activitate generală înaltă, evoluție progresivă, fulminantă.

### **Alte grupe de preparate utilizate în LES (Tab. 4.1, 4.2, 4.3).**

**1. Ciclofosfamida** în puls-terapie 1000 mg intravenos cu administrarea ulterioară intravenoasă câte 200 mg până la doza sumară de 5000 mg. De asemenea, poate fi prescris și în formă orală de la 25 mg până la 100 mg zilnic, în special în caz de vasculită lupică. Este un promedicament, convertit în ficat în metabolit activ de către enzimele oxidative. Excreția are loc prin ficat (80%) și rinichi (20%). În LES, acționează prin efectul său direct pe limfocite, producând o limfopenie dependentă de doza administrată, depleția LT și LB și alterări în funcțiile și expresia genelor macrofagelor, efectul final fiind reducerea sintezei de autoanticorpi.

#### *Indicații:*

- LES cu afectarea SNC
- Nefrita lupică
- Alveolita
- Complicații hematologice: anemia hemolitică, trombocitopenia, purpura trombotică trombocitopenică
- Nevrita optică
- Vasculita sistemică generalizată

#### *Contraindicații*

- Hipersensibilitate
- Afectarea severă a funcției renale
- Hipoplazie medulară
- Leucopenie  $<3,5 \times 10^9$
- Cașexie
- Sarcină, lactație

#### *Reacții adverse:*

- Infecții severe
- Toxicitate gonadală și neoplazii gonadale
- Cistită hemoragică și cancer vezical
- Reacții din partea tractului gastrointestinal: greață, vomă, anorexie, stomatită, colită hemoragică, hepatită toxică
- Mielodepresie
- Reacții alergice
- Alopecie

**2. Azatioprina** a 2-2,5 mg/kg/zi. Este eficient utilizată în nefrita lupică, artrita inflamatorie, afectare cutanată severă, pneumonită, hepatită, gastroenteropatia cu pierdere proteică, anemia hemolitică, trombocitopenie.



**3. Antimalaricele de sinteză (HCQ)** se utilizează cu eficacitate antiinflamatorie și imunosupresivă în fotosensibilitate și afectarea pielii. Acționează prin blocarea efectelor toll-like receptorilor, fosfolipazei A<sub>2</sub> și C, stabilizarea membranei lizozomale, acțiune hipoglicemică, hipolipidemică și antitrombotică, protecție contra razelor ultraviolete, efecte antiangiogene și inhibiția stimulării B-limfocitare. *hidroxiclorochina*

**4. AINS** se utilizează în febră, sindromul articular și serozite (Tab. 4.1, 4.2)

**5. Metotrexatul** este considerat un preparat controversat folosit în LES. Totuși, se consideră a fi eficient pentru manifestările cutanate și articulare, scăzând doza necesară de CS. Doza uzuală este de 7,5-20 mg per os/săptămână.

**6. Micofenolatul de mofetil**, de obicei folosit pentru a preveni rejecția de transplant sau în calitate de substituent al CS. Poate fi folosit în doze de 500-1500 mg per os.

**7. Ciclosporina** 2,5-5mg/zi, economisitor de CS, eficient în manifestări sistemice moderate ale LES.

**8. Dapsona**, folosită în lupusul cutanat, începând cu doza de 50 mg/zi per os, care apoi se crește până la 100 mg/zi

**9. Alte remedii:** anticoagulante, antiagregante, diuretice, preparate de Ca și K.

**10. Metode extracorporale:** plasmafereza, hemosorbția.

**11. Preparate biologice** (Tab. 4.5):

- Blocanții stimulatorului B-limfocitar (BLYS) – **Belimumab** – este preparatul biologic de elecție în tratamentul LES. Este indicat în caz de activitate înaltă a bolii în pofida tratamentului cu glucocorticosteroizi și imunosupresanți. Inițial, timp de o lună se administrează 3 infuzii 10 mg/kg drept doză de încărcare, urmate de câte o infuzie lunară drept doză de întreținere. Aproximativ 70% pacienți au răspuns semnificativ la tratament după 3-6 luni de administrare.
- Blocanții costimulatorului T-limfocitar 4 (CTLA-4) – **Abatacept**.
- Anti- CD20 – **Rituximab**.
- Blocanții factorului necrozei tumorale alfa – **Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab pegol**.
- Blocanții IL-1: **Anakinra**.

Tabelul 6.8.

Tratamentul formelor specifice

Tromboze	Aspirina, anticoagulante
Avorturi, moartea intrauterină a fătului	Aspirina și alte remedii
Citopenie	CS intravenos,
Glomerulonefrită	Citostatice
Tromboze vasculare	Anticoagulante
Vasculită	CS, citostatice
Infarcte (secundare din vasculită)	CS, citostatice, prostaciolina
Trombocitopenie	Gamaglobulină intravenos

Plasmafereza și hemosorbția sunt indicate în terapia complexă a cazurilor cu evoluție torpidă și rezistente la terapia clasică. Metode de perspectivă sunt cele biologice, administrarea anticorpilor mononucleari antiidiotipici, administrarea intravenoasă a imunoglobulinei și a anti-T-helperilor.

În concluzie, menționăm că problema lupusului eritematos sistemic nu se poate considera rezolvată. Metodele moderne de diagnostic și tratament permit modificarea pronosticului majorității pacienților sub influența diverselor programe noi de tratament.



# 7

## SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

**Sindromul antifosfolipidic (SAFL)** este o patologie caracterizată prin tromboze arteriale și venoase în asociere cu modificările de laborator tipice: nivel crescut de anticorpi anticardiolipinici sau anticoagulantul lupic. Au fost propuși mai mulți termeni pentru această patologie, dar sindromul antifosfolipidic este cel mai preferat sindrom clinic. SAFL poate fi **primar**, sau se poate instala în asociere cu alte boli reumatice sau autoimune, așa ca lupusul eritematos sistemic, și se definește ca SAFL **secundar**.

La pacienți SAFL poate decurge grav, cu dezvoltarea trombozelor în multiple organe, variantă denumită SAFL „catastrofic”, ceea ce a atras atenția cercetătorilor din diverse domenii – neurologie, obstetrică și ginecologie, hematologie, cardiologie.

În 1999 au fost elaborate criteriile de clasificare ale SAFL. Morfologic afectarea vaselor în SAFL se prezintă ca vasculopatie, caracterizată prin tromboză ce duce la ocluzie, considerându-se cea mai frecventă trombofilie dobândită și cauză de avort spontan. Trombozele în prezența nivelului crescut de antifosfolipide se instalează în circa 1/3 din cazuri, având tendința de a recidiva în lipsa administrării anticoagulanților.

Studiul SAFL este legat de elaborarea metodelor sensibile standardizate de apreciere a aCL și descifrarea structurii antigenelor determinante (epitopilor), cu care reacționează acești anticorpi.

**Epidemiologia.** Afectează, de obicei, femeile tinere, dar poate afecta și bărbații. Deoarece sinteza antifosfolipidelor are loc în normă, nivel jos de anticorpi antifosfolipidici se detectează în serul persoanelor sănătoase (1-6%), anticorpi anticardiolipine se întâlnesc la 5% persoane sănătoase, anti-β2 glicoproteină – la 1-2% (Caporali R, et al., 1991). Semnificația clinică a anticorpilor antifosfolipidici la „sănătoși” nu este clară. Rezultatele cercetărilor prospective epidemiologice sunt controversate, dar riscul trombozelor a constituit 5,3 (interval de variație 1,55-18,3) Runchey S, et al., 2002 și 1,56 (interval de variație 1,01-2,24) conform datelor Wachel D., 1998. Din considerente că riscul de tromboze la persoane cu nivel crescut de anticorpi antifosfolipidici în populația generală nu este înalt a fost cercetată corelarea cu alți factori de risc. Un interes deosebit au prezentat rezultatele cercetării prospective care au demonstrat că la 2,5% din lotul de 326 de persoane la care s-a depistat anticoagulantul lupic anual s-au instalat tromboze.

Prevalența SAFL primar este sub 0,5%. Din pacienții cu LES, 10-44% vor dezvolta anticorpi antifosfolipidici, iar din ei circa o jumătate vor dezvolta

eventual SAFL. Printre pacienții cu SAFL, 37% au LES. SAFL catastrofic are loc la mai puțin de 1% din pacienți cu SAFL.

**Etiopatogenie.** Cauzele sindromului antifosfolipidic, dar și mecanismul sintezei în exces a anticorpilor antifosfolipidici nu sunt clare până la sfârșit. Sunt date ce confirmă că infecțiile virale și bacteriene pot fi factori etiologici, patologici și autoimuni, de aceea nu se poate exclude rolul lor în SAFL. S-a dovedit că în diverse infecții se depistează nivel crescut de anticorpi antifosfolipidici:

1. Virale: HCV, infecția cu virusul Epstein Barr, HIV, citomegalovirus, parvovirus B19, adenovirus, virus Herpes Zoster, Rujeolă, Rubeolă.
2. Bacteriene: lepră, tuberculoză, salmonelă, stafilococ, streptococ, febră Q.
3. Infecții provocate de spirochete, sifilis, leptospiroză, Boala Lyme.
4. Infecții parazitare: leishmanioză, toxoplasmoză.

O particularitate a complicațiilor trombotice se explică prin proprietățile imunochimice ale anticorpilor antifosfolipidici la pacienții cu SAFL în bolile infecțioase.

În prezent s-au obținut rezultate convingătoare că la baza interrelației dintre infecție și sinteza de anticorpi stă „denaturarea moleculară” a epitopilor antigenilor agenților infecțioși și  $\beta$ 2-glicoproteina-1. La pacienții cu FRA s-a descoperit un nivel crescut de anticorpi aCL IgM care au corelat cu o valvulită constatată ecocardiografic.

Sinteza anticorpilor antifosfolipidici, similar cu alți anticorpi are o bază genetică (Sebastiani G.D. et al.). Cazurile cu modificări nesemnificative în proteinele sistemului de coagulare pot duce la predispoziție cu majorarea riscului trombozelor.

Modificarea reglării homeostazei coagulării sângelui este ipotetică: unul din postulate presupune că defectul în apoptoza celulară expune fosfolipidele de pe membrană la legare cu proteinele. Complexul fosfolipid-proteic este deschis pentru autoanticorpi.

*Alte mecanisme de hipercoagulare:*

- activarea trombocitelor care sporesc adeziunea endotelială;
- activarea endoteliului vascular care facilitează legarea trombocitelor și monocitelor;
- producerea anticorpilor de coagulare, inclusiv protrombine, proteinele C și S reactive;
- reacția anticorpilor la oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă ce predispun aceste persoane la ateroscleroză;
- activitatea complementului ce induce avorturi spontane;
- evenimente de hipercoagulare și tromboze recurente ce pot afecta extremitățile;
- tromboze ale venelor profunde.

**Manifestările clinice.** La baza patologiei vasculare a SAFL stă vasculopatia trombotică neinflamatorie, cu localizare în vase de divers calibru, de



la capilare până la aortă. În legătură cu cele relatate, spectrul manifestărilor clinice este foarte divers (Tab. 7.1).

Tabelul 7.1.

**Manifestările precoce ale sindromului antifosfolipidic  
(n=1000)**

<b>Manifestările clinice</b>	<b>Frecvența (%)</b>
Tromboza venelor profunde	317 (31,7)
Trombocitopenie (< 100 000)	219 (21,9)
<i>Livedo reticularis</i>	204 (20,4)
Ictus	131 (13,1)
Tromboflebita venelor subcutanate	91(9,1)
Trombembolia arterelor pulmonare	90 (9,0)
Avorturi spontane	83 (8,3)
Ischemie tranzitorie	70 (7,0)
Anemie hemolitică	66 (6,6)
Ulcere cutanate	39 (3,9)
Sindrom epileptiform	34 (3,4)
Afectarea vasculară pseudovasculitică	26 (2,6)
Infarct de miocard	28 (2,8)
Pierderea vederii	28 (2,8)
Gangrena degetelor la mâini și la picioare	19 (1,9)

**Manifestările clinice de bază ale SAFL**

- Tromboze venoase și arteriale.
- Avorturi spontane în termen precoce al sarcinii, trombocitopenii.
- Frecvența mai mult de 20%: *livedo reticularis*, migrenă, ictus.
- Frecvența mai mult de 10% TEAP, ischemie tranzitorie, avorturi, indurația, disfuncția valvelor aortice, anemie hemolitică.

*Manifestările cutanate* includ *livedo reticularis*, ulcere gambiene, necroza cutanată, gangrena degetelor sau a extremităților, tromboflebita superficială, purpura necrotizantă, anetodermia și infarcte ale patului unghinal.

*Tromboza venoasă*, în special a venelor profunde, este o manifestare frecventă în sindromul antifosfolipidic, inclusiv la debutul bolii.

În populație nivelul crescut de anticorpi aFL se depistează la 10% din pacienți cu tromboze venoase. În SAFL, frecvența trombozelor venoase constituie de la 29-55%, și la jumătate din pacienți se dezvoltă TEAP. Mai frecvent se instalează tromboze ale venelor portale, hepatice, renale, suprarenale, superficiale și profunde ale membrelor, sinusurilor cerebrale și a venei cave inferioare.

*Trombozele arteriale* se depistează mai rar ca cele venoase și se manifestă prin ischemie sau infarcte cerebrale, ale arterelor cerebrale și coronariene cu tulburarea vascularizării periferice. Cele mai frecvente tromboze (50%) sunt cerebrale, urmate de cele coronariene, retiniene, cerebrale și ale

extremităților; mai rar se instalează tromboza arterelor de calibru mare – aortei ascendente sau abdominale.

O caracteristică deosebită a SAFL este riscul înalt de *recidive ale trombozelor arteriale și venoase*. Trombozele recidivante se instalează în artere, dacă prima tromboză a fost arterială. Același lucru se întâmplă și cu cele venoase.

Prezența nivelului crescut de anticorpi antifosfolipidici în ser induce un spectru larg de patologii ale sistemului nervos central și periferic. *Afectarea sistemului nervos* se include în cele mai grave manifestări ale sindromului antifosfolipidic cu pronostic rezervat. Manifestările neurologice sunt: puseul ischemic tranzitoriu, ictusul ischemic, encefalopatia, tromboza venelor creierului, episindromul, migrena, coreea, scleroza multiplă, mielita transversală, sindromul Guillain-Barre, amnezia tranzitorie, depresia, psihozele, demența ș.a. Cauza de bază a afectării SNC este tromboza arterelor cerebrale, care duce la ischemia creierului, dar sunt și alte cauze ce provoacă manifestări neurologice (coreea) la care mecanismul de instalare este la etapa de cercetare. Ictusul – episoade de ischemie cerebrală, de regulă în focar pot fi tranzitorii, dar la recidive se dezvoltă demență multifocală. Clinic se manifestă, de regulă, prin pierderea vederii, parestezii tranzitorii, astenie musculară, modificări cognitive, vertijuri care pot preceda ictusul. Cefaleea se consideră cea mai comună manifestare clinică a sindromului antifosfolipidic caracterizată prin dureri de la pseudomigrenă, migrenă, până la cefalee cronică, permanentă accentuată, dar corelarea cu nivelul anticorpilor antifosfolipidici nu s-a descoperit. Disfuncția cognitivă variază de la deficitul cognitiv până la demență. Cel mai frecvent pacienții prezintă acuze la tulburări de memorie, dificultate de concentrare în corelare cu anticorpilor antifosfolipidici (Hanly J., 1999, Menon S., 1999). La 45% de pacienți cu LES nivelul crescut de aCL IgG de durată (2-3 ani) s-a asociat cu tulburări ale funcției cognitive și lipsa corelării cu anti-ADN.

Din cele expuse rezultă că tulburarea funcției cognitive se instalează la pacienții cu LES și nu corelează cu activitatea lupică. Demența multiinfarctică se dezvoltă în urma afectării cronice multifocale a creierului. Boala se manifestă prin diminuarea funcției cognitive și efectuării lucrului obișnuit, tulburarea capacității de a se concentra, slăbirea memoriei. Morfologic, în vasele creierului se depistează ocluzia endoteliului arteriolar care nu se explică prin procese inflamatoare, dar prin tromboze ale vaselor mici. Psihozele și depresia nu corelează cu nivelul anticorpilor antifosfolipidici.

Cu ajutorul tehnicilor înalt senzitive așa ca ecocardiografia trans-esofagiană, se pot detecta *implicări valvulare* în 80% din cazuri. Cel mai frecvent implicate sunt valvele stângi, în special cea mitrală.

Din *afectările renale* cel mai des se întâlnește nefropatia cauzată de microangiopatia trombotică, caracterizată de triada hipertensiune, proteinurie și insuficiență renală. De asemenea, se mai descrie și hipertensiunea refractară secundară din stenoza arterei renale.



**DATE PARACLINICE****Hemoleucograma:**

- Trombocitopenie (16-46% cazuri).
- Anemia hemolitică (relativ rar).
- Sindromul Evans (asocierea anemiei hemolitice și trombocitopenie).

**Analiza generală a urinei** poate releva modificări caracteristice microangiopatiei trombotice renale, manifestarea cea mai frecventă fiind proteiuria.

**Teste biochimice:**

- *Anticoagulantul lupic*, este de fapt o denumire eronată; se caracterizează prin prelungirea in vitro a coagulării, dar cauzează o stare de hipercoagulare in vivo. De fapt, anticoagulantul lupic nu este o structură ce poate fi cuantificată, ci mai curând **un fenomen de laborator**, ce ar putea fi depistat și în alte condiții decât LES. Metode de depistare a anticoagulantului lupic sunt  *timpul tromboplastinei parțial activate, timpul cu caolină, timpul cu venin diluat de viperă după Russell*. Niciunul din aceste teste nu are o sensibilitate >70%. La amestecarea plasmei normale detrombocitate cu plasma pacientului, valorile testelor sus-numite nu se vor corecta (fenomen întâlnit în deficitul factorilor de coagulare), dar vor reveni la normal la adăugarea unui exces de fosfolipide.

- Testele asociate cu *insuficiența renală* (creșterea ureei, creatininei etc.).

- *Marcherii inflamației* sunt în limitele normei, cu excepția cazurilor de SAFL secundar asociat unei maladii inflamatorii (ex. SAFL secundar LES).

**Teste imunologice:**

- *Anticorpii anticardiolipinici și anti-β-2gpl* sunt și ei prezenți, fiind raportați în fracții imunoglobulinelor IgG, IgA și IgM cu titrul lor. Anticorpii IgG și IgM sunt semnificativi în titre înalte și au o specificitate înaltă pentru SAFL.

- *Reacția Wassermann pozitivă* se întâlnește și ea, dar nu este inclusă în criteriile de diagnostic.

- *ANA și anti-ADNdc* pot fi pozitivi, și nu implică neapărat asocierea LES sau a altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv.

**Explorări imagistice:**

- *Modificările ecocardiografice* includ îngroșarea valvulară, noduli și vegetații.

- La RMN cerebral se găsesc defecte corticale nespecifice care pot fi diferențiate dificil de cele din scleroza multiplă și necesită diagnostic diferențial cu tromboza vaselor mici și demielinizare.

**Explorări histopatologice:**

- Țesuturile cutanate, renal și altele demonstrează ocluzia neinflamatorie a arterelor și venelor de orice calibru, leziuni acute și cronice ale endoteliului împreună cu sechelele sale și recanalizarea leziunilor vechi. Insuficiența utero-placentară se presupune a fi datorată trombozei sau vasculopatiei arterelor

spiralate. Evidențierea vasculitei necrozante sugerează coexistența LES sau a altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv.

### **Criteriile revizuite de clasificare pentru diagnosticul sindromului antifosfolipidic**

(SAPPORO, 2006)

*Diagnosticul se stabilește dacă sunt prezente cel puțin unul din criteriile clinice și unul din cele de laborator\**

#### **Criterii clinice**

Tromboză vasculară:  $\geq 1$  episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau microvasculară a unui țesut sau organ, confirmat prin metode imagistice, Doppler sau histopatologice, cu excepția trombozei superficiale venoase; la confirmarea histopatologică, tromboza trebuie să fie prezentă fără semne evidente de inflamație a peretelui vascular.

#### *Morbiditatea în timpul sarcinii*

1.  $\geq 1$  deces neexplicat al unui făt morfologic normal în timpul sau după a 10-a săptămână de gestație, cu morfologie normală fetală documentată prin ultrasonografie sau examinare directă.
2.  $\geq 1$  deces prematur al unui nou-născut morfologic normal în timpul sau până la a 34-a săptămână de gestație, din cauza preeclampsiei severe, eclampsiei sau insuficienței placentare severe.
3.  $\geq 3$  avorturi spontane consecutive neexplicate până la a 10-a săptămână de gestație, cu excluderea anomaliilor materne hormonale sau anatomice și cauzelor cromozomiale materne și paterne.

#### **Criterii de laborator**

1. Anticoagulantul lupic prezent în plasmă, în  $\geq 2$  și mai multe ocazii, separate de cel puțin 12 săptămâni, detectate conform Ghidului Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază.
2. Anticorpi anticardiolipine, fracțiile IgG sau/și IgM în sânge, în titre medii sau mari, în  $\geq 2$  sau mai multe ocazii, separate de cel puțin 12 săptămâni, măsurate printr-un kit ELISA standardizat.
3. Anticorpi anti- $\beta 2$  glicoproteina-I, fracțiile IgG sau/și IgM în sânge, prezent în titru mai mare decât percentila 999, la  $\geq 2$  ocazii, separate de cel puțin 12 săptămâni, măsurate printr-un kit ELISA standardizat.

*\*Clasificarea SAFL ar trebui evitată, dacă mai puțin de 12 săptămâni sau mai mult de 5 luni separă testul pozitiv pentru anticorpi antifosfolipidici și manifestarea clinică.*

**Sindromul antifosfolipidic catastrofic.** Este o formă extrem de gravă a SAFL caracterizată prin tromboze în mai multe organe ce au loc în interval scurt de timp în asociere cu teste pozitive pentru anticorpii antifosfolipidici. Fără diagnostic precoce și tratament timpuriu, frecvent duce la sfârșit letal. Necesită diferențiere cu purpura trombotică trombocitopenică și sindromul coagulării intravasculare diseminate.



### Criteriile preliminare pentru diagnosticul sindromului antifosfolipidic catastrofic

1. Implicarea a  $\geq 3$  organe, sisteme și/sau țesuturi, confirmat clinic sau paraclinic\*.
2. Apariția simultană sau în mai puțin de o săptămână a manifestărilor.
3. Confirmarea prin histopatologie a ocluziei vaselor mici în cel puțin un organ sau țesut\*\*.
4. Confirmarea prezenței anticorpilor antifosfolipidici (anticoagulantul lupic, anticorpi anticardiolipinici sau anti- $\beta 2$ -GPI)\*\*\*.
  - Pentru diagnostic sunt necesare *toate* criteriile.
  - Diagnosticul de *SAFL catastrofic probabil* se stabilește dacă sunt prezente:
    - Toate criteriile, dar cu implicarea a doar două organe, sisteme și/sau țesuturi.
    - Toate criteriile, cu excepția confirmării de laborator (în limitele a 6 săptămâni), datorate morții premature a pacientului care nu a fost testat până acum pentru anticorpii antifosfolipidici.
    - Criteriile 1, 2 și 4.
    - Criteriile 1, 3 și 4, cât și apariția celui de-al treilea eveniment între 1 săptămână și 1 lună de la prezentarea pacientului, în ciuda tratamentului anticoagulant.

#### Diagnosticul diferențial

- Deficiențe congenitale (proteina C, proteina S, antitrombina III);
- Mutații genetice (factorul V Leiden, protrombina, metilen-tetrahidrofolatreductaza);
- Purpura trombotică trombocitopenică;
- Coagularea intravasculară diseminată;
- Endocardită infecțioasă și neinfecțioasă;
- Septicemie;
- Hiperhomocisteinemie;
- Mixom atrial;
- Arterita Takayasu;
- Poliarterita nodoasă;
- Boala Raynaud;
- Sindromul hemolitic uremic;
- Insuficiența suprarenală acută și sindromul Waterhouse-Friderichsen.

\* de obicei clinic, confirmat prin metode imagistice la necesitate. Implicarea renală este definită drept o creștere cu 50% a creatininei serice, hipertensiunea severă ( $>180/100$  mmHg) și/sau proteinurie  $>500$  mg/24 ore.

\*\* pentru confirmare histologică sunt necesare datele de tromboză, deși poate coexista ocazional și vasculita.

\*\*\* dacă pacientul nu a fost diagnosticat cu SAFL preventiv, sunt necesare cel puțin două rezultate pozitive cu interval de cel puțin 6 săptămâni (indiferent de manifestările clinice).

## TRATAMENTUL

### Managementul trombozelor

*Profilaxia primară* (purători de anticorpi antifosfolipidici fără evenimente trombotice)

- Se instituie pacienților cu risc înalt de dezvoltare a trombozelor - triplu-pozitivi pentru anticorpi antifosfolipidici, hipertensivi, fumători, cu valori înalte ale colesterolului. Se recomandă corecția factorilor de risc modificabili și *acid acetilsalicilic în doze mici*.

- Pacienților cu LES (sau alte maladii autoimune) pozitivi pentru aCL li se recomandă *acidul acetilsalicilic în doze mici sau Hidroxiclorochina* (efect protector contra evenimentelor trombotice, pe lângă acțiunea imunomodulatorie).

- În situații cu risc înalt, așa ca intervenții chirurgicale, imobilizare îndelungată, perioada puerperală, se recomandă terapia cu *heparine fracționate*.

*Profilaxia secundară* (pacienți cu eveniment trombotic instituit):

- *Acid acetilsalicilic* în doze mici.

- Anticoagulanții indirecti - antagoniștii vitaminei K: Warfarin.

- La pacienții cu răspuns insuficient sau intoleranți la anticoagulanții indirecti - *heparinele fracționate* pe durată lungă (Fraxiparin, Dalteparin, Enoxaparin, Bemiparin etc.).

Pacienților ce primesc tratament anticoagulant indirect li se monitorizează INR, cu valorile- țintă între 2,0-3,0, pacienților cu evoluție severă administrându-se tratament mai agresiv (INR între 3,0-4,0).

**Managementul în sarcină.** Cu management adecvat, 70% femeii cu SAFL nasc copii viabili, sănătoși. *Consilierea preconcepțională* este necesară pentru a estima problemele posibile maternelle și fetale. Sarcina trebuie descurajată în caz de HTP (risc înalt de mortalitate maternă în timpul nașterii), HTA necontrolată sau evenimente trombotice recente. De asemenea, pacientele necesită monitorizare sporită după a 32-a săptămână de gestație, sau mai devreme în anumite cazuri.

Tratamentul antiagregant și/sau anticoagulant trebuie inițiat preconcepțional. *Heparinele fracționate* se administrează femeilor cu morți fetale, nașteri premature, insuficiență uteroplacentară și preeclampsie în anamneză. Heparina nefracționată nu trece bariera placentară și nu este toxică, dar utilizarea ei îndelungată este asociată cu osteoporoza la mamă.

Anticoagulantele orale trebuie evitate până la termenul de 9 săptămâni, iar după 9 săptămâni se administrează doar în circumstanțe excepționale.

În *perioada post-partum*, la femeile cu evenimente trombotice în anamneză se instituie anticoagulantele orale imediat ce pacienta este stabilă. Pacientelor fără evenimente trombotice în antecedente li se administrează heparină fracționată timp de 1-6 săptămâni. Atât heparina cât și Warfarin nu sunt contraindicate în perioada de lactație.



### Tratamentul altor manifestări ale SAFL

*Trombocitopenia* cel mai des nu necesită tratament. În unele cazuri sânt administrați corticosteroizii. Splenectomia poate fi efectuată la pacienții cu trombocitopenie refractară la tratament.

*Protezarea valvulară* la pacienții cu implicări valvulare severe.

*Corticosteroizii* mai pot fi administrați în caz de microangiopatie trombotică renală la pacienții cu transplant renal.

### Tratamentul SAFL catastrofic

- Tratamentul factorilor precipitanți (infecția, acutizarea LES, etc.).
- Heparină intravenos 7-10 zile în funcție de caz.
- Corticosteroizi în doze mari sau puls-terapie (1000 mg/zi) timp de 3 zile și mai mult.

- Imunoglobulină intravenoasă (0,4 mg/kg/zi timp de 4-5 zile).

- Plasmafereză și/sau substituția plasmei pentru restabilirea deficitului factorilor de coagulare.

- Tratament biologic: blocanții CD20 – Rituximab.

În ciuda măsurilor de tratament mortalitatea atinge ponderea de 48% din cazuri.

### Tratamentul LES asociat cu SAFL secundar

- Prednisolon în doze corespunzătoare gradului de activitate.
- Aspirină 75-100 mg/zi.
- Heparină 20000 Un/zi sau Clexan 0,4 ml, Fraxiparină 0,3 ml, sau subcutan, ulterior Warfarină. Complicații: sindromul Cushing, tiroidita autoimună, diabetul zaharat, gastropatii, infecții secundare, sindromul fatigabilității cronice, fibromialgia.

- Ciclofosfamida (puls-terapie) în cazuri severe.

### Strategii noi de tratament

- *Hidroxiclorochina* cel mai frecvent este folosită la pacienți cu SAFL secundar din LES, inhibă activarea trombocitară indusă de anticorpi antifosfolipidici, reducând astfel riscul trombozelor.

- *Statinele* promovează dezactivarea endoteliocitelor și inhibă sinteza factorului tisular, induse de anticorpi antifosfolipidici, reduc activarea monocitelor și limfocitelor. Sunt contraindicate în sarcină.

- *Rituximabul* poate fi folosit în SAFL catastrofic, pacienți cu trombocitopenie și anemie hemolitice severe, refractare la tratament.

- Agenți anticoagulanți noi: *Dabigatran* (inhibă trombina) și *Rivaroxaban*, *Apixaban*, *Edoxaban* (inhibă factorul X<sub>a</sub>) sunt eficienți în managementul trombozelor. Deoarece inhibă doar factorii de coagulare activați, nu necesită monitorizarea testelor de coagulare de laborator.

- *Eculizumabul* (blocant al C5a) a fost folosit cu succes în SAFL catastrofic și la pacienți cu SAFL și transplant renal.

Reabilitarea pacienților prevede organizarea tratamentului pe etape, în

staționar și în policlinică, evidențiindu-se câteva aspecte: medical, social-economic, profesional și psihologic.

**Pronostic.** Pacienții cu hipertensiune pulmonară, implicare neurologică, ischemie miocardică, nefropatie, gangrena extremităților și SAFL catastrofic au pronostic mai rezervat. Peste 10 ani, o treime din pacienți au leziuni organice permanente, și 20% pierd capacitatea de activitate zilnică. Anticorpii antifosfolipidici sunt factor de risc pentru organul transplatat la pacienți cu transplant renal. Pacienții cu SAFL au risc perioperator crescut, necesitând un management adecvat peri-operator, volum operator minim, timp operator cât mai redus.



# 8

## SCLERODERMIA SISTEMICĂ

**Definiție.** Sclerodermia sistemică (SS) este o maladie difuză a țesutului conjunctiv ce se caracterizează prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, a organelor interne și a dereglărilor vasospastice difuze. Modificările sunt cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

**Epidemiologia.** Incidența este de 3-20 de cazuri la 1 milion de populație anual. Prevalența este de aproximativ 250 de pacienți la 1 milion de locuitori. Femeile sunt mai frecvent afectate, raportul dintre femei și bărbați fiind 7:1. Vârsta cea mai afectată este 30-50 de ani, dar modificările inițiale apar, de obicei, la vârsta mai tânără.

**Etiologia.** Cauza bolii rămâne **necunoscută**, dar se discută geneza multifactorială a bolii cu participarea interacțiunii predispoziției ereditare și a factorilor endo- și exogeni (infecții, toxine etc.).

### **Patogenia.**

În dezvoltarea SS importanța majoră aparține următoarelor mecanisme:

- alterările vasculare;
- anomaliile imune;
- fibroza excesivă.

Efectorul celular al bolii este fibroblastul, celula specifică a țesutului conjunctiv responsabilă de secreția și depunerea excesivă de collagen în tegument și organele. Dar în fazele inițiale ale bolii este implicată celula endotelială, a cărei lezare se realizează prin intermediul unor factori imuni sau neimuni.

Injuria celulei endoteliale este urmată de afectarea multiplelor funcții ale acesteia. Astfel, celula endotelială intervine în reglarea tonusului vascular, previne trombogeneza, are rol important în inflamație și în răspunsul imun. Injuria celulei endoteliale va fi urmată de modificarea tonusului vascular printr-o vasoconstricție excesivă determinată de eliberarea crescută de endotelină și scăderea producției endogene de prostaciclina și oxid nitric (NO), substanțe vasodilatatoare și cu rol în menținerea integrității intimei. Endotelina 1 (ET1) este o peptidă sintetizată și eliberată de celula endotelială, ce acționează pe receptori specifici prezenți la nivelul celulei musculare netede, fibroblast și macrofag. Legarea endotelinei de receptorii specifici determină contracția mușchilor netezi și vasoconstricție, proliferarea fibroblastelor, sinteza de collagen, inhibarea producerii de metaloproteinaze, activarea NF-kB și eliberarea de citokine proinflamatorii de macrofagul activat. Astfel, endotelina intervine

în toate etapele patogenice ale sclerodermiei, determinând disfuncție endotelială, inflamație și dezvoltarea leziunilor fibrotice.

Lezarea celulelor endoteliale va favoriza și activarea și agregarea trombocitară. Se vor elibera amine vasomotorii, tromboxan A<sub>2</sub>, dar și factori de creștere de tip PDGF și TGF (*transforming growth factor*) cu proprietăți chemotactice și mitogene pentru fibroblast. TGF este responsabil și de sinteza excesivă de colagen, fibronectină care se depune perivascular, în dermă și în organele interne. Activarea celulei endoteliale este urmată de creșterea expresiei moleculelor de adeziune ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), ELAM1 (*endothelial leucocyte adhesion molecule*) E-selectina, P-selectina. Acestea favorizează atracția leucocitelor, urmată de migrare perivasculară și infiltrat inflamator perivascular.

Vasculopatia funcțională inițială devine organică în contextul unor modificări structurale vasculare la care contribuie infiltratul inflamator perivascular, proliferări intimei, ocluzia vasculară, dar și fibroza intimei și perivasculară, apărută prin stimularea excesivă a fibroblastelor de endotelina și TGF.

#### **Clasificarea SS conform formelor clinice:**

1. SS difuză;
2. SS limitată sau sindromul CREST;
3. Overlap-sindrom;
4. SS viscerală;
5. SS juvenilă.

**Particularitățile clinice. Fenomenul Raynaud** este unul dintre primele semne ale bolii. Precedă uneori cu ani apariția altor simptome ale SS. Este definit ca *atacuri* recurente de ischemie digitală, care evoluează în două sau trei faze de culoare – paloare, cianoză și roșeață – provocate, de obicei, de expunere la frig și emoții.

De obicei, are loc afectarea bilaterală a degetelor mâinilor, uneori și a picioarelor. Infarctele tisulare la vârful degetelor se pot finaliza cu ulceratii, cicatrice stelate sau chiar cu gangrenă.

Mai des sunt afectate porțiunile distale ale vaselor, dar pot fi afectate arterele digitale sau alte vase de calibru mediu precum artera ulnaris. Modificările pot fi observate în patul unghinal la capilaroscopie, evidențiind micșorarea numărului de capilare, sinuozitatea și dilatarea vaselor rămase.

#### **Afectări cutanate**

- edem dur preponderent al mâinilor (în special, al degetelor, fenomen numit sclerodactilie, Fig. 8.1) și feței care ulterior trece în indurare și mai târziu în atrofia tegumentelor afectate;
- afectarea tegumentelor feței: ștergerea pliurilor de pe frunte, nasul ascuțit, buzele strânse (microstomia), pliuri radiale în jurul buzelor;
- telangiectazii;
- anomalii de pigmentare traduse prin apariția zonelor de hiper- și hipopigmentare (în focar sau punctiforme cu crearea aspectului „piper cu sare”);



- calcifieri subcutanate, periarticulare, ligamentare, a proeminențelor osoase (Fig. 8.2);

- diverse schimbări trofice ale unghiilor, părului, hipercheratoză și uscăciunea pielii, ulceratii, tendința spre afectări pustuloase cutanate

- prurit cutanat.

#### **Afectarea aparatul locomotor**

- **sindromul articular** se manifestă prin poliartralgii și uneori artrite cu localizarea în articulațiile mici și medii, cu predominarea schimbărilor fibroase periarticulare și formarea contracturilor;

- **afectările tenosinoviale** – prezența sindromului de tunel carpian și crepitației palpabile la mișcare în regiunea tendoanelor;

- **afectarea osoasă** – dezvoltarea osteolizei, mai frecvent a degetelor;

- **afectarea mușchilor scheletici** – **miozită fibroasă interstițială** cu proliferarea țesutului conjunctiv și atrofia fibrelor musculare sau **polimiozită** cu modificări necrotic-degenerative și dezvoltarea ulterioară a sclerozei musculare.

#### **Afectarea tractului digestiv**

- microstomie, atrofie și scleroza mucoasei bucale și a limbii, parodontopatie, osteoliza și atrofia mandibulei, mărirea glandelor parotide (în cazul prezenței sindromului Sjögren sau fără el);

- disfuncția motorie a **esofagului**: disfagia, în special pentru alimente solide, mai tardiv și pentru lichide, regurgități și vome. Din cauza afectării musculaturii sfincterului inferior a esofagului, se creează condiții pentru dezvoltarea refluxului gastro-esofagian care favorizează apariția esofagitei peptice complicată uneori cu ulceratii, stricturi și metaplazia Barret ce predispozează la dezvoltarea adenocarcinomului esofagian;

- afectarea **stomacului** se caracterizează prin sindromul GAVE (*gastric antral vascular ectazia*) cu dezvoltare hemoragiilor;

- **duodenum**: dureri postprandiale abdominale și balonare;

- afectarea **intestinului subțire**: dezvoltarea hipomotilității regiunilor distale, sindromul de malabsorbție cu episoade de balonare abdominală marcată cu sau fără episoade dureroase de pseudo-obstrucție, diaree și pierdere importantă a masei corporale;



Fig. 8.1. Sclerodactilie la pacient cu SS



Fig. 8.2. Calcifieri multiple subcutanate în SS

- afectarea **intestinului gros**: diverticule largi caracteristice, constipație severă, dezvoltarea infarctelor în partea descendentă a colonului, ulcerelor, focarelor de necroză ischemică și a perforărilor;

- SS poate să se asocieze cu **ciroza biliară primară**.

#### **Afectarea pulmonilo**

- testele funcționale pulmonare demonstrează reducerea capacității de difuzie și mai târziu reducerea capacității vitale (*modificări restrictive*) cauzată pe **pneumopatie interstițială**;

- este specifică dezvoltarea **pneumofibrozei bazale**, dar e posibilă afectarea difuză a parenchimului pulmonar, uneori formarea pulmonului chistic;

- în cazurile cu predominarea afectării vaselor pulmonare se dezvoltă **hipertensiunea pulmonară**, care poate fi și secundară afectării pulmonare sau cardiace;

- pleura se afectează prin formarea **pleureziei adezive**, dispariția sinusurilor diafragmale, îngustarea cavității pleurale.

#### **Afectarea cordului**

- implicarea **miocardului** se petrece prin dezvoltarea zonelor ischemice și a cardiosclerozei necoronarogene. Deseori se mărește cordul în volum, se instalează diverse dereglări de ritm și de conducere, scade contractilitatea cordului, apar zone de adinamie și modificări de infarct asemănătoare pe ECG;

- afectarea **endocardului** contribuie la formarea valvulopatiilor sclerodermice. Se afectează mai frecvent valva mitrală, cu predominarea insuficienței valvulare;

- poate se dezvolte **pericardita** ca o exprimare a poliserozitei, aderențe pleuro-pericardice, îngroșarea pericardului și lichid pericardic în cantități mici.

#### **Afectarea rinichilor**

- **nefropatia acută** (criză renală sclerodermică) cu debutul rapid al HTA maligne, deteriorare a funcției renale, modificarea sedimentului urinar;

- **nefropatia cronică** decurge preponderent cu schimbări funcționale sau cu simptomatologie clinică și paraclinică moderată.

#### **Alte manifestări**

- **sindromul Sjögren** este confirmat în mai mult de 20% dintre cazuri de SS;

- **tiroidită autoimună** și depuneri fibroase în tiroidă pot fi observate și ambele se asociază cu evidențierea clinică a hipotiroidismului;

- **polinevrită** senzitiv-motorie a n. trigemen sau alte neuropatii cranienne sunt descrise, de obicei, în asociere cu leziuni cutanate limitate;

- **manifestări generale**: pierderea ponderală, febră, fatigabilitate.

### **Criteriile diagnostice (ARA, 1980)**

#### **Criteriul major:**

1. afectarea sclerodermică a pielii, răspândită proximal de articulațiile metacarpofalangiene sau metatarsofalangiene.



**Criterii minore:**

1. sclerodactilia;
2. ulcerații digitale și/sau cicatrice pe falanga distală; fibroza bazală pulmonară bilaterală.

*Prezența criteriului major sau a două din cele trei minore este necesară pentru stabilirea diagnosticului de SS veridică.*

**Criteriile diagnostice ale Sclerodermiei  
sistemice ARA/EULAR, 2013**

1. Indurația pielii degetelor mâinilor răspândită proximal de articulațiile metacarpofalangiene (criteriul suficient) – 9 puncte;
2. Indurația pielii degetelor (se calculează doar scorul maxim):
  - Degete umflate – 2 puncte;
  - Sclerodactilia (indurația pielii distal de articulațiile metacarpofalangiene, dar proximal de cele interfalangiene proximale) – 4 puncte
3. Leziunile digitale (se calculează doar scorul maxim):
  - Ulcere digitale – 2 puncte;
  - Cicatrice digitale – 3 puncte;
4. Telangiectazii – 2 puncte;
5. Capilaroscopia anormală – 2 puncte;
6. Hipertensiune arterială pulmonară sau pneumopatie interstițială – 2 puncte;
7. Fenomenul Raynaud – 3 puncte;
8. Prezența anticorpilor specifici (anticentromer, antitopoizomerază, anti-RNA polimeraza III) – 3 puncte.

*La prezența scorului total de 9 și mai multe puncte se stabilește diagnosticul de sclerodermie sistemică.*

**Diagnosticul**

***Pentru determinarea activității maladiei, se folosesc indicii următoarelor cercetări:***

- analiza generală a sângelui (creșterea VSH-ului, anemie, leucocitoză, mai rar leucopenie, schimbări ale formulei leucocitare);
- indicii nespecifici ai inflamației (creșterea fibrinogenului, proteinei C reactive, acizilor sialici, seromucoidului, precum și disproteinemia, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia);
- modificările biochimice sunt nespecifice și reflectă afectarea organelor în cadrul bolii, cu excepția creșterii transaminazelor și a altor enzime musculare, care poate fi explicată prin afectarea mușchilor scheletici.

***Cercetările imunologice atestă:***

- creșterea imunoglobulinelor, de obicei, IgG, mai rar IgA și IgM;
- majorarea nivelurilor crioglobulinelor serice;
- depistarea factorului reumatoid în ser în titru mici sau medii;
- depistarea complexelor imune circulante;

▪ cel mai important este depistarea anticorpilor specifici: ANA, anti-Scl70, anticorpi anticentromer, anti-RNP etc., care sunt asociate cu unele situații clinice (Tab. 8.1).

Tabelul 8.1.

**Asocieri clinice în funcție de autoanticorpii prezenți la pacienții cu sclerodermie sistemică**

Autoanticorpi	Asocieri clinice
ANA	Prezenți la 90% din cazurile cu sclerodermie
Anticentromer	Sclerodermie limitată, sindromul CREST, PAH, ciroza biliară primitivă
Antitopoizomeraza I	Sclerodermie difuză, pneumopatie interstițială, afectare cardiacă
Anti-RNA polimeraza I, II, III	Sclerodermie difuză, criza renală sclerodermică, afectare cardiacă, asocieri cu neoplasme
Anti-U1 RNP	Boala mixtă a țesutului conjunctiv
Antifibrilarină (anti-U3 RNP)	Sclerodermie difuză, afectare pulmonară
Anti-Th/To RNP	Sclerodermie limitată
Anti-PM Scl (Anti complex nucleolar)	Sclerodermie limitată și overlap (polimiozită-sclerodermia)
Alții (antitulari)	Diverse

**Capilaroscopia** plicii unghinale evidențiază în sclerodermie o reducere a numărului de anse capilare cu lărgirea, distorsiunea celor rămase, zone avasculare, hemoragii etc. (Fig. 8.3).

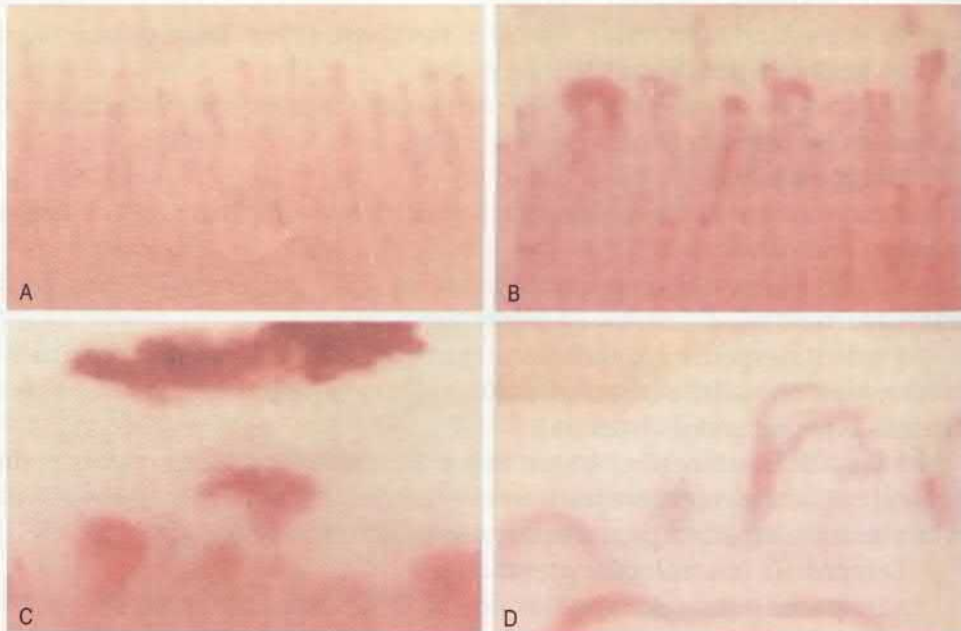


Fig. 8.3. Capilaroscopia plicii unghinale: A – aspect normal; B – patern precoce al sclerodermiei; C – patern activ al sclerodermiei; D – patern tardiv al sclerodermiei



Pentru depistarea **afectărilor sistemice** și aprecierea insuficienței funcționale a organelor afectate sunt necesare un șir de examinări așa ca:

- cercetarea radiologică a pulmonilor, spirometria, determinarea factorului de transfer al gazelor (DLCO), CT pulmonar, lavajul bronhoalveolar;
- cercetarea radiologică baritată a tractului digestiv;
- ultrasonografia organelor interne;
- electrocardiografia, ecocardiografia, cateterismul cardiac.

### **Principiile de tratament**

- educația pacientului;
- tratamentul nemedicamentos;
- tratamentul medicamentos;
- tratamentul chirurgical;
- tratament local și recuperarea;
- tratamentul nemedicamentos.

### **Pentru pacienții cu sindromul Raynaud se recomandă:**

▪ evitarea expunerii la frig și variații mari de temperatură (protecția extremităților cu mănuși, șosete din țesături naturale, evitarea contactului cu obiecte reci, limitarea timpului petrecut afară în anotimpul rece sau în incinte cu aer condiționat, evitarea băuturilor reci);

- utilizarea intermitentă a unor tehnici de încălzire;
- protecție împotriva stresului emoțional, încetarea fumatului.

### **Tratament medicamentos:**

▪ **Agenții antifibrozanți** (D-penicilamina) nu a demonstrat eficacitatea antifibrotică în studiile efectuate;

▪ **Imunosupresori** (Ciclofosamidă, Metotrexat, Azatioprină, Mofetil micofenolat, Glucocorticoizi în doze mici). Alegerea terapiei imunosupresoare depinde de activitatea bolii și de afectarea organelor interne (de exemplu, Ciclofosfamida pentru pneumopatie interstițială, Metotrexatul pentru afectări ale aparatului locomotor, manifestările cutanate etc.) (Tab. 4.3).

▪ **Terapia vasculară** (blocantele canalelor de calciu (BCC), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA), blocantele receptorilor angiotensinei II (BRA), prostaglandine, antagoniști ai serotoninei, inhibitorii endotelinei 1 (ET) și a fosfodiesterazei 5 (PDE-5), statine, anticoagulante și antiagregante). Alegerea terapiei depinde de severitatea sindromului Raynaud și, în special, de prezența ulcerelor (Fig. 8.4).

### **Tratamentul hipertensiunii pulmonare**

▪ Antagoniștii receptorilor endotelinei (Bozentan) și inhibitorii PDE-5 (Sildenafil, Tadalafil) sunt cele mai recomandate remedii.

▪ Prostaglandinele sintetice (mai ales Iloprost și Epoprostenol), în administrare intravenoasă ambulatorie continuă sau inhalator.

▪ Blocante ale canalelor de calciu în combinație cu Iloprost intravenos intermitent, eventual continuu în cazurile severe (presiune arterială pulmonară maximă >60 mm Hg) sau cu evoluție nefavorabilă sub tratament.

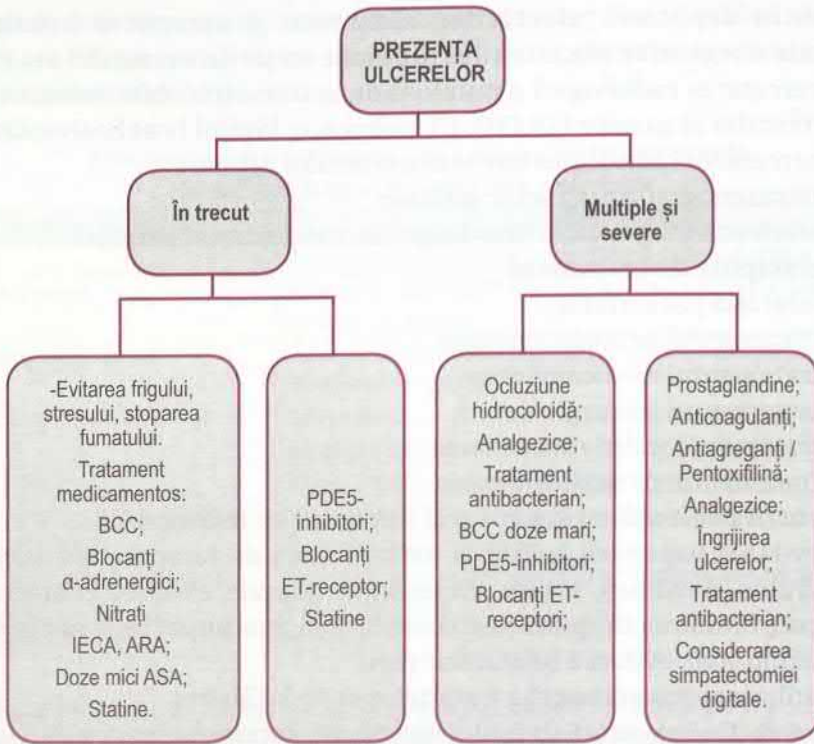


Fig. 8.4. Tratamentul vascular în funcție de prezența ulcerelor.

▪ Alte vasodilatatoare care au mai fost încercate au dovedit beneficii minime; printre ele se numără blocantele canalelor de calciu (monoterapie), IECA, Ketanserina, Prazosinul, nitrații, Hidralazina.

▪ Arsenalul terapeutic în HTP din SS mai cuprinde: oxigenoterapia continuă ambulatorie cu debite mici, anticoagulantele orale (pentru profilaxia trombozelor), digitalele și Spironolacton în doze mici pentru susținerea funcției ventriculului drept, transplant pulmonar.

**Terapia simptomatică** (AINS, inhibitorii pompei de proton etc.).

**Pentru cazuri refractare sau severe** - terapia biologică (Rituximab etc.), imunoablația cu transplantarea celulelor stem.

**Tratamentul chirurgical**

▪ **Simpatectomia** (cervicală, toracică, lombară, digitală) poate aduce beneficii unor bolnavi cu evoluția gravă a fenomenului Raynaud.

**Tratament local**

▪ Local sub formă de aplicații se recomandă folosirea soluției 50-70% de Dimetilsulfoxid, e posibilă asocierea cu corticosteroizi, preparate vasculare și antiinflamatorii.

▪ Tratamentul local al ulcerelor digitale (remedii antibacteriene, dezinfectante, cicatrizante).



# 9

## MIOPATII INFLAMATORII IDIOPATICE

**Definiție.** Miopatiile inflamatorii reprezintă un grup de boli caracterizate prin inflamație la nivelul mușchilor. Sunt **boli disimunitare** în care **agresiunea imună are loc la nivelul vaselor din învelișul conjunctiv al fasciculelor musculare**. Pe lângă afectarea cutaneo-musculară, frecvent sunt atinse și viscerele, în special tubul digestiv, cordul și plămânii. Din aceasta grupă fac parte: polimiozita (PM), dermatomiozita (DM) și miozita cu incluziuni (MI).

### Epidemiologie

- Incidența PM/DM este de 0,5-10 cazuri la un milion de populație.
- Vârstele de incidență maximă sunt între 5-14 ani, 45-60 de ani.
- PM/DM apare mai frecvent la femei (2-3:1), iar la vârstele înaintate este întâlnită cu frecvență egală la ambele sexe.
- DM/PM este răspândită în toate zonele geografice și climaterice de pe glob.

### Etiologie

- Etiologia DM/PM nu este elucidată definitiv.
- Se discută rolul factorilor infecțioși (virali, toxoplasma), genetici (HLA DR3,4,5,7; B8, B14), imuni (modificări ale imunității celulare și umorale) și ischemiei vasculare (preponderent în formele infantile)

**Patogenie.** În evoluția DM/PM rolul principal îl are predispoziția genetică, acțiunea infecțiilor virale și dereglările imunității celulare și umorale.

Rolul **imunității celulare** în dezvoltarea PM/DM se argumentează prin:

- Infiltrația limfoidă a mușchilor, preponderent cu LT-helper.
- În PM/DM limfocitele au acțiune citotoxică față de celulele musculare.
- Limfocitele produc limfotoxină, o substanță ce dereglează metabolismul muscular.
- Răspunsul imun este influențat de anticorpii antinucleari, antimusculari, antimiozină, anti-mioglobulină, anticitoscheletici și complexe imune circulante.
- Se consideră mai specifici anticorpii anti-Jo-1, care se depistează în 30-50% cazuri de DM/PM.
- Anticorpii Mi-2 se determină la 25% dintre pacienți cu PM/DM (mai rar, în lipsa schimbărilor cutanate) și nu se depistează în alte maladii de sistem.

### Morfopatologie

#### 1. Faza inițială a bolii

- 1.1. Degenerescenta vacuolară ale fibrelor musculare striate.
- 1.2. Infiltrat inflamator cu limfocite, plasmocite, histiocite și ocazional cu eozinofile și polimorfonucleare neutrofile.

- 1.3. Necroza fibrelor musculare, fagocitoza cu regenerarea lor.
- 1.4. Vasculită cu tromboze plachetare și microinfarcte musculare, mai frecvent la nivelul tubului digestiv, piele și țesut subcutanat.

## 2. Fazele tardive

- 2.1. Modificări de tip diferit ale fibrei musculare striate (fibrozare, atrofie perifasciculară precedată de scăderea locală a densității capilarelor, calcinoza).

### Tabloul clinic

- Debutul bolii poate fi acut, dar mai frecvent evoluează treptat.
- Debutul acut se caracterizează prin febră până la 38-39°C, agravarea stării generale, eritem mult mai generalizat pe față, corp, membre, astenie musculară rapid progresantă până la imobilizare, deja în prima lună a bolii.

### Afectarea pielii

- Eritemul, edemul și dermatita, preponderent pe suprafețele deschise ale corpului.
- Papule, bule, ulcerații, peteșii, telangiectazii, focare de pigmentare și depigmentare, hipercheratoză.
- Este patognomonic edemul periorbital și eritemul de nuanță liliacee („heliotrop” – semnul „ochelarilor”).
- Eritemul aprins se poate localiza deasupra articulațiilor mai frecvent interfalangiene proximale și metacarpiene (semnul sau papule Gottron), pe suprafața externă a antebrăzului, suprafața anterioară a coapselor și gambelor, asupra genunchilor (Fig. 9.1)
- Edemul cutanat al feței și al membrelor în regiunea mușchilor afectați are caracter gelatinos sau dur, uneori asemănător sclerodermiei.
- Se determină dereglări trofice manifestate prin uscăciunea pielii, striație longitudinală și fragilitate unghinală, căderea părului.
- Plicele unghinale pot fi hiperemiate (semnul manichiurii) în urma dilatării capilarelor și fenomenului sladj, determinat prin capilaroscopie.

- Se evidențiază uneori o formă specială a DM cronice – poichilodermatomiozita, care se caracterizează prin afectarea pielii cu focare de pigmentare și depigmentare, telangiectazii multiple, subțierea pielii, uscăciune și regiuni de hipercheratoză.

- Aproximativ la ½ pacienți se determină conjunctivită, stomatită, uneori cu salivatie, hiperemie și edem al laringelui, coardelor vocale. Sindromul cutanat poate apărea înaintea altor manifestări ale DM, inclusiv celor musculare, însă la



Fig. 9.1. Papule Gottron la pacient cu DM  
(Hochberg M.C. Rheumatology, 2015)



pacienții cu PM modificările cutanate practic lipsesc (cu excepția „mâinii de mecanic”).

**Afectarea mușchilor scheletici** este semnul principal al PM/DM.

Este specifică o miozită severă, uneori necrotică, cu afectarea preponderentă a mușchilor proximali ai membrilor, centurii scapulare, gâtului, laringelui, esofagului, sfincterelor.

- Clinic se determină mialgii, mușchii devin duri, păstoși, măriți în volum, dureroși la palpare. Semnul dominant este astenia musculară progresivă, caracterizată prin limitarea esențială a mișcărilor active, pacienții nu se pot ridica, așeza, ridica piciorul la scări (simptomul „autobusului”), a ține un obiect în mână, a se îmbrăca (simptomul „cămășii”), ușor cad la mers.

- La afectarea mușchilor gâtului sau spatelui bolnavii nu pot ridica capul de pe pernă sau să-l mențină, când se află în poziție șezândă (capul involuntar se flexează pe torace).

- Practic sunt dificile toate mișcărilor, legate de participarea mușchilor proximali ai membrilor (a centurii scapulare și a bazinului), pe când în regiunile distale ale membrilor (palma mâinii, planta piciorului) se păstrează puterea suficientă și volumul deplin al mișcărilor.

- Includerea în proces a mușchilor faringelui induce disfagie, este posibilă aspirația alimentelor. Este dificilă înghițirea alimentelor atât solide, cât și lichide, care uneori regurgitează prin nas. Se afectează preponderent regiunile superioare ale esofagului, mușchii palatului moale, ai limbii.

- Afectarea mușchilor intercostali și a diafragmei duce la limitarea mobilității pulmonilor, micșorarea capacității vitale pulmonare, insuficiență respiratorie, asocierea infecțiilor pulmonare.

- La afectarea mușchilor laringelui apare disfonia sau afonia.

- Afectarea sfincterelor duce la dereglarea funcției lor.

- Dezvoltarea contracturilor musculo-tendinoase, atrofia și calcinoza mușchilor afectează vitalitatea pacienților.

- Un semn caracteristic este **calcinoza**. Se calcificază țesuturile afectate anterior. Calcinoza se determină mai frecvent la copii, dar se întâlnește și la adulți. Se afectează, de obicei, fasciile, țesutul subcutant și mușchii localizați în regiunea centurii scapulare și a bazinului, articulației cotului și al. Regiunile calcificate uneori sunt foarte dureroase, cu afectarea țesuturilor periarticulare, imobilizarea și invaliditatea pacienților. Calcinatele subcutanate uneori reprezintă mase de nisip cu ulceratii și supurații.

#### **Sindromul articula.**

- Examenul radiologic relevă osteoporoza.

- În DM juvenilă afectarea articulară, inclusiv **artritele** sunt mai exprimate.

- La adulți se afectează mai frecvent articulațiile mari, caracterizate prin limitarea mișcărilor active și pasive, rigiditate și tumefierea lor. Mai frecvent se afectează articulațiile cotului, scapulo-humerale, genunchilor, metacarpi-



Fig. 9.2. Artropatie deformantă neerozivă în polimiozită  
(Hochberg M.C. Rheumatology, 2015)

ene. Intensitatea durerilor este moderată, apar la debutul maladiei și rapid dispar după administrarea corticosteroizilor, ce este important în diagnosticul diferențial al DM/PM.

- În fazele tardive ale bolii pot apărea artropatii deformante asemănătoare cu AR, doar că cercetarea radiologică confirmă absența eroziunilor osteocartilaginoase (Fig. 9.2).

**Sindromul Raynaud** poate fi prezent în DM, însă nu este atât de caracteristic și de frecvent ca în SS, se determină aproximativ la 25% pacienți cu DM/PM; este tipic formelor asociate cu SS.

**Afectarea organelor interne** se întâlnește la majoritatea pacienților cu DM, dar nu prevalează în tabloul clinic al bolii, cum ar fi în SS sau LES.

- O parte al semnelor viscerale sunt cauzate sau agravate de patologia musculară. Aceasta se referă, în primul rând, la afectarea organelor respiratorii și a tractului gastrointestinal.

- Alte manifestări viscerale al DM/PM sunt expresia afectării țesuturilor interstițiale și vaselor, determinate prin afectări cu caracter distrofic și inflamator, pneumonii interstițiale, fibroză difuză interstițială a pulmonilor și tractului gastrointestinal, cu disfagie, vasculite, afectarea sfincterelor, mai rar se afectează rinichii.

**Afectarea cordului**, în special a miocardului, deseori determinată la pacienții cu DM, poate cauza decesul. Se caracterizează prin modificări difuze sau focale în miocard cu dereglări de conducere, aritmii, rar – insuficiență cardiacă. Anomaliile clinice și/sau electrocardiografice se determină la 30-50% pacienți cu DM/PM.

- Afectarea endocardului, inclusiv a valvulelor și pericardului se determină rar.



▪ Utilizarea ECG, ecocardiografiei, monitoringului Holter, scintigrafiei perfuzionale și cercetarea hemodinamicii centrale permit evidențierea afecțiunilor cardiace.

**Afectarea pulmonară** este determinată de mai mulți factori:

- Muscular (afectarea mușchilor toracici), ce duce la hipoventilație;
- Infecțioși (aspirații după dereglări de deglutiție);
- Afectarea pulmonară (pneumonie interstițială, alveolită fibrozantă);
- Afectarea musculaturii faringelui cu dereglarea deglutiției – disfagie, ce în comun cu scăderea intensității tusei și aspirația lichidelor sau alimentelor conduc la dezvoltarea pneumoniilor prin aspirație;

- Fibroză pulmonară.

**Tractul digestiv** este afectat frecvent și se manifestă prin:

- Disfagie progresivă;
- Inapetență;
- Mai rar, dureri abdominale;
- Disfonie, la unii pacienți poate evolua până la afonie;
- Disfuncția mușchilor crico-faringieni cu spasm, obstrucție și fibroză, ce necesită intervenție chirurgicală;

- afectarea sfincterului esofagian se poate complica cu esofagita de reflux;
- mărirea ficatului în dimensiuni cu modificarea probelor funcționale se determină la o  $\frac{1}{3}$  pacienți, mai rar se depistează sindromul hepato-lienal sau lienal.

**Afectarea renală** se întâlnește relativ rar.

- În evoluția acută a PM/DM mioglobinuria poate duce la insuficiență renală.

- La unii bolnavi se observă glomerulonefrita difuză, vasculite renale cu modificări fibrinoide ale arteriolelor și tromboze.

**Afectarea sistemului nervos și endocrin** se întâlnește de asemenea rar.

- La unii bolnavi se poate dezvolta polinevrita periferică, mai rar vasculita cerebrală, cu dereglări psihice, labilitate psihoemoțională, mai cu seamă la pacienții ce administrează corticosteroizi. Mai frecvent se depistează dereglări vegetative.

- Perturbările endocrine (scăderea funcției glandelor sexuale, sindromul hipofizo-suprarenal ș.a.) pot fi cauzate atât de vasculită, cât și de terapia corticosteroidă.

**Miozita cu incluziuni** este o boală inflamatorie musculară mai particulară, caracterizată prin slăbiciune musculară progresivă, atât proximală, cât și distală, mai ales la nivelul membrelor inferioare. Este o boală rară și afectează în special persoanele peste 50 de ani. Debutul este foarte lent (luni sau ani), dar progresează continuu, finalizându-se cu astenie și atrofie musculară severă și disfagie.

**DM/PM asociate cu neoplazii** se înregistrează în 6,7-34% pacienți, mai ales după 40 de ani. Mai frecvent – sexul masculin. Tumorile pot fi localizate la

orice nivel, cu o prevalență însă a neoplasmelor bronhopulmonare ovariene, mamare și gastrice. De obicei, DM/PM precedă cu 1-2 ani diagnosticul neoplaziei, dar în  $\frac{1}{3}$  din cazuri, debutul este simultan sau mai rar DM/PM apare la un bolnav cu neoplasm în evoluție. Este caracteristică corticorezistența, lipsa anticorpilor miozită-specifice.

### Diagnostic

▪ Creșterea nivelului sanguin al creatininkinazei, aminotransferazelor și aldolazei mărturisesc despre acutizarea și răspândirea afectării musculare. Concentrația creatinfosfokinazei poate întrece nivelul normei de 80 de ori, în medie crește de 5 – 10 ori.

▪ La unii pacienți se observă anemie, leucocitoză (mai rar leucopenie), eozinofilie, accelerarea VSH, creșterea nivelului globulinelor  $\alpha$ 2- și  $\gamma$ -, seromucoidului, ceruloplasminei.

▪ Sunt frecvente anomalii imune: determinarea anticorpilor antinucleari, miozită-specifice, CIC, uneori factorului reumatoid.

### Anomalii imune. Următorii autoanticorpi sunt specifici în DM/PM:

- Polimiozita/dermatomiozita clasică – Antisintetază – anti-Jo1 și alții;
- Polimiozita severă – anti-SRP (*signal recognition particle*);
- Dermatomiozita clasică – anti-Mi-2 (helicază).

**Cercetările electrofiziologice. Electromiografia** determină scăderea amplitudinii și reducerea timpului biopotențialelor mușchilor afectați, uneori – activitate spontană de tip fibrilație, dereglări pseudomiotonice. Sunt posibile următoarele modificări electrofiziologice:

- fibrilație spontană și potențiale pozitive ca la denervarea musculară;
- complex polimorf, ce apare la contracția voluntară a mușchilor;
- rafale de potențiale cu frecvență înaltă de acțiune („pseudomiotonia”)

după excitarea mecanică a mușchiului;

**Biopsia musculară** evidențiază tabloul histologic caracteristic de PM în 90% din cazuri și numai modificări etichetate ca „degenerative” în 6%, rămânând excepțional negativă la 3,3%. Biopsia trebuie făcută din mușchii cu forță moderat slăbită și nu excesiv atrofiați. Întrucât inflamația este „insulară”, este preferabilă biopsia chirurgicală, cu secțiuni multiple, eventual orientată spre zonele cu inflamație maximă. Explorarea morfologică a grupurilor musculare pe care s-a efectuat înregistrarea electrică trebuie, în principiu, evitată din cauza posibilității leziunii secundare inflamatorii și/sau degenerative.

### Criteriile de diagnostic (după Tahimoto ș.a., 1998)

1. Schimbări tegumentare:

- Eruptii heliotrope (eritem liliachiu cu edem periorbital);
- Sindrom Gottron (erupții în regiunea articulațiilor mâinii);
- Eritem liliachiu în regiunea coatelor și a genunchilor;

2. Miastenie proximală;

3. Creșterea concentrației serice a enzimelor musculare (CFK, aldolaza, AIAT, AsAT și LDH);



4. Dureri musculare spontane și la palpare;
5. Schimbări patologice pe electromiogramă (potențiale multifazice scurte, fibrilații și descărcări pseudomiotonice);
6. Determinarea anticorpilor anti-Jo-1 (histadil-tARN sintetazei);
7. Artrita nedestructivă sau artralгии;
8. Semne ale procesului inflamator (febra mai mare de 37°C, PCR crescută, VSH >20 mm/oră);
9. Miozita determinată histologic la biopsie.

Prezența cel puțin a unui semn din criteriul 1 și cel puțin 4 criterii de la 2 până la 9 indică diagnosticul de DM (sensibilitate 94,1%), prezența a 4 criterii de la 2 până la 9 indică diagnosticul de PM.

#### **Criteriile diagnostice bazate pe sistemul Bohan și Peter, 1975**

1. Slăbiciunea mușchilor proximali.
2. Biopsia musculară pozitivă.
3. Creșterea enzimelor musculare în ser (CK, AlAT, AsAT, LDH, Aldolaza).
4. Patern miopatic la electromiografie.
5. Hiperemia caracteristică a pielii în DM.

Pentru PM definitivă – criteriile 1-4.

Pentru DM definitivă – toate criteriile.

#### **Complicații**

▪ Cea mai frecventă și severă complicație este pneumonia prin aspirație (cauza principală a decesului), care se dezvoltă în urma dereglării deglutiției și reducerii mobilității cutiei toracice din cauza afectării musculaturii intercostale și a diafragmei.

▪ Afectarea gravă a musculaturii respiratorii poate duce la o insuficiență respiratorie gravă și asfixie, ce necesită conectarea pacientului la respirație artificială.

▪ Insuficiența cardiacă și renală gravă sunt deosebit de rare; însă, odată apărute, evoluează foarte malign.

#### **Factori pentru prognostic nefavorabil**

- Vârsta înaintată la debutul bolii;
- Întârzierea inițierii tratamentului;
- Miozită severă;
- Afectarea importantă a organelor interne;
- Miozitele paraneoplazice;
- Miozita cu incluziuni;
- Prezența anticorpilor antisintetază, antisignal recognition particle (SRP), anti-155/140 și anti-CADM-140.

#### **Principiile de tratament**

- Educația pacientului;
- Tratament nemedicamentos;
- Tratament medicamentos;
- Metode extracorporale (în cazuri severe, refractare).

### Tratamentul nemedicamentos

- Interzicerea vaccinării în perioada activă a bolii;
- Dieta hipoalergică, hiposodată, hiperproteică;
- Evitarea stresului, expuneri la frig;

Somn cu căpătâiul ridicat (prevenirea fenomenelor de aspirație).

### Tratamentul medicamentos

1. **Glucocorticosteroizii (CS)** cu acțiune scurtă (Prednisolon, Metilprednisolon) rămân unica grupă a remediilor cu acțiune curativă demonstrată (Tab. 4.3).

- Răspuns absolut sau parțial la CS se reușește de a obține în 75- 90% din cazuri, când s-a administrat doza adecvată a preparatului în perioadele incipiente ale bolii.

- Doza depinde de evoluția bolii și eficacitatea clinică. Doza medie este de 1mg/kg/zi, dar dacă în decurs de 4 săptămâni nu s-a obținut efect, atunci se mărește doza cu 0,25 mg/kg, monitorizând eficacitatea clinică și de laborator pe parcursul a 2-3 săptămâni.

- Scăderea dozei de CS se începe după îmbunătățirea indicilor clinici și de laborator (normalizarea sau îmbunătățirea esențială a puterii musculare, tendința spre normalizarea CFK), dar nu mai devreme de 4-6 săptămâni de la începutul tratamentului.

- Puls-terapia cu Metilprednisolon 1000 mg/24h 3 zile la rând rareori are efect similar cu cel ce se obține în alte boli de sistem, dar poate fi efectivă în cazurile grave de DM juvenile, mai ales în asociere cu plasmafereză.

2. Utilizarea preparatelor **citostatice** (Tab. 4.4) fără tratament adecvat cu GCS nu permite controlul progresării DM(PM). Acest tratament este indicat în formele rezistente la dozele mari de Prednisolon, când DM/PM este în asociere cu alte boli sau apar reacții adverse care limitează folosirea CS, cât și la pacienții cu un anumit subtip clinico-imunologic (pacienții ce nu răspund la tratamentul cu CS).

1.1. Metotrexat se indică câte 7,5-20 mg pe săptămână.

1.2. Azatioprin (2-3 mg/kg/24h).

1.3. Ciclofosamidă (100-200 mg/zi).

Contraindicațiile la administrarea acestor preparate sunt: graviditatea, lactația, afecțiunile hepatice și renale severe.

### Alte măsuri terapeutice

▪ Repausul la pat cu mobilizarea pasivă a membrilor în faza inflamatorie acută a bolii, exerciții izometrice după ameliorare și kinetoterapie activă în faza de recuperare;

▪ Somnul cu capul ridicat pentru prevenirea pneumoniei de aspirație;

▪ Dieta hiperproteică în formele infantile;

▪ Respirație asistată în cazul insuficienței respiratorii;

▪ Preparare antibacteriene, steroizi anabolizanți, fizio- și psihoterapia după caz.



**Sindromul Sjögren (SSj)** – este o afecțiune sistemică, inflamatorie, autoimună, cu evoluție cronică, lent-progresivă, ce implică în primul rând glandele exocrine. Boala evoluează cu apariția unor infiltrate limfocitare ce înlocuiesc epiteliul funcțional al acestor glande, provocând diminuarea secreției lor.

**Istoric.** Relatări despre keratită, xerostomie, mărirea în volum a glandelor salivare izolat, există începând din anii 1800 (Hadden, Leber, Miculicz), totuși până la lucrările lui Gougerot (1925) în Franța și Sjögren (1933) în Suedia nu a fost sesizat caracterul sistemic al acestora și corelația lor cu poliartrita. În 1960 gama largă de manifestări clinice a fost suplinită prin depistarea unor anticorpi specifici maladiei Sjögren. Lucrările ulterioare au identificat predispoziția genetică a maladiei respective, depistând antigene HLA specifice, iar tehnici noi, moleculare și celulare performante au permis constatarea specificității autoanticorpilor către componentele celulare SS-A (Robert) și SS-B (Lane), de asemenea a fost identificată compoziția și funcția infiltratelor focale limfocitare.

**Epidemiologie.** Conform diferitelor statistici, sindromul Sjögren afectează 0,1-4% din populație. În Suedia incidența este de 2,7%. În Grecia, folosindu-se chestionare validate pentru această boală, a fost înregistrat un sindrom Sjögren definit la 0,6% și unul probabil la 3% la femei. Maladia poate debuta la orice vârstă, dar preferențial afectează femeile în decadele 4-5 de viață. Raportul femei: bărbați este de aproximativ 9:1. Studiile epidemiologice au dovedit că nu există diferențe rasiale în răspândirea bolii.

### Clasificare

Există două variante clinico-evolutive ale SSj:

**1. Sindromul Sjögren primar** – se dezvoltă în absența altor afecțiuni preexistente.

**2. Sindromul Sjögren secundar** – apare în contextul altor boli autoimune, infecții.

Maladiile în cadrul cărora mai frecvent se poate dezvolta SSj:

- RA
- LES
- SS
- Boala mixtă a țesutului conjunctiv
- Polimiozita, dermatomiozita
- Ciroza biliară primitivă
- Hepatitele cronice
- Tiroidita autoimună
- Crioglobulinemia mixtă
- Poliarterita nodoasă
- Celiachia
- HIV/SIDA
- Sarcoidoza

### **Etiopatogenie**

**Agenții infecțioși** sunt principalii factori – trigger de mediu, suspecți în provocarea realizării bolii. Reacții autoimune împotriva țesuturilor gazdei infectate de viruși au fost relatate în mai multe studii, totuși, dovezile sunt evazive, și cu certitudine nu numai un singur virus poate fi incriminat. Conceptul infecției virale este recunoscut pentru SSj primar. Celulele epiteliale ale glandelor salivare pot fi gazda unei mari varietăți de viruși, care promovează un răspuns local cronic și pot modifica toleranța față de autoantigenele din glandele lacrimale și salivare prin „mimetism molecular”, cu activarea LT auto-reactive. Suspecți de implicare în etiologia SSj sunt: virusul herpetic 6 (HHV-6), virusul hepatitei C (HCV), Citomegalovirusul, virusul Epstein-Barr, Enterovirusuri (Coxsackie), Retrovirusuri (HIV, HTLV-I, HERVK-113) ș.a.

**Factorul endocrin.** Pentru rolul cauzal al factorilor hormonal în SSj pledează următoarele:

- SSj apare predominant la femei în perimenopauză;
- Estrogenii participă în reglarea echilibrului lacrimal;
- Estrogenii au funcții imunomodulatoare, în special pe limfocitul B;
- Celulele epiteliale ale glandelor salivare au receptori pentru estrogen.

**Factorii genetici.** Frecvența HLA-DR52 la pacienții cu SSj primar este estimată în jur de 87%, dar este semnificativă și la bolnavii cu SSj secundar, asociat artritei reumatoide și LES. Cercetările recente evidențiază faptul că asocierea unor anumite antigene HLA la acești pacienți este corelată cu sinteza anumitor tipuri de anticorpi: HLA-DR15 se asociază cu sinteza doar a anticorpilor anti-SS-A, iar HLA DR3 se asociază cu sinteza anticorpilor anti-SS-A (Ro) și anti-SS-B (La). Asocierea cu antigenele HLA în SSj variază la diferite grupuri etnice.

**Rolul dereglării imunității celulare și umorale.** Limfocitul B are un rol decisiv în patogenia SSj. El capătă un comportament aberant, caracterizat prin hiperreactivitate, ce stimulează sinteza crescută de autoanticorpi (anti-Ro/La, anti-histone, anti-ADNdc, anti- $\alpha$ -fodrină), determină hipergamaglobulinemie policlonală, organogeneză neo-limfoidă locală. Alături de LB, în patogenia SSj participă și LT, celulele dendritice, celulele epiteliale.

De asemenea, are importanță și **profilul citokinic** prezent la pacienții cu SSj primar. În glandele salivare afectate se constată nivele crescute ale IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-7 (date recente asociază expresia crescută a IL-7 cu creșterea inflamației), și ale BAFF (B-cell activating factor) – citokină care aparține familiei TNF- $\alpha$ , având un anumit rol în proliferarea și, corelându-se cu nivelul crescut al anti-SS-A(Ro) și anti-SS-B(La). Hiperfuncția prelungită a LB afectează diferențierea și maturizarea lor și poate explica incidența crescută a limfomului la acești pacienți.

Leziunile extraglandulare în SSj pot fi rezultatul efectului anticorpilor, a CIC sau al infiltratelor limfocitare și se înregistrează la  $\frac{1}{3}$  din pacienți.

**Morfopatologie.** Actualmente este confirmat rolul central al celulei epiteliale în scenariul patologic, sindromul fiind etichetat ca o „epitelită au-



toimună”. Infiltrate focale limfocitare sunt depistate în jurul structurilor epiteliale în organele lezate. Aspectele histologice ale glandelor exocrine afectate în SSj sunt următoarele: inițial – dezvoltarea infiltratului inflamator cu distribuție periductală și periacinară; ulterior – progresia și confluența leziunilor determină înlocuirea structurii epiteliale (Fig. 10.1), fiind păstrate, totuși, septurile ductale interlobulare, element ce permite diferențierea SSj de limfom. Glandele cu infiltrat mononuclear pronunțat pot prezenta centri germinali.

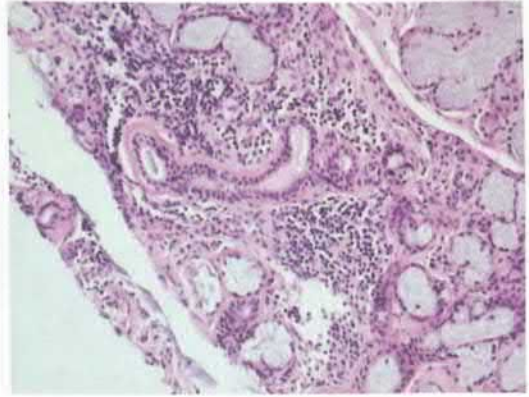


Fig. 10.1. Infiltrate limfocitare focale periductale și periacinare în glanda salivară. ([www//emedicine.medscape.com](http://www.//emedicine.medscape.com))

**Tabloul clinic.** Incidența formei primare și celei secundare este aproximativ egală, dar severitatea debutului și evoluției este mai pronunțată în SSj primar. Tabloul clinic este determinat atât de manifestările clinice proprii leziunilor glandulare, cât și de cele ale organelor interne (extraglandulare). Practic orice organ poate fi implicat.

*Manifestări clinice primar glandulare:*

- Sindromul sicca (sindromul uscat);
- Tumefacția glandelor parotide/submandibulare /lacrimale.

*Manifestările clinice extraglandulare:*

- Simptome constituționale;
- Simptome musculo-scheletale;
- Simptome vasculare cutanate;
- Simptome pulmonare;
- Simptome neurologice;
- Simptome digestive;
- Simptome cardiace.

*Manifestările glandulare*

*Glandele salivare.* Sindromul sicca este exprimat prin xerostomie – senzație de gură uscată, necesitatea de a bea permanent lichid. Limba pacienților este roșie, depapilată, cu ulcerații, cu senzație de „alipire”. Bolnavii acuză dificultăți în timpul vorbirii, deglutiției.

*Complicațiile ce pot interveni:*

- Apariția mai precoce a cariei dentare;
- Pierderea accelerată a dinților;
- Cheilită angulară;
- Candidoză (cca din 80% din pacienți).

*Glandele parotidiene, sublinguale.* Are loc tumefierea recurentă a glandelor parotide la 22-66% din pacienți. Glandele sub-maxilare și sublinguale, de asemenea, frecvent sunt hipertrofiate. Tumefierea glandelor parotide și a



Fig. 10.2. Hipertrofia glandelor parotide

celor sublinguale poate fi uni- sau bilaterală, adesea este nedureroasă, are o evoluție recurentă și poate preceda xerostomia (Fig. 10.2). *Complicațiile* ce pot interveni:

- Litiiza glandulară;
- Infecția, mai frecvent cu *Stafilococcus aureus*;
- Degenerare malignă – limfom, tumefacție dură, nedureroasă.

*Glandele lacrimale.* Xeroftalmia este manifestarea sindromului sicca. Pacientul acuză senzație recurentă de corp străin intraocular și incapacitatea de a

plânge („nu are lacrimi”), de asemenea durere, eritem, fotofobie. Tumefierea glandelor lacrimale este mai rară decât cea a glandelor salivare. *Complicațiile* sunt din cauza lipsei stratului lacrimal protector:

- Keratoconjunctivita sicca;
- Ulcerații corneene, ce pot duce la perforații ale corneei;
- Infecții oculare (frecvent cu bacterii gram pozitive).

Sindromul sicca se poate manifesta și la alte nivele:

- La nivelul mucoasei nazale apar cruste, adesea bolnavii acuză epistaxis.
- La nivelul mucoasei traheei și bronhiilor – tuse uscată persistentă, hiperreactivitate bronșică nespecifică.
- La nivel cutanat – tegumente uscate, prurit.
- La nivel vaginal – prurit, dispareunie.

*Manifestările extraglandulare. Simptomele constituționale* se traduc prin fatigabilitate, deseori pronunțată. Rareori se înregistrează febră. *Manifestările musculo-scheletale* deseori sunt exprimate de mialgii. Miozita, deși frecventă, are o evoluție ușoară, subclinică. Afectarea articulațiilor este remarcată la circa 50% din pacienții cu SSj. Pacienții acuză poliartralgiile, la mulți din ei fiind prezente și semne de poliartrită adesea simetrică, dar care are un caracter noneroziv și tranzitoriu.

*Manifestările vasculare.* Fenomenul Raynaud reprezintă cea mai frecventă manifestare vasculară din SSj primar, având o prevalență de 13-33% și adesea devansând sindromul sicca. Vasculita se dezvoltă în special la cei cu hiperagmaglobulinemie sau cu crioglobulinemie și afectează vasele mici și medii. Se manifestă sub formă de purpură, leziuni ulceroase, erupții urticare.

*Manifestările cutanate.* Eritemul inelar este observat la 75% pacienți, de regulă, se asociază cu prezența anticorpilor anti-SS-A(Ro) și anti-SS-B(La). Eritemul are margini ridicate și centru palid (similar cu cel din LES) sau aspect papulos, similar înțepăturii de insecte. Unii pacienți menționează uscăciunea tegumentelor, dermatită palpebrală, prurit. Părul este uscat, fragil.



*Manifestări pulmonare.* Xerotraheea se manifestă prin tuse uscată. Se poate dezvolta bronșită recurentă sau chiar pneumonie (infecțioasă sau neinfecțioasă). Leziunile pulmonare interstițiale se observă mai rar, de regulă evoluează subclinic, manifestându-se prin dispnee iar diagnosticul este stabilit cu ajutorul CT pulmonar de înaltă rezoluție. Revărsatul pleural apare mai frecvent în SSj asociat cu alte boli sistemice ale țesutului conjunctiv.

*Manifestări neurologice.* Afectarea sistemului nervos periferic se dezvoltă la peste 55% din pacienți, debutează și evoluează mai mult subclinic. Neuropatia senzitivă este cea mai frecventă manifestare neurologică în SSj primar. Polineuropatia senzitiv-motorie și mononevrita multiplex este mai caracteristică vasculitei sau crioglobulinemiei. Neuropatiile nervilor cranieni sunt prezente mai frecvent prin neuropatia trigeminală. Afectările SNC se observă în formă de procese vasculitice sau demielinizante, mai rar – de neuropatie optică, disfuncții cognitive, encefalopatie.

*Manifestările digestive.* Mai comune la pacienții cu SSj sunt refluxul gastroesofagian și esofagita, precum și gastrita atrofică. În cazul depistării infecției cu *Helicobacter pylori* este necesară eradicarea acesteia, dat fiind riscurile asociate de metaplazie și malignizare la pacienții cu atrofie deja preexistentă. Hepatita este prezentă la cca 25% din pacienții cu SSj primar, mecanismul fiind unul autoimun. Rareori se dezvoltă pancreatită.

*Manifestările cardiace* se traduc prin miocardită sau pericardită, deși rare.

*Manifestările renale.* Afectarea tubulo-interstițială este cea mai frecventă formă de leziune renală în SSj primar și este consecința infiltratului limfocitar interstițial. Se manifestă prin acidoză tubulară distală cu hipopotasemie, ultima responsabilă adesea de astenia musculară. Glomerulonefrita se dezvoltă rar, de regulă la pacienții cu vasculită crioglobulinemică. Aceasta necesită diagnostic și tratament precoce, din cauza mortalității crescute.

*Particularități clinice în SSj secundar.* SSj secundar apare mai târziu, pe parcursul maladiei cu care se asociază. Sunt relatate, însă și cazuri când SSj a precedat cu câțiva ani debutul LES. SSj secundar are de regulă expresie clinică mai moderată, domină simptomele sicca. Implicările extraglandulare induse de SSj secundar sunt mai greu de delimitat, deoarece leziunile sistemice, cauzate de maladia primară, predomină. SSj secundar nu modifică prognosticul sau evoluția maladiei de bază.

**Diagnosticul.** Pentru precizarea diagnosticului este important depistarea afecțiunilor glandulare.

### 1. Explorarea glandelor salivare

1.1. *Sialometria nestimulată* – măsoară secreția bazală de salivă produsă de toate glandele salivare. Într-un tub calibrat se colectează cantitatea de salivă produsă timp de 5-15 min.

Valori patologice: cantitate de salivă  $\leq 1,5$  ml în 15 min., sau  $\leq 0,1$  ml/min.

1.2. *Sialometria stimulată.* Înainte de colectarea salivei pacientul mes-



Fig. 10.3. Sialografia parotidiană evidențiază distorsiuni ale canalelor ductale cu retenția substanței de contrast la nivelul acinilor terminali (sialectazie).

tecă gumă sau bea suc de lămâie. Valori patologice ale testului: cantitatea de salivă  $\leq 3,5$  ml/5 min.

Doar sialometria nestimulată face parte din criteriile de clasificare ale SSj.

**1.3. Sialografia parotidiană** evidențiază distorsiuni ale canalelor ductale cu retenția substanței de contrast la nivelul acinilor terminali (sialectazie). Metoda însă este o explorare invazivă, dureroasă, cu specificitate redusă, cu risc crescut de complicații din care cauză are o aplicare mai restrânsă (Fig. 10.3).

**1.4. Scintigrafia glandelor salivare.** Alterarea funcției glandelor salivare se asociază cu scăderea captării și eliminării radiotrasorului  $^{99m}\text{Tc}$ . Deși

are sensibilitate crescută, specificitatea este redusă, aspectul respectiv fiind întâlnit și în alte boli infiltrative.

**1.5. Biopsia glandelor salivare** reprezintă standardul de aur în diagnosticul SSj și este obligatorie la pacienții la care anticorpii SS-A/SS-B sunt negativi. Glandele salivare minore sunt cele mai accesibile pentru biopsie. Pentru aprecierea rezultatului biopsiei se calculează scorul focus: *un focus = o aglomerare de cel puțin 50 de limfocite*. Este luat în considerație numărul de focusuri per  $4 \text{ mm}^2$  suprafață și se calculează în final o medie a scorurilor-focus prin examinarea a cel puțin patru lobuli. Rezultat pozitiv: scor focus  $\geq 1$ .

## 2. Explorarea glandelor lacrimale

**2.1. Testul Schirmer.** Testul permite evaluarea cantitativă a fluxului lacrimal și este ușor de efectuat. În sacul conjunctival inferior în  $\frac{1}{3}$  laterală (evitând corneea) se pune pentru 5 min o hârtie de filtru cu mărime standard de  $35 \times 5 \text{ mm}$  și se măsoară lungimea hârtiei umezite. Umezirea hârtiei de filtru pe o lungime  $\leq 5 \text{ mm}$  în 5 min obiectivizează xeroftalmia. Testul are o sensibilitate de 42% și specificitate de 76%. Testul Schirmer poate fi fals pozitiv la persoanele mai în vârstă de 40 de ani (hârtia se umezește între 10 și 15 mm).

**2.2. Testul cu verde lisamină** – evaluează modificările structurale de la nivelul suprafeței oculare, și vine să înlocuiască testul cu roz Bengal, care era dureros. Colorantul se fixează pe zonele cu eroziuni și microulceratii. Se calculează scorul *van Bijsterveld*: fiecare arie a ochiului (nazală, centrală și tem-



porală) este evaluată semicantitativ de la 0 la 3 în funcție de extensia captării colorantului. Scorul final se obține prin sumarea tuturor scorurilor (variază de la 0 la 9 puncte pentru fiecare ochi) și este criteriu de diagnostic dacă are valoare mai mare sau egală cu 4.

#### *Explorări de laborator*

1. Analiza generală de sânge: citopenia este prezentă la 20-30% din pacienți, mai frecvent sub formă de leucopenie, limfopenie, dar se poate întâlni și trombocitopenia.
2. Sindromul biologic de inflamație: VSH, PCR și fibrinogen crescute, hipergamaglobulinemie policlonală.
3. Creșterea enzimelor hepatice sau a amilazei observate în cazul afecțării hepatice sau pancreatice.
4. Modificări electrolitice: hipopotasemia, acidoza hipercloremică, hipercalemia – în acidoza tubulară distală.
5. Anomalii imune:
  - 5.1. Hipergamaglobulinemia policlonală este prezentă la 80% din pacienții cu SSj primar.
  - 5.2. Hipocomplementemia, în special C4, este determinată genetic sau este secundară consumului prin complexe imune cu crioglobuline.
  - 5.3. Prezența crioglobulinemiei de tip II sau III este detectată la 5-20% din pacienții cu SSj primar.
  - 5.4. Factorul reumatoid – este prezent la 60-80% din pacienții cu SSj primar (frecvență similară cu cea din PR).
  - 5.5. Anticorpilor antinucleari (ANA) sunt prezenți în 90% din cazurile de SSj primar, având aspect pătat la imunofluorescență indirectă.
  - 5.6. Anticorpilor anti-SS-A(Ro) și anti-SS-B(La) reprezintă subtipuri de ANA, sunt incluși în criteriile de diagnostic ale SSj. Anti-SS-A(Ro) sunt prezenți la 50-90% din cazurile de SSj primar, fără a fi însă specifici SSj (cca.30-50% din pacienții cu LES sunt pozitivi cu acești Ac). În SSj secundar se depistează doar la 15%. Anticorpilor anti-SS-B(La) sunt detectați exclusiv la pacienții cu anti-SS-A(Ro), având specificitate mai mare pentru SSj primar (pozitivi în 30-60% pacienți cu SSj și doar la 15-20% pacienții cu LES). Prezența Ac anti-SS-A(Ro) și anti-SS-B(La) se asociază cu:
    - 5.6.1. incidența crescută a manifestărilor nonexocrine;
    - 5.6.2. complicații severe: bloc atrioventricular congenital, lupus neonatal (prin transmitere materno-fetală).
  - 5.7. Alți autoanticorpi care pot avea titru crescut: antifodrină, antireceptor muscarinic M3, mai rar utilizați în practică.

#### **Criterii de clasificare**

Grupul de Consens Americano-European (GCAE) a elaborat în 2002 criteriile de clasificare ale sindromului Sjögren, ele rămânând cele mai frecvent utilizate.

### **Criteriile American-European Consensus Group (2002)**

#### 1. Simptomele oculare (cel puțin unul prezent):

- *Senzație zilnică persistentă, supărătoare de ochi uscat cu durată de peste 3 luni;*
- *Senzație recurentă de „nisip” în ochi;*
- *Utilizarea substituenților de lacrimi mai mult de trei ori pe zi.*

#### 2. Simptome orale (cel puțin unul prezent):

- *Senzație zilnică de gură uscată pe durata a cel puțin 3 luni;*
- *Senzație recurentă de tumefacție a glandelor salivare (în timpul perioadei de adult);*
- *Necesitatea de a bea lichide pentru a putea înghiți alimentele uscate.*

#### 3. Obiectivarea sindromului sicca ocular (cel puțin unul prezent):

- *Test Schirmer efectuat fără anestezie  $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$ ;*
- *Scor Van Bijsterveld  $\geq 4$  (testul cu lisamină);*

#### 4. Obiectivarea sindromului sicca oral (cel puțin unul prezent):

- *Scintigrafia glandelor salivare modificată;*
- *Sialografie parotidiană anormală;*
- *Flux salivar nestimulat  $\leq 1,5\text{ml}$  per 15 min.,  $\leq 0,1\text{ml}/\text{min}$ .*

### **Modificări histologice:**

5. Biopsie de glande salivare minore pozitivă (scor-focus  $\geq 1$  are referință la un grup de 50 sau mai multe limfocite per lobul când sunt evaluați cel puțin patru lobuli).

6. Tablou imunologic – anticorpi anti SS-A(Ro) sau anti SS-B(La).

### **Aprecierea criteriilor**

SSj primar:

▪ 4 criterii din 6, dintre care criteriile 5 (biopsia) și 6 (*Ac anti-SS-A/SS-B*) sunt obligatorii.

▪ sau 3 criterii din cele 4 criterii obiective (3-6). Aceste criterii permit elaborarea diagnosticului sindromului Sjögren la pacienți fără simptome sicca, care nu au biopsia efectuată. SSj poate fi diagnosticat la bolnavii fără simptome sicca, dacă sunt îndeplinite 3 din 4 criterii obiective.

SSj secundar:

▪ Prezența unei boli sistemice a țesutului conjunctiv, plus

▪ Un simptom sicca (criteriile 1 sau 2), plus

▪ Două teste obiective pentru sicca ocular și oral pozitive în momentul prezentării pacientului la consultație.

### **Criteriile de excludere:**

- Radioterapie în antecedentă a capului, gâtului;
- Infecția cu HCV;
- Infecția cu HIV;
- Limfom în antecedentă;
- Sarcoidoza;



- Boala grefă contra gazdei;

Consumul de medicamente anticolinergice.

Sensibilitatea criteriilor – 97,2%, specificitatea – 48,6% pentru SSj primar;

Sensibilitatea – 64,7%, specificitatea – 97,2% pentru SSj secundar.

În 2016 a fost aprobat un nou set de criterii, elaborat în comun de către **ACR și EULAR (2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome)**.

Diagnosticul este evaluat în baza sumei cuantificării a 5 parametri: Punctaj

1. Anticorpul anti SSA(Ro) pozitiv	3
2. Sialadenită focală limfocitară cu focus scor $\geq 1$ focus / 4 mm <sup>2</sup>	3
3. Scorul de colorare oculară $\geq 5$ sau scorul van Bijsterveld $\geq 4$	1
4. Testul Schirmer $\leq 5$ mm/5 min	1
5. Flux salivar nestimulat (sialometria) $\leq 0,1$ ml/min	1

Pacienții care au semne și/sau simptome sugestive pentru SSj cu scorul total  $\geq 4$  întrunesc exigențele pentru diagnosticul de SSj. Sensibilitate – 96%. Specificitate – 95%.

Activitatea procesului inflamator al sindromului Sjögren primar este apreciat conform Indexului de activitate elaborat de EULAR: Consensus Systemic Disease Activity Index for Primary Sjögren Syndrome” (Tab. 10.1).

Tabelul 10.1.

**Index EULAR (European League Against Rheumatism) de activitate a bolii în sindromul Sjögren (ESSDAI).**

Domeniul [pondere]	Nivelul activității	Descriere
<b>Constituțional</b> Excluderea febrei de origine infecțioasă și pierderea ponderală intenționată	Absent = 0	Absența următoarelor simptome Febră moderată sau intermitentă (37,5-38,5°C)/ transpirație nocturnă și/sau pierdere ponderală neintenționată a 5-10% din greutatea corpului. Febră severă (>38,5°C)/ transpirație nocturnă și/sau pierdere ponderală neintenționată a >10% din greutate
	Scăzut = 1	
	Moderat = 2	
<b>Limfadenopatie</b> Excluderea infecției	Absent = 0	Absența manifestărilor următoare Limfadenopatie $\geq 1$ cm în oricare regiune nodală sau $\geq 2$ cm în regiunea inghinală Limfadenopatie $\geq 2$ cm în oricare regiune nodală sau $\geq 3$ cm în regiunea inghinală, și/ sau splenomegalie (palpabilă clinic sau evaluată imagistic) Dereglare proliferativă curentă malignă a celulelor B
	Scăzut = 1	
	Moderat = 2	
	Înalt = 3	

<b>Glandular</b> Excluderea litiazei sau infecției	Absent = 0 Scăzut = 1  Moderat = 2	Absența tumefierii glandulare Tumefierea neînsemnată și mărirea în volum a parotidelor ( $\leq 3$ cm), sau inflamarea limitată a glandelor submandibulare sau lacrimale Tumefiere majoră glandulară cu mărirea în volum a parotidelor ( $> 3$ cm), sau inflamarea limitată a glandelor submandibulare sau lacrimale.
<b>Articular</b> Excluderea OA	Absent = 0 Scăzut = 1  Moderat = 2 Înalt = 3	Absența implicării active curente a articulațiilor Artralgiile în articulațiile RCC, mâinilor, coatelor și membrelor inferioare,acompaniate de redoare matinală ( $> 30$ min) 1–5 (din scorul total de 28) sinovite $\geq 6$ (din scorul total de 28) sinovite
<b>Cutanat</b> Evaluate ca modificări stabile, de durată, „neactive”, aferente maladiei	Absent = 0 Scăzut = 1 Moderat = 2  Înalt = 3	Absența implicării curente cutanate active <i>Erythema multiformă</i> Vasculită cutanată limitată, inclusiv vasculita urticariană, sau purpura limitată la nivelul picioarelor, gleznelor, sau LES cutanat subacut Vasculită cutanată difuză, inclusiv vasculita urticariană, sau purpura difuză sau ulceratăii cauzate de vasculită
<b>Pulmonar</b> Evaluate ca modificări stabile, de durată, „neactive”, aferente maladiei, sau implicarea respiratorie necorelată cu maladia (fumat etc.)	Absent = 0 Scăzut = 1  Moderat = 2  Înalt = 3	Absența implicării curente pulmonare active Tuse persistentă sau implicare bronhială cu sau fără modificări radiologice; sau afectare pulmonară interstițială, evidențiată radiologic sau prin HRCT, fără insuficiență respiratorie cu teste respiratorii funcționale normale Implicare pulmonară activă moderată, cum ar fi afectarea pulmonară interstițială, demonstrată prin HRCT cu dispnee la efort (NHYA II) sau cu teste funcționale respiratorii modificate restrictive – $70\% > DLCO \geq 40\%$ sau $80\% > FVC \geq 60\%$ . Implicare pulmonară activă înaltă, cum ar fi afectarea interstițială, demonstrată prin HRCT cu dispnee în repaus (NYHA III, IV) sau cu teste respiratorii funcționale anormale $DLCO 0\%$ or $FVC < 60\%$



<p><b>Renal</b> Evaluat ca modificări stabile, de durată, „neactive”, aferente maladiei, și implicări renale necorelate cu boala. Dacă a fost efectuată biopsia se cere evaluarea activității bazate în primul rând pe modificările histologice.</p>	<p>Absent = 0  Scăzut = 1  Moderat = 2  Înalt = 3</p>	<p>Absența implicării renale curente active cu proteinurie &lt;0,5 g/zi, fără hematurie, fără leucociturie, fără acidoză sau proteinurie stabilă, de durată, cauzată de afecțiune. Evidență de implicare renală activă moderată, limitată la acidoză tubulară fără insuficiență renală sau implicare glomerulară cu proteinurie (între 0,5 și 1 g/zi) și fără hematurie sau insuficiență renală (RFG ≥ 60 ml/min). Implicare renală cu activitate moderată, cum ar fi acidoza tubulară cu insuficiență renală (RFG &lt; 60 ml/min) sau implicare glomerulară cu proteinurie între 1 și 1,5 g/zi și fără hematurie sau insuficiență renală (RFR ≥ 60 ml/min) sau evidență histologică de glomerulonefrită extra-membranoasă sau infiltrat limfoid interstițial important. Implicare activă renală înaltă, ca ex. afectarea glomerulară cu proteinurie &gt;1.5 g/zi sau hematurie sau insuficiență renală (RFG &lt; 60 ml/min), sau evidență histologică de glomerulonefrită proliferativă sau implicare renală crioglobulinemică.</p>
<p><b>Muscular</b> Excluderea asteniei cauzate de CS</p>	<p>Absent = 0 Scăzut = 1  Moderat = 2  Înalt = 3</p>	<p>Absența implicării musculare active curente. Miozită cu activitate medie demonstrate prin EMG anormală sau biopsie fără fenomene carentiale și cu CYCK (N &lt; CYCK ≤ 2N). Miozită moderată activă confirmată prin EMG modificată sau biopsie cu carență (deficit maximal – 4/5), sau CK crescută (2N &lt; CYCK ≤ 4N). Miozită cu activitate înaltă demonstrată prin abnormalități pe EMG sau biopsie carențială (deficit ≤ 3/5) sau nivel crescut de CYCK (&gt; 4N).</p>
<p><b>SN Periferic</b> Evaluat ca modificări stabile, de durată, „neactive”, aferente maladiei sau implicarea sistemului nerous periferic necauzată de afecțiunea respectivă.</p>	<p>Absent = 0 Scăzut = 1  Moderat = 2</p>	<p>Absența implicării active. Implicare cu activitate medie a SNP precum polineuropatie axonal-senzorială pură, detectată prin ECN sau nevralgia trigeminală (V). Implicare cu activitate moderată a SNP demonstrată prin ECN, precum neuropatia senzorial-motorie axonală cu deficit motor de 4/5, cu neuropatie senzorială pură cu prezența vasculitei crioglobulinemice, ganglionopatie cu simptome limitate</p>

	Înalt = 3	la ataxie medie/moderată, PNDI cu insuficiență funcțională medie (deficit motor maximal – 4/5 sau ataxie medie) sau implicarea nervului cranial de origine periferică (cu excepția nevralgiei trigeminale (V). Implicare cu activitate înaltă a SNP demonstrată prin ECN, precum neuropatia senzorial-motorie axonală cu deficit motor $\leq 3/5$ , afectarea nervului periferic datorită vasculitei (mononevrita multiplex, etc), ataxie severă cauzată de ganglionopatie, PNDI cu insuficiență funcțională severă, deficit motor maximal $\leq 3/5$ sau ataxie severă.
<b>SNC</b> Evalueate ca modificări stabile, de durată, „neactive”, aferente maladiei sau implicarea sistemului nervos central necauzată de afecțiunea respectivă.	Absent = 0 Scăzut = 1  Înalt = 3	Absența implicării active. Modificări active moderate ale SNC, precum implicarea nervilor cranieni de origine centrală, nevrită optică sau precum în sindrom de scleroză multiplă cu semne clinice de leziune senzorie pură sau tulburări cognitive confirmate. Modificări ale SNC de activitate înaltă precum vasculita cerebrală cu accidente cerebrovasculare sau ictus ischemic tranzitoriu, convulsii, mielită transversă, meningită limfocitară, sindrom-like de scleroză multiplă cu deficit motor.
<b>Hematologic</b> Dintre anemie, neutropenie și trombopenie, doar citopenia autoimună trebuie luată în considerație. De exclus deficitul de vitamine și de fier, citopenia indusă de medicamente.	Absent = 0 Scăzut = 1  Moderat = 2  Înalt = 3	Absența citopeniei autoimune. Citopenie de origine autoimună cu neutropenie ( $1000 < \text{neutrofile} < 1500 / \text{mm}^3$ ), și/sau anemie ( $10 < \text{hemoglobina} < 12 \text{ g/dl}$ ), și/sau trombocitopenie ( $100000 < \text{trombocite} < 150000 / \text{mm}^3$ ) sau limfopenie ( $500 < \text{limfocite} < 1000 / \text{mm}^3$ ). Citopenie de origine autoimună cu neutropenie ( $500 \leq \text{neutrofile} \leq 1000 / \text{mm}^3$ ), și/sau anemie ( $8 \leq \text{hemoglobina} \leq 10 \text{ g/dl}$ ), și/sau trombocitopenie ( $50000 \leq \text{trombocite} \leq 100000 / \text{mm}^3$ ) sau limfopenie ( $\leq 500 / \text{mm}^3$ ). Citopenie de origine autoimună cu neutropenie (neutrofile $< 500 / \text{mm}^3$ ), și/sau anemie (hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ ) și/sau trombocitopenie (trombocite $< 50000 / \text{mm}^3$ ).



<b>Biologic</b>	Absent = 0 Scăzut = 1	Absența manifestărilor următoare. Componentă clonală și/sau hipocomplementemie (scăzut C4 sau C3 sau CH50) și/sau hipergamaglobulinemie sau nivel crescut al IgG între 16 și 20 g/l.
	Moderat = 2	Prezența crioglobulinemiei și/sau hipergamaglobulinemie, sau nivel crescut al IgG >20 g/l, și/sau apariția recentă a hipogamaglobulinemiei sau scăderea recentă a nivelului IgG (<5 g/l).

**Prognosticul.** SSj este o afecțiune cronică cu evoluție progresivă. Rata mortalității este de aproximativ 1,15%. SSj, are, de regulă, un prognostic promițător, însă la pacienții cu SSj secundar speranța și calitatea vieții este determinată de maladia asociată. Prognosticul este mai rezervat în cazul dezvoltării limfomului: supraviețuirea la 5 ani este de 30% pentru cei cu limfom diseminat. Prezența anticorpilor anti-SS-A(Ro) și/sau a hipocomplementemiei prezic declinul funcțional glandular.

**Limfomul.** Printre pacienții cu SSj incidența limfomului non-Hodgkin este de 4,3%, de 18,9 ori mai mare decât în populația generală. Vârsta medie de depistare a limfomului este de 58 de ani. Perioada medie de la debutul SSj și dezvoltarea limfomului non-Hodgkin este de 7,5 de ani.

Pacienții cu risc crescut pentru limfom sunt cei cu limfadenopatie regională sau generalizată, hepato-, splenomegalie, leucopenie, insuficiență renală, crioglobulinemie monoclonală.

**Diagnosticul diferențial** necesită în primul rând:

- Diferențierea de alte afecțiuni/condiții asociate cu sindrom sicca;
- Diferențierea SSj primar de alte boli de colagen (LES, BMȚC);
- Diferențierea dintre SSj primar și cel secundar.

Simptome sicca pot apărea și în alte circumstanțe:

- Odată cu înaintarea în vârstă (la circa 1/3 din vârstnici ca rezultat al unor procese firești de atrofi și fibroză);
- Consumul unor medicamente: antidepresante, anticolinergice, beta blocatori, diuretice, antihistaminice;
- Complicații de la lentilele de contact;
- Deshidratare;
- Hipervitaminoza A;
- Acțiunea unor iritanți din mediul ambiant;
- Maladii oftalmologice (keratita neurotrofică, blefarita cronică, conjunctivita cronică, demodex).

*Diagnosticul diferențial între SSj primar și cel secundar.* Se va evalua, în primul rând, expresia clinică proprie maladiilor ce pot fi asociate cu SSj:

1. Maladiile reumatice – artrita reumatoidă, LES, BMȚC, SSD, DM.
2. Alte afecțiuni:

- hepatitele cronice;
- ciroza biliară primitivă;
- fibroza pulmonară idiopatică;
- tiroidita autoimună;
- sarcoidoza;
- rejetul de grefă;
- HIV, HTLV-1 infecțiile;
- Rozaceea, Pemfigus;
- Boala Alzheimer, Boala Parkinson, depresia;
- Amiloidoza;
- Limfomul;
- Radioterapie cap-gât.

Hipertrofia glandelor parotide, de asemenea, necesită diagnostic diferențial cu alte maladii în care poate fi întâlnită:

- Infecții virale (parotită endemică, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, virus Cocksackie A);
- Sarcoidoza, tuberculoza, lepra;
- Hiperlipoproteinemia;
- Acromegalia;
- Amiloidoza;
- Hipofuncția gonadală;
- Diabet zaharat;
- Tumorile primitive ale glandelor salivare (unilateral);
- Limfomul;
- Infecțiile bacteriene (unilateral);
- Sialodinita cronică.

#### *Diagnosticul diferențial al SSj primar de alte boli de collagen*

Lupusul eritematos sistemic. SSj primar și LES au multiple manifestări comune: musculo-articulare, cutanate, hematologice (citopenie), imunologice (prezența anti SS-A/SS-B). Pentru LES pledează următoarele: poliserozita, nefrita lupică, afectarea neuropsihiatrică, prezența anticorpilor anti-ADNdc, anti-Sm și anti-fosfolipidici.

Boala mixtă de țesut conjunctiv. Susține diagnosticul de BMȚC asocierea manifestărilor de organ specifice mai multor colagenoze (LES, sclerodermie, polimiozită) în prezența unor titre crescute de anticorpi anti-U1/RNP.

Sclerodermia sistemică. Sunt prezente modificările cutanate specifice (tegumente îngroșate, sclerodactilie), afectarea pulmonară (fibroza pulmonară bazală, HTP), prezența anticorpilor antitopoizomeraza I, Ac anticentromeri.

Polimiozita/Dermatomiozita. Predomină manifestările musculare, sunt prezenți anticorpii anti-Jo1/anti-Mi.

### **TRATAMENTUL**

1. Tratamentul simptomatic al sindromului sicca.



2. Tratamentul manifestărilor sistemice mediate imun (imunosupresoare „clasice”, terapie biologică).

3. Tratamentul manifestărilor agresive limfoproliferative.

4. Tratamentul manifestărilor sistemice nespecifice (durere, fatigabilitate).

**Tratamentul simptomatic al sindromului sicca.** Singurele medicamente cu eficacitate dovedită asupra secreției salivare și, mai puțin, a celei lacrimale sunt agoniști muscarinici:

1.1. *Pilocarpina* – administrarea ei micșorează uscăciunea orală la 60% din pacienți, iar pe cea oculară – la 40%. Mod de administrare: 10-30 mg/zi, cu mărirea progresivă a dozei la necesitate. Efecte secundare: transpirație excesivă (la jumătate dintre pacienți), palpitații, greață, diaree.

1.2. *Cevimeline* – are selectivitate mai mare pentru receptorii  $M_3$  și toleranță mai bună decât preparatul precedent. Doar 11% din pacienți prezintă transpirații excesive. Mod de administrare: 30 mg x3/zi.

Alte mijloace farmacologice:

1.3. *Substituenții de lacrimi* cu durată scurtă sau lungă de acțiune, dintre care sunt de preferat cei fără conservanți, deoarece pot cauza acțiune iritantă.

1.4. *Ciclosporina* – topic (0,05%), pare a fi eficientă în sindromul sicca ocular, diminuând și inflamația locală.

1.5. *Substituenții de salivă* sub formă de spray sau gel.

1.6. *Substanțe de lubrifiere vaginală* (Replens) sunt recomandate în sindromul uscat vaginal. Creme vaginale cu estrogeni pot fi utilizate de către femeile aflate în menopauză. Se va monitoriza și trata la necesitate infecțiile vaginale.

**1. Corticosteroizii** – se administrează în doză de 0,3-0,5-1mg/kgc/zi, în funcție de organul afectat (Tab. 4.2). Dozele mici se recomandă în cazul afectării articulare nonrespondente la AINS, a nevralgiei izolate de n. trigemen sau pe durată scurtă (10-15 zile) în scopul remiterii tumefacției parotide dureroase după ce au fost excluse cauzele infecțioase. Doze mari se recomandă în cazul pneumonitei interstițiale limfocitare, a nefropatiei tubulo-interstițiale, vasculitei cerebrale, mononevritei multiplex. Se vor asocia cu alte imunosupresoare – Azatioprin sau Ciclofosfamida în funcție de severitatea afecțiunilor sistemice.

**2. Imunosupresoare „clasice”** (Tab. 4.3):

2.1. *Hidroxiclorochina (HCQ)* este frecvent prescrisă în SSj în doză de 200-400 mg/zi (doza maximă: 6,5 mg/kg/zi). Studiile dovedesc eficacitatea HCQ în reducerea marcherilor de inflamație și a nivelului seric al imunoglobulinelor. În practica zilnică este recomandată pacienților cu manifestări articulare, musculare. Preparatul posibil are efect asupra secreției salivare prin inhibarea colinesterazei glandulare. Pacienții aflați sub tratament cu HCQ necesită control oftalmologic regulat.

2.2. *Metotrexatul* – studiile existente demonstrează lipsa eficacității preparatului asupra semnelor sindromului uscat. Metotrexatul

poate fi recomandat doar în cazul artritei refractare la HCQ, dozele fiind cele recomandate pentru AR.

2.3. *Azatioprinul și Ciclosporina* – utilizarea lor de asemenea este fără eficacitate dovedită în studiile clinice la bolnavii cu SSj. Au fost administrate în asociere cu CS pentru manifestările vasculitice.

2.4. *Leflunomida* – un studiu restrâns evidențiază ameliorarea vasculitei cutanate, a fatigabilității și scăderea nivelului IgG, dar aceste rezultate necesită studii suplimentare de confirmare.

### 3. *Terapia biologică* (Tab.4.4).

3.1. *Antagoniștii anti TNF- $\alpha$* . Studiile efectuate cu *Infliximab* sau *Etanercept* evidențiază lipsa eficacității acestora în SSj primar. Posibila explicație a ineficienței lor – agenții anti-TNF- $\alpha$  cresc secreția de IFN și BAFF.

3.2. *Rituximab* (Ac monoclonali anti-CD20, depleția LB) – sunt relatate rezultate promițătoare în tratamentul SSj primar. Studiile au evidențiat creșterea secreției salivare, ameliorarea subiectivă a simptomelor sicca orale și oculare, reducerea fatigabilității, eficacitate promițătoare asupra complicațiilor sistemice, scăderea titrului FR.

3.3. *Belimumab* (Ac monoclonali anti-BAFF) și *Atacicept* (TACI-Ig) – deocamdată sunt studii în derulare pentru AR și LES, însă, având în vedere rolul major jucat de expresia BAFF în patogenia SSj, se așteaptă pe viitor inițierea unor studii și în această boală.

Tratamentul manifestărilor agresive limfoproliferative va fi efectuat în colaborare cu medicul hematolog. Rituximab este aprobat deja ca terapie biologică a limfoamelor cu LB, fiind eficient și în limfomul asociat SSj.

**4. *Tratamentul manifestărilor sistemice nespecifice (durere, fatigabilitate)*:** Analgezicele și AINS sunt utilizate în combaterea sindromului algic, articular.

**5. *Tratamentul manifestărilor neurologice*:** Benzodiazepine (Clonazepam), antidepressive triciclice în doze mici (Amitriptilină 15-20 mg/zi), anti-convulsivante (pregabalin).

### 6. *Tratamentul nemedicamentos*

Educația pacientului:

- Evitarea expunerii la fum, vânt, aer condiționat, mediu uscat;
- Utilizarea unui umidificator în locuință;
- Purtarea unor ochelari speciali pentru a proteja ochii de evaporarea lacrimilor;
- Evitarea purtării lentilelor de contact;
- Aport frecvent de lichide;
- Folosirea bomboanelor sau a gumei de mestecat (fără zahăr);
- Igienă riguroasă orală;
- Tratamentul prompt al cariilor dentare;
- Psihoterapie.



**Definiții.** Unii pacienți cu afectarea țesutului conjunctiv pot prezenta concomitent manifestări de lupus, sclerodermie, miozita etc. Aceste boli sunt denumite **sindroame overlap** (în cadrul acestora sunt întrunite concomitent criteriile de diagnostic pentru cel puțin două maladii difuze). În 1969, Sharp și colab. au descoperit un grup de pacienți care prezentau doar trăsături comune de lupus, sclerodermie, miozita și artrita reumatoidă, precum și titrul mare de anticorpi față de un antigen specific, denumit U1RNP (antigen care aparține grupului de ribonucleoproteine mici) și au propus entitate distinctă – **boală mixtă a țesutului conjunctiv (BMTC)**.

#### Particularitățile clinice

##### *Afectarea articulară*

- Artralгии și redoare matinală.
- Artrite neerozive sau eroziv-distructive unice, preponderent în articulațiile mici și medii (Fig. 11.1).
- Tumefiere dură a flexorilor falangelor mâinilor, cauzată de tenosinovita palmară.
- Rar, este posibilă dezvoltarea necrozei aseptice a capului femural, osteoliza falangelor distale ale mâinilor.

**Fenomenul Raynaud**, schimbări microvasculare, similare cu cele din Scl, se observă în stadiul precoce de boală.

- Numai la  $\frac{1}{2}$  din bolnavi acest fenomen are aspect clasic bi- sau trifazic, în restul cazurilor – forme șterse, monofazice, pot fi forme pătate (o porțiune albă, una violetă).

- Foarte rar fenomenul Raynaud poate contribui la dezvoltarea necrozelor și a ulcerărilor digitale. Peste 2-4 ani de boală poate chiar dispărea, este considerat un fenomen de debut.

**Afectării musculare** decurge ca o miozită tranzitorie, rar sub aspectul polimiozitei pronunțate, cu tablou clinic specific: dureri spontane sau palpatorii, astenia mușchilor proximali, majorarea enzimelor



Fig. 11.1. Pacientă cu boală mixtă a țesutului conjunctiv

musculare serice (creatinfosfokinaza, lactatdehidrogenaza, aldolaza), schimbări la biopsie și EMG, specifice PM. Pot fi doar mialgii.

**Afectări cutanate** prezintă un polimorfism, caracterizat prin combinarea semnelor specifice și nespecifice ale diferitor boli sistemice (Fig. 11.1):

- La 2/3 din bolnavi se depistează: edemațierea falangelor, pielea fiind dură și îngroșată, ceea ce adesea se confundă cu Scl. Însă spre deosebire de Scl, stadiul edemului difuz rar se finalizează cu indurație și atrofie tegumentară cu contractură extensorie de durată.

- La 40% apare erupții asemănătoare LES: rash malar, semnul decolteului, fără cicatrice eritematoase sau discoide.

Din alte semne pot fi menționate:

- Alopecie.
- Zone de hipo- și hiperpigmentare.
- Telangiectazii periunghiale și faciale.
- Edem periorbital cu colorație violetă a pleoapelor.

**Afectările pleuropulmonare** deseori asociate cu BMȚC, pot decurge asimptomatic timp îndelungat. La progresarea bolii se determină așa semne clinice ca: dispneea, durerea toracică, raluri bazale, tuse, hemoptizie cauzate de alveolită fibrozantă, pleurezie adezivă sau hipertensiune pulmonară.

**Afectări cardiace** se înregistrează la 20-30% dintre bolnavi:

- Frecvent se depistează pericardită exsudativă.
- Miocardita, tulburări de conducere intraventriculare, de asemenea, pot fi prezente în rare cazuri, care contribuie la creșterea mortalității în BMȚC, datorată HTP secundare.

**Afectări ale tractului digestiv:**

- Dismotilitatea esofagiană se observă la 45% din pacienți, 70% – asimptomatici, care se diagnostichează numai prin metode imagistice.

- Refluxului gastroesofagian, uneori contribuie la formarea de ulcere și stricturi esofagiene

- Bolnavii acuză disfagie și pirozis.

- Rar, în procesul patologic se implică și alte sectoare ale tractului digestiv, manifestate prin: hipokinezie intestinală, malabsorbție, hepato-splenomegalie, vasculită mezenterică, fără dereglări grave organice.

**Afectări renale:**

- Frecvența afectării renale în BMȚC se estimează la 11%.

- Afectarea renală în colagenozele mixte diferă de cele din LES, prin raritatea afectării renale severe.

- Este de remarcat că titre înalte de Ac anti-U1-RNP, care se determină la pacienții cu BMȚC, îi protejează de glomerulonefrită proliferativă difuză, fapt observat nu numai la pacienții cu BMȚC, dar și la bolnavii cu LES.

**Afectări neurologice:**

- Neuropatia nervului trigemen.

- Polineuropatii.



- Cerebrovasculită.

**Sindromul Sjögren secundar** poate fi prezent în stadiile desfășurate ale bolii. Se manifestă prin parotidită parenchimatoasă cu xerostomie neînsemnată, mai rar – keratoconjunctivită sicca, care decurge benign.

### Diagnosticul

- Hemoleucograma cu modificări, de obicei, nespecifice: VSH crescut, anemie, trombocitopenie, leucopenie.

- Urinograma cu proteinurie și hematurie în caz de afectare renală, rata filtrării glomerulare.

- Cercetări biochimice: creșterea indicilor nespecfici ale inflamației: PCR, fibrinogenul, hiper  $\gamma$ -globulinemie.

- *Cercetări imunologice:* Factorul reumatoid, LE-celule, anticorpi antinucleari etc. – pot fi observate în relație cu manifestările clinice ale bolii, dar și depistarea Anti U1-n RNP, care este nu numai un marker de diagnostic, dar și de pronostic, previne progresarea bolii și oferă o supraviețuire mai mare.

- *Cercetări instrumentale:*

- Radiografia toracică, spirometria, tomografia computerizată a pulmonilor.

- Radiografia baritată a tractului digestiv superior: evaluarea motilității esofagiene, presiunii sfincteriene, reducerea amplitudinii peristaltice în porțiunea distală a esofagului.

- Ecocardiografia: evaluarea funcției miocardice, valvulare, miocarditei, valvulitei și a aprecierii gradului de afectare a arterei pulmonare.

- USG abdominală, renală.

- Radiografia, ultrasonografia aparatului locomotor.

### Criteriile de diagnostic Alarcon-Segovia și Villareal, 1987

**1. Serologice:** titrul crescut al anticorpilor anti-U1RNP.

**2. Clinice:**

- Edemul mâinilor;
- Sinovite;
- Miozită (histologic sau biologic);
- Fenomenul Raynaud;
- Sclerodactilie cu sau fără afectarea sclerodermică proximală.

Diagnostic pozitiv: criteriul serologic + cel puțin 3 criterii clinice.

### TRATAMENTUL

- Educația pacientului;
- Tratamentul nemedicamentos;
- Tratamentul medicamentos;
- Tratament local și recuperarea.

**Tratamentul depinde de semnele maladiilor difuze prezente la fiecare pacient concret!**

**Tratamentul medicamentos se indică în funcție de manifestările clinice prezente:**

1. AINS, antalgice – simptome nespecifice.
2. Fenomenul Raynaud – măsuri generale + vasodilatatorii.
3. Corticoizii – în doze mici pentru tratamentul artritelor și pleureziei; în doze mari pentru miozită, pneumopatii interstițiale.
4. Hidroxiclorochina – manifestări articulare și cutanate.
5. Terapia imunosupresoare: Ciclofosfamida, Azatioprina – inducerea remisiunii la cei cu pneumopatii interstițiale; Metotrexat pentru afectări articulare.
6. Hipertensiunea pulmonară – oxigenoterapie, blocanții canalelor de Ca, prostaglandine, antagoniștii de endotelină etc.



**Definiție.** Artrita reumatoidă (AR) este o boală **imunoinflamatorie** sistemică cronică, cu etiologie necunoscută și patogenie **autoimună**, caracterizată prin afectare articulară simetrică cu evoluție progresivă, deformantă și distructivă, precum și prin **manifestări sistemice** multiple.

**Epidemiologie.** AR reprezintă aproximativ 10% din totalul bolilor reumatice. Incidența bolii este de aproximativ 0,5/1000 la femei și 0,2/1000 la bărbați prevalența este aproximativ 1,7% pentru femei și 0,7% pentru bărbați. Afectează persoanele de vârstă tânără. Raportul femei: bărbați este de 2,2-2,5:1, pentru vârsta medie (de la 35 la 55 de ani) ajunge la 5:1, către vârsta de 70 ani femei = bărbați

**Etiologie.** Etiologia bolii nu este cunoscută. Se consideră că etiologia AR este multifactorială, factorii favorizanți fiind:

1. **genetici;**
2. **hormonali;**
3. **infecțioși;**
4. **autoimuni.**

**Factorii genetici.** Susceptibilitatea genetică este susținută de:

- studiile de agregare familială;
- studiile gemelare.

Astfel a fost determinată o asocieră strânsă între AR și antigenele de histocompatibilitate **HLA clasa II**, cele mai frecvente fiind **DR1 și DR4**. Investigații axate pe asocieră diferitelor subtipuri HLA-DR și severitatea procesului reumatic au confirmat: eroziunile articulare și afectarea extraarticulară au o manifestare mai severă la subtipul HLA-DR1\*0401; HLA-DR1\*0401/0404 prezintă un risc sporit pentru dezvoltarea sindromului Felty.

**Sexul.** Încă în 1938 P.S. Hench, a menționat ameliorarea simptomelor clinice la 90% dintre paciente în timpul sarcinii și o exacerbare marcată a activității AR în perioada post-partum. Rezultatele studiilor clinice efectuate asupra bărbaților hipogonadici și celor cu sindromul Klinefelter, caracterizați printr-un profil hormonal hipoandrogen, a demonstrat o asocieră relativ frecventă a bolilor autoimune. S-a demonstrat că femeile au un nivel seric mai ridicat de imunoglobuline, în special IgM. Femeile le este caracteristic un răspuns imun mai exagerat, cu o hiperactivitate a verigii umorale a imunității.

**Agenti infecțioși.** Multe modele experimentale de artrită la animale, asemănătoare AR au fost obținute prin imunizări cu Ag bacteriene. Totuși, nu există dovezi convingătoare asupra implicării unei bacterii. Unele studii au in-

criminat micobacterii și streptococul în apariția AR. Mai multe tipuri de viruși au fost luate în considerare ca posibili agenți etiologici: virusul Epstein-Barr, parvovirusurile (la unii pacienți s-au găsit dovezi serologice de infecție cu parvovirusul B19), lentivirusuri, HTLV-1, virusul rujeolei, dovezile rămânând în continuare incerte.

**Autoimunitatea.** Principalii candidați la autoantigene menționați de cercetători sunt: colagenul de tip II, proteoglicanele, antigenele condrocitare, imunoglobulinele și proteinele de șoc termic (hsp60). O atenție deosebită se acordă în ultimul timp superantigenelor, care reprezintă proteine virale sau bacteriene capabile să activeze un număr sporit de LT.

*Colagenul de tip II* – poate induce artrită la șoareci, iar boala poate fi transmisă pasiv prin transfer de anticorpi (Ac) anticolagen sau de limfocite de la animalele afectate.

*Proteina de șoc termic (PST)* – reprezintă o familie de proteine cu greutate moleculară medie (60-90 kD) produse de celule ca răspuns la stres. Ele au multe secvențe comune de aminoacizi.

*Factorul reumatoid (FR)* – a reprezentat prima dovadă de autoimunitate în AR. FR activează complementul și contribuie la formarea complexelor imune, exacerbând sinovita și procesele vasculitice. Actualmente FR este considerat drept consecință, dar nu o cauză a AR.

**Membrana sinovială.** Sinoviala reprezintă un țesut conjunctiv ce căptușește articulațiile diartroze, tecile tendinoase și bursele. Se disting două regiuni:

1. Zona situată superficial, în contact cu cavitatea articulară, numită **intimă**.

2. Zona profundă sau **zona sub-sinovială sau subintimală** care este hipocelulară, conținând celule adipoase, fibroblaste și capilare sanguine.

În membrana sinovială se găsesc în principal două tipuri de celule, aproximativ egal reprezentate:

1. Sinoviocite de tip A (macrofag-like);

2. Sinoviocite de tip B (fibroblast-like).

Membrana sinovială îndeplinește mai multe funcții:

- menține o suprafață tisulară neaderentă (cu ajutorul activatorului de plasminogen produs de celulele intinale și acidul hialuronic);
- lubrificiază cartilajul și contribuie la hrănirea condrocitelor (cu ajutorul unei glicoproteine – lubricina și acidului hialuronic);
- controlează volumul și compoziția lichidului sinovial.

**Morfopatologie.** Evoluția sinovialei (Fig. 12.1) reumatoide parcurge în trei etape:

1. Etapa **exsudativă** – în primele săptămâni-luni.

2. Etapa **infiltrativ-proliferativă**, în care domină hiperplazia intimei. Celulele, inițial dispuse în 1-2 straturi ajung să formeze până la 10-20 straturi (Fig. 12.2). Se adaugă și procesul de **angiogeneză**, sub influența a numeroși



factori; VEGF (vascular endothelial growth-factor), TNF-a, IL-1, IL-8, cu proprietăți mitogene față de celula endotelială. Astfel, sinovia reumatoidă capătă un caracter de proliferare de tip tumoral.

3. Faza *granulomatoasă* – formarea unui țesut de granulație hipertrofiat și hipervascularizat numit **panus sinovial**, care poate cântări de 10 ori greutatea țesutului inițial.

**Panusul poate** deveni extrem de invaziv la interfața os-cartilaj, îndeosebi la nivelul articulațiilor mici, în timp ce la șold sau la genunchi există un strat de fibroblaste care separă panusul de cartilaj. Activitatea citokin-stimulată a osteoclastelor de asemenea contribuie la formarea eroziunilor și osteoporozei periarticulare din AR (fig. 12.2, 12.3)

#### Patogenia AR

##### Sinovita infiltrativ proliferativă.

Primul eveniment este *activarea limfocitului T*, probabil de un Ag rămas încă necunoscut (Fig. 12.3).

Această activare este urmată de recrutarea crescută a celulelor T, de activarea și proliferarea lor (expansiune clonală). Odată declanșat, răspunsul imun scapă mecanismelor normale de supresie, devenind excesiv și conducând la inflamație. Urmările infiltrării sinoviale cu limfocite T activate sunt:

- celulele sinoviale și endoteliale sunt activate și proliferază;
- Celulele adiționale proinflamatorii sunt recrutate din circulație și activate;
- sinoviocitele de tip A (macrofag-like) și B (*fibroblast-like*) își cresc producția de citokine;
- Crește producția de autoanticorpi ca urmare a activării limfocitelor B, celule care infiltrează sinoviala într-un moment mai tardiv.

Evidențierea implicării citokinelor în AR este cea mai valoroasă achiziție produsă în ultimul deceniu (Fig. 12.4). Rolul citokinelor în patogenie rezultă din producția exagerată a unora dintre ele (proinflamatorii) asociată cu inhibiția inadecvată a citokinelor antiinflamatoare. Principala sursă de citokine în AR o constituie:

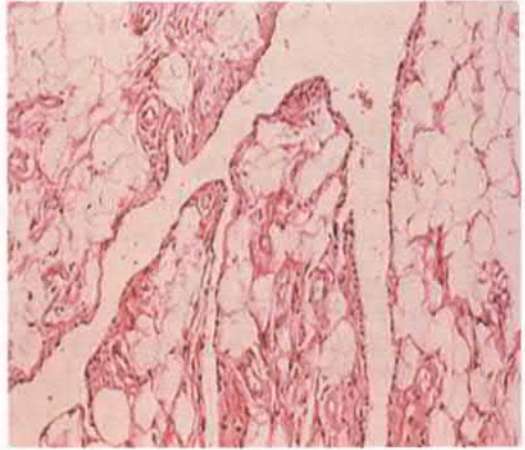


Fig.12.1. Sinovia normală

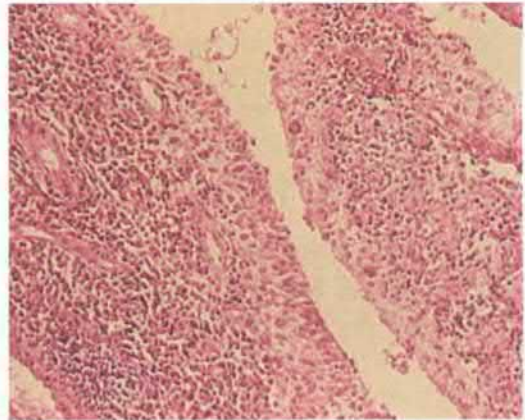


Fig. 12.2. Sinovia reumatoidă (hipertrofiată, cu 8-10 straturi)

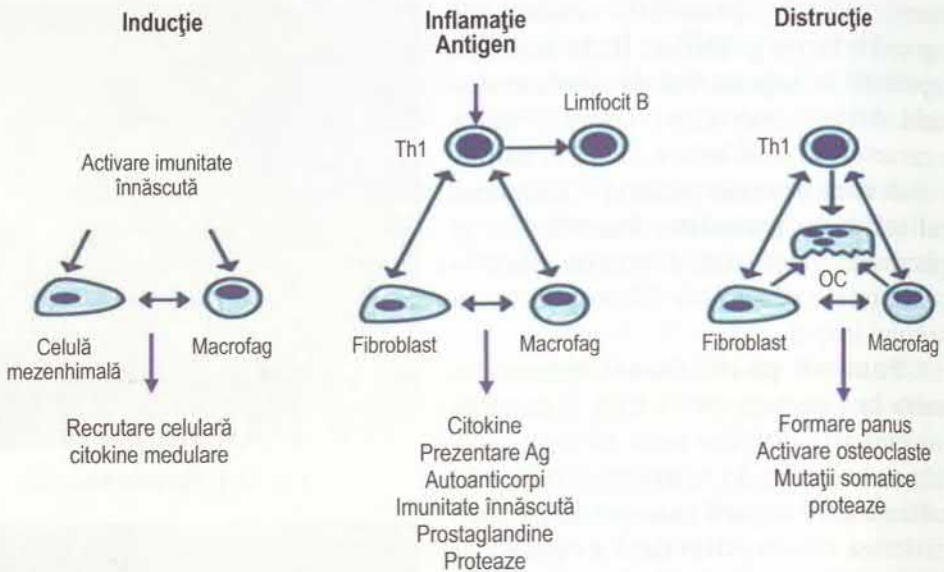


Fig. 12.3. Patogenia artritei reumatoide

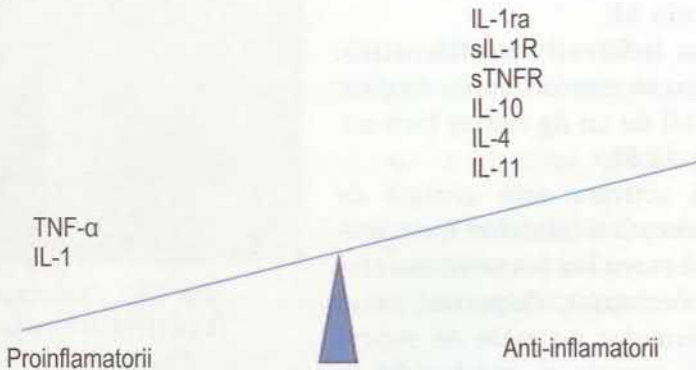


Fig. 12.4. Dezechilibrul citokinelor în AR

- *macrofagele*
- *fibroblastele*
- *celulele endoteliale*
- *condrocitele*

Citokinele sintetizate de limfocite sunt prezente în cantități minime sau lipsesc cu desăvârșire. Cele mai importante citokine proinflamatorii din AR sunt: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17, unii factori de creștere. Aceste citokine servesc drept potențiale ținte pentru terapia biologică. Limfocitele B acționează drept celule prezentatoare de antigen în sinovie. De asemenea, ele produc anticorpi și secretă citokine proinflamatorii. Terapia de depleție B-limfocitară s-a arătat



a fi benefică la pacienții cu AR. În articulația reumatoidă sunt prezente diferite proteine citrinate, inclusiv fibrinogenul, colagenul și fibronectina, implicate în patogenia AR. Procesul de citrulare presupune conversia argininei în citrulină de către familia de peptidil-arginin deaminaze (PADI). Din cele patru izoforme, PADI2 și PADI4 sunt cele mai abundente în sinovia inflamată. În AR, citrularea intensă are loc în sinovia inflamată, iar B-limfocitele rezidente produc anticorpi către aceste proteine citrinate (anticorpi anti-peptide ciclice citrinate (anti-CCYC)).

**În concluzie**, mecanismul imunopatogeniei AR se bazează pe interacțiunile celulare din sinoviala reumatoidă, favorizate de contactul intercelular și mediul citokinic local. De la debut și până în stadiile finale boala parcurge următoarele etape, mediate prin mecanisme diferite:

1. *Etapa inițială* de inducere a bolii este secundară activării sistemului imun la o gazdă genetic determinată. Expresia sinovială a acestei faze este reprezentată de leziunile microvasculare și proliferări ale celulelor sinoviale.

2. *Etapa intermediară* de inducere a inflamației este produsă prin activarea celulei T (CD4+) auto-reactive și intervenția citokinelor proinflamatorii, la care se adaugă producția de FR.

3. *Etapa finală* de distrucție osteocartilaginoasă este mediată de formarea panusului, activarea locală a osteoclastelor și formarea eroziunilor cartilajinoase și osoase.

**Tabloul clinic.** Debutul bolii se produce la vârste tinere, de obicei în decadele 3-5, dar boala poate debuta practic la orice vârstă. **Debutul insidios (primar cronic)** este cel mai frecvent întâlnit, apărând la 60-65% dintre cazuri. **Debutul acut sau subacut** apare la aproximativ 15-20% dintre cazuri.

**Manifestările articulare.** *Afectarea articulară* este de tip **inflamator**: *Durerea și redoarea matinală* sunt caracteristice tuturor artropatiilor inflamatorii. Redoarea matinală poate apărea înaintea durerii propriu-zise și e datorată edemului și acumulării de lichid sinovial din timpul somnului. În AR redoarea matinală durează cel puțin 1 oră.

*Tumefacția și căldura locală* sunt cauzate de: edem, infiltrat inflamator, creșterea cantității de lichid sinovial, proliferarea sinovialei etc. Proliferarea sinoviei poate fi apreciată prin prezența unui țesut moale spongios în jurul marginilor articulare.

*Înroșirea tegumentelor* adiacente este singurul element al inflamației care lipsește.

*Lezarea funcțională* apare treptat. Distrugerea cronică articulară cu pierdere semnificativă de cartilaj produce crepitație la palparea.

Caracteristicile importante ale afectării articulare din AR sunt:

1. *Simetria* – implicarea în proces a unei articulații este urmată de afectarea articulației simetrice într-un interval mai mic de 3 luni;

2. *Aditivitatea* – o nouă articulație este afectată înainte ca afectarea celei precedente să fie ameliorată.



Fig. 12.5. Deformații în AR



Fig. 12.6. Mâna reumatoidă

3. *Evolutivitatea* – afectarea articulară evoluează cronic spre eroziuni, deformări anchiloze.

Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt articulațiile diartroze și mai ales articulațiile mici ale mâinilor (Fig.12.5; 12.6):

- metacarpofalangiene (MCF), interfalangiene proximale (IFP) (91%);
- radiocubitocarpine (RCC);
- carpiene (78%);
- interfalangienele distale (IFD) rămân indemne.

**Mâinile.** Tumefierea articulației IFP și lipsa afectării celei distale duc la apariția „degetelor fuziforme” (Fig.12.7.A). Tumefacția articulațiilor RCC și MCF (II și III), asociată cu atrofia mușchilor interosoși, duce la apariția modificării numite „mână în spate de cămilă” (Fig. 12.7B). La nivelul degetelor pot apărea mai multe modificări:

- „în gât de lebădă” – flexia IFD, hiperextensia IFP, dată de scurtarea mușchilor interosoși care exercită o tracțiune asupra tendoanelor extensorilor și produce hiperextensia IFP (fig. 12.6; 12.7.B,C).

- „în butonieră” – tendonul extensorului comun al degetelor se rupe longitudinal, prin ruptură herniind articulația IFP (flexie), iar cea IFD fiind în hiperextensie. Afectarea policarului – adducția exagerată a primului metacarpian, flexia MCF, hiperextensia IF (Fig.12.6).

- „policele în Z” – hiperextensia primei articulații interfalangiene cu subluxația palmară a primei articulații MCF.

Tenosinovita tecilor sinoviale a degetelor poate duce la formarea nodulilor cu prinderea sau ruptura ulterioară a tendoanelor. Pe măsură ce boala avansează, destrucțiile severe cartilaginoase și osoase conduc la deformări importante, cu resorbții osoase ce pot determina telescopări ale degetelor.

Articulațiile radiocarpine sunt implicate la majoritatea pacienților și cu timpul ar putea duce la subluxație ulnară și subluxația oaselor carpiene cu deviație radială. Sinovita articulației radiocarpine poate duce la compresiunea nervului median și progresarea spre „sindromul de canal carpian”. Mai rar





Fig. 12.7. Deformații ale mâinii în AR

poate produce comprimarea nervului ulnar și evoluția spre „sindromul canalului Guyon”.

Afectarea carpului este constantă. Slăbiciunea mușchiului extensor ulnar al carpului duce la rotirea oaselor carpiene, primul rând în sens ulnar, iar al doilea în sens radial. Ca urmare, degetele sunt deviate ulnar (Fig. 12.6; 12.7C). Inflamația carpului și lipsa de elasticitate a ligamentului transvers al carpului provoacă compresia nervului median la trecerea sa prin canalul carpian, generând „sindromul de canal carpian”, caracterizat prin dureri și parestezii în teritoriul nervului median (degetele I, II, III și jumătate din IV), dureri, ce pot fi exacerbate de percuția pe fața palmară a carpului (semnul Tinel), iar în timp poate apărea atrofia eminentei tenare.

Implicarea *cotului* este sugerată de plenitudinea articulației radiohumorale cu tendința pacienților de a menține articulația în flexie. Cu timpul pot apărea contracturi de flexie. Adițional, inflamația poate duce la neuropatia compresivă a nervului ulnar, manifestată prin parestezii și slăbiciune în zonele de inervare ulnară.

Implicarea *umărului* este semnalizată, de obicei, de scăderea amplitudinii de mișcare, cu limitarea abducției și rotației. Trebuie apreciate efuziunile, deoarece articulația umărului se află sub manșonul rotator. Durerile în umăr pot duce la limitarea amplitudinii de mișcare cu dezvoltarea capsulitei adezive (umărul înghețat).

*Coloana cervicală* reprezintă singurul segment al coloanei vertebrale interesat în AR. Cel mai frecvent afectată este articulația atlantoaxială.

Se manifestă prin durere iradiată ascendent spre occiput, parestezii la nivelul umerilor și brațelor apărute la mișcările capului sau, în cazuri severe, tetrapareză spastică lent progresivă.

La examenul clinic se observă pierderea lordozei occipito-cervicale, limitarea mobilității

*Articulația temporo-mandibulară* este frecvent afectată, apar dureri exacerbate de masticăție, afectarea mobilității (dificultate la închiderea gurii),



Fig. 12.8. Deformații ale piciorului în AR

crepitații, iar tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară evidențiază eroziuni.

*Picioarele* sunt interesate la peste 1/3 din pacienții cu PR (Fig. 12.8). Mai frecvent se afectează:

- MTF;
- Talocrurale;
- Talonaviculare.

Articulațiile MTF pot dezvolta deformații în cocoș de pușcă cu subluxația pernuțelor adipoase ale articulației MTF, ce cauzează dureri la mișcare. Inflamația articulației talonaviculare și talocrurale poate duce la eversiunea piciorului, compresia nervilor cu apariția paresteziilor.

Deviația laterală a degetelor și fixarea în flexie a articulațiilor IFP (degetul „în ciocan”), precum și halux valgus pot apărea în formele evaluate. Repartiția nefiziologică a sarcinilor pe suprafața tălpii poate duce la formarea durioamelor.

*Genunchii* sunt frecvent afectați:

• În stadiile inițiale, pe lângă durere apare tumefacția și șocul rotulian (expresie a acumulării de lichid sinovial).

• Presiunea intraarticulară crescută poate duce la împingerea lichidului spre compartimentul articular posterior, de unde nu se mai poate întoarce (printr-un mecanism de supapă), formându-se astfel un chist popliteu - chistul Baker. Limitarea extensiei și fixarea în flexie pot fi, de asemenea, prezente.

*Șoldul* - în timp poate apărea coxita reumatoidă, cu limitarea rotației interne, sau bursită trohanteriană. Articulațiile mari (genunchi, șold, coate, umeri) sunt, de obicei, mai târziu afectate, rămânând asimptomatice mai mult timp.

Articulațiile fără sinovială (manubriosternală, simfiza pubiană, discovertebrale) nu sunt interesate de procesul reumatoid. Intensitatea distrucției articulare are loc în primii ani de evoluție a bolii. Prin urmare, este important de a diagnostica precoce AR.

**Afectările extraarticulare.** Manifestările extraarticulare din PR sunt foarte diferite ca expresie și severitate. Numărul și severitatea manifestărilor extraarticulare depind de durata și severitatea bolii. Ele sunt determinate de infiltrate limfoplasmocitare sau procese vasculitice și apar, de obicei, la bolnavii cu titru mare de FR, complement seric scăzut, complexe imune circulante în concentrație crescută, crioglobuline.

**Nodulii reumatoizi** sunt cea mai frecventă manifestare extraarticulată (Fig. 12.9). Sunt situați subcutanat, au o consistență variabilă (de la moale la elastică), pot fi mobili sau aderenți la periost sau tendoane. Au dimen-



siuni variabile (de la câțiva mm până la câțiva centimetri) sau pot fi multicentrici. Se pot infecta, uneori pot forma fistule. Apar la 20-35% dintre pacienții cu AR și sunt localizați, cel mai des, pe suprafețele de extensie (olecranul, ulna proximală), de presiune, burse, tendoane (tendonul lui Ahile și tendoanele degetelor) și în vecinătatea articulațiilor afectate. Uneori pot avea și alte localizări: la nivelul laringelui, sclerelor, cordului, plămânilor, pleurei, rinichilor, și extrem de rar la nivelul leptomeningelui sau corpilor vertebrale. Pacienții care prezintă noduli reumatoizi au aproape întotdeauna FR în ser.

**Vasculita**, inflamația vaselor din diferite teritorii, se poate exprima prin mai multe moduri:

- arterită distală cu eroziuni, ulceratii punctiforme sau chiar gangrene (Fig. 12.10A);

- ulceratii cutanate;

- purpură palpabilă (Fig. 12.10B);

- neuropatie periferică (vasculită de *vasa nervorum*);

- arterite viscerale (la nivel cardiac, pulmonar, digestiv, renal, hepatic etc).

Histologic, vasculita reumatoidă este o panarterită, în infiltratul inflamator domină mononuclearele, iar necroza fibrinoidă se întâlnește în leziunile active. Această complicație apare mai frecvent la bărbați, cu titru mare de FR, în formele severe, erozive, se asociază și alte manifestări extra-articulare.

**Afectarea pulmonară** se poate manifesta în mai multe moduri:

- Pleurezia este rar diagnosticată clinic, mai frecvent fiind întâlnită la necropsie.

- Fibroza interstițială este cauzată, probabil, de reactivitatea crescută a

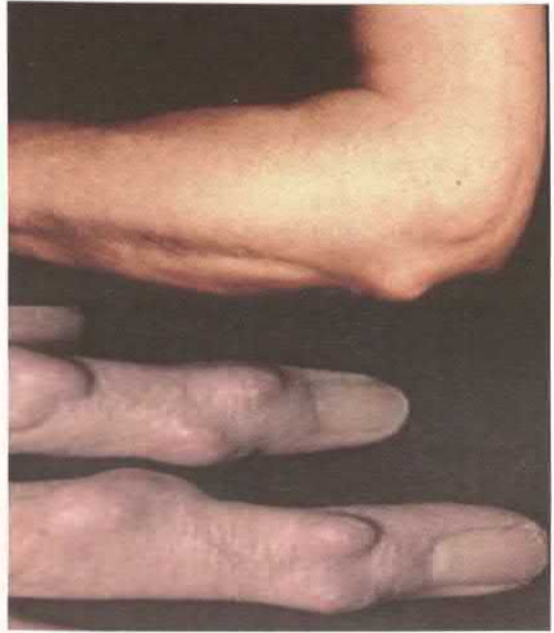


Fig. 12.9. Noduli reumatoizi



Fig. 12.10. Vasculita reumatoidă

celulelor mezenchimale sau poate fi secundară tratamentului cu Metotrexat (MTX); implică mai des câmpurile pulmonare inferioare.

- Sindromul Caplan reprezintă asocierea dintre PR și pneumoconioză.
- Nodulii pulmonari pot fi unici sau multipli, diagnosticul diferențial impunând biopsia lor.
- Pneumotoraxul poate fi determinat de amplasarea sub-pleurală a nodulilor pulmonari, ceea ce poate produce ruptura pleurei.
- Bronșiolita poate duce la insuficiență respiratorie severă.
- Vasculita pulmonară cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare.
- Obstrucție respiratorie înaltă prin afectarea articulațiilor cricoaritenoidiene.

**Afectarea cardiacă** poate fi pusă în evidență prin ecocardiografie sau biopsie miocardică prin cateterism cardiac. Pericardita în 50% din cazuri este descoperită la necropsie, fiind rar diagnosticată clinic. Tamponada sau pericardita constrictivă sunt extrem de rare. Miocardita poate fi granulomatoasă sau interstițială. Nodulii reumatoizi localizați la nivel miocardic pot genera tulburări de ritm sau de conducere. Endocardita este consecința localizării nodulilor reumatoizi la nivelul valvelor și poate genera stenoze sau insuficiențe (mai ales de valvă aortică). Vasculita coronară poate duce la angină sau chiar la infarct miocardic. Ca în toate bolile inflamatorii cronice, procesul de ateroscleroză este mai sever și mai precoce.

**Afectarea renală**, deși rară, se poate produce prin vasculită, prezența nodulilor reumatoizi la nivelul parenchimului renal și, mai ales, ca urmare a tratamentului (AINS, săruri de Au, D-penicilamina, Ciclosporina). Totodată, AR este cea mai importantă cauză de amiloidoză secundară, aceasta putând să apară îndeosebi în formele severe, cu evoluție îndelungată, și manifestându-se, cel mai frecvent, prin sindrom nefrotic.

**Afectarea neurologică** se poate produce prin vasculita de *vasa nervorum* (polinevrite senzitive, motorii exprimate prin parestezii, paralizii, areflexie, amiotrofie), prin procese compresive (sindromul de canal carpian, compresiune medulară ca urmare a subluxației atlanto-axiale) sau prin infiltrarea meningelui.

**Afectarea oculară** (Fig. 12.11) este mai frecventă la femei și constă în: episclerită, sclerită, scleromalacia perforans ca urmare a localizării unui



Fig. 12.11. Manifestări oculare în AR

nodul reumatoid sub scleră, cu perforarea acesteia și hernia nodulului în afara globului ocular), keratoconjunctivita sicca, în cazul asocierii cu sindromul Sjögren, mai rar irită sau iridociclită. Afectarea oculară poate fi și consecința tratamentului cu Hidroxiclorochina.

**Afectarea digestivă** este, mai frecvent, urmarea terapiei cu AINS și cortizonice. MTX, Leflunomidul,



Ciclosporina pot produce afectare hepatică. Rar pot apărea vasculita mezen-  
terică, hepatomegalie.

**Sindromul Felty** este o complicație redutabilă, care apare în formele cu evoluție îndelungată și asociază AR cu splenomegalia, neutropenia (+/- anemie, trombocitopenie, hepatomegalie, adenopatie). Citopenia este determinată de hipersplenism. În cazul infecțiilor severe datorate neutropeniei, splenectomia poate avea efecte benefice.

**Afectarea osoasă** din AR constă în: osteopenie juxtaarticulară, eroziuni subcondrale (marginale sau focale), precum și osteoporoză generalizată, toate responsabile de durere, deformare articulară și afectare funcțională, precum și cu risc crescut de fracturi.

**Afectarea musculară** constă în: atrofia fibrelor musculare, miozită inflamatorie nespecifică.

#### **Explorări paraclinice.**

**Modificări hematologice.** Anemia este cronică, simplă, caracteristică tuturor suferințelor inflamatoare cronice, produsă prin blocarea fierului în macrofage. Anemia hemolitică autoimună este o manifestare rară a AR. Numărul de leucocite este în general normal; leucopenia poate apărea în sindromul Felty sau poate fi consecința tratamentului imunosupresor. La pacienții aflați sub corticoterapie cronică poate apărea o ușoară leucocitoză, dar formula leucocitară rămâne normală. Trombocitoza poate fi întâlnită în formele foarte active de boală.

**Sindromul inflamator nespecific** include creșterea VSH-ului, PCR, fibrinogenului și  $\gamma$ -globulinelor.

**Modificări imunologice.** FR este pozitiv la 65-80% dintre pacienții cu AR. Titrul FR se corelează cu activitatea bolii, iar manifestările extraarticulare apar numai în AR seropozitivă. Un titru scăzut al FR poate fi observat și în unele maladii cronice inflamatoare precum endocardita infecțioasă, hepatita virală C, ciroza biliară primară etc. Un titru înalt al FR indică, de obicei, diagnosticul de AR. Sensibilitatea și specificitatea FR pentru diagnosticul de AR este de 66% și, respectiv, 82%.

Recent au fost descriși Ac împotriva peptidelor citrullinate, care au cea mai mare specificitate în AR ( $\approx 95\%$ ) și o sensibilitate comparabilă cu a FR (70%). Ei apar precoce în evoluția AR, și se găsesc în titre mai mari în formele severe de boală. Până la 35% de pacienți cu FR negativ vor testa pozitiv pentru anti-CCYC. Un număr mic de pacienți (10-15%) vor rămâne seronegativi pentru FR și anti-CCYC pe parcursul bolii. 20-30% din pacienți sunt pozitivi pentru anticorpii antinucleari (ANA), deși titrul lor este mic.

**Examenul lichidului sinovial.** Lichidul este serocitrin sau ușor opalescent cu caracter de exsudat. Concentrația de proteine poate ajunge la  $6 \text{ g/mm}^3$ , celularitate bogată cu predominarea PMN (75%). Uneori pot fi evidențiate PMN care au fagocitat complexe imune (formate din FR, complement, IgG) – numite ragocite. FR este întotdeauna prezent, concentrația complementului este scăzută.

**Biopsia sinovială** poate fi necesară în cazul formelor mono- sau oligoarticulare pentru a permite diagnosticul diferențial cu alte artropatii inflamatoare.

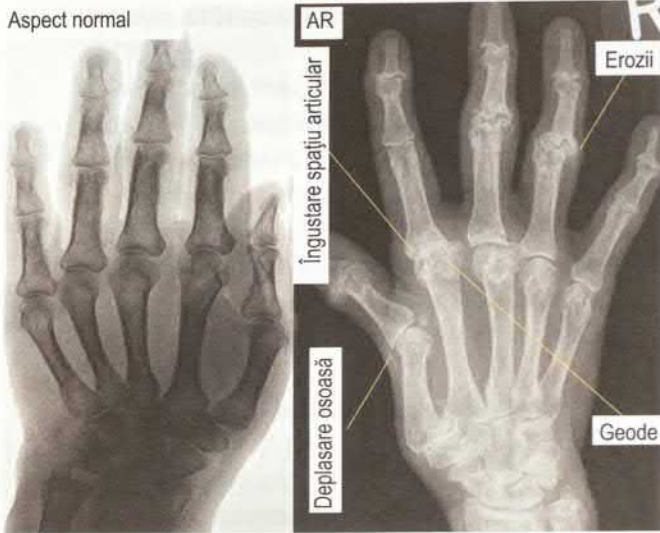


Fig. 12.12. Imagini radiologice în AR



Fig. 12.13. Imagini radiologice în AR

limitate de un lizereu scleros (Fig. 12.12; 12.13.A).

5. *Anchilozele* reprezintă consecința compromiterii totale osteoarticular-

### Diagnosticul imagistic Examenul radiologic.

În primele luni de boală, examenul radiologic al articulațiilor afectate poate fi normal sau neinformativ, dar comod în monitorizarea progresării bolii și răspunsului la tratament. Ulterior se pot evidenția:

1. *Tumefierea părților moi periarticulare*, în special, în jurul articulațiilor IFP, RCC, genunchilor și este expresia edemului părților moi, creșterii cantității de lichid sinovial, modificărilor inflamatorii de la nivel sinovial.

2. *Osteoporoză juxtaarticulară*, epifizară și ulterior difuză produsă prin mai multe mecanisme: activarea osteoclastelor, imobilizarea prelungită, unele medicamente, perioadă postmenopauză.

3. *Îngustarea spațiilor articulare* se face treptat și este consecința distrugerii cartilajului articular. În timp, spațiile articulare sunt complet compromise.

4. *Eroziunile marginale, geodele și microgeodele* apar în stadiile avansate. Eroziunile se evidențiază la interfața os-cartilaj, sunt prost delimitate și au dimensiuni variabile. Geodele și microgeodele sunt zone de liză osoasă situate la nivelul osului subcondral, care spre deosebire de chisturile osoase din artroză nu sunt de-



re și interesează mai ales carpul, articulațiile MCF, IFP tarsul. Pe lângă dispariția completă a spațiului articular, în acest stadiu se observă punți osoase care contribuie substanțial la alterarea funcției articulare (Fig. 12.13B).

6. La articulațiile mari, cum sunt genunchii sau articulațiile coxofemorale, modificările radiologice apar mai târziu și constau, în special, în îngustarea spațiului articular, mai rar, în eroziuni marginale (Fig. 12.13C).

7. Subluxația anterioară la nivelul articulației atlantoaxiale este cea mai frecventă modificare radiologică ce poate apărea la coloana cervicală și se exprimă prin lărgirea spațiului dintre arcul anterior al atlasului și procesul odontoid al axisului pe radiografia de profil (Fig. 12.13D)

**Ecografia articulară** pune precoce în evidență lichidul sinovial, inflamația de la nivelul sinovialei și țesuturilor tendinoase, prezența chisturilor sinoviale și panusului. Ecografia regiunii poplitee permite diagnosticul diferențial între ruptura de chist Baker și tromboflebita profundă de gambă (Fig. 12.14A).

**Rezonanța magnetică nucleară (RMN)** este o metodă imagistică performantă care evidențiază precoce eroziunile osoase, chisturile osoase subcondrale, alterarea cartilajului articular, hipertrofia sinovialei, starea structurilor periarticulare (Fig. 12.14B).

#### **Criteriile de diagnostic elaborate de Asociația Americană de Reumatism (ARA) 1987** (variante revizuită)

1. Redoare matinală articulară sau periarticulară cu durată de minim 1 oră.

2. Artrită a trei sau mai multe arii articulare, cu tumefierea pe seama țesuturilor moi, detectată prin observație de către medic.

3. Artrita simetrică: includerea simultană a ariilor articulare similare bilateral.

4. Artrita articulațiilor mâinii, în special a articulațiilor interfalangiene proximale (IFP), metacarpofalangiene (MCF) sau radiocarpiene (RC), cu păstrarea celor interfalangiene distale (IFD).

5. Factorul reumatoid în serul sanguin.

6. Nodulii reumatoizi: noduli subcutanați localizați în regiunea proeminențelor osoase pe suprafața extensorie sau în apropierea articulațiilor (în special, olecranul).

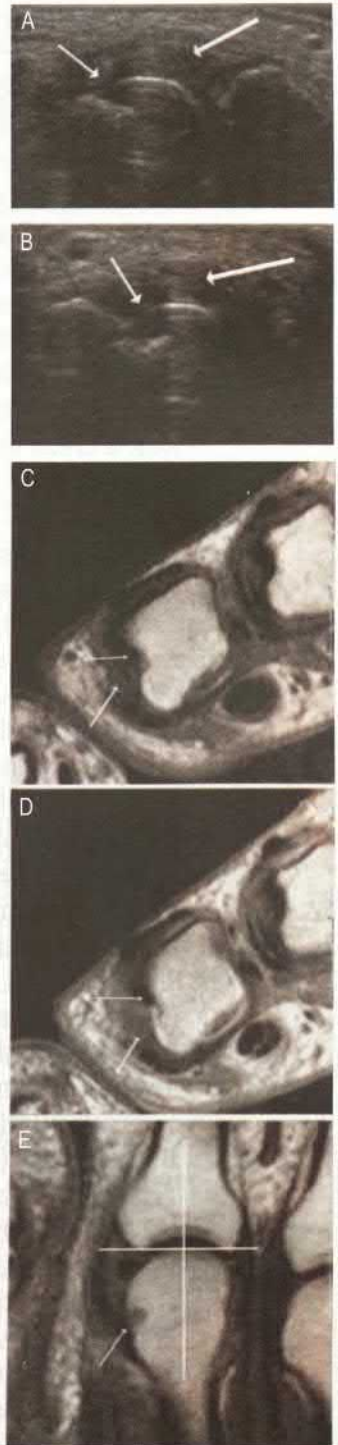


Fig. 12.14. RMN și USG în AR

7. Modificări radiologice: osteoporoză juxtaarticulară și/sau eroziuni la nivelul articulațiilor afectate.

Diagnosticul de AR este considerat veritabil la prezența a cel puțin 4 dintre cele 7 criterii sus-numite. Criteriile 1-4 trebuie să persiste cel puțin 6 săptămâni. Aceste criterii au fost elaborate pentru includerea și monitorizarea pacienților în studii clinice și nu pentru diagnosticul clinic de rutină. Totuși, ele pot servi drept ghiduri diagnostice pentru evaluarea pacienților cu AR suspectă. Au o sensibilitate de 91-94% și o specificitate de 89% pentru AR stabilită. Sensibilitatea acestora scade până la 40-60% în AR incipientă cu o specificitate de 80-90%. În practică, un pacient cu o poliartrită inflamatorie simetrică a articulațiilor mici ale mâinii cu serologie pozitivă (FR sau anti-CCYC) cel mai probabil suferă de AR.

ACR a creat în colaborare cu EULAR un set revizuit de criterii de clasificare a AR. Acest nou sistem de clasificare redefiniște criteriile preexistente pentru diagnosticul de AR prin orientarea asupra caracteristicilor stadiilor timpurii ale bolii, asociate cu formele persistente sau/și erozive, decât să definească boala prin caracteristicile sale avansate. Acestea atrag atenția asupra necesității diagnosticării și tratamentului cât mai precoce pentru a preveni sau minimiza incidența sechelelor nedorite.

### Criterii de diagnostic ACR (2010)

Populația-țintă (cine ar trebui testat). Pacienții care:

1. au cel puțin o articulație cu sinovită evidentă clinic (tumefacție)<sup>a</sup>;
  2. au sinovită care nu poate fi explicată mai bine de către o altă maladie<sup>b</sup>;
- Pentru a stabili diagnosticul de AR, este necesar un scor de  $\geq 6$  din 10<sup>c</sup>:

#### A. Implicarea articulară<sup>d</sup>

0 articulație mare <sup>e</sup>	0 puncte
2-10 articulații mari	1 punct
1-3 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari) <sup>f</sup>	2 puncte
4-10 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari)	3 puncte
> 10 articulații (cel puțin 1 articulație mică) <sup>g</sup>	5 puncte

#### B. Serologie (cel puțin 1 rezultat al testului este necesar)<sup>h</sup>

FR negativ și anti-CCYC negativ	0 puncte
FR slab-pozitiv sau anti-CCYC slab-pozitiv	2 puncte
FR înalt-pozitiv sau anti-CCYC înalt-pozitiv	3 puncte

#### C. Reactanții de fază acută (cel puțin, 1 rezultat al testului este necesar)<sup>i</sup>

Valorile normale ale PCR și VSH	0 puncte
Valorile crescute ale PCR și VSH	1 punct

#### D. Durata simptomatologiei<sup>j</sup>

<6 săptămâni	0 puncte
$\geq 6$ săptămâni	1 punct



<sup>a</sup> Aceste criterii sunt orientate spre clasificarea pacienților primar prezentați. În aditie, pacienții cu patologie erozivă tipică pentru artrita reumatoidă și un istoric compatibil de îndeplinire anterioară a criteriilor din 2010 ar trebui, de asemenea, diagnosticați cu AR. Și pacienții cu durată lungă a bolii, inclusiv cei la care boala este inactivă (cu sau fără tratament) pe baza datelor retrospective disponibile, și care au îndeplinit anterior criteriile din 2010, ar trebui diagnosticați cu AR.

<sup>b</sup> Diagnosticul diferențial variază între pacienții cu prezentări diferite, dar ar putea include așa patologii ca LES, APs și guta. Dacă maladiile, ce necesită a fi diferențiate, nu sunt clare, se recomandă consultația unui specialist de profil.

<sup>c</sup> Deși pacienții cu un scor <6 din 10 nu pot fi diagnosticați cu AR, statutul lor poate fi apreciat din nou și criteriile ar putea fi cumulate pe parcursul timpului.

<sup>d</sup> Implicarea articulară se referă la orice articulație tumefiată sau dureroasă la examinare, care ar putea fi confirmată prin date imagistice de sinovită. Articulațiile IFD, prima articulație carpometacarpiană și prima articulație MTP sunt excluse din apreciere. Categoriile de distribuție a articulațiilor sunt determinate în conformitate cu localizarea și numărul celor implicate, iar aprecierea are loc în cea mai înaltă categorie posibilă în baza manierei de implicare articulară.

<sup>e</sup> -Articulațiile mari” sunt umărul, cotul, șoldul, genunchiul și glezna.

<sup>f</sup> -Articulațiile mici” sunt MCYC, IFP, MTP II-V, interfalangiene ale policelui, halucei și radiocarpiană.

<sup>g</sup> În această categorie, cel puțin una din articulațiile afectate trebuie să fie mică; celelalte pot include oricare din combinațiile de articulații mari și mici adiționale, alte articulații ce nu au fost enumerate în altă parte (ex. temporomandibulară, acromioclaviculară, sternoclaviculară etc.).

<sup>h</sup> Negativ se referă la nivelele ale UI mai joase decât limita superioară a normei corespunzătoare laboratorului și kitului utilizat; slab pozitiv se referă la valori crescute ale UI, dar  $\leq 3$  ori mai mari decât limita superioară a normei; înalt pozitiv se referă la valori  $>3$  ori mai mari decât limita superioară a normei. Când FR este disponibil sub forma unui rezultat calitativ, rezultatul pozitiv este interpretat ca FR slab pozitiv.

<sup>i</sup> Valori normale și anormale sunt determinate pe baza standardelor locale de laborator.

<sup>j</sup> Durata simptomatologiei se referă la durata raportată de către pacient a semnelor și simptomelor (ex. durere, tumefiere) sinovitei articulațiilor implicate la momentul examinării, indiferent de tratamentul aplicat.

### **Criteriile diagnosticului precoce al artritei reumatoide**

1. Tumefierea a mai mult de 3 articulații.
2. Redoare matinală de peste 30 minute.
3. FR, Ac anti-CCP), VSH și PCR crescute.
4. Simptomatologie de peste 6 săptămâni.
5. Durere la palparea articulațiilor metacarpo- și metatarsofalangiene.

**Clasificarea.** În conformitate cu criteriile de evoluție a procesului reumatoid elaborate de ARA, se prezintă astfel:

1. *Evoluție lent-progresivă:* deformare articulară moderată, 2-3 articulații noi afectate, stadiul radiologic I-II, clasa funcțională I, activitatea maladiei de gradele 1-2 și lipsa afectării sistemice.

2. *Evoluție rapid-progresivă*: deformare articulară gravă, afectarea a 3 și mai multe articulații în procesul reumatoid, stadiul radiologic avansează cu două trepte în decursul unui an, clasa funcțională II-III, activitatea procesului reumatoid 2-3, prezența leziunilor extraarticulare.

În funcție de detectarea factorului reumatoid în serul pacienților, AR se clasifică în:

- seropozitivă;
- seronegativă.

Clasificarea afectărilor structurale ale articulațiilor, depistate radiologic, se efectuează conform criteriilor unanim acceptate, propuse de O. Steinbrocker:

1. Stadiul I (precoce):

- a. Niciun semn radiologic de distrugere;
- b. Poate fi prezent aspectul de osteoporoză.

2. Stadiul II (moderat):

- a. Osteoporoză cu sau fără leziuni ușoare cartilaginoase sau osoase;
- b. Lipsa deformațiilor (limitarea mobilității poate fi prezentă);
- c. Atrofie musculară de vecinătate;
- d. Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei.

3. Stadiul III (sever):

- a. Destrucții cartilaginoase sau osoase;
- b. Deformări axiale, fără anchiloză fibroasă sau osoasă;
- c. Atrofie musculară extinsă;
- d. Leziuni periarticulare, prezența posibilă a nodulilor sau a tenosinovitei.

4. Stadiul IV (terminal):

- a. Anchiloză fibroasă sau osoasă;
- b. Criteriile stadiului III.

**Clasificarea clinico-funcțională:**

Clasa I: activitate fizică normală, capacitate nealterată de efectuarea tuturor activităților zilnice;

Clasa II: activitățile zilnice pot fi efectuate, dar cu durere și cu reducerea mobilității articulare;

Clasa III: capacitatea de autoîngrijire;

Clasa IV: imobilizare la pat sau în scaun cu rotile, incapacitate de autoîngrijire.

**Diagnosticul diferențial se va face cu:**

- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| • Lupusul eritematos sistemic (LES)                                      | • Spondiloartropatiile seronegative |
| • Febra reumatismală acută   | • Artroza                           |
| • Artrita virală (asociată parvovirusului B19, virusului hepatic B și C) | • Guta                              |
|  | • Pseudoguta                        |
|  | • Artrita septică                   |
|  | • Boala Still cu debut la adult     |



- Artrita psoriazică
- Fibromialgia
- Hipo-/hipertiroidismul
- Hiperparatiroidismul
- Maladiile maligne
- Reumatismul palindromic
- Sinovita simetrică seronegativă recurentă cu edem în godeuri (RS3PE)

### **Exemple de formulare a diagnosticului:**

• Artrită reumatoidă, poliartrită, seropozitivă, evoluție rapid progresivă cu afectări extraarticulare: a vaselor (arterită digitală), noduli reumatoizi, pulmonilor (pneumofibroză bazală), afectări oculare (irită), gradul de activitate III, stadiul radiologic IV, IFA III.

• Artrită reumatoidă, poliartrită, seropozitivă, evoluție persistentă, cu afectări extraarticulare: a cordului (pericardită exsudativă), noduli reumatoizi multipli, gradul de activitate III, stadiul radiologic III, IFA III.

**Tratamentul.** Scopurile tratamentului AR sunt ameliorarea durerii, controlul inflamației, păstrarea și îmbunătățirea activității zilnice și prevenirea distrucției progresive a articulațiilor.

Diagnosticul precoce al bolii și tratamentul farmacologic reprezintă momentele de bază în managementul AR. Important în managementul AR este și **tratamentul nonfarmacologic**: educarea pacienților, activitatea fizică, dietoterapia, fizioterapia, terapia ocupațională, și ortezele.

### **Tratamentul medicamentos**

**1. SMARD** (*symptom modifying antirheumatic drugs*) care includ:

#### **1.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)** (Tab. 4.1)

- reduc durerea și inflamația
- nu modifică progresia eroziunilor articulare
- nu influențează apariția manifestărilor extraarticulare
- au efect pur simptomatic și se manifestă numai pe durata tratamentului.

Pozologia vezi Tab. 4.1.

#### **1.2. Antiinflamatoarele steroidiene** (vezi capitolul 4, Tab. 4.2).

*Administrare locală* – foarte eficientă în ameliorarea simptomelor, dar utilizarea trebuie făcută judicios.

*Administrare sistemică* – are efect simptomatic cu instalare rapidă.

#### **Posologie:**

Prednisolon 5-15 mg per os, 2-4 săptămâni;

Metilprednisolon 4-12 mg per os, 2-4 săptămâni.

#### **2. DMARD** (*disease-modifying antirheumatic drugs*) (capitolul 4, Tab. 4.4):

Au potențial de a păstra integritatea și funcționalitatea aparatului osteoarticular. S-a dovedit că aproximativ 75% din pacienții cu AR prezintă eroziuni articulare în primii doi ani de evoluție, iar inițierea unui tratament agresiv în primul an ameliorează substanțial potențialul distructiv al bolii. Astfel, se recomandă inițierea tratamentului concomitent cu AINS și DMARD. Dacă aceste leziuni s-au produs deja, iar sinovita este activă și persistentă, terapia remi-

sivă trebuie, de asemenea, începută pentru a încetini evoluția distrucțiilor și a preveni apariția altor noi.

**2.1. Metotrexat (MTX)** cel mai utilizat, „standardul de aur” în tratamentul AR. Administrarea MTX (orală sau parenterală) se face săptămânal. Doza poate fi administrată într-o singură priză sau spațiată în 24 de ore. Doza de întreținere este între 7,5-25 mg/săptămână. Administrarea concomitentă a unei doze de 1-2 mg/zi de acid folic îi scade toxicitatea fără a-i reduce eficacitatea. Efectul terapeutic al MTX se manifestă după 4-6 săptămâni de tratament. El este eficient la aproximativ 80% din pacienți.

**2.2. Leflunomidă (LF)** constituie o nouă perspectivă terapeutică și o alternativă pentru pacienții care nu mai răspund sau nu mai tolerează tratamentul cu MTX. Se administrează în doză de 100 mg/zi timp de 3 zile, urmată de o doză de întreținere de 20 mg/zi. Poate fi folosit atât în formele precoce, cât și în cele tardive ale bolii. Răspunsul terapeutic se instalează rapid, fiind maxim după 4 săptămâni (doza inițială de 100 mg/zi timp de 3 zile contribuie probabil la acest răspuns rapid). Eficacitatea sa se menține și după 2 ani de tratament. De asemenea, LF încetinește progresarea radiologică a bolii în toate etapele sale, mai mult decât placebo, MTX sau SSZ.

**2.3. Hidroxiclorochină (HCQ)** este indicat în formele ușoare de boală sau în combinații terapeutice. Este utilizată în formele precoce, ușoare sau medii, ca o punte spre alte DMARD. Nu există date care să demonstreze că HCQ are efect asupra evoluției leziunilor distructive osteocartilaginoase. Beneficiile terapeutice apar la aproximativ 40% din bolnavi. Schemele terapeutice cu doze de până la 400 mg/zi au o frecvență redusă a reacțiilor adverse (oculare, hematologice, renale).

**2.4. Sulfasalazină (SSZ).** Dozele utilizate – 2000-3000 mg/zi. Terapia este inițiată cu doze de 500 mg de 2 ori pe zi. Este indicată pacienților cu formă ușoară sau moderată a bolii, la care MTX este contraindicat sau în combinații terapeutice cu MTX, LF sau HCQ.

**2.5. Ciclofosfamidă (CYC).** Se indică în puls-terapie în doză de 1g lunar, până la doza totală de 10 g, de obicei asociată cu un corticosteroid, în formele severe de boală, intens active, cu determinări extraarticulare, ce periclitează viața pacientului. De asemenea, se poate administra oral în doze de inițiere 50 mg/zi, cu creșterea până la 200 mg/zi.

**2.6. Ciclosporină (CsA).** Costul și riscul potențial pentru nefrotoxicitate severă, chiar și la doze mici, au limitat utilizarea sa în forme severe, refractorii ale AR. Doze utilizate – 2,5 – 5 mg/zi.

### **3. Terapia biologică (capitolul 4, Tab. 4.5)**

Agenții biologici sunt substanțe care interacționează cu componentele specifice ale inflamației, pentru tratamentul pacienților cu AR se utilizează următoarele preparate:

**3.1. Infliximab.** Doza uzuală este de 3 mg/kg administrată în săptămâna 0, 2, 6–și ulterior la 8 săptămâni. Dacă răspunsul nu este corespunzător se poa-



te mări doza (până la 10 mg/kg) sau se pot reduce intervalele dintre administrări. Efectele tratamentului se observă după o săptămână și sunt maxime la 3 săptămâni. Asocierea tratamentului cu MTX prelungeste durata remisiunii, MTX împiedicând formarea anticorpilor împotriva porțiunii murine a infliximabului.

**3.2. Adalimumab.** Fiind complet umanizat, adalimumabul este mai puțin imunogen, de aceea nu necesită administrarea obligatorie cu un alt agent imunosupresor (de exemplu, MTX). Doza uzuală este de 40 mg s.c. la 2 săptămâni.

**3.3. Golimumab.** Ac monoclonal IgG anti-TNF-a complet umanizat. Doza 50 mg subcutanat – lunar.

**3.4. Certolizumab pegol** Este alcătuit din domeniul Fab al anticorpului anti-TNF, care este pegilat, permițând astfel eliberarea prelungată și un timp îndelungat de înjumătățire. Se administrează 200 mg s.c. în săptămânile 0, 2 și 4, apoi 200 mg fiecare 2 săptămâni, ori 400 mg lunar.

**3.5. Etanercept.** Receptorul solubil de TNF- $\alpha$  este o proteină de fuziune obținută prin inginerie genetică, formată prin combinarea a două lanțuri identice de receptori recombinanți de TNF- $\alpha$  (p75- tip II) cu fragmentul Fc al IgG1. A fost folosit atât ca monoterapie la pacienți cu AR, cu efecte favorabile, cât și în asociere cu MTX. Se administrează 25 mg s.c. de 2 ori/săptămână. Efectele favorabile se obțin la 71% din pacienți și apar după primele două săptămâni.

Agenții antagoniști ai TNF- $\alpha$  sunt contraindicați pacienților cu infecții cronice indolente așa ca osteomielite și tuberculoza, cât și pacienților cu infecții active. Screening-ul pentru tuberculoza latentă trebuie efectuat prioritar începerii tratamentului cu un antagonist TNF- $\alpha$ , prin intermediul unui test cutanat. Pacienții cu rezultate pozitive pentru tuberculoza latentă ar trebui tratați cu Isoniazidă până la inițierea tratamentului. De asemenea, se recomandă testarea anuală pentru tuberculoza latentă pe toată durata tratamentului.

Tratamentul cu antagoniștii de TNF- $\alpha$  trebuie suspendat temporar la pacienții care urmează să fie supuși intervențiilor chirurgicale. Antagoniștii TNF- $\alpha$  ar trebui utilizați cu maximă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau boală coronariană avansată. În prezent, nu există un consens în privința riscului de malignizare la folosirea acestor agenți, dar dacă utilizarea lor este sancționată la pacienți cu astfel de maladii, aceștia necesită a fi monitorizați minuțios.

**3.6. Anakinra.** Antagonistul receptorilor IL-1 (IL-1ra) este un antagonist natural care se leagă de ambele tipuri de receptori de IL-1, tip I și tip II, fără ca prin aceasta să fie stimulată celula. Efectul terapeutic se obține rapid, după aproximativ 2 săptămâni, cu doza de 2 mg/kgc/zi. Toleranța preparatului a fost de asemenea bună, cea mai frecventă reacție adversă fiind iritarea la locul injecției. Alte reacții adverse au fost: exacerbarea artritei, artralgiile, dureri abdominale, infecții ale tractului respirator superior.

**3.7. Abatacept.** Un modulator selectiv al costimulării ce inhibă activarea T-limfocitelor prin blocarea interacțiunii între celulele prezentatoare de antigen și T-limfocite. Doza 10 mg/kg lunar perfuzie i.v. în asociere cu MTX.

**3.8. Tocilizumab.** Anticorp antagonist al IL-6. Doza 4-8 mg/kg i.v. perfuzie fiecare 4 săptămâni, monoterapie sau combinat cu MTX.

**3.9. Rituximab.** Anticorp monoclonal creat pentru a acționa asupra LB CD20. Se administrează în 2 infuzii i/v de 1000 mg la 1 și a 15 zi cu durata infuziilor de 3-4 ore. Concomitent pacienții administrează și steroizi după schemă pentru a minimaliza reacțiile postinfuzionale.

#### **4. Terapia combinată**

Indicația acestei terapii este reprezentată de lipsa de eficiență a monoterapiei. Efectele terapeutice sunt aditive sau sinergice, eficiența fiind reală, dar nu spectaculoasă. Reacțiile adverse sunt comparabile cu cele ale monoterapiei.

MTX este cel mai utilizat în combinațiile terapeutice. Rezultate bune s-au raportat în cazul asocierii MTX cu LF, Infliximab, Etanercept, SSZ, HCQ și CsA. Terapia biologică este frecvent administrată în combinație cu MTX.

Există adepți atât pentru o abordare de tip „step-up”, în care medicamentele se adaugă treptat, cât și pentru o abordare de tip „step-down”, care începe cu o schemă din 2-3 medicamente. În funcție de răspunsul terapeutic, se reduce ulterior. Cei mai mulți autori recomandă însă modalitatea de lărgire progresivă a schemei terapeutice.

#### **Criterii de ameliorare**

În prezent, sunt utilizate două seturi de criterii pentru aprecierea ameliorării procesului reumatoid EULAR și ACR.

#### **Criterii de remisiune ACR:**

5 sau > dintre următoarele criterii trebuie îndeplinite cel puțin 2 luni consecutiv

- 1) redoare matinală < 15 minute;
- 2) fără astenie;
- 3) fără dureri articulare;
- 4) fără sensibilitate sau durere la mobilizare;
- 5) fără tumefacție de părți moi sau la nivelul tecilor tendinoase;
- 6) VSH: norma.

#### **Tratamentul chirurgical**

În stadiile precoce, se poate apela la tratament chirurgical pentru realizarea unei sinovectomii (în cazul unei articulații rezistente la tratamentul medicamentos), intervenții pentru sindromul de canal carpian, rupturi tendinoase, subluxația atlanto-axială, ruptura chistului Baker.

În stadiile tardive, în care s-a ajuns la anchiloză, artroplastia cu protezarea totală a articulației respective este singura metodă terapeutică care poate ameliora statutul funcțional al pacientului.

#### **Tratamentul balneofizical**

Tratamentul balneofizical trebuie aplicat cu mare prudență pacienților cu AR și doar în perioadele de remisiune ale bolii (în caz contrar, poate prelunge puseele evolutive).



El constă mai ales în kineto- și hidroterapie, care pot:

- ameliora durerea;
  - reduce inflamația;
  - tonifică musculatura;
  - preveni osteoporoza;
- preveni atrofiile muscular.

**Terapia ocupațională**, de obicei, este concentrată asupra mâinii și articulației radiocarpene și are scopul de a ameliora activitatea de muncă și cotidiană.

**Evoluția.** Evoluția AR diferă de la pacient la pacient. În timp ce unii pacienți pot avea forme ușoare cu remisiune spontană, alții ar putea suferi de o formă cronică cu exacerbări intermitente ale bolii și distrucție progresivă a articulațiilor. Pacienții ar trebui monitorizați frecvent pentru a evalua progresarea bolii, apariția remisiunii, răspunsul la tratament și toxicitatea medicamentoasă.

Tratamentul medicamentos ar trebui ajustat pentru a atinge dozele efective minimale, cu limitarea utilizării cronice a steroizilor.

Rata mortalității este crescută la pacienții cu AR, boli cardiovasculare, și alte comorbidități, așa ca infecțiile, bolile pulmonare și renale, hemoragiile gastrointestinale și toxicitățile medicamentoase. Pacienții cu AR prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea bolilor limfoproliferative, în special limfoame.

**Prognosticul.** Prezența eroziunilor la prima examinare, titre înalte ale FR și anti-CCYC indică o progresare radiografică a AR. Sexul feminin, fumatul, afectarea extraarticulară, limitarea funcțională, un număr mare de articulații tumefiate și dureroase, VSH sau PCR crescute, HLA-DRB2\*0401/\*0404 pozitiv sunt factori de prognostic nefavorabili.

**Vasculitele** – grup eterogen de maladii, ce se caracterizează prin leziuni inflamatorii și necrotizante ale peretelui vaselor, urmate de tulburări ischemice și distructive în țesuturile și organele irigate de vasele afectate.

Procesul inflamator din peretele vascular poate avea caracter:

1. idiopatic (vasculitele sistemice (VS)) sau
2. secundar (vasculitele asociate maladiilor sistemice ale țesutului conjunctiv, tumorilor, infecțiilor etc.).

Spectrul vasculitelor este foarte variat, incluzând mai multe entități nozologice, individualizate în primul rând de expresia lor clinică, de organele și sistemele afectate prioritar, de modificările prezente în investigațiile de laborator și instrumentale. Există și numeroase „overlap”-uri (încrucișări), atât clinice cât și paraclinice, între aceste maladii, dat fiind mecanismul patogenetic, în mare parte comun. Procesul inflamator poate afecta orice vas (arteră, venă, capilar), de orice calibru și de orice topografie.

**Epidemiologie.** Datele epidemiologice nu sunt numeroase. Cauzele sunt lipsa și până astăzi a unei clasificări bazate pe etiopatogenie, insuficiența cunoștințelor actuale despre etiologia și mecanismul de dezvoltare al acestor maladii, prezența unor situații de diagnostic dificile, diverse overlap-uri între manifestările clinice ale diferitelor variante de vasculopatii. Vasculitele idiopatice, fiecare în parte, reprezintă niște maladii rare. Se estimează cu aproximație o incidență a vasculitelor sistemice în general între 0,4 și 14 cazuri la 100 000 populație. Pot fi întâlnite la diferite vârste, mai frecvent totuși, la persoane tinere între 30-35 de ani, cu o ușoară prevalență la bărbați. Există și unele diferențe de vârstă, de gen, de etnie și de răspândire geografică în anumite forme de vasculite sistemice (ex. Kawasaki, vasculita cu celule gigante). În ultimul timp, este înregistrată o tendință certă de creștere a incidenței vasculitelor sistemice în rândul populației generale, atât datorită perfectării posibilităților de diagnostic, cât și creșterii firești.

**Istoric.** În 1554 A.Saporta descrie afectarea vaselor în lues – „anevrisme luetice”. Studii mai detaliate au apărut însă cu cel mult 150 de ani în urmă. În 1855 Michaelis și Martani descriu primul caz de vasculită sistemică. În 1866 Kussmaul și Maier au relatat cazul unui pacient de 27 de ani cu nefrită, dureri abdominale, nevrită, pe care au denumit-o *periarterită nodoasă*. În 1837 și ulterior 1874 Schönlein și, respectiv, Henoch, au descris purpura care le poartă numele. Marea majoritate a vasculitelor au fost identificate începând cu secolul XX. În 1908 Takayasu descrie modificările ischemice, rezultat al arteritei



care-i poartă numele. Descrierile vasculitelor continuă cu granulomatoza Wegener, boala Behçet, sindromul Churg Strauss (1951), vasculitele prin hipersensibilizare (1984).

**Terminologie, clasificare.** Timp îndelungat termenul de „periarterită nodoasă” servea drept noțiune comună pentru practic toate formele de vasculite sistemice. În 1952 P.Zeek propune termenii de „vasculită necrotizantă” și „vasculită prin hipersensibilizare”. Au fost întreprinse mai multe modalități de clasificare a vasculitelor sistemice, bazate pe criterii diferite: calibrul vaselor afectate, mecanismele patogenetice dominante, existența unei alte afecțiuni căreia vasculita i se asociază etc. Deoarece au fost identificate noi particularități clinice, au apărut noi cunoștințe în etiopatogenie, noi teste diagnostice (ANCA, CIC, crioglobulinele etc.), s-a impus necesitatea unei noi clasificări. În absența unor examene paraclinice specifice, majoritatea clasificărilor s-au bazat pe tipul și dimensiunile vasului afectat, dar au fost încercări de clasificare etiopatogenetică a VS (Tab.13.1).

Tablelul 13.1.

**Clasificare patogenetică a vasculitelor sistemice**

Vasculite corelate cu prezența complexelor imune circulante	Purpura Schönlein-Henoch Vasculitele din LES și AR Vasculitele infecțioase Boala Behçet Vasculita crioglobulinemică Boala serului Vasculita paraneoplasică
Vasculitele asociate cu anticorpi organo-specifici	Sindromul Goodpasture Boala Kawasaki
Vasculitele asociate cu ANCA	Granulomatoza Wegener Poliarterita microscopică Sindromul Churg-Strauss Periarterita nodoasă Vasculitele medicamentoase
Celular induse	Boala Horton (temporală) Boala Takayasu Granulomatoza Wegener

Este acceptată pe larg divizarea vasculitelor în *primare* (vasculitele sistemice) și *secundare*, deși delimitarea lor în practică frecvent nu este simplă.

În 1994 un grup internațional de experți în domeniul vasculitelor elaborează și ulterior publică clasificarea vasculitelor, adoptată la Conferința de la Chapel Hill (*Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis*) (CHCC), care se bazează pe caracteristici clinice și histopatologice, calibrul vaselor predominant afectate, prezența markerilor serologici și a altor fenomene imune, d.e. – depunerea de complexe imune demonstrată imuno-histochimic. Această clasificare elaborează definițiile și criteriile a 10 forme

de vasculite, iar unul din avantajele ei constă în includerea testului ANCA – un marker semnificativ în diagnosticul vasculitelor. În 2012 același grup de cercetători se întrunesc din nou la Chapel Hill pentru a valida revendicările impuse de noile cunoștințe acumulate. Noul clasament, de asemenea, respectă principiul divizării conform calibrului vaselor, au fost incluse entități noi (vasculita hipocomplementemică ș. a.), s-a renunțat la unele nume proprii ale vasculitelor (Wegener, Horton). De asemenea, au fost elaborate definițiile vasculitelor incluse în această clasificare. (Tab. 13.2)

**Denumirea vasculitelor adoptată de Conferința Internațională de Consens al Nomenclaturii Vasculitelor de la Chapel-Hill 2012** (*International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitidis – CHCC 2012*).

1. **Vasculitele vaselor mari**
  - 1.1. *Arterita Takayasu*
  - 1.2. *Arterita cu celule gigante*
2. **Vasculitele vaselor medii**
  - 2.1. *Poliarterita nodoasă*
  - 2.2. *Boala Kawasaki*
3. **Vasculitele vaselor mici**
  - 3.1. **Vasculitele ANCA – asociate**
    - 3.1.1. *Poliangiita microscopică*
    - 3.1.2. *Granulomatoza cu poliangiită (Wegener)*
    - 3.1.3. *Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss)*
  - 3.2. **Vasculite cu complexe imune**
    - 3.2.1. *Boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (anti GBM)*
    - 3.2.2. *Vasculita crioglobulinemică*
    - 3.2.3. *IgA- vasculita (Henoch-Schönlein)*
    - 3.2.4. *Vasculita hipocomplementemică urticarică (anti-C1q vasculită)*
4. **Vasculite ale vaselor de divers calibru**
  - 4.1. *Boala Behçet*
  - 4.2. *Sindromul Cogan*
5. **Vasculitele de singur organ**
  - 5.1. *Angiita cutanată leucocitoclastică*
  - 5.2. *Arterita cutanată*
  - 5.3. *Vasculita primară a SNC*
  - 5.4. *Aortita izolată*
  - 5.5. *Altele*
6. **Vasculitele asociate maladiilor sistemice**
  - 6.1. *Lupus vasculita*
  - 6.2. *Vasculita reumatoidă*
  - 6.3. *Vasculită sarcoidozică*
  - 6.4. *Altele*



## 7. Vasculitele asociate cu o probabilă (presupusă) etiologie

- 7.1. Vasculita crioglobulinemică HCV-asociată
- 7.2. Vasculita HBV-asociată
- 7.3. Aortita lues-asociată
- 7.4. Vasculita cu complexe imune medicamentos-asociată
- 7.5. Vasculita ANCA-asociată medicamentos- asociată
- 7.6. Vasculita cancer-asociată.

Definițiile vasculitelor sistemice adoptate de Conferința Internațională de Consens al Nomenclaturii Vasculitelor de la Chapel-Hill 2012

Tabelul 13.2

CHCC 2012 denumire	CHCC 2012 definiție
<b>Vasculite ale vaselor mari</b>	Vasculite în care arterele de calibru mare sunt afectate mai frecvent decât în alte vasculopatii. Artere de calibru mare sunt aorta și ramurile ei principale. Pot fi afectate uneori și arterele de orice alte dimensiuni.
<i>Arterita Takayasu</i>	<i>Arterită frecvent granulomatoasă, ce afectează predominant aorta și / sau ramurile ei majore. Debutază, de regulă, la pacienți mai tineri de 50 de ani.</i>
<i>Arterita cu celule gigante</i>	<i>Arterită frecvent granulomatoasă, ce afectează, de regulă, aorta și /sau ramurile ei principale, cu predilecție pentru ramurile arterelor carotide și celor vertebrale. Frecvent implică arterele temporale. Debutază de obicei la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și frecvent este asociată cu polimialgia reumatică.</i>
<b>Vasculite ale vaselor medii</b>	Vasculitele ce afectează predominant arterele de calibru mediu, definite ca principalele artere viscerale, și ramificările lor. Pot fi afectate și artere de orice alte dimensiuni. Sunt comune aneurismele inflamatorii și stenozele.
<i>Poliarterita nodoasă</i>	<i>Arterită necrotizantă a vaselor medii sau de calibru mic, fără glomerulonefrită sau vasculită la nivel de arteriole, capilare sau venule, și neasociată cu anticorpi către citoplasma neutrofilică (ANCA).</i>
<i>Boala Kawasaki</i>	<i>Arterită, asociată cu sindrom ganglionar și mucocutanat (MCLN Sd), afectând predominant arterele de calibru mediu și mic. Arterele coronariene sunt frecvent implicate. Aorta și arterele de calibru mare de asemenea pot fi lezate. De regulă, se dezvoltă la sugari și copii mici.</i>
<b>Vasculite de calibru mic</b>	Vasculite, ce afectează predominant vasele mici, definite ca artere, arteriole, capilare și venule intraparenchimale. Pot fi afectate artere și vene de calibru mediu.

<p><b>Vasculite ANCA-asociate</b></p> <p><i>Poliangiita microscopică</i></p> <p><i>Granulomatoza cu poliangiită (Wegener)</i></p> <p><i>Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss)</i></p>	<p>Vasculite necrotizante cu puține depozite imune sau lipsa lor, predominant afectând vasele mici (ex. capilare, venule, arteriole, artere mici), asociate cu ANCA mieloperoxidaza (MPO) sau ANCA – proteinaza 3 (PR3). Nu toți pacienții au anticorpi ANCA. Se adaugă un prefix care indică ANCA reactivitatea, ex. MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-negativ.</p> <p><i>Vasculită necrotizantă cu puține depozite imune sau lipsa lor, predominant afectând vasele mici (ex. capilare, venule, arteriolele). Poate fi prezentă arterita necrotizantă a arterelor mici și medii. Este comună glomerulonefrita necrotizantă. Capilarita pulmonară frecvent se dezvoltă. Inflamația granulomatoasă este absentă.</i></p> <p><i>Inflamație necrotizantă granulomatoasă, implicând, de regulă, căile respiratorii superioare și inferioare, și vasculită necrotizantă ce afectează predominant vasele mici și medii (capilare, venule, arteriole, artere și vene).</i></p> <p><i>Inflamație cu multe eozinofile ce implică frecvent tractul respirator, cu vasculită necrotizantă preferențial la nivelul vaselor mici și medii, asociată cu astm și eozinofilie. ANCA sunt mai frecvenți atunci când este prezentă glomerulonefrita.</i></p>
<p><b>Vasculitele cu complexe imune</b></p> <p><i>Boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (ant-GBM)</i></p> <p><i>Vasculita crioglobulinemică</i></p> <p><i>Vasculita cu depozite IgA (Henoch-Schönlein)</i></p>	<p>Vasculită cu depozite moderate până la importante de imunoglobuline în peretele vascular și/ sau componente ale complementului, ce afectează predominant vasele mici (capilare, venule, arteriole și artere mici). Glomerulonefrita este frecventă.</p> <p><i>Vasculită ce afectează capilarele glomerulare, capilarele pulmonare sau ambele, cu depozite de anticorpi anti-GBM în membrana bazală glomerulară. Implicarea plămânilor cauzează hemoragii pulmonare și implicarea renală cauzează glomerulonefrită cu necroză și semiluni.</i></p> <p><i>Vasculită cu depozite imune de crioglobuline ce afectează vasele mici (predominant capilare, venule sau arteriole) și asociată cu prezența crioglobulinelor în ser. Sunt frecvent implicate tegumentele, glomerulii renali, nervii periferici.</i></p> <p><i>Vasculită cu predominarea depozitelor imune IgA1, afectând vasele mici (predominant capilare, venule sau arteriole). Frecvent implică tegumentele, tractul digestiv, adesea cauzează artrite. Se poate dezvolta glomerulonefrită, imposibil a fi deosebită de nefropatia IgA.</i></p>



<i>Vasculita hipocomplementemică urticarică (anti-C1q vasculită)</i>	<i>Vasculită acompaniată de urticarie și hipocomplementemie, afectând vasele mici (capilare, venule sau arteriole), și asociate cu anticorpi anti-C1q. Îi sunt proprii glomerulonefrita, artrita, boala pulmonară obstructivă și inflamația oculară.</i>
<b>Vasculite ale vaselor de calibru divers</b>	Vasculite fără implicarea predominantă a unui anumit tip de vase, ce pot afecta vase de orice dimensiuni (mici, medii, mari) și tipuri (artere, vene și capilare).
<i>Boala Behçet</i>	<i>Vasculita ce se dezvoltă la pacienții cu boala Behçet și poate afecta arterele și venele. Pentru boala Behçet sunt caracteristice ulceratii aftoase orale sau genitale recurente, însoțite de leziuni inflamatorii cutanate, oculare, articulare, gastrointestinale și /sau ale sistemului nervos central. Se pot dezvolta vasculite ale vaselor mici, trombangiite, tromboze, arterite, aneurisme arteriale.</i>
<i>Sindromul Cogan</i>	<i>Vasculita ce se dezvoltă la pacienții cu sindromul Cogan. Sindromul Cogan se prezintă prin leziuni inflamatorii oculare (keratita interstițială, uveita, episclerita) și boala urechii interne (pierderea senzorial-neurală a auzului și disfuncția vestibulară). Manifestările vasculare pot fi sub formă de arterită (afectând arterele de calibru mic, mediu sau mare), aortită, aneurisme ale aortei și valvulite mitrale.</i>
<b>Vasculitele de singur organ</b>	Vasculite ale arterelor sau venelor din orice sediu, limitate la un singur organ, și care nu au caracteristici ce ar indica expresia limitată a unei vasculite sistemice. Organul implicat și tipul vaselor trebuie să fie inclus în denumire (ex. vasculite ale vaselor mici cutanate, arterita testiculară, vasculita sistemului nervos central). Distribuția vasculitei poate fi unifocală sau multifocală (difuză) în limitele unui singur organ.
<b>Vasculitele asociate cu bolile sistemice</b>	Unii pacienți, diagnosticați inițial ca având vasculite de un singur organ, dezvoltă ulterior manifestări suplimentare de boală, ce justifică redefinirea cazului dat drept unul de vasculită sistemică (ex. arterita cutanată mai târziu devenind poliarterită nodoasă etc.). Vasculitele care se asociază sau care pot fi secundare (pot fi cauzate) unei boli sistemice. Denumirea (diagnosticul) trebuie să aibă un termen ce specifică maladia sistemică (ex. vasculită reumatoidă, vasculită lupică etc.).
<b>Vasculitele asociate cu o probabilă (presupusă) etiologie</b>	Vasculitele care sunt asociate cu o presupusă etiologie specifică. Denumirea bolii (diagnosticul) trebuie să fie însoțită de un termen care specifică asocierea (ex. poliangiita microscopică hidralazin-asociată, vasculită HBV-asociată, vasculita crioglobulinemică HCV-asociată etc.).

Boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (anti-GBM) – epinimul sindromul Goodpasture a fost utilizat până nu demult pentru această afecțiune.

Frecvent o vasculită afectează vase de diferit calibru. Totuși, această clasificare se bazează pe calibrul vaselor primar afectate.

**Etiologia vasculitelor.** Cadrul vasculitelor este foarte eterogen, din care cauză nu se poate presupune o premisă etiologică unică. Deși, în majoritatea cazurilor, etiologia rămâne necunoscută, aceasta nu influențează substanțial evoluția procesului patologic.

**Teoria infecțioasă** – este cea mai vehiculată și are cele mai multe dovezi.

În mai multe variante nozologice de VS, se determină o legătură imunologică certă cu diverși agenți infecțioși. Prezența unor focare cronice infecțioase, chiar dacă nu ele au fost cauza nemijlocită a bolii, poate favoriza recidivarea VS și dezvoltarea unor complicații. Deși rezistent la pătrunderea infecțiilor, peretele vascular în unele situații poate deveni vulnerabil (infecțare din țesuturile adiacente sau din interior – din sânge, infecțare imun indusă sau toxică a celulelor endoteliale și alte structuri vasculare).

Sunt incriminate virusurile, care pot contribui la producerea inflamației vasculare, fie direct prin alterarea endoteliului celular și perturbarea funcțiilor acestuia, fie indirect prin participarea la formarea de complexe imune. Se presupune că, practic, orice agenți infecțioși (virusurile hepatice A, B, C, Cytomegalovirus, HIV, Epstein Barr, Parvovirus B19, streptococii, stafilococii, borelia, klebsiella, hlamidiile, yersinia, salmonella, micobacteriile ș.a.), sunt capabili să provoace reacții inflamatoare în vase. Date mai convingătoare în cunoașterea etiologiei sunt relatate pentru poliarterita nodoasă (PAN), unde este cunoscut rolul infecției cu HBV; de asemenea – este dovedită frecvența importantă a HCV la pacienții cu vasculită crioglobulinemică. De obicei, infecția produce inflamație și modificări patologice în vasele mărunte ale tegumentelor.

**Rolul medicamentelor.** Medicamentele în mai multe situații sunt constatate drept cauza potențială a unor variante nozologice de VS. Printre ele se numără sulfanilamidele, antibioticele, substanțele de contrast, preparatele ce conțin iod, tuberculostaticele, preparatele de aur ș. a.

**Terenul genetic compromis** – este susținut prin:

- Predispoziția genetică.
- Defectul răspunsului imun și reactivitatea modificată a peretelui vascular.

De exemplu, deficitul de alfa-1 antitripsină favorizează necrozele tisulare prin lipsa de inactivare a enzimelor litice leucocitare. Aceste condiții genetice se reflectă, probabil, în asocierea unor fenotipuri HLA cu anumite vasculite: ex. arterita Takayasu se asociază frecvent cu HLA B5, B52; boala Kawasaki – cu B51 și B22, arterita cu celule gigante – cu HLA DR4 ș. a.

**Patogenia vasculitelor.** Mecanismul de dezvoltare al acestor maladii, în linii generale, include următoarele evenimente:



- lezarea peretelui vascular;
- tulburări ischemice în țesuturile adiacente vasului afectat;
- formare de granuloame.

#### **Lezarea peretelui vascular se produce:**

- prin intermediul unor mecanisme imune complexe;
- prin afectare directă a peretelui vascular de agentul etiologic (microorganisme, substanțe chimice), fără dezvoltarea unor mecanisme imunologice;
- prin formare de anticorpi organo-specifici către diverse structuri ale organismului (membrana bazală glomerulară, endoteliul vascular), formarea de autoanticorpi, cum ar fi: anticorpi anticelulă endotelială și ANCA (anticorpi către citoplasma neutrofilică și/sau lezarea celulelor endoteliale mediată de neutrofile);
- prin lezarea celulelor endoteliale mediată de limfocitele T;
- prin răspuns imun celular și molecular, inclusiv – secreția de citokine și de molecule de adeziune.

**Mecanismele imune.** Mecanismul de producere al leziunilor histologice este unul imunologic – prin complexe imune, sau mai rar, prin implicarea hipersensibilității mediate celular. În unele situații, este posibilă asocierea ambelor mecanisme.

În favoarea mecanismului prin complexe imune pledează asocierea vasculitelor cu anomalii serologice (prezența de CIC, crioglobuline, FR, hipergamaglobulinemie, hipocomplementemie), detectarea prin imunofluorescență a imunoglobulinelor și complementului în vasele interesate, apariția vasculitelor în boli cu mecanism patogenetic prin complexe imune (boala serului, LES). Antigenul din complexe imune poate fi atât endogen (IgG), cât și exogen. În anumite vasculite a fost identificat antigenul hepatitei B.

În VS, provocarea și întreținerea mecanismelor imune sunt favorizate de stimularea antigenică repetitivă și de deficitul congenital sau dobândit al complementului sau al receptorilor săi eritrocitari, care realizează clearance-ul complexelor imune.

Se consideră că deși complexe imune propriu-zise nu sunt patogene, în anumite circumstanțe ele capătă aceste proprietăți. Dacă antigenii și anticorpii sunt în cantități egale, se formează complexe imune mari, care sunt înlăturate de către sistemul reticulo-endotelial fără ca ele să provoace leziuni. În excesul de anticorpi, sunt generate complexe imune circulante de dimensiuni mici, care rămân solubile, și nu sunt inițial patogene. Ca rezultat al cantității sporite de antigeni, complexe imune se precipită, depozitându-se în vasele lezate de fluxul turbulent al sângelui. Complexele imune patogenice fixează complementul, provocând inflamație intensă. Astfel, potențialul inflamator al complexelor imune circulante este inițiat sau stimulat printr-o încărcătură antigenică excesivă, un clearance redus al antigenilor de către sistemul reticulo-endotelial sau o solubilitate scăzută a acestora.

Aceste mecanisme pot fi relativ specifice unor anumite entități sau comune tuturor vasculitelor.

Deși evenimentele inițiatore pot să difere, pentru majoritatea vasculitelor există căi patogenetice finale comune, ce conduc la lezarea endoteliului. Acestea sunt (consecutiv):

1. Activarea celulelor endoteliale;
2. Diapedeza și activarea „prematură” a leucocitelor în peretele vascular, cu leziuni tisulare;
3. Activarea cascadei coagulării;
4. Ocluzia lumenului prin vasoconstricția, tromboza și proliferarea celulelor vasculare sub acțiunea citokinelor proinflamatorii și a factorilor de creștere.

În acest proces, celulele endoteliale nu sunt doar „țintă”, ci și participante active la inflamație.

Inflamația vasculară se exprimă atât prin manifestări clinice consecutive îngustării sau ocluziei lumenului vascular cu ischemia țesuturilor tributare, cât și prin semne și simptome generale de inflamație. Peretele vascular poate fi sediul unei inflamații cu infiltrat celular și necroză fibrinoidă (vasculita granulomatoasă). Procesul inflamator vascular apare atât în cadrul unor boli inflamatoare ca LES, polimiozita, AR (forme secundare), cât și de sine stătător (forme primitive).

Pentru a explica predilecția sindroamelor vasculitice pentru anumite vase sanguine, au fost propuse câteva modele:

1. Distribuirea preferențială a antigenilor pentru anumite țesuturi, astfel inducându-se vasculita în acele vase.
2. Celulele endoteliale controlează severitatea inflamației vasculare prin expresia moleculelor de adeziune și secreția proteinelor, peptidelor și hormonilor. Acestea vor controla modul de interacțiune al celulelor imune și vascularizarea.
3. Celulele nonendoteliale modulează comportamentul celulelor imune și endoteliale, reglând astfel nivelul inflamației.

**Morfopatologie.** *Caracterul infiltratului* din peretele vasului poate fi granulomatos, non-granulomatos, sub formă de vasculită leucocitoclastică. *Localizarea inflamației* poate fi sugestivă pentru diagnostic. *Vasculita leucocitoclastică* este un termen histologic ce descrie modificările din vasele de calibru mic (fragmente mici de nucleu în jurul vaselor). Inflamația este transmurală, rar necrotizantă, este non-granulomatoasă. Leucocitele PMN predomină în debut, mai târziu prevalează limfocitele. Consecințele inflamației sunt fibroza și hipertrofia intimei, care, la rândul lor, pot îngusta lumenul vascular, producând ischemie și necroze. Patologic, arterele musculare pot suferi *leziuni focale*, cu formarea de anevrisme sau rupturi, sau leziuni segmentare, cu afectarea întregii circumferințe, ocluzie și infarcte distale. Vasculitele de vase mici se localizează, de regulă, în tegumente, dar pot afecta orice teritoriu. Când afectează suprafețe extinse sau glomerulii renali, înrăutățesc prognosticul.



### Metodele de diagnostic al vasculitelor

**Prezentarea clinică.** Cele mai frecvente simptome în VS sunt cele constituționale și îndeosebi: astenia generală, fatigabilitatea, febra sau subfebrilitatea, artralgiile. Alte semne clinice sunt:

- **Purpura** – leziuni cutanate ce nu dispar la compresie din cauza hemoragiilor intradermice. Pacienții cu leziuni cutanate izolate sunt diagnosticați cu vasculită cutanată leucocitoclastică. Dacă purpura este palpabilă și se observă implicare sistemică, sunt suspectate, în primul rând, vasculitele vaselor de calibru mic.

- **Multiplex mononevritic** – se întâlnește când sunt lezați doi sau mai mulți nervi din părți separate ale corpului. „Căderea piciorului” are loc din cauza afectării nervilor sciatic sau peroneu, „căderea mâinii” – a nervului radial. Din toate simptomele neurologice întâlnite în vasculită, mononevrita multiplă este cea mai specifică.

- **Implicarea pulmonară.** Hemoragia alveolară din capilarită poate cauza hemoptizie. Hemoptizia poate de asemenea fi asociată cu o vasculită de calibru mediu din cauza rupturii unui anevrism al unei artere bronșice.

- **Afectarea renală** este frecventă la pacienții cu VS, poate fi prezentată clinic prin prezența HTA, dezvoltarea edemelor, a semnelor proprii insuficienței renale în cazurile severe.

Spectrul manifestărilor clinice este în mare parte determinat de calibrul vasului afectat, de topografia acestor leziuni (Tab. 13.3).

Tabelul 13.3.

#### Semne clinice în vasculite în funcție de calibrul vaselor afectate

Calibru mare	Deficit de puls
	Sufluri
Calibru mediu	Noduli subcutanați
	<i>Livedo reticularis</i>
	Infarct digital
Calibru mic	Purpură palpabilă
	Ulcerații superficiale
	Multiplex mononevritic
	Leziuni papulos-necrotice

**Datele de laborator** contribuie la diagnosticul pozitiv și diferențial, aprecierea activității vasculitelor, eficiența tratamentului. De regulă, sunt efectuate inițial următoarele investigații, evident cu amplificarea cercetărilor pentru fiecare entitate nozologică în parte:

- **Analiza generală a sângelui**, care poate evidenția: anemie, trombocitopenie, leucocitoză, creșterea VSH-ului, eozinofilie (Churg-Strauss).

- **Analiza generală de urină și alte teste ale urinei**, probele funcționale renale – permit depistarea unei eventuale leziuni renale.

▪ *Analiza biochimică a sângelui:* nivelul creatininei, ureei (implicare renală); a enzimelor hepatice (în vasculitele secundare din hepatitele virale, și aprecierea efectelor secundare ale tratamentului VS).

▪ *Examene care vor cerceta prezența unor eventuale infecții:* markerii hepatitelor virale (HBV, HCV, HDV), ASL-O, MRS, HIV ș. a.

▪ *Ex. bacteriologic:* frotiu din faringe, însămânțarea urinei, în stări febrile – hemocultura.

▪ *Testele imunologice* au o deosebită semnificație diagnostică și de apreciere a activității bolii, a rezultatului tratamentului:

- ANCA (pANCA, cANCA);

- Crioglobulinele;

- Imunoglobulinele (în special IgA), CIC;

- Anticorpii antinucleari, anti-ADNdc, factorul reumatoid, anti-CCYC ș. a.

(în scop de diagnostic diferențial);

- Anticorpii antiendoteliali;

- Fraakțiile complementului.

**ANCA:** (anticorpi anticitoplasmă neutrofilică) este o populație eterogenă de anticorpi care reacționează cu enzimele citoplasmei neutrofilelor. Se disting două tipuri esențiale:

1. ANCA citoplasmatici, ce reacționează cu proteinaza – 3 (cANCA sau ANCA PR-3). PR 3 – proteină lizozomală, multifuncțională cu activitate fermentativă și antimicrobiană care este ținta ANCA.

2. ANCA perinucleari (pANCA sau ANCA MPO) – specifici în raport cu mieloperoxidaza.

Mai rar sunt depistați și ANCA atipici. Semnificația clinică – se asociază frecvent cu unele VS (granulomatoza cu poliangiită (Wegener), poliangiita microscopică, granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss)), mai rar în alte maladii (glomerulonefrita agresivă, Boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, boala Crohn, colita ulceroasă nespecifică).

ANCA PR-3 sau cANCA în granulomatoza cu poliangiită au sensibilitate de 63-91% (în funcție de activitatea bolii) și specificitate peste 80%, iar pANCA (ANCA MPO) au specificitate de 70-80% pentru poliangiita microscopică. Nivelul ANCA reflectă activitatea bolii și rezultatul tratamentului.

**Crioglobulinele** – imunoglobuline cu capacitatea de a sedimenta la temperaturi sub 4°C (după unii autori și la temperaturi mai înalte), cu semnificație diagnostică în special pentru vasculita crioglobulinemică.

**AECA (anticorpi anticelulă endotelială)** – un grup eterogen de auto-anticorpi antiendoteliali celulari, care reacționează cu endoteliul vascular prin fragmentul F(ab')<sup>2</sup>. Posedă capacitatea de a lega complementul și manifestă reactivitate încrucișată cu alte celule – ex. fibroblaste. În unele forme de vasculite AECA pot leza celulele endoteliale prin citoliză complement-dependentă, prin citotoxicitate anticorp-dependentă sau să moduleze activitatea lor funcțională (Kawasaki).



### Metodele instrumentale

▪ **Examenul radiologic:** Este util în diagnosticul afectării pulmonare din granulomatoza cu poliangiită (Wegener), poliangiita microscopică, granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss) etc.

▪ **Angiografia** – are importanță deosebită în diagnosticul arteritei Takayasu, PAN.

▪ **Ultrasonografia Doppler:** va fi efectuată la pacienții cu bolile Kawasaki, Behçet, PAN, arterita Takayasu, atât pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru aprecierea extinderii procesului inflamator în patul vascular.

▪ **CT, RMN, RMN-angiografia** au importanță în aprecierea topografiei leziunilor vasculare (arterita cu celule gigante, granulomatoza cu poliangiită (Wegener), granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (Churg-Strauss)), arterita Takayasu, PAM ș. a.).

▪ **Bronhoscopia** și lavajul bronho-alveolar se efectuează în diagnosticul granulomatozei eozinofilice cu poliangiită (Churg-Strauss).

▪ **Examenul morfologic:** este indispensabil pentru diagnosticul PAM, granulomatozei eozinofilice cu poliangiită (Churg-Strauss), granulomatozei cu poliangiită (Wegener). Fragmentele de biopsie se colectează de regulă din: tegumente, a. temporală, mușchi, căile respiratorii, plămâni, mai rar intestin, rinichi, ficat. Nu rareori însă, îndeosebi în debutul maladiei, semnele morfologice specifice pot lipsi.

### Principii de tratament în vasculitele sistemice

#### Obiective

1. Abolirea procesului activ și obținerea remisiiei.
2. Susținerea remisiunii și prevenirea unor noi acutizări.
3. Prevenirea complicațiilor, a leziunilor ireversibile de la nivelul țesuturilor și organelor tributare din vasele afectate.
4. Evitarea efectelor secundare ale tratamentului.
5. Ameliorarea calității vieții și a prognosticului maladiei.

**Tratamentul etiologic** – este deosebit de important în variante asociate cert cu infecția (PAN HBV asociată, vasculita crioglobulinemică, vasculita prin IgA (Schönlein-Henoch):

1. antibiotice;
2. antivirale – analogii nucleozidici și alte tratamente antivirale;
3. imunoglobulină intravenos.

**Tratamentul patogenetic** constă din medicamente imunosupresive, agresive, utile în forme cu activitate înaltă a procesului distructiv din peretele vascular.

#### Etapele în tratamentul vasculitelor:

1. **Tratamentul de inducere a remisiunii.** Supresia rapidă a răspunsului imun agresiv în debutul maladiei, prevenirea leziunilor organice grave, inducerea remisiunii. Durata acestei etape este aproximativ de 3-6 luni și include:

1.1. Obținerea remisiunii cu o cură scurtă de tratament imunosupresiv agresiv (doze mari de corticosteroizi în monoterapie sau în asociere cu imunosupresive citostatice – Ciclofosamidă, inclusiv și în puls-terapie, imunoglobuline i/v, metode extracorporale de tratament, și mai recent – tratamentul biologic – Infliximab, Rituximab ș. a.)

1.2. În unele cazuri, mai rar – Leflunomid, Micofenolat de mofetil, Aza-tioprin etc.

Este preferată terapia combinată: corticosteroizi + citostatice, iar la activitate înaltă – puls-terapie. Pentru fiecare maladie există particularități de abordare terapeutică.

**2. Tratamentul de menținere a remisiunii** cu o durată nu mai puțin de 6 luni (de regulă, 2-5 ani). Se efectuează cu imunosupresive în doze optime. La necesitate se întreprinde abolirea rapidă a unor eventuale acutizări. Pe parcursul acestei etape unul din obiectivele tratamentului este eliminarea CST sau cel puțin reducerea la minim a dozei lor, rămânând doar imunosupresivele în doze optime și pe o durată de timp suficientă, dictată de activitatea, de severitatea leziunilor organice etc.

**3. Profilaxia recurențelor.** Obținerea unei remisiuni stabile, depline a bolii, determinarea gradului de afectare a organelor-țintă și corecția acestor injurii, reabilitare.

**Grupele esențiale de medicamente, utilizate în tratamentul vasculitelor sistemice**

**1. Glucocorticoizii** sunt utilizați, practic, în toate variantele de vasculite sistemice atât în monoterapie, cât și în combinație cu alte remedii. **Monoterapia** se aplică în vasculita cu celule gigante, arterita Takayasu, vasculita cu IgA (Schönlein-Henoch), de asemenea și în alte vasculite sistemice, cu activitate mică/moderată și fără semne de progresare. Monoterapia nu este eficientă în granulomatoza cu poliangiită (Wegener), PAM, PAN, la pacienți cu evoluție severă și afectarea organelor vitale cu disfuncția lor.

**1.1. Prednisolon** – se indică de la debutul maladiei în doză de 1mg/kg *per os*, de regulă, nu mai mult de 60 mg, pentru o durată de 3-4 săptămâni, până la obținerea unei dinamici pozitive (clinic și biologic). Apoi se recurge la diminuarea treptată a dozei, de obicei câte 10 mg în fiecare săptămână până se ajunge la 40 mg/zi, câte 5 mg fiecare 2 săptămâni până la 20 mg, câte 2,5 mg fiecare 2 săptămâni până la 10 mg/zi, și câte 1 mg fiecare lună până la doza minimă de susținere 0,15/0,2 mg/kg/zi. Durata tratamentului de susținere este de 1-5 ani. Modificări în tratament se aplică în caz de recidive sau rezistență la tratament. Una din tacticele terapiei de escaladare este puls-terapia cu Metilprednisolon (15 mg/kg sau 1 g i.v. o dată în zi – 3 zile consecutive), aplicată în evoluția



severă a VS, în formele rebele la tratament, în vasculita cu celule gigante, arterita Takayasu, ș.a.

## 2. Citostaticele

- 2.1. Ciclofosfamida** este preparatul de elecție în obținerea remisiunii la bolnavii cu afectări organice severe, în vasculitele necrotizante sistemice (GW, PAM, PAN), CS cu afectare severă renală, în cazurile refractare la monoterapia cu CS. Dozele la prima etapă: 2mg/kg *per os* (max.200 mg/zi) sau i.v. sub formă de puls-terapie, 15 mg/kg/zi cu interval între primele 3 cure de 2 săptămâni, apoi – de 3 săptămâni. De regulă, ameliorarea intervine peste 3-6 luni. Durata acestei tactici terapeutice – nu mai puțin de 3 luni sau până la obținerea ameliorării. După obținerea remisiunii doza se reduce până la 1,5 mg/kg/zi, se administrează până la 6 luni. Durata mai mare a tratamentului cu Ciclofosfamidă sporește riscul efectelor secundare și este necesară monitorizarea riguroasă a hemoleucogramei, ajustarea dozei în caz de leucopenie (leucocitele trebuie menținute nu mai puțin de 3500/ $\mu$ L.) Doza cumulativă 0,75-1 g/ $m^2$  lunar. Dozele se reduc în insuficiența renală și la vârstnici.
- 2.2. Metotrexat:** Uneori Ciclofosfamida este înlocuită cu Metotrexat sau Azatioprin în doze mici (mai puține efecte nocive). MTX se indică în doze de 15 mg/săptămână (maxim. 20-25 mg/săptămână), în asociere cu CS. Dozele mici nu sunt eficiente. Astfel de asocieri sunt recomandate pacienților cu arterita Takayasu, cu vasculită gigantocelulară refractară la monoterapia cu CS, la bolnavii cu VS ANCA-asociate fără lezarea rinichilor sau a plămânilor, în perioada terapiei de susținere. Durata tratamentului – 1 an sau mai mult (în funcție de reactivări).
- 2.3. Azatioprin:** este utilizat la etapa a II-a a tratamentului VS la pacienți cu intoleranță la CYC sau MTX, în arterita Takayasu și arterita gigantocelulară refractare. Este de asemenea argumentată indicația AZA ca tratament de susținere după obținerea remisiunii cu ajutorul CYC datorită efectelor secundare mai reduse. Doza – 1,5-2 mg/zi.
- 2.4. Micofenolatul de mofetil** – (2 g/zi) sau **Leflunomid** (40 mg/zi) în asociere cu CS. Au fost aplicați la pacienți cu intoleranță la AZA sau al. la a II-a etapă a tratamentului la bolnavi cu VS necrotizante, în cazurile refractare la alte tratamente.
- 2.5. Imunoglobulina i.v.** este preparatul de elecție în boala Kawasaki, deoarece previne afectarea coronarelor. Este aplicată și în alte VS în caz de contraindicații pentru preparatele citostatice (sarcină, infecții, până și după intervenții chirurgicale).
- 3. Terapia biologică (anticitokinică).** Rezultate favorabile au fost relatate în mai multe studii la pacienți cu diverse forme de VS, tratați

cu Infliximab (anticorpi monoclonali anti-TNF- $\alpha$  –himerici) sau cu Etanercept (receptori anti-TNF- $\alpha$  umanizați, obținuți prin inginerie genetică. Date convingătoare sunt relatate pentru Rituximab în tratamentul vasculitei crioglobulinemice, inclusiv celei secundare hepatitelor virale, de asemenea, în vasculitele ANCA asociate. La moment, sunt demarate studii ce includ și alte preparate biologice (Belimumab, Abatacept).

4. **Preparatele antivirale.** Tratamentul etiopatogenetic de elecție, în cazul vasculitelor determinate de HBV sau HCV, în primul rând, în vasculita crioglobulinemică, schemele terapeutice și durata lor sunt cele adoptate pentru tratamentul hepatitelor. În unele situații, se administrează analogii nucleozidici (Sofosbuvir, Simeprevir, Lamivudin, Ribaverin, Telbevudin, Tenofuvir, Adenofuvir etc.). În anumite cazuri se aplică în asociere cu plasmafereza și/sau corticoterapia.
5. **Tratamentul chirurgical.** Se aplică, spre exemplu, în arterita Takayasu în caz de stenoze sau ocluzii ale vaselor magistrale.
6. **Plasmafereza** – indicația esențială – în activitate înaltă și evoluția progresivă a VS, inclusiv în caz de afectare severă a rinichilor; la bolnavii cu vasculită crioglobulinemică, în PAN asociată cu HBV. Plasmafereza se efectuează în complex cu tratamentul medicamentos, în cazurile grave (terapia de escaladare) se aplică în paralel cu puls terapia combinată: CST + imunosupresoare, preparatele biologice.



### 14.1. GRANULOMATOZĂ CU POLIANGIITĂ (vasculita Wegener)

**Definiție.** Granulomatoză cu poliangiită este o inflamație granulomatos-necrotizantă a vaselor medii și mici (capilare, venule, arteriole, artere) cu afectarea predilectă a tractului respirator și a rinichilor.

**Epidemiologie.** Incidența anuală a bolii este de 1,3-14,4 cazuri la 1 milion de populație. Egal se repartizează între sexe cu o ușoară predominare a sexului masculin. Debutul bolii la orice vârstă, dar mai frecvent în jurul 40 de ani. Nu e specific declanșarea bolii la 70-80 de ani.

#### Particularitățile clinice

##### Afectarea organelor ORL:

- Se înregistrează în 70% la debutul bolii și în 92-94% în perioada desfășurată.

- Boala debutează, de obicei, cu o rinită cu eliminări purulente – hemoragice, rezistentă la tratament, însoțită frecvent cu ulcerarea mucoasei nazale care se poate complica cu perforarea nasului și deformarea nasului în „șă” (Fig. 14.1).

- Proces ulceros-necrotic se dezvoltă paralel în sinusurile paranazale, trahee, faringe, urechi (dureri, otită, surditate), pe mucoasa cavității bucale (stomatită ulceroasă), laringe (cu formarea stenozei subglotice)

##### Afectarea pulmonilor:

- La debutul bolii se înregistrează la 45% dintre pacienți, în perioada de stare în 85% dintre cazuri.

- Sunt specifice infiltrate multiple bilaterale cu tendința spre distrucție cu formarea cavităților, noduli unici sau multipli.

- Mai rar se înregistrează pleurezii, hemoragiile pulmonare cauzate de capilarită alveolară (Fig. 14.2), limfadenopatie mediastinală (foarte rar).

**Afectarea oculară.** Se înregistrează în 20-60% pacienți. Rare la debutul bolii.

- keratită (20%);



Fig. 14.1. Deformarea nasului în „șă” la pacient cu granulomatoza cu poliangiită.  
Hochberg M.C. Rheumatology, 2015.

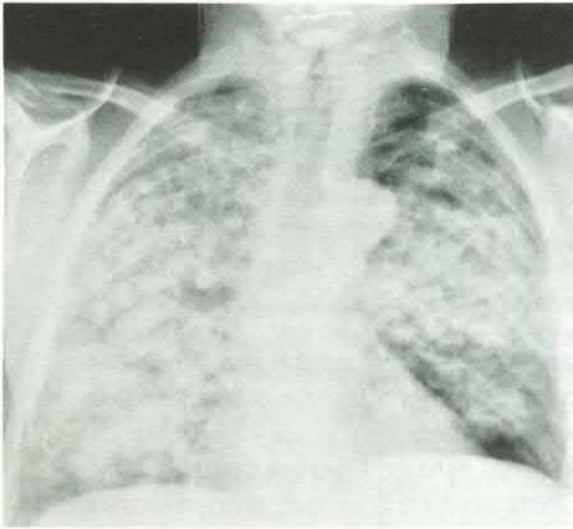


Fig. 14.2. Hemoragie alveolară difuză la pacient cu granulomatoza cu poliangiită.  
Hochberg M.C. *Rheumatology*, 2015.

- ulcere corneene (15%);
- sclerită, episclerită (10-25%);
- uveită (10-20%);
- nevrita nervului optic (10-15%);
- tromboză a arterelor și a venelor retiniene (3-10%);
- proptoză (deplasarea globului ocular înainte și în jos);
- distrucția ochiului și a orbitei din cauza inflamației granulomatoase retrobulbare.

**Afectarea renală.** Se depistează în 80-90% dintre cazuri. Deseori este primul semn al generalizării procesului inflamator.

- În urină apar modificări asemănătoare celor din glomerulonefrită acută – hematurie, proteinurie

- La biopsia renală, în majoritatea cazurilor, se observă glomerulonefrită de focar.
- 10% dintre cazuri – glomerulonefrită rapid-progresivă cu dezvoltarea rapidă a azotemiei și deces în 6 luni în lipsa tratamentului.

- Uneori – sindromul nefrotic.

**Alte manifestări clinice:**

- Purpura palpabilă, fenomenul Raynaud, piodermita gangrenosum, ulcere, papule, vezicule, noduli subcutani.
- Mialgii, artralgii, artrite (mono-, oligo- sau poliartrită migratorie sau reumatoid asemănătoare).
- Disritmii, insuficiență coronariană, pericardită, valvulită, endocardită.
- Neuropatii periferice, mononevrită multiplă, afectarea nervilor cranieni, răspândirea granuloamelor din nas și sinusuri intracerebrali pot contribui la apariția simptomelor patologice din partea hipofizei (diabet insipid) și a nervilor cranieni.
- Diaree, dureri abdominale, hemoragii intestinale, granuloame hepatice (rar).

**Criterii diagnostice (ACR, 1990)**

1. Schimbări inflamatorii ale cavității nazale și bucale (ulcere, eliminări nazale purulente și/sau hemoragice).
2. Modificări radiologice în pulmoni (noduli, infiltrate, cavități).
3. Modificări în sedimentul urinar (microhematurie).
4. Rezultatele biopsiei (inflamație granulomatoasă în pereții vasculari sau peri-, extravascular)



- Mai rar, stenoze pielo-ureterale.
- Stenozele sunt cauzate de vasculita pereților ureterali sau a grăsimii peri-ureterale.
- Se manifestă prin dureri abdominale și/sau anurie, uneori sunt asimptomatice.

- Pot rezulta în insuficiență renală postrenală (obstructivă).

#### **Afectarea pulmonară**

- Este specifică MPA și se înregistrează la jumătate dintre pacienți.
- Hemoragia alveolară difuză este cea mai severă manifestare dintre cele pulmonare.
- Manifestările clinice variază de la dispnee ușoară și anemie până la hemoragie masivă pulmonară cu hipoxie cu un debut acut.
- Histopatologic e specifică capilarita pulmonară.

#### **Alte manifestări clinice**

- Artralгии, mialгии.
- Purpura și alte erupții cutanate.
- Diaree, dureri abdominale, hemoragii digestive.
- Sinuzită, dureri faringiene, ulcerații bucale.
- Episclerită și alte procese inflamatorii oculare.
- Afectarea sistemului nervos central și periferic.
- Pericardită, miocardită.

#### **Diagnosticul**

- Hemoleucograma: anemie normocromă, normocitară, uneori eozinofilie (15%), VSH crescut.
- Cercetarea biochimică a serului: creșterea proteinei C reactive, ureei, creatininei.
- Urograma: hematurie și cilindri hematici, proteinurie.
- Cercetări imune: factorul reumatoid pozitiv (50%), mai rar ANA pozitivi (20%), depistarea anticorpilor ANCA (se depistează în 75% dintre cazuri; de tip p-ANCA (anti-MPO) 60%, mai rar c-ANCA (antiPR3)-15%. Titrele ANCA indică și pronosticul bolii).

**Prognosticul.** Poate fi estimat prin **scorul FFS** (*five factors score*), aplicabil și pentru alte vasculite:

1. Proteinuria >1 gr/24 ore;
2. Creatinina serică >1,5 mg/dl;
3. Cardiomiopatie;
4. Afectare digestivă severă;
5. Afectarea SNC.

Mortalitatea la 5 ani este de 12% în absența oricărui criteriu de gravitate; constituie 26% la prezența unui criteriu și atinge 46% la prezența a două și mai multe criterii.

### 14.3. GRANULOMATOZA EOZINOFILICĂ CU POLIANGIITĂ (Churg-Strauss)

**Definiție.** Inflamație hipereozinofilică ce implică frecvent tractul respirator, cu vasculită necrotizantă preferențial la nivelul vaselor mici și medii, asociată cu astm și eozinofilie. ANCA sunt mai frecvenți atunci când este prezentă glomerulonefrita.

**Particularități clinice.** Granulomatoză eozinofilică cu poliangiită se caracterizează cu trei faze distincte:

1. Prodromală, dominată de manifestării alergice și astm bronșic.
2. Perioada cu prezența eozinofiliei și a infiltratelor pulmonare, care poate preceda diagnosticul de vasculită cu 3-7 ani.
3. Vasculita sistemică cu manifestări generale (febra, alterarea stării generale) și specifice bolii.

#### **Afectări pleuropulmonare.**

- Astmul bronșic debutează în jurul de 40 de ani, este deseori sever, necesită corticoterapie inhalatorie sau sistemică; precedă semnele vasculitei cu până la 10 ani.

- Infiltrate pulmonare cu eozinofile apar în 30-70%, pot fi uni- sau bilaterale, sunt labile și migratorii.

- Pleurezia se observă în 20-30% dintre cazuri, uni- sau bilaterale, cu caracter de exsudat, bogat în eozinofile (mai mult de 80%), iar biopsia pleurală poate demonstra vasculita.

- Hemoragia pulmonară se datorează capilaritei pulmonare, se manifestă prin hemoptizii, infiltrate, anemie; uneori pentru diagnostic sunt necesare CT și lavajul bronho-alveolar.

#### **Afectări renale și ureterale**

- Afectarea renală este rară (15-20%).

- Este similară cu cele din MPA și GPA – glomerulonefrită rapid-progresantă.

- Se asociază cu prezența anti-MPO și are un prognostic nefavorabil.

- Au fost descrise și stenoze ureterale.

#### **Afectări neurologice**

- Afectarea neurologică periferică afectează 50-75% din pacienți. Sunt prezente dureri cu arsură și parestezii, care preced tulburările senzitive sau/și motorii. Afectează predilect membrele inferioare, mai rar cele superioare și nervii cranieni.

- Afectarea sistemului nervos central se întâlnește mult mai rar (8%). Se pot produce accidente cerebrale, hemoragii, epilepsie, tulburări cognitive.

#### **Afectări cutanate**

Manifestările cutanate se observă la 40-70% dintre pacienți și se datorează granuloamelor și/sau vasculitei. Purpura palpabilă este înregistrată la



Pentru un diagnostic veritabil sunt necesare cel puțin două criterii.

**Particularitățile paraclinice.** Modificările paraclinice, ca și în alte vasculite, sunt în marea majoritate nespecifice:

- anemie normocromă;
- leucocitoză neutrofilă;
- creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor;
- creșterea proteinei C reactive;
- uneori factor reumatoid pozitiv.

**Modificări specifice:**

- Depistarea ANCA clasice (reacția ELISA pozitivă pentru proteinaza 3) cu specificitate 98%.
- Biopsia din zonele afectate.

## 14.2. | POLIANGIITA MICROSCOPICĂ (MPA)

MPA pentru prima dată a fost descrisă ca boală aparte de Davson ș. a. în 1948 ca un subgrup al poliarteritei nodoase cu prezența glomerulonefritei necrotizante segmentale.

**Definiție.** Chapel Hill International Consensus Criteria definește MPA astfel:

- Vasculită necrotizantă cu puține depozite imune sau lipsa lor, predominant afectând vasele mici (ex. capilare, venule, arteriole).
- Poate fi prezentă arterita necrotizantă a arterelor mici și medii.
- Este comună glomerulonefrita necrotizantă.
- Capilarita pulmonară frecvent se dezvoltă.
- Inflamația granulomatoasă este absentă.

**Epidemiologie.** Incidența anuală totală este estimată la 1-11,6 cazuri la 1 milion de populație. Bărbații sunt afectați puțin mai frecvent, raportul B/F variază de la 1,1 până la 1,8. Debutul bolii la vârsta în jur de 50 de ani.

**Manifestări clinice.** *Debutul* poate fi insidios cu artralгии sau hemoptizii, care poate preceda cu luni apariția manifestărilor sistemice. *Manifestările generale* cele mai frecvente sunt febra și alterarea stării generale.

**Afectarea renală**

- Suferă 80-100% dintre pacienți.
- Leziunile renale în MPA sunt de tipul glomerulonefritei necrotizante.
- Leziunile renale sunt practic similare celor din GPA, manifestate cel mai frecvent prin sindrom nefritic acut.

• Insuficiența renală este prezentă de la început la majoritatea pacienților și progresează rapid în absența tratamentului adecvat.

**Afectarea ureterală**

- Stenoze ureterale inferioare, uni- sau bilaterale.



Fig. 14.3. Noduli (granuloame cutanate necrotizante) la pacient cu granulomatoza eozinofilică cu poliangiită. Hochberg M.C. *Rheumatology*, 2015.

50% dintre pacienți. Mai rar se observă noduli (pe scalp, degete, cot (Fig. 14.3), *livedo reticularis*, sindromul Raynaud și gangrene digitale.

#### **Afectări digestive**

Apar la 30% dintre pacienți și se dezvoltă datorită vasculitei sau/și granuloamelor mucoasei digestive, uneori cu aspect pseudopolipoid. Se manifestă prin:

- dureri abdominale;
- grețuri, vome;
- melenă, steatoree;
- ulcere, perforări.

#### **Afectări cardiace**

Afectarea cardiacă are o frecvență variabilă, dar evoluție gravă.

Se afectează pericardul (pericardită, rareori exsudativă), miocardul (granuloame sau infiltrate cu eozinofile), coronarele (rar – stenoze, microanevrisme, tromboze). Insuficiența cardiacă instalată este, de obicei, severă și progresează rapid.

#### **Afectări ale aparatului locomotor:**

- artralгии;
- mialгии;
- rar – artrită articulațiilor mari, nonerozivă.

#### **Afectări ORL:**

- sinuzită;
- rinită;
- polipoză sinuzală.

Prognosticul este mai bun comparativ cu Granulomatoza cu poliangiită.

#### **Afectări oculare:**

- uveită;
- vasculită retiniană;
- noduli conjunctivali;
- pseudotumori retroorbitale;
- nevrita nervului optic.

#### **Diagnosticul**

- Hemoleucograma: eozinofilie marcată, anemie, VSH crescut.
- Cercetarea biochimică a serului: creșterea proteinei C reactive; majorarea ureei, creatininei în cazuri cu afectarea renală.
- Urograma: hematurie și cilindri hematici, proteinurie în caz de afectare renală.
- Cercetările imune: ANCA se depistează în 60% dintre cazuri, mai frecvent p-ANCA (anti-MPO).



- Lavajul bronho-alveolar depistează lichid bogat în eozinofile.
- Radiografia pulmonilor poate observa infiltrate migratorii, bilaterale.
- Biopsia: se pot observa trei tipuri de leziuni, dar care rareori se găsesc

simultan:

- vasculită necrotizantă ale arterelor și venelor de calibru mic, cu leziuni segmentare și infiltrat bogat în eozinofile;
- infiltrat tisular cu eozinofile;
- granuloame extravasculare, constituite dintr-un centru necrotic și o coroană din celule epitelioide.

#### **Criteria de diagnostic (ACR, 1990)**

1. Astm bronșic.
2. Eozinofilie >10%.
3. Mono- sau polineuropatie.
4. Infiltrate pulmonare labile.
5. Sinuzită (dureri sau opacități sinuzale).
6. Histologic – eozinofile extravascular.

Pentru diagnostic sunt necesare minimum patru criterii.

#### **Tratamentul vasculitelor ANCA**

Netratate se caracterizează cu un pronostic foarte rezervat. 90% decedează în primii 2 ani. Cauza principală a decesului este stadiul terminal al insuficienței renale.

#### **Principiile tratamentului**

1. Educația pacientului.
2. Tratament nemedicamentos.
3. Tratament medicamentos.
4. Metode extracorporale.
5. Profilaxia complicațiilor, cauzate de terapia medicamentoasă.

#### **Tratamentul nemedicamentos**

- Interzicerea vaccinării.
- Dieta hipoalergică, hiposodată.
- Evitarea stresului, supraefortului, expunerii la frig.
- Metode contraceptive eficiente.
- Asanarea focarelor de infecție.

#### **Tratamentul medicamentos**

1. Corticosteroizii.
2. Imunosupresoare, citostatice (de elecție – Ciclofosfamida, Metotrexatul, Azatioprin, Mofetil micofenolatul, Leflunomida).
3. Terapia biologică (Rituximab) în cazuri severe.

**Tratamentul medicamentos** este compus din trei faze:

1. Inducerea remisiunii.
2. Menținerea remisiunii.
3. Tratamentul recidivelor.

**Inducerea remisiunii:**

–Ciclofosamidă 2mg/kg în zi, per os, 3-6 luni (sau 15 mg/kg, i.v., fiecare 2 săptămâni x 3 ori, apoi fiecare 3 săptămâni 6-12 luni) sau Sol. Rituximab o doză/săptămână, 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 doze.

–Prednisolon 1mg/kg în zi per os sau puls- terapie.

**Menținerea remisiunii (minimum 2 ani)**

–Metotrexat 10-25 mg în săpt. p.o. + acid folic;

–Azatioprină 2mg/kg în zi, p.o.

–Mycophenolat mofetil 1,5 g în zi, p.o.

–Leflunomidă 20-30 mg în zi, p.o

**Metode extracorporale**

- Plasmafereza (4l/zi, 7-10 zile), ameliorează pronosticul hemoragiilor pulmonare. Pentru a preveni agravarea hemoragiei se recomandă de a folosi ca substituent nu numai albumina, dar și plasma proaspăt congelată.
- Hemodializa este rezervată pacienților cu insuficiență renală terminală.

**Concluzii**

1. Vasculitele ANCA-asociate sunt rare, dar cu potențial de risc vital.
2. Vasculitele ANCA-asociate se prezintă cu sindromul pulmonar-renal și posibil alte manifestări sistemice neurologice, oculare și cutanate.
3. MPA și GPA sunt dificil de diferențiat când tabloul clinic este incomplet.
4. EGPA pare a fi o entitate nozologică mai distinctă.
5. Tratamentul este similar și indicat precoce deseori este efectiv.
6. Recidivele rămân una dintre problemele serioase.



**Definiție.** Vasculita vaselor mici (capilare, venule, arteriole) cu depozite de IgA. Afectează tipic pielea, intestinal și glomerulii renali și se asociază cu artralгии sau artrită, mialгии și edem subcutanat. Cea mai frecventă formă de vasculită sistemică la copii.

**Epidemiologie.** Este una din cele mai frecvent întâlnite vasculite sistemice. Debutul bolii poate fi la diferite vârste, dar mai frecvent – la copii până la 10 ani. Dintre pacienții adulți predomină în vârstă până la 30 de ani. Dezvoltarea maladiei după 60 de ani – este o raritate. Incidența în lume este de 13,5 cazuri la 100 000 oameni. La vârstă fragedă băieții se îmbolnăvesc mai des decât fetițele (raportul fiind 2:1), în perioada de adolescență acest raport devine 1:1. Debutul cel mai frecvent în lunile de toamnă – iarnă, de obicei după o infecție respiratorie.

#### Manifestările cutanate

- Este unul din criteriile diagnostice ale patologiei date.
- Manifestarea clinică principală a afectării țesuturilor cutanate se exprimă prin peteșii simetrice și/sau purpură palpabilă (Fig. 15.1).
- Uneori, boala se manifestă prin: pete eritematoase, papule, vezicule.
- Toate aceste elemente cutanate sunt însoțite de prurit.
- Inițial, erupțiile cutanate se localizează în porțiunile distale ale membrelor inferioare, pe urmă treptat se răspândesc pe coapse, fese.
- Mai rar, se afectează membrele superioare, abdomenul și spatele.
- Este caracteristică accentuarea, majorarea lor după un ortostatism îndelungat.
- De obicei, peste câteva zile purpura capătă culoare cafenie și treptat dispare.
- Uneori, în cazurile de recidive cronice se păstrează sectoare de hiperpigmentare a pielii.



Fig. 15.1. Peteșii pe membrele inferioare la pacient cu IgA vasculită. Hochberg M.C. *Rheumatology*, 2015.

**Afectarea aparatului locomotor**

- Poliartralgia și fenomenele de artrită se întâlnesc în 60-100% cazuri.
- De obicei, poliartralgia se asociază cu mialgie și edem al membrelor inferioare.

- Sunt caracteristice dureri cu caracter migrator în articulații, care apar odată cu erupțiile hemoragice.

- În 25% cazuri (mai ales la copii) artralgiile și artrita apar înainte de manifestările cutanate.

- Locul preferat al afectării articulațiilor sunt articulațiile mari ale membrelor inferioare, mai rar articulațiile cotului și ale falangelor.

- De regulă, se afectează câteva articulații.

- Durata sindromului articular cel mai frecvent nu depășește 1 săptămână.

**Afectarea tractului gastrointestinal** este prezentă în 60-70% din cazuri. Se vor înregistra:

- dureri spastice în abdomen;

- grețuri;

- vomă.

- La 50% din pacienți se observă episoade de hemoragii intestinale moderate, dar complicațiile hemoragice nu depășesc 5% cazuri.

- Datele examenului endoscopic dovedesc că durerile acute în abdomen sunt prezente datorită edemului în focar sau difuz al mucoasei și peretelui intestinului subțire și a duodenului.

- La examenul endoscopic se depistează duodenită erozivă sau hemoragică, uneori eroziuni în stomac, intestinul subțire și colon, inclusiv rect.

- Schimbările morfologice în mucoasa gastro-intestinală sunt similare celor cutanate.

**Afectarea renală**

- Frecvența afectării aparatului urinar se înregistrează în 10-60%.

- De obicei, aparatul urinar se afectează după apariția purperei, dar uneori poate preceda afectarea cutanată.

- De obicei, apare micro- sau macrohematuria, uneori asociată cu proteinurie.

- În majoritatea cazurilor, aceste schimbări trec fără consecințe, dar la unii bolnavi este posibilă dezvoltarea insuficienței renale.

- Schimbările morfologice în rinichi variază de la minimale până la glomerulonefrita cu „semiluni”.

- La microscopia electronică depozitele se întâlnesc în mezangiu, subendotelial, și în componența lor întră IgA, IgG, IgM, fibrină.

Mai rar se înregistrează afectări urogenitale, neurologice și pulmonare.

**Afectare urogenitală**

- Orhită;

- Edemul scrotal;

- Stenoze ureterale;

- Torsiunea testiculară.



**Afectare neurologică**

- Cerebrovasculită;
- Cefalee.
- Epilepsie;
- Anomalii vizuale și verbale;

- Pareze facial;
- Neuropatie periferică.

**Afectarea pulmonară**

- Infiltrate interstițiale;
- Hemoragii alveolare.

**Criteriile diagnostice (EULAR/PRINTO/PRES, 2008)**

*Purpură palpabilă* și cel puțin unul din următoarele criterii:

1. Dureri abdominale difuze.
2. Biopsie cu predominarea IgA.
3. Artrite/Artralgi acute.
4. Hematurie sau proteinurie.

**Diagnosticul**

- Hemoleucograma: anemie, leucocitoză, VSH crescut.
- Cercetări biochimice: PCR crescut, ureea, creatinina majorate (în cazuri cu afectarea renală).

• Cercetări imune: la copii, în 30% din cazuri, se observă creșterea titrului ASLO, un criteriu de laborator important pentru diagnosticarea vasculitei este mărirea concentrației IgA în ser, la 30-40% din pacienți se depistează factorul reumatoid.

• În analiza de urină cea mai frecventă manifestare este hematuria microscopică, dar aproape a treia parte din pacienții cu nefrită prezintă hematurie macroscopică.

• La fel, poate fi prezentă proteinuria, cantitatea căreia depinde de varianta morfologică a afectării renale.

• Radiografia plană abdominală poate demonstra anse dilatate a intestinelor, sau semne de perforare a unui organ cavitat.

• Ultrasonografia este mai efektivă pentru identificarea invaginației ileo-ileale.

**Biopsia**

• Biopsia renală poate arăta în cazurile ușoare proliferare focală mezangială cu depozitarea complexelor imune cu IgA și depozite de C3 în matricea mezangială.

• La pacienții cu forme mai severe ale implicării renale, așa cum sunt cazurile cu proteinurie nefrotică, biopsia poate demonstra proliferare celulară și glomerulonefrită cu semiluni.

• Biopsia cutanată la adulți este necesară pentru confirmarea diagnosticului și diagnosticului diferențial. Ea va demonstra o vasculită leucocitoclastică a vaselor mici, cel mai bine evidențiată în venulele post-capilare și depozite de IgA.

**Principiile tratamentului**

1. Educația pacientului.
2. Tratament nemedicamentos.

3. Tratament medicamentos (depinde de activitatea bolii).

4. Metode extracorporale (în cazuri severe, refractare).

#### **Tratamentul nemedicamentos**

- Interzicerea vaccinării în perioada activă a bolii.

- Dieta hipoalergică, hiposodată, hidratatea suficientă.

- Evitarea stresului, supraefortului, ortostatismului prelungit, expunerii excesive la rece.

- Asanarea focarelor de infecție (în special, celor faringiene streptococice).

#### **Tratamentul medicamentos**

1. Afectare cutanată – terapie simptomatică (dezagregante, preparate vasculare).

2. Afectare articulară și cutanată gravă – terapie antiinflamatorie (AINS, doze mici de corticosteroizi).

3. Afectare digestivă – doze medii de corticosteroizi (până la 1 mg/kg/zi).

4. Afectare renală rapid progresivă – terapie intensivă (aplicarea unor doze mari de corticosteroizi (1-2 mg/kg/zi) și/sau citostatice (Ciclofosamid, Azatioprin, Mofetil micofenolat etc.), puls-terapie și metode extracorporale de tratament).

5. În caz de focare de infecție – terapie antibacteriană.



**Definiție.** PAN – arterită necrotizantă a vaselor medii sau de calibru mic, implicând preferențial bifurcațiile acestora, fără glomerulonefrită și fără vasculită la nivel de arteriole, capilare sau venule, neasociată cu anticorpi către citoplasma neutrofilică (ANCA). (Chapel-Hill Consensum 2012).

Afectarea arterelor în PAN este realizată de un proces inflamator necrotizant, focal, transmural, aflat în diferite stadii evolutive. Inflamația segmentară poate cauza formarea de anevrisme și pseudo-anevrisme cu aspect de „noduli” vasculari, de unde și denumirea maladiei. Boala poartă un caracter sistemic și orice localizare este posibilă, însă există o predilecție pentru sistemul nervos periferic, intestin, tegumente, rinichi, și mai puțin – pentru sistemul respirator.

**Istoric.** Pentru prima dată descrierea clinico-morfologică mai concisă a maladiei a fost prezentată în literatură de către A. Kussmaul și R. Maier în 1866. A fost relatat cazul unui pacient de 27 de ani cu manifestări clinice de nefrită, cu dureri abdominale, pierdere ponderală marcată, nevrită, la care auto-rii au depistat de-a lungul vaselor membrelor niște noduli, fapt ce le-a sugerat și denumirea maladiei – „periarteritis nodosa”.

**Terminologie.** Începând cu mijlocul secolului trecut, a fost modificată denumirea bolii din „periarteritis nodosa” în „polyarteritis nodosa”, subliniindu-se și caracterul mai profund al leziunilor inflamatorii. Odată cu descoperirea anticorpilor ANCA, crioglobulinelor ș. a. , cu perfectarea metodelor imagistice de investigare și a celor histologice, din cadrul PAN s-au desprins maladii ce s-au conturat în vasculite distincte (ex. poliangiita microscopică), fapt ce în oarecare măsură influențează și epidemiologia bolii.

**Epidemiologie.** Datele epidemiologice nu sunt multe la număr și conțin o anumită doză de incertitudine. Este observată o reducere a incidenței maladiei din mai multe motive: îmbunătățirea metodelor de diagnostic, detașarea de PAN a poliangiitei microscopice, reducerea semnificativă a infecției HBV, îndeosebi în țările din Vest. În Marea Britanie, Suedia incidența este între 1,8 și 6,3 cazuri la 100 000 de populație. În SUA sunt raportate 3-4,5 cazuri la 100 000 populație anual. Frecvența PAN este mai mare în rândul populației cu un nivel mai înalt de infectare cu HBV. Maladia se dezvoltă mai frecvent în limitele de vârstă 45-65 de ani. Mult mai rar este întâlnită la copii. Vârsta medie de debut este după unele date de 48 de ani. Bărbații sunt afectați de circa 3-5 ori mai frecvent decât femeile, raportul estimat fiind de 1,6-2 : 1.

**Etiopatogenie.** Mecanismul etiopatogenetic al PAN rămâne necunoscut.

**Rolul infecției.** Unul din cei mai plauzibili factori etiologici la etapa actuală este considerat cel infecțios. Virusul HBV este astăzi incriminat datorită

existenței mai multor argumente credibile la maturi; este suspectat și rolul etiologic al Streptococului gr. A în cazurile rare de PAN la copii.

În regiunile cu nivel înalt de răspândire a HBV-infecției, până la 63-90% din pacienții cu PAN au fost diagnosticați HBV-pozitivi. Astfel, statisticele incidenței PAN în rândul eschimoșilor din Alaska, stat al SUA cu cel mai înalt pattern endemic HBV, raportează în medie 7,7 cazuri anuale la 100 000 populație. (McMahon B, J 1989). În urma efectuării vaccinării sistematice în această zonă, s-a redus substanțial și incidența PAN.

Debutul PAN intervine pe fondul unei evoluții deja cronice a hepatitei virale, și independent de activitatea ultimei sau de faza de replicare a virusului. Astăzi, totuși, incidența infecției HBV la pacienții cu PAN a scăzut - de la 30% în medie până la 8% din toate cazurile de PAN. Tabloul clinic al PAN HBV asociate și cel al PAN HBV neasociate este însă similar, nu s-au constatat particularități evolutive. Există informații mai recente și despre asocierea în anumite cazuri a PAN cu infecția HIV.

Alte microorganisme suspectate: infecția HCV - este rară, sunt prezentate în literatură unele cazuri clinice, care au avut o evoluție relativ blândă, cu manifestări mai mult de ordin cutanat. Varicella-zoster virus, citomegalovirusul, Klebsiella, Parvovirusul B19, micobacteria tuberculozei, humanT-cell leucemia virus și al., de asemenea, au fost cercetați ca potențiali factori etiologici, dar fără dovezi consistente.

**Predispoziția genetică.** În puținele studii dedicate acestei probleme, la bolnavii cu PAN sunt sesizate unele mutații ale genei CECR-1 - genă ce codifică adenzin dezaminaza -2 (ADA-2) - fapt responsabil de reducerea activității ultimei.

**Imunopatogenie.** Rolul complexelor imune în mecanismul imunopatologic al maladiei este recunoscut doar pentru forma de PAN HBV-pozitivă, depozitele imune fiind detectate numai în această variantă clinică. În cazul PAN HBV-neasociate depozitele imune de regulă lipsesc, iar imunopatogenia bolii este în prezent neclară. Posibil că în mecanismul de dezvoltare al PAN HBV-neasociate participă lezarea și disfuncția celulelor endoteliale. Disfuncția endotelială poate perpetua inflamația prin intermediul citokinelor și prin producerea de molecule de adeziune.

În PAN asociată cu HBV mecanismul patogenetic implică predominant imunitatea umorală, iar în PAN HBV-neasociată - cea celulară cu LT CD4.

Anticorpii ANCA la bolnavii cu ambele variante de PAN sunt absenți.

Până la 10-15% dintre pacienții cu PAN relatează consumul unor medicamente înainte de debutul bolii, totuși date care ar confirma rolul etiologic sau de trigger al preparatelor medicamentoase nu sunt.

Simptome caracteristice pentru PAN au fost remarcate la pacienții cu leucemie cu celule păroase, ceea ce a dat motiv pentru discuții despre PAN ca despre un sindrom constituit al altor entități nozologice, care la timpul lor posibil se vor contura în maladii distincte.



**Patomorfologie.** În PAN sunt afectate predominant vasele de calibru mediu, iar arteriolele, capilarele și venulele nu sunt implicate în procesul patologic, fapt ce determină deosebirea dintre PAN și poliangeita microscopică (PAM). Modificările arterelor în PAN sunt de obicei segmentare, localizate îndeosebi la nivelul bifurcațiilor vasculare. Inflamația apare inițial în intima vasului, răspândindu-se ulterior în toate straturile. Ca rezultat al leziunilor transmurale se dezvoltă necroza fibrinoidă. Peretele vascular devine vulnerabil, își pierde elasticitatea, formând anevrisme. Segmentele afectate alternează cu segmente nemodificate. Vasculita necrotizantă se poate complica prin dezvoltarea trombozelor, prin hemoragii în urma ruperii anevrismelor. Drept consecință se vor produce tulburări ischemice și infarcte în țesuturile adiacente.

Evoluția leziunilor vasculare este una ondulată, astfel că modificările histologice inflamatorii se află în stadii variate. Microanevrismele și trombozele sunt mai caracteristice pentru un proces de durată. Componenta infiltratului inflamator este una polimorfă: neutrofile, eozinofile, limfocite, fagocite, mononucleare.

**Tabloul clinic.** Debutul bolii este frecvent precedat de infecții acute respiratorii, insolății, suprasolicitări fizice sau psihoemoționale îndelungate, utilizarea unor medicamente. Maladia se dezvoltă, de regulă, destul de rapid, în unele cazuri chiar fulminant. De asemenea, și spectrul manifestărilor clinice este variat – de la implicarea a 1-2 sisteme până la afectare poliorganică. Orice sistem poate fi afectat, totuși există anumite localizări preferențiale.

Activitatea maladiei poate varia de la medie până la înaltă cu progresare severă. Debutul PAN de cele mai multe ori este marcat prin prezența semnelor clinice constituționale: febră, pierdere ponderală, astenie, dureri musculare difuze. Simultan, sau ceva mai târziu, apar și alte semne clinice, care atestă afectarea organelor interne.

**Manifestările constituționale.** *Febra* este caracteristică, 70-90% din pacienți menționează febră rezistentă la eventuale tratamente cu antibiotice, antipiretice, cedează, de regulă, la administrarea de CST. Durata febrei este de la 2-3 săptămâni până la 3-4 luni, dispărând doar după un tratament adecvat.

*Pierderea ponderală* intervine într-o perioadă scurtă foarte rapid, este deosebit de pronunțată, ajungând până la cașexie și figurează și în criteriile de diagnostic. Intensitatea pierderii ponderale reflectă de asemenea și activitatea bolii.

*Manifestările cutanate* sunt remarcate până la 1/2 dintre bolnavi, mai frecvent se observă *livedo reticularis* (Fig. 16.1), uneori purpura hemoragică. Procesul ischemic se prezintă prin infarcte și ulcerații la nivelul falangelor până la gangrenă. La un număr relativ redus de pacienți (până la 20-25%) pot fi depistați palpator noduli subcutanați de-a lungul vaselor brațelor, membrilor inferioare. Biopsia cutanată nu permite diagnosticul diferențial între PAN și PAM.



Fig. 16.1. Manifestări cutanate la pacientă cu PAN (*livedo reticularis*)

*Sindromul articular* variază de la artralgiile tranzitorii până la artrite neerozive, de regulă, la nivelul membrului inferior.

*Dureri musculare* acuză până la 58% din pacienți, de obicei difuze, la nivelul membrului, preced adesea apariția polineuropatiilor.

*Afectarea sistemului nervos periferic* intervine destul de devreme și face parte din cele mai caracteristice semne clinice, afectează până la 60% din bolnavii cu PAN. Este rezultatul vasculitei *vasa nervorum* și se manifestă frecvent prin mononeuritis multiplex, de asemenea – polineuropatie distală motorie, senzorie sau senzomotorie, pareze distale și atrofii musculare.

*Sistemul nervos central* – semne tranzitorii de ischemie cerebrală sunt raportate până la 10-20% din pacienți, de regulă, la o etapă mai avansată a maladiei, peste 2-3 ani. Au fost înregistrate episoade convulsive, de pierdere a văzului, de asemenea – psihoze sau chiar accidente cerebrovasculare ischemice sau ca rezultat al rupturii anevrismelor.

*Afectarea rinichilor* – aproximativ 60% dintre bolnavii cu PAN au leziuni renale de diferită intensitate, ele fiind un indicator evolutiv nefavorabil. Afectarea vaselor renale determină procese ischemice progresive care duc la insuficiență renală. La pacienți se dezvoltă hipertensiunea arterială, rezistentă la tratament. Sindromul urinar: proteinurie moderată – sub 1gr/24 ore, microhematurie, mai rar – macrohematurie. În mod mai excepțional se întâlnesc tromboze și infarcte renale, rupturi de anevrisme ale vaselor renale.

*Sindromul abdominal*, de asemenea, este unul din cele mai caracteristice și mai severe manifestări clinice ale PAN. Durerile abdominale sunt consecința vasculitei și dezvoltării ulterioare a ischemiei organelor abdominale și sunt difuze, continue, uneori deosebit de intense. Frecvența acestui sindrom este citată până la 44% din cazuri. Se pot dezvolta infarcte intestinale, lienale. Pe lângă dureri pacientul acuză grețuri, vomă, diaree, anorexie, perforarea ulcerelor, hemoragii.

*Sistemul cardio-vascular*. Deși examenul morfopatologic conform diferitelor studii atestă schimbări la 35-70% din bolnavii decedați de PAN, totuși expresia clinică este mai ștearsă. Principalele acuze sunt durerile tipice unei ischemii coronariene, dispneea, palpitațiile, insuficiența cardiacă, mai rar – semne de pericardită și infarct miocardic (până la 12%). Afectarea cardiacă intervine nu numai ca rezultat al vasculitei, dar și a HTA renovasculare.

*Afectarea plămânilor* este înregistrată sub 15% din cazuri și se dezvoltă atât în urma vasculitei pulmonare, cât și pneumoniei interstițiale cu fibrozare.



Modificările radiologice nu răspund la tratamentul cu antibiotice, dar cedează la administrarea CST.

*Alte manifestări clinice.* Pacienții de sex masculin prezintă adesea dureri testiculare. La biopsie semne de inflamație se depistează până la 80% din cazuri, însă clinic orbita sau epididimita sunt diagnosticate mai rar. Afectarea oculară este remarcată la circa 10% din bolnavi. Se manifestă prin conjunctivită, irită, uveită. Rar se întâlnește ocluzia arterei centrale a retinei, care poate duce la orbire.

*Formele localizate ale PAN.* Uneori în PAN afectarea vaselor este limitată topografic. Este descrisă patologia limitată doar a unui organ sau sistem: spre exemplu, doar a mușchilor, a apendicelui, a testiculelor sau uterului. Există situații când această boală se manifestă doar prin polineuropatie.

Este cunoscută forma cutanată a PAN, care se întâlnește la 10% din bolnavi. În acest caz, se înregistrează afectarea cutanată la nivelul membrilor inferioare, *livedo reticularis*, ulcere necrotice, uneori se palpează și nodulii subcutanați caracteristici. Se pot asocia și mialgii, artralгии, polineuropatie. Prognosticul pentru viață la aceștia este favorabil, însă nu este exclusă și transformarea maladiei în una sistemică.

**Examenul paraclinic.** *Datele de laborator* la pacienții cu PAN nu sunt specifice, dar sunt sugestive pentru un proces inflamator sistemic: creșterea VSH-ului, a proteinei C reactive.

- Analiza generală a sângelui: anemie normocromă moderată, leucocitoză, trombocitoză.

- Analiza generală a urinei – proteinurie moderată, hematurie – la pacienții cu afectare renală.

- Hipergamaglobulinemia – se întâlnește la 30% din pacienții cu PAN.

- Este caracteristică creșterea fosfatazei alcaline și a nivelului transaminazelor, nivelul bilirubinei fiind normal. Uneori este crescut nivelul CK.

- Testarea markerilor HCV, de asemenea și HBV (HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBcor sum., anti-HCV), este obligatorie, dat fiind legătura etiologică a maladiei în primul rând cu HBV.

- Micșorarea fracțiilor C3 și C4 ale complementului, crioglobulinemia și nivelul crescut al CIC mai caracteristic este pentru PAN HBV-asociată.

- Periodic se întâlnește o majorare neînsemnată a titrelor FR și ANA, a anticorpilor anti-cardiolipine.

- Anticorpii ANCA sunt negativi.

### **Investigațiile instrumentale**

*Angiografia.* Aneurismele și stenozele arterelor de calibru mediu au o importanță diagnostică deosebită pentru PAN și sunt cel mai frecvent întâlnite anume în această variantă de vasculită sistemică (Fig. 16.2.). Diametrul aneurismelor variază de la 1 până la 5 mm. Ele se dezvoltă de preferință în arterele renale, în arterele mezenterice, ale ficatului, iar prezența lor este caracteristică pentru formele clinice mai grave cu activitate mai înaltă. În urma unui tratament eficient aneurismele regresează.



Fig. 16.2. Angiografia în PAN relevă aneurisme la nivelul vaselor renale

*Coronarografia* poate depista microanevrisme în arterele coronariene.

Totuși, microanevrisme la angiografie pot fi depistate și la bolnavii cu boala Kawasaki, cu endocardita bacteriană, cu LES.

*Ultrasonografia* organelor abdominale va fi efectuată în caz de suspexie a afectării hepatice, în special la bolnavii cu PAN HBV-asociată.

*CT și RMN* sunt utile în unele cazuri de diagnostic dificil, în sindromul abdominal pentru examenul organelor tractului gastrointestinal și ficatului, de asemenea, în eventuale accidente cerebrovasculare.

*Electromiografia* poate fi informativă în depistarea afectării sistemului nervos periferic.

*Biopsia.* Cele mai accesibile țesuturi pentru biopsie sunt tegumentele, nervii periferici, testiculele,

mușchii scheletali. Biopsia renală este însoțită de riscul hemoragiilor din aneurisme. Relevanță înaltă posedă biopsiile simultane ale mușchilor și nervilor (de exemplu, nervul sural și mușchiul gastrocnemian). Histologic se determină arterită necrotizantă focală, cu infiltrate celulare în peretele vascular, de asemenea – ocluzii ale arterelor musculare și infiltrate leucocitoclastice. Biopsia nervilor atestă degenerarea axonală și demielinizarea segmentară.

**Diagnosticul PAN** se stabilește folosind criteriile de diagnostic (Tab.16.1).

Tabelul 16.1.

**Criteriile de diagnostic ale poliarteritei nodoase (ACR 1990)**

Criterii	Definiție
1. Pierderea ponderală	Scăderea în greutate cu 4 kg și mai mult, de la debutul bolii, excluzând factorul alimentar sau alți factori.
2. <i>Livedo reticularis</i>	<i>Livedo reticularis</i> la nivelul trunchiului sau extremităților.
3. Durere sau sensibilitate testiculară	Durere sau indurație testiculară, independentă de traumatisme, infecții sau alte cauze decelabile.
4. Mialgii, astenie musculară la nivelul membrilor inferioare	Mialgii, astenie sau sensibilitatea maselor musculare la nivelul membrilor inferioare (cu excluderea regiunii lombare și brahiale).
5. Mononeuropatii sau polineuropatii	Dezvoltarea mononeuropatiilor sau polineuropatiilor.
6. Hipertensiunea arterială	Dezvoltarea hipertensiunii arteriale (diastolică >90 mm Hg).
7. Creșterea ureei sau creatininei serice	Creșterea ureei > 40 mg% sau creatininei serice > 1,5 mg%, nelegată de deshidratare sau uropatie obstructivă.
8. Infecția cu virusul hepatic B	Prezența HBsAg sau a anticorpilor anti-HBs în ser.



9. Modificări arteriografice	Anevrisme sau ocluzii ale arterelor viscerale la arteriografie, neimputabile aterosclerozei, displaziei fibromusculare sau altor boli neinflamatorii.
10. Biopsia: infiltrat cu neutrofile în peretele arterelor de calibrul mediu și mic	Modificări histologice, cu infiltrat granulocitar și cu mononucleare în peretele arterelor mici și medii.

*Diagnosticul pozitiv necesită prezența a cel puțin trei criterii (sensibilitatea criteriilor este de 82,2%, iar specificitatea de 86,6%).*

Necesitatea diagnosticului precoce al PAN este dictată de inițierea cât mai devreme a terapiei agresive. PAN necesită să fie exclusă la pacienții cu febră, pierdere ponderală și afectări sistemice multiple (purpură, mononevrita multiplă, sindrom nefrotic). Este importantă diferențierea din start a PAN HBV asociată și cea HBV neasociată, tratamentul fiind diferit.

*Diagnosticul diferențial* trebuie efectuat în primul rând cu alte vasculite sistemice: poliangiita microscopică, granulomatoza cu poliangiită (Wegener), vasculitele crioglobulinemice și alte vasculite ale vaselor de calibrul mic CIC – asociate. Poate apărea necesitatea diferențierii cu sindromul antifosfolipidic, endocardita bacteriană, tromboembolism de altă natură.

**Particularitățile tratamentului.** Tratamentul PAN în ultimii ani a devenit mult mai eficient, îndeosebi odată cu introducerea tratamentului antiviral pentru HBV. Actualmente tactica terapeutică este diferită în PAN în funcție de prezența virusului B.

#### **Tratamentul PAN HBV neasociată**

**Corticosteroizii (CS)** și-au demonstrat eficiența certă în tratamentul acestei forme clinice a PAN. Supraviețuirea de 5 ani a pacienților este de 50%, iar asocierea Ciclofosfamida sporește rata de supraviețuire la cei cu evoluție gravă până la 80%.

La bolnavii cu afectare severă sistemică, de regulă, se administrează doze mari de CS: Prednisolon per os 1/kg/zi. Activitatea înaltă a bolii și leziunile sistemice grave impun necesitatea puls terapiei cu Metilprednisolon 1000 mg intravenos 3 zile, cu trecerea la administrarea per os și diminuarea treptată a dozei în conformitate cu dinamica pozitivă a bolii (câte 5 mg fiecare 2 săptămâni). Terapia cu CS este de lungă durată, nu mai puțin de 12 luni.

Atunci când maladia are un caracter sistemic agresiv sau nu răspunde la tratamentul cu CS se asociază citostaticele.

**Ciclofosfamida** este administrată inițial în doză de 1-2 mg/kg/24 ore timp de 10-14 zile cu micșorarea ulterioară a dozei. În cazul progresării rapide a vasculitei, preparatul este indicat în doze mari de 4 mg/kg/24 ore timp de 3 zile, apoi 2mg/kg/24 ore timp de 7 zile. Doza citostaticului se micșorează treptat timp de 2-3 luni câte 25-50 mg pe lună. Durata tratamentului – nu mai mică de 12 luni. Pe fundalul administrării de Ciclofosfamidă, numărul leucocitelor

nu trebuie să fie mai mic de 3000-3500/mm<sup>3</sup>, iar a neutrofilelor – 1000-1500/mm<sup>3</sup>. Hemoleucograma la început este verificată fiecare 2 zile, iar după stabilizarea numărului leucocitelor – 1 dată în 2 săptămâni. În insuficiența renală (creatinina serică >2mg%), doza de Ciclofosamidă se micșorează cu 25-50%.

La bolnavii rezistenți la monoterapia cu CS se administrează puls-terapia cu Metilprednisolon 1000 mg timp de 3 zile în combinație cu Ciclofosamidă (10-15 mg/kg/24 ore) administrată în prima zi. Ciclofosamida se administrează apoi lunar intravenos (500-700 mg/m<sup>2</sup>), ceea ce-i reduce toxicitatea comparativ cu administrarea zilnică.

Pentru tratamentul de susținere este utilizată Azatioprin, care este mai puțin toxic comparativ cu Ciclofosamida. Există și unele relatări despre eficiența **Micofenolatului mofetil** 2gr/zi la bolnavii rezistenți la alte tratamente.

**Terapia biologică.** Există studii, încă restrânse, care dovedesc eficiența la pacienții cu PAN rezistent la alte tratamente a *Rituximabului și Infliximabului*.

**Plasmafereza**, de asemenea, este utilă în anumite cazuri de PAN, recomandându-se 3 ședințe pe săptămână – 3 săptămâni.

Pentru a preveni pneumonia cu *Pneumocistis carini* la pacienții imunosupresați se administrează Trimetoprim/Sulfametoxazol.

#### **Tratamentul PAN HBV-asociate**

În PAN HBV asociată atât Ciclofosamidă, cât și CS vor fi indicați cu mare precauție, deoarece favorizează replicarea virusului. Medicația antivirală este esențială în această formă de vasculită.

În caz de strictă necesitate, vor fi preferați CS, dar în asociere cu tratamentul antiviral cu analogii nucleozidici și cu plasmafereza.

**Prognosticul.** Dacă nu este tratată, PAN are un final fatal. Odată cu introducerea tratamentului cu CS și citostatice supraviețuirea bolnavilor a crescut semnificativ. Totuși, riscul de acutizare a bolii și mortalitatea rămân importante (31%). Cauzele mai frecvente ale decesului sunt accidentele cardiovasculare. Dintre factorii nefavorabili pentru prognosticul maladiei sunt: debutul bolii după vârsta de 50 de ani, afectarea rinichilor, tractului gastrointestinal, SNC și cardiovascular.

"French Cooperative Study Group for PAN" a elaborat un scor pentru determinarea prognosticului, alcătuit din 5 parametri:

1. Proteinurie > 1 g/zi;
2. Creatinina serică > 1,58 mg% (>140μmol/l);
3. Cardiomiopatie;
4. Implicarea tractului gastrointestinal;
5. Implicarea SNC.

Pacienții fără niciun factor de risc din cei 5 enumerați au o rată de supraviețuire de peste 5 ani de 88%, cei cu 1 factor de risc – de 74%, cei cu 2 factori și mai mult – 54%. Acest scor poate fi utilizat și pentru selectarea tacticii terapeutice inițiale (ex. cei fără niciun factor de risc și fără HBV – infecție pot fi tratați cu CST per os, iar cei care au mai mult de 1 factor de risc inițial vor necesita puls terapia cu Metilprednisolon). PAN are tendință de a evolua monofazic.



Este o vasculită caracterizată de prezența unor depozite imune ce conțin crioglobuline, care afectează vasele mici (capilare, venule sau arteriole), preferențial de la nivelul tegumentelor, nervilor periferici, glomerulilor renali, și este însoțită de valori crescute ale crioglobulinelor în ser.

**Crioglobulinele (Cg)** sunt niște gamaglobuline serice, care au o capacitate aberantă de a precipita sau a se transforma în gel, când serul este supus unor temperaturi sub 37°C (mai frecvent între 0° și 4°C) și se redizolvă la încălzire.

Componentele majore ale Cg sunt imunoglobulinele, deși în componența lor pot fi implicate și alte proteine: antigenele VHB și VHC, fibrinogenul, componente ale complementului. Fenomenul de crioprecipitare a fost descris pentru prima dată de către Wintrobe și Bruell în 1933, iar termenul de „crioglobuline” a fost introdus în 1947. În 1964 *Crioglobulinemia mixtă esențială* a fost delimitată ca entitate nozologică independentă de către M.Meltzer și col. Tot el în 1966 descrie triada clinică clasică, asociată la unii bolnavi cu crioglobulinemie: *purpură, artralgie și fatigabilitate*. Crioglobulinemia desemnează prezența Cg circulante, și nu este însoțită în mod obligator de vasculită și alte semne clinice. Crioglobulinele sunt clasate în funcție de componența lor în trei tipuri (după J-C. Brouet et al. 1974; P.Gorevic et al. 1986):

**Tipul I – simplu, monoclonal** este reprezentat de o imunoglobulină monoclonală (IgM sau IgG, mai rar IgA) și excepțional – proteina Bence-Jones (lanțuri ușoare monoclonale).

- Acest tip este întâlnit, de regulă, în bolile limfoproliferative (mielom, limfomul non-Hodgkin B-limfocitar, macroglobulinemia Waldenström).
- Nivelul seric este frecvent înalt (5-30 mg/ml), de obicei precipită repede la frig.

**Tipul II – mixt** sunt complexe imune compuse dintr-o imunoglobulină monoclonală IgM, IgG sau IgA cuplată cu o imunoglobulină IgG policlonală, posedă activitate antiglobulinică împotriva IgG policlonale, reprezentând nu altceva decât FR.

- Majoritatea complexelor sunt IgM + IgG, dar se pot întâlni și IgG + IgG, și IgG + IgA.

- Nivelul seric este de obicei înalt: 40% din cazuri >5 mg/ml.

- Primar este asociat cu HCV.

**Tipul III – mixt policlonal (crioglobulinemie mixtă)** este compus din una sau mai multe clase de imunoglobuline policlonale (FR clasa IgM policlo-

nal, direcționat contra IgG policlonal) sau deseori, compuși nonimunoglobulini, cum ar fi componente ale complementului (C3) lipoproteine, fibronectină și, posibil, altele. Sunt heterogene (întotdeauna policlonale), greu de detectat, deoarece precipită lent și sunt prezente în cantități mult mai mici. Asociat cu HCV într-o măsură mai mică decât Cg tip II.

*Tipul II și III sunt denumite crioglobuline mixte (CgM).* CgM ar putea fi diferiți anticorpi față de anumite antigene sau factori reumatoizi complexe policlonale, legați cu IgG la un antigen. Majoritatea CgM policlonale sunt secundare unei boli și pot produce un sindrom similar cu tabloul de vasculită sistemică. Tipul II și tipul III de Cg sunt asociate cu diverse infecții și, în primul rând cu HCV, de asemenea cu HBV, HIV, Epstein-Barr, HTLV-1, mononucleoza infecțioasă, sifilisul, citomegalovirusul, endocardita infecțioasă, lepra, afecțiunile provocate de streptococul gr. A. O altă asociere sunt bolile autoimune (LES, artrita autoimună, sclerodermia, sindromul Sjögren), maladiile hepatice autoimune, maladiile limfoproliferative și foarte rar – la persoanele sănătoase în vârstă de peste 60 de ani.

**Epidemiologie.** Prevalența *crioglobulinemiei mixte esențiale (CME)* este de 1:100 000, în realitate foarte puține cazuri sunt într-adevăr esențiale (fără cauză identificabilă). Prevalența crioglobulinemiei mixte (CM) în rândul pacienților cu HCV este citată în literatură variat: între 10 și 70%. Epidemiologia bolii este influențată de răspândirea infecțiilor hepatice și în primul rând HCV. Incidența CM în Europa este mai mare în sudul continentului. Se întâlnește mai frecvent la femei (3:1) cu vârsta cuprinsă între 42 și 52 de ani.

**Etiologie.** Pe durata ultimelor decenii a fost identificată o asociere clară între hepatita C și, B și tipul II și III de CM. În hepatita virală C aceste complexe imune conțin particule virale (HCV) care sunt capabile să precipite în peretele vaselor de calibru mic și mediu.

Rolul etiologic al virusului hepatic C a fost stabilit conform unor date, în limitele de la 40% la peste 90% dintre pacienții cu vasculită crioglobulinemică (VC) sau cu CM și prin constatarea că ARN HCV este adesea o parte integrală a crioprecipitatului în concentrații crescute. ARN HCV a fost depistată și în tегumentele pacienților cu vasculită și CM. În plus, răspunsul CM la terapia cu Interferon, de asemenea, explică rolul etiologic al infecției virale.

Frecvența markerilor infecției HBV la pacienții cu CM – este înregistrată de diverși autori cu o rată de până la 74% (Y. Levo), deși rareori această asociere era însoțită și de activitate înaltă evidentă a procesului infecțios. Alți autori susțin însă că prezența markerilor HVB în componența crioglobulinelor mixte și în țesuturi este frecvent artefact, cauzat de prezența FR.

Mai recent au apărut relații în literatură despre depistarea frecventă la bolnavii cu VC a markerilor și altor viruși (HTLV-1, HIV). În unele cazuri însă este valabil termenul de „crioglobulinemie mixtă esențială” – până la 30% din cazuri nu se depistează nici infecție virală cronică, nici anume proces limfo-



proliferativ, nici boală sistemică autoimună. CM a fost asociată cu alelele HLA DRB1\*11, DR3, DR5, DR6.

**Patogenie.** VHC este un virus limfotrop și o stimulare permanentă a sistemului imun de către virus pare a fi responsabilă de apariția CM la indivizii contaminați cu VHC. VHC este în stare să infecteze până la 80% din mononuclearele sângelui periferic. S-a demonstrat că haplotipul HLA-B8-DR3 conferă susceptibilitate legăturii dintre VHC și CM. Este cercetată posibilitatea **următoarelor mecanisme induse de virusul HCV:**

- Stimularea B-celulară îndelungată și creșterea duratei vieții B-limfocitelor;

- Stimularea cronică a mononuclearelor;
- Dereglarea clearance-ului complexelor imune;
- Reactivitatea încrucișată a antigenelor;
- Activizarea neoplazică.

Virusul HCV infectează B limfocitele, provoacă disfuncția celulară, devenind cauza CM și a proceselor proliferative. Cg în hepatita virală C se prezintă în complexe imune crioprecipitabile ce conțin IgM, FR (IgM anti-IgG), HCV RNA și core-proteine, asociate cu anticorpi IgG, care sunt produse în cursul răspunsului imun al B-celulelor împotriva HCV-antigenelor.

În mecanismul dezvoltării manifestărilor clinice la pacienții cu CM se presupune că ar avea rol acțiunea unei combinații dintre tulburările produse de complexe imune și de dereglările limfoproliferative. Se consideră că CM se dezvoltă atunci când inflamația cronică hepatică cauzează ieșirea de sub control a celulelor B și astfel producerea unei cantități excesive de autoanticorpi, în special anti-IgG anticorpi, cunoscuți ca factori reumatoizi.

Totuși, mecanismul exact de formare a crioglobulinelor și a dezvoltării vasculitei rămâne încă necunoscut. Astfel, este demonstrat că VC și CM se dezvoltă doar la 13-54% dintre bolnavii cu infecție VHC cronică. Pacienții cu infecție HCV sau HBV pot avea de asemenea procese autoimune concurente, pot apărea și alți autoanticorpi serici, dar fără o legătură definită cu boli de țesut conjunctiv sistemic. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

Prezența numai a complexelor imune circulante, însă nu este suficientă pentru dezvoltarea vasculitei. Un rol semnificativ se datorește capacității CIC de a activa complementul, de asemenea și diferenței structurale și hemodinamice la diverse vase sangvine. Astfel, depozitarea complexelor în sediile de ramificare a vaselor este determinată, în mare măsură, de particularitățile hemodinamice.

Citokinele și moleculele de adeziune, expuse de neutrofile și celulele endoteliale, sunt și ele obligatorii în producerea procesului inflamator, propriu patogenizei vasculitei imune.

Lezarea vaselor se dezvoltă în caz de formare a complexului antigen-anticorp, ce conține: antigenul, imunoglobulina și complementul. Crioprecipitarea și procesul inflamator este urmat de creșterea viscozității sangvine, de

predispoziția spre ocluzii a vaselor de calibru mic, induc ischemie și necroză în țesuturile tributare. Un anumit rol îl pot deține și alți factori – cum ar fi intensitatea răspunsului imun din partea gazdei.

**Morfopatologie.** Substratul histopatologic al manifestărilor clinice specifice VC este reprezentat de un fenomen inflamator, ce afectează peretele capilarelor, arteriolelor și, uneori, al arterelor de calibru mic sau mediu. Examenul morfopatologic pune în evidență, în aceleași secțiuni vasculare, prezența unui dop de crioproteine la nivelul leziunii endoteliale, îngroșarea membranei bazale, infiltrat perivascular și necroză fibrinoidă a peretelui vascular.

**Tabloul clinic.** În infecția cronică cu HCV CM se asociază cu simptome clinice în 10-25% din cazuri. Tabloul clinic este polimorf și depinde de extinderea leziunii vasculare, iar în afară de mediatorii inflamației, apăruți în prezența crioglobulinelor, manifestările clinice sunt determinate și de modificările reologice. Persoanele cu CM, după expunerea la frig au experiența unor tulburări de microcirculație la nivelul extremităților, culoare violacee, uneori acrodermatită sau purpură.

*Triada clinică clasică proprie VC este înregistrată până la 27% din cazuri chiar de la debutul maladiei: purpura, artralgiile, sindromul astenic.*

**Manifestările cutanate** sunt cele mai frecvente și adesea sunt primele apărute.

**Purpura vasculară** (80-100% din pacienți) este sub formă de peteșii, frecvent supradenivelate (purpură palpabilă) și polimorfe, cu caracter infiltrativ și uneori – cu aspect necrotic. Este localizată cu predilecție la nivelul membrelor inferioare, deși poate fi întâlnită, și la nivelul trunchiului, membrilor superioare. Cauza purporei este precipitarea complexelor imune în vasele mici ale tegumentelor, mai rar – în țesutul adipos subcutanat. Frecvent apar ulceratii, predominant la nivelul degetelor, membrelor inferioare, fapt ce indică o activitate înaltă a bolii. În cazurile mai severe se dezvoltă ulcere gambiene profunde și necroză. Manifestările tegumentare mai pot fi și sub formă de urticarie, eritem papulos. Este frecvent observat *livedo reticularis*, în special după expunerea la frig.

**Sindromul Raynaud** este citat cu o incidență de cca 20% din cazuri. Este caracteristic mai mult pentru crioglobulinemia secundară, în cazul de asociere la bolile sistemice difuze (până la 37%). Sunt descrise cazuri excepționale de autoamputare a degetelor ca rezultat al dezvoltării gangrenei.

**Artralgiile și artritele** poartă un caracter intermitent, migrator și se întâlnesc aproximativ la 10% din pacienții VC. Adesea artralgiile sunt simetrice, la nivelul articulațiilor IFP, MCF, genunchi, mai rar – coate, glezne. Redoarea matinală nu este caracteristică. **Mialgiile** sunt întâlnite ceva mai frecvent.

**Afectarea sistemului nervos** este relatată până la 69% din pacienți, în special la cei cu VC HCV-asociată. Este de regulă sub formă de *neuropatie periferică, senzitiv-motorie, pareze, reducerea reflexelor tendinoase*. Polineuropatia periferică poate fi cronică sau recidivantă și se înregistrează la orice



etapă a maladiei. Pot fi menționate dureri intense și tulburări motorii, mai rar – mononeuropatie (ischemie în urma lezării vaselor epineurale).

**Afectările renale**, de regulă, apar la etape mai avansate ale bolii cu incidența între 14 și 40% dintre pacienți. Se manifestă clinic prin:

- Proteinurie;
- Microhematurie;
- Sindrom nefrotic;
- Sindrom nefritic;
- Hipertensiune arterială.

Afectarea renală este mai frecventă în cazul CM tip II HCV-asociată.

Spectrul manifestărilor clinice este variat, de la un sindrom urinar minor fără tendință de progresare, până la sindrom nefritic acut cu tulburări severe ale funcției renale și final tragic (doar cca 30% de supraviețuire). Insuficiența renală cronică se dezvoltă mai rar, sub 10% din pacienții cu leziuni renale.

**Glomerulonefritele** – În CM esențială II și III VHC pozitivă 40-90% dintre cazuri au afectare glomerulară, majoritatea sub formă de glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP). Aspectul clinic al GNMP constă în proteinurie moderată sau medie, hematurie și HTA rareori – sindrom nefrotic.

**Afectarea ficatului.** De regulă simptomatica afectării hepatice este silențioasă, doar 18% din cazuri au manifestări clinice. Până la 68%, însă, au modificări biologice (ALT crescut). Raportul dintre VC și afectarea ficatului rămâne încă neclar. Este bine cunoscut faptul, că la pacienți cu VC HCV-asociată severă nu rareori manifestările clinice evidente ale leziunilor hepatice lipsesc, iar nivelul enzimelor serice nu totdeauna corelează cu severitatea modificărilor histologice. Afectarea ficatului poate fi întâlnită uneori și la pacienții cu VC esențială, fără infecții hepatice.

**Afectările pulmonare** au fost raportate hemoptizii, pleurezie cu diferită incidență, conform unor relatări – până la 60%. Totuși, în numeroase cazuri, nu este certă legătura dintre afectarea plămânilor și vasculita.

**Afectările cardiace** sunt rare – infarct miocardic, pericardită.

**Alte manifestări:** pacienții frecvent prezintă subfebrilitate, poate fi atestată și o infecție herpetică recidivantă.

#### **Tabloul biologic și imunologic**

- Analiza generală a sângelui poate detecta anemie, leucopenie, trombocitopenie – în hepatite virale; leucocitoza, alături de crioglobulinemie, trebuie să ne sugereze o infecție asociată sau un proces neoplazic hematologic. VSH poate fi frecvent mărit.

- Analiza sumară a urinei și alte teste ale urinei vor fi utile în depistarea leziunilor renale.

- Determinarea parametrilor *biochimici* – pentru a evalua starea funcțională în primul rând a ficatului și a rinichilor.

- Testarea markerilor virali (HBV, HCV), iar în cazurile absenței lor – și a altor infecții.

**Investigații imunologice:**

- Criteriul esențial este prezența crioglobulinelor în ser.
- Frecvent este depistat în titru înalt FR.
- Prezența markerilor VHC și VHB în ser și în crioprecipitat.
- Hipocomplementemia: C1q, C2, CH50 și în special C4. C3, de regulă, are valori normale. Se presupune că aceste modificări reflectă crioactivizarea complementului.

• Adesea se depistează diverși autoanticorpi, deși creșterea titrelor nu este însemnată. Autoanticorpi către celulele endoteliale în cazul VC HCV- asociată, anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi antifosfolipidici, anticardiolipine, anticorpi tisulari față de țesuturile glandei tiroide, a rinichilor, ficatului, anti-mitosomali, către celula musculară netedă.

Frecvența cu care crioglobulinele sunt detectate în hepatita virală C depinde de acuratețea și performanța testelor aplicate. Sângele trebuie colectat cu respectarea unor anumite reguli și regim de temperatură, pentru a evita rezultate eronate.

**Componenta M.** (*Mieloma sau Macroglobulinemia*) proteină structural omogenă, depistată în ser sau urină, determinată prin electroforeza proteinelor.

**Investigațiile instrumentale**

- Examenul radiologic va fi efectuat la pacienții cu manifestări pulmonare (afectare interstițială, pleurezie).

- CT în cazuri când sunt suspectate procese neoplazice, și individual, selectându-se organul investigat.

- Ultrasonografia ficatului și splinei- în cazurile de HCV.

**Diagnosticul.** În 2014 au fost validate noi criterii pentru VC.

**Criteriile de clasificare pentru vasculita crioglobulinemică** (S. De Vita et al. 2014).

**1. Simptome subiective:**

*Răspuns pozitiv la cel puțin două din următoarele întrebări:*

- a) Vă amintiți unul sau mai multe episoade de erupții peteșiale mici pe tegumentele dvs., implicând în mod particular membrele inferioare?
- b) Ați avut vreodată erupții peteșiale roșii la nivelul membrelor inferioare care au lăsat apoi o colorație brună după dispariția lor?
- c) V-a spus vreodată medicul că ați avea hepatită virală?

**2. Simptome obiective (în prezent sau în trecut)**

*Prezența a cel puțin trei din următoarele:*

- a) Simptome constituționale (astenie, febră, fibromialgie).
- b) Implicare articulară (artralgii, artrite).
- c) Implicare vasculară (purpură, ulcere tegumentare, vasculită necrotizantă, sindrom de hiper-vâscozitate, fenomen Raynaud).
- d) Implicări neurologice (neuropatie periferică, implicarea nervilor cranieni, implicarea SNC).



### 3. Modificări ale datelor de laborator

Prezența în momentul diagnosticului a cel puțin două din următoarele:

- a) nivel redus al C4;
- b) FR pozitiv în ser;
- c) M-componenta pozitivă în ser.

Diagnostic pozitiv: cel puțin două din cele trei puncte la un pacient cu prezența Cg în ser, care au fost detectate cel puțin de 2 ori pe parcursul unui interval de cel puțin 12 săptămâni).

**Tratamentul.** Tratamentul VC secundare infecțiilor, coincide cu tratamentul maladiei de bază. Odată cu reducerea nivelului viremiei, descrește și intensitatea clinică a CM.

Metode nonfarmacologice:

1. Excluderea frigului.
2. Evitarea ortostatismului îndelungat, suprasolicitărilor fizice.
3. Dieta cu nivel redus de proteine, în caz de asociere cu hepatitele virale se va respecta dieta corespunzătoare.

**Tratamentul medicamentos**

1. **AINS** – doar pentru sindromul articular.
2. **CS** – de obicei în doze mici, care sunt menite să controleze inflamația articulară, manifestările tegumentare. Dozele mari, uneori în asociere cu citostaticele, sunt recomandate doar în evoluția severă a afecțiunii renale, serozite, polineuropatie, afectare renală severă. În unele cazuri, este aplicată și puls terapia. Nu este bine-venită, totuși, corticoterapia fără tratament antiviral în VC asociată cu hepatitele virale, din cauza riscului de potențare a replicării virale.
3. **Preparatele citostatice (Ciclofosamidă, Azatioprină)** – în situații de activitate severă, în asociere cu puls terapia cu CS și Ciclofosamidă i/v 0,5-1 g/m<sup>2</sup> fiecare 3 săpt.
4. **Tratamentul de susținere.** Sunt folosite cu mai mult succes în unele cazuri metodele extracorporale: plasmafereza, filtrarea dublă, crioafereza la pacienți cu nefrită, necroze, viscozitate înaltă serică.

În caz de depistare a HCV sau HBV este indicat tratament antiviral. În mod consecvent strategiile terapeutice de imunosupresie la pacienții cu VC cu CS și Ciclofosamidă trebuie acum înlocuite sau asociate cu terapia antivirală, atunci când ultima are indicație.

Mai recent, au fost publicate relatări ce demonstrează eficiența **terapii biologice**, și anume, a *Rituximabului* (Mabthera® – anticorpi anti-CD20 care au drept țintă limfocitele B), frecvent utilizat pentru a trata limfoamele cu celule B.

**Arterita Takayasu** este o maladie cronică granulomatoasă inflamatorie, progresivă și ocluzivă ale vaselor, ce implică aorta și ramurile ei.

**Epidemiologie.** Prevalența anuală 2,6-6,4 persoane la 1 milion de populație. Mondial se înregistrează mai frecvent în Asia și India. 80% din pacienți sunt femei. Boala a fost înregistrată la pacienți de 4-63 ani, dar vârsta medie a îmbolnăvirii se consideră 30 de ani. Numai 15% dintre pacienți se îmbolnăvesc după 40 de ani.

#### **Particularitățile tabloului clinic**

1) Simptomele procesului inflamator sistemic (mai frecvent se înregistrează la debutul bolii sau în acutizări).

2) Simptome ischemice cauzate de afectarea progresivă a arterelor.

Nu este obligatorie prezența ambelor componente. Lipsa semnelor inflamației sistemice nu exclude inflamația activă vasculară.

#### **Simptomele procesului inflamator sistemic**

- Febră îndelungată;
- Scăderea masei corporale (40-60%);
- Fatigabilitate (40%);
- Somnolență;
- Mialgii (40%);
- Artralгии (60 %);
- Artrite (rar), mai frecvent artrită simetrică, asemănătoare cu AR;
- Lipsa poftei de mâncare;
- Grețuri, vome, dureri abdominale (2-6%);
- Tuse, dureri în cutia toracică (rar).

Se descriu **trei faze evolutive** în tabloul clinic:

1. Prezența semnelor inflamatorii sistemice nespecifice, 10% – nu prezintă acuze în această fază.

2. Apar semnele inflamației vasculare (dureri spontane sau la palpare în regiunea vasului afectat. Paralel (40%) miastenia și mialgii în regiunea brațului și/sau antebrăzului (mai frecvent unilateral) care se intensifică la efort fizic (așa zisă claudicația membrelor). Numai în 15-20% se înregistrează simptome clasice ale bolii – lipsa pulsului sau umplerea lui insuficientă la un membru, asimetria TA sistolice măsurate pe a. brahialis. Tot în această perioadă poate fi prezentă carotidinia (dureri în a. carotidină), sau mai frecvent – suflu sistolic pe a. carotidis comună. Schimbări asemănătoare pot fi observate și pe aorta abdominală în cazurile afectării ei.



3. În **faza a 3-a** a bolii predomină modificările fibrotice ale vaselor cu stenoizarea lor și semne ale insuficienței vasculare în tabloul clinic. Devin mai frecvente, comparativ cu faza a doua și mai intensive semnele „claudicației membrelor” care pot apărea și în repaus sau somn. În 85-90% – dispariția pulsului pe *a. radialis* (mai frecvent pe stânga) și asimetria TA sistolice pe *a. brahialis*. În această perioadă apar și semne ischemice în diverse organe și sisteme.

#### **Afectarea tractului digestiv**

Aorta abdominală și ramurile ei în AT se afectează până la 70% dintre cazuri, dar chiar stenoizarea a mai mult de 50% din lumenul vascular rar produce manifestări ischemice clinice. Totuși se pot înregistra:

- Grețuri, vome.
- Diaree.
- Dureri abdominale.
- Hemoragii (în cazul ischemiei în bazinului a. mezenteriale).

#### **Afectarea renală**

- Hipertensiune arterială renovasculară (frecvent).
- Glomerulonefrită mezangial-proliferativă cu depozite mezangiale ale IgM, G, A și a C3.
- Glomerulonefrită membranoproliferativă.
- Amiloidoză renală (rar).
- Tromboză a. renale.
- Insuficiență renală cronică (cazuri unice).

**Afectarea pulmonară.** A. pulmonară se afectează în 70%, manifestările clinice apar în 25%.

- Dureri periodice în cutia toracică.
- Dispnee.
- Tuse seacă, hemoptizie.
- Hipertensiune pulmonară.
- Pleurezie.
- Dilatarea și anevrism a a.pulmonaris (rar).
- Maladie interstițială pulmonară.
- Teste spirometrice modificate.
- Modificări patologice la scintigrafie. perfuzie/ventilare (poate fi greșit apreciată ca fiind o tromboembolie).

#### **Afectarea cardiacă**

- Insuficiență valvei aortice (din cauza dilatației aortei).
- Angină pectorală (în 30% se afectează a. coronare), rar infarct miocardic acut.
- Miocardită (50%, mai des în faza a II-a bolii, este una din principalele cauze a insuficienței cardiace cronice).
- Insuficiență cardiacă congestivă (principala cauză a decesului).
- Aritmii.
- Moarte subită

- Cardiomiopatie (cu dilatarea cordului din cauza hipertrofiei v. stâng și SIV) cardiomiopatie dilatativă pură – 5%.
- Pericardită fibrinoasă (rar).
- Stenoză mitrală (7-10%).
- Hipertensiunea arterială (30-80%) mai frecvent renovasculară, mai rar din cauza îngustării segmentului suprarenal a aortei abdominale. Alte mecanisme patogenice sunt: hiperreninemia (din cauza dereglării hemodinamicii centrale din regurgitarea aortică), ischemia cerebrală, scăderea elasticității pereților arteriali, dereglarea activității funcționale a baroreceptorilor.

#### **Afectări neurologice**

- Encefalopatie discirculatorie.
- Atac acut tranzitoriu.
- Cefalee.
- Vertije, dereglări de coordonare.
- Dereglări ale memoriei.
- Crize de catalepsie și narcolepsie.
- Sindroamele nevrotic și astenonevrotic.
- Polineuropatie simetrică.
- Encefalopolinevrită cu afectarea predilectă a membrelor superioare.

#### **Afectarea oculară**

- Îngustarea câmpurilor vizuale.
- Diplopie.
- Scăderea acuității vizuale.
- Ocluzie acută a a. retiniene centrale cu atrofiie ulterioară a discului n. optic (clinic – orbire acută unilaterală).

#### **Afectări cutanate**

- Leziuni nodulare ulcerative subacute.
- Eritem nodular.
- Eritem induratum.
- Erupții papulo-necrotice.
- *Pyoderma gangrenosum*.
- Leziuni papuloase eritematoase pe membrele superioare.
- Eritem multiform.
- Urticarie.
- Paniculita.
- Livedo reticularis.
- Rar, fenomenul Raynaud.

#### **Particularitățile paraclinice**

• **Hemoleucograma:** Anemie normocromă, normocitară; trombocitoză moderată; majorarea VSH (corelează cu activitatea procesului inflamator).

• **Cercetarea biochimică a serului:** Hipergamaglobulinemia; creșterea fibrinogenului; creșterea alfa-2 globulinelor, PCR (se corelează mai bine cu ac-



tivitatea procesului inflamator comparativ cu VSH și alți indici nespecifici ai inflamației).

- **Urograma:** Proteinurie moderată (până la 1gr/24ore); microhematurie.

- **Cercetări imunologice:** Creșterea CIC, FR IgM, IgE (5-8%); anticorpi anticardiolipine (25-40%). Prezența lor se asociază cu caracterul ocluziv al bolii și HTA, se descriu și afectări valvulare (mai frecvent, aortice), complicații trombotice (a. retiniene și a șunturilor vasculare).

- **Cercetări instrumentale:** Angiografia prin rezonanța magnetică, la fel de sensibilă ca angiografia (Fig. 18.1) în evaluarea leziunilor la nivelul aortei și ramurilor ei brahiocefalice, dar este mai puțin sensibilă pentru ramurile mici. Scanarea CT, RMN (observarea stenozelor și anevrismelor vasculare). Angiografia rămâne standardul de aur ce privește evaluarea, extinderea bolii, dar se recunoaște actual importanța metodelor neinvazive ca RMN, ultrasonografia Doppler, tomografia de emisie pozitronică (PET), care oferă un diagnostic mai precoce comparativ cu angiografia și sunt mai superioare în monitorizarea activității bolii și a eficacității tratamentului.

- **Biopsia a vaselor mari și medii** – este informativă numai în stadiile precoce a bolii, este dificil de efectuat (în timpul investigațiilor vasculare, sau postmortem).

- **Fundul ocular:**

Stadiul I al angiopatiei – dilatarea vaselor mici;

Stadiul II – formarea anevrismelor;

Stadiul III – formarea anastomozelor arterio-venoase;

Stadiul IV – complicații vasculare.

**În clasificarea conform tabloului angiografic se recunosc 6 tipuri ale AT (Fig.18.2).**

- Tipul 1 – ramurile arcului aortic;
- Tipul 2a – aorta ascendentă, arcul aortic și ramurile lor;
- Tipul 2b – 2a+ aorta descendentă toracică;

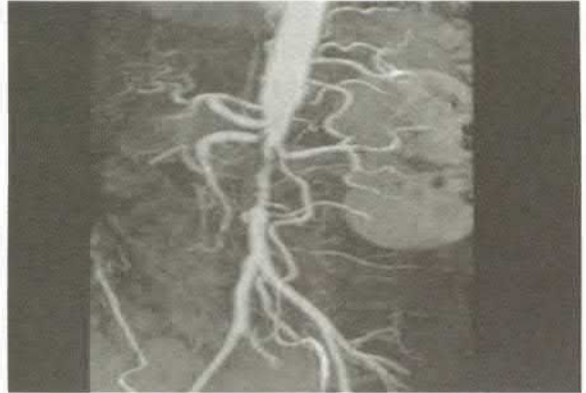


Fig. 18.1. Stenoza aortei infrarenale și a. renale drepte în AT

Formele angiografice a Arteritei Takayasu

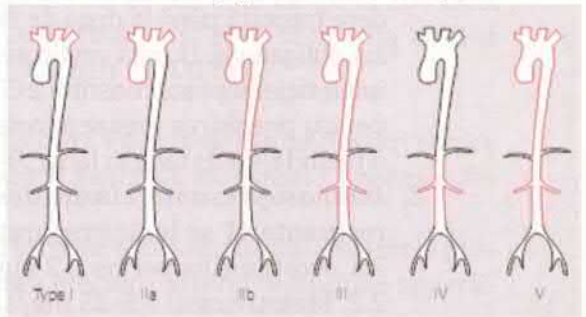


Fig. 18.2. Clasificarea angiografică a AT

- Tipul 3 – aorta descendentă toracică, aorta abdominală, arterele renale (izolată sau în combinație);

- Tipul 4 – aorta abdominală, arterele renale sau ambele;

- Tip 5 – aorta și ramurile ei.

**Criteriile diagnostice** a ACR – sunt necesare 3 din cele 6):

1. Vârsta pacientului mai mică de 40 de ani la momentul debutului bolii.

2. Claudicația membrelor.

3. Scăderea pulsației la una sau ambele *a. brahialis*.

4. Sufluri pe una sau ambele *a. subclavia* sau aorta abdominală.

5. Diferența de mai mult de 10 mm. Hg a TA sistolice dintre ambele mâini.

6. Tabloul angiografic de îngustare sau ocluzie a aortei, ramurilor ei primare, a arterelor mari ale membrelor deosebite de schimbări aterosclerotice, displazia fibromusculară sau alte cauze.

### **Tratamentul medicamentos**

1. **Corticosteroizi** (Prednisolon 1mg/kg/zi per os minimum 1 lună, cu scădere treptată până la doza de susținere 10 mg/zi (profilaxia osteoporozei obligator)). Durata corticoterapiei depinde de tabloul clinic și indicii inflamației și poate constitui 2-5 ani. Uneori poate fi necesară puls terapia pentru pregătirea preoperatorie și în activitatea mare a bolii (e descrisă o metodă – puls terapia lunar, 9-12 luni pe fondalul CS în doze mai mici).

2. **Imunosupresante/citostatice.** La pacienții corticorezistenți și cu recurența AT se indică preparate:

- 2.1. Azotioprina per os 1-2 mg/kg.

- 2.2. Metotrexatul 7,5-25 mg/săptămână per os sau i/m.

- 2.3. Ciclofosamidă 2 mg/kg per os (în cazuri refractare a bolii).

- 2.4. Ciclosporina A 5 mg/kg/zi inițial, apoi 2 mg/kg/zi.

- 2.5. Mycophenolat mofetil (2 g/zi per os).

- 2.6. Anti TNF-alfa (în cazuri cu inflamație activă ce nu răspunde la alte metode de tratament) –Etanercept, Inflixmab.

3. Managementul strict al factorilor de risc tradiționali cardiovasculari (dislipidemia, HTA, factori dependenți de modul de viață).

4. **Tratamentul chirurgical.**

- 4.1. **Angioplastia sau revascularizarea chirurgicală** în cazurile leziunilor stenotice critice (în lipsa inflamației active):

- Stenoză renovasculară cu hipertensiune arterială.

- Stenoză coronariană cu semne de ischemie a miocardului.

- Claudicația membrelor la activități de rutină.

- Ischemia cerebrală și/sau stenoze critice a trei sau mai multe vase cerebrale.

- Regurgitare aortică.

- Anevrism aortic toracic sau abdominal mai mare de 5 cm în diametru.

- Coarctare severă a aortei.

- 4.2. **By-pass a vaselor** – rezultate bune pe termen lung.



Arterita gigantocelulară (AGC) este o vasculită sistemică, în care sunt afectate aorta și ramurile sale, cu o afinitate deosebită pentru colateralele **arterei carotide externe** și în special pentru **artera temporală superficială**. Este cunoscută sub numele de: *arterita cranială, arterita cu celule gigante, arterita granulomatoasă, boala Horton*.

**Epidemiologie.** Boala apare frecvent la vârstnici. Ea este înrudită cu polimialgia reumatică, ambele afecțiuni survenind frecvent la același subiect. Boala afectează predominant rasa albă și are o incidență maximă în jurul vârstei de 60 de ani. Rata incidenței bolii peste 50 de ani este de 18 la 100 000. Sunt mai afectate femeile comparativ cu bărbații, astfel că incidența bolii la femei a fost evaluată la 25/100 000 și la bărbați 9/100 000.

#### **Particularitățile clinice**

- Debutul bolii poate fi acut sau insidios. Principalele manifestări clinice survin într-un context de degradare a stării generale, cu astenie, anorexie, febră, pierdere ponderală.

- Cefaleea, difuză sau localizată la tâmples, este simptomul întâlnit la peste două treimi din bolnavi și este urmarea afectării arterei temporale superficiale.

- Frecvent pacienții relatează durere difuză și hiperestezie la nivelul scalpului și pielii feței.

- Uneori se percep zgomote sau deficit de puls la nivelul arterelor carotide, temporale, brahiale.

- Scăderea acuității vizuale, descrisă la 25-50% din bolnavi este consecința arteritei în teritoriul arterei oftalmice.

- Apariția bruscă a unei cecități este consecința nevrutei optice, produsă prin afectarea vaselor ce irigă nervul optic.

- Cecitatea este uneori precedată de o amauroză fugace.

- Diplopia tranzitorie se datorește ischemiei mușchilor extraoculari. Semnele de ischemie oculară sunt vizibile la examenul oftalmologiei.

- La fundul de ochi se pot observa hemoragii, exsudate, edem al papilei și tardiv atrofia nervului optic.

- Claudicația mușchilor limbii și a mușchilor maseteri apare până la două treimi din bolnavi datorită insuficienței vasculare locale.

- Masticarea alimentelor solide și protruzia limbii se face cu dificultate.

- Un semn precoce de boală este și creșterea sensibilității sinusului carotidian, astfel încât cea mai ușoară compresie poate declanșa asistolie tranzitorie.

torie pentru una sau mai multe bătăi, de aceea este recomandabil ca pacientul să fie examinat culcat.

- Febra, uneori cu frisoane, sau o stare subfebrilă sunt întâlnite la peste 50% din bolnavi.

Asocierea cu **polimialgia reumatică** este raportată relativ frecvent, până la 40% din cazuri, aceasta putând să reprezinte o manifestare prodromală a bolii. Se mai pot întâlni poliartralgiile migratorii, mono- sau oligoartrite, tumefacții articulare, mialgii. Alte manifestări clinice mai rare includ ischemii tranzitorii cerebrale, ictusuri, hemipareze, neuropatii periferice, tulburări psihice. Afectarea arterelor coronare poate determina apariția infarctului de miocard. Se descriu și anomalii ale funcției tiroidiene și hepatice, tulburări respiratorii (tuse cu sau fără expectorație, răgușeală), manifestări ocluzive la nivel arteriolar.

**Particularitățile paraclinice.** Testele de inflamație sunt pozitive:

- Crește VSH;
- Crește alfa-2 globulinele;
- Crește proteina C-reactivă;
- Crește fibrinogenul;
- Anemie normocromă sau hipocromă chiar și la debutul bolii;
- Uneori trombocitoză;
- Se mai găsesc creșteri moderate ale gamaglobulinelor, transaminazelor, retenția bromsulfontaleinei.
- Factorul VIII von Willebrand este crescut.

Confirmarea diagnosticului se face prin **biopsia** de arteră temporală (se excizează un segment de cel puțin 1 cm din arteră). Examenul microscopic evidențiază un proces de panarterită subacută segmentară polifocală, cu zone indemne între segmentele afectate. Sunt caracteristice infiltratul inflamator cu celule gigante, limfocite și plasmocite, proliferarea intimei și fragmentarea limitantei elastice interne. O biopsie negativă nu infirmă diagnosticul.

Ecografia Doppler sau arteriografia (Fig. 19.1) precizează locul exact de executare a biopsiei. Măsurarea fluxului sanguin (Doppler) la nivelul arterelor temporale, faciale și oftalmice arată o reducere a acestuia. Dacă aceasta este făcută la întâmplare, rezultatul este frecvent neconcludent.

**Criteriile diagnostice (ACR, 1990)**

Pentru stabilirea diagnosticului, sunt necesare 3 din 5:

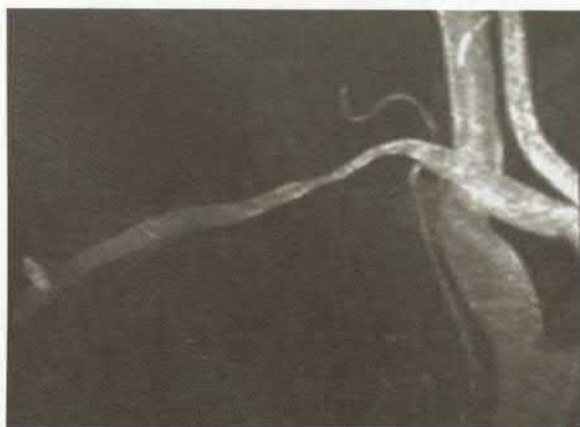


Fig. 19.1. RMN cu angiografie (stenoza a. subclavia) în AGC



1. Vârsta 50 de ani și mai mult.
2. Cefalee localizată cu debut recent.
3. Indurarea sau pulsație redusă a arterei temporale.
4. VSH mai mare de 50 mm/oră.
5. Infiltrarea mononucleară sau inflamație granulomatoasă a arterei temporale la biopsie.

#### **Particularitățile tratamentului**

- Administrarea de Prednison, în doză de 40-60 mg/zi
- Acesta ameliorează rapid, în câteva zile, simptomatologia clinică, reducând incidența complicațiilor.
- După 2-3 săptămâni, când simptomatologia clinică și probele biologice, în special VSH și proteina C-reactivă s-au ameliorat, se pot reduce dozele.
- Cu o doză de întreținere de 10 mg/zi se continuă tratamentul timp de 1-2 ani sau mai mult pentru a preveni recăderile.
- Recrudescențe spontane nepredictibile pot apărea uneori în această perioadă, în rarele cazuri care nu au răspuns la corticoterapie au fost obținute beneficii cu citotoxice, antimalarice, Dapsone, Metotrexat.
- Tratamentul biologic cu anti-TNF nu a demonstrat rezultate pozitive.

Sunt entități de inflamații articulare cronice care se deosebesc de artrita reumatoidă prin absența factorului reumatoid și antinuclear. Grupul SAPSN include următoarele boli:

- Spondiloartrita anchilozantă (spondilita) sau pelvispondilita reumatismală (boala Schtrumpell-Pierre Marie, boala Behterev);
- Spondiloartropatiile cu debut juvenil;
- Artrita reactivă (sindromul Fiessinger-Leroy-Reiter, sindrom oculo-uretro-sinovial);
- Artrita din cadrul bolilor intestinale inflamatorii (boala Crohn, colita ulcerosă);
- Artropatia psoriazică;
- Sindromul SAPHO;
- Spondiloartropatiile nediferențiate.

Spondiloartropatiile afectează mai frecvent bărbații tineri (andropatie). Spre deosebire de artrita reumatoidă, care afectează doar regiunea cervicală a coloanei vertebrale, SpA seronegative pot ataca toate sectoarele rahidiene.

În SAPSN este prezent antigenul leucocitar uman *HLA-B27*. Prezența lui în SpA este de:

- 90% în spondilita anchilozantă;
- 60-80% în artrita reactivă;
- 50% în SpA din BII;
- 50% în APs.

Răspândirea SAPSN în populația umană constituie 1-2%, sporește de 10 ori între rudele apropiate, purtători ai *HLA-B27*. **Nu toți purtătorii de *HLA-B27* dezvoltă SAPSN!**

**Semne generale comune SpA (Tab. 20.1):**

1. Poliartrită periferică asimetrică.
2. Durere inflamatorie spinale mai mult de 3 luni, cu debut lent, reduse de efort fizic, și prezența redorii matinale. Sacroiliita (radiologică) cu/sau fără spondilită.
3. Prezența entezopatiilor; inflamația locului de inserție a tendoanelor și ligamentelor pe os. Poate rezulta în dactilita specifică.
4. Lipsa nodulilor subcutanați.
5. Absența factorului reumatoid.
6. Manifestări extraarticulare:
  - 6.1. uveită, conjunctivită;
  - 6.2. uretrită, prostatită;



- 6.3. ulcerări mucoase (bucale, genitale și ale tractului gastrointestinal);  
 6.4. leziuni tegumentare (sau unghinale);  
 6.5. eritem nodos;  
 6.6. tromboflebită recidivantă;  
 7. Agregare familială.  
 8. Asocieră frecventă cu HLA-B27.

Tabelul 20.1.

**Particularitățile clinice și epidemiologice  
ale spondiloartropatiilor seronegative**

	SA	APs	ARe	Artrita enteropatică
Prevalența	0,1%	0,1%	>0,05%	>0,05%
Raport bărbați: femei	3:1	1:1	9:1	1:1
Artrita axială Frecvența Radiografică Sacroiliita Sindesmofite	100% Bilaterală Simetrice Marginale	20% Unilaterală Asimetrice Protruzive	20% Unilaterală Asimetrice Protruzive	15% Bilaterală Simetrice Marginale
Artrita periferică Frecvența Distribuția tipică Articulațiile tipic afectate	25% Monoarticulară, oligoarticulară Coxofemorale Genunchi, Talocrurale	60-95% Oligoarticulară, poliarticulară Genunchi Talocrurale, IFD	90% Monoarticulară, oligoarticulară Genunchi Talocrurale	20% Monoarticulară, oligoarticulară Genunchi Talocrurale
Frecvența uveitei	30%	15%	15-20%	~5%
Frecvența dactilitei	Nu este specifică	~25%	~30-50%	Nu este specifică
Manifestările cutanate	Nu sunt specifice	Psoriazis Oniciliză Afectare unghinală	Ulcerări orale Keratoderma blenoragică	Eritem nodular Pioderma gangrenoasă
Prezența HLA-B27 Toate cazurile Afecțiune axială	90% 90%	40% 50%	50-80% 90%	30% 50%

Tabelul 20.2.

**Criteriile de diagnostic al spondiloartropatiilor  
(adaptate de Amor B., Dougados M., Mijiyava M., 1990)**

<b>Simptome clinice sau istoric de:</b>	<b>Puncte</b>
1. Durere dorsală sau lombară nocturnă sau redoare matinală dorsolombară	1 2
2. Oligoartrită asimetrică	1
3. Durere fesieră	2
4. Deget „în crenvurști”/„în cârnați”	2
5. Talalgie sau alte dureri entezopaticice	2
6. Irită	1
7. Uretrită negonococică sau cervicită cu cel mult o lună înainte de debutului artritei	1 2
8. Diaree acută cu cel mult o lună înainte de debutului artritei	
9. Psoriazis, balanită sau BII (colită ulceroasă, boala Crohn)	2
<b>Semne radiografice:</b>	
- sacroiliită (bilaterală gradul II sau unilaterală gradul III)	2
<b>Teren genetic:</b>	
- prezența HLA-B27 sau istoric familial de ARE, uveită sau BII	2
<b>Răspuns la tratament:</b>	
- ameliorare la 24 ore după administrarea de AINS	
<b>Pentru diagnostic sunt necesare <math>\geq 6</math> puncte</b>	



**Spondilita anchilozantă** – este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant articulațiile sacroiliace și coloana vertebrală, capabilă să intereseze, cu frecvență și gravitate diferită, articulațiile periferice și entezele și să realizeze o gamă largă de dereglări extraarticulare (uveita, afectarea tractului gastrointestinal, afectare cardiovasculară, pulmonară sau renală).

**Epidemiologie.** Datele epidemiologice actuale indică faptul ca *Spondilita anchilozantă* este cel puțin la fel de frecventă precum artrita reumatoidă. Incidența este de 2-3 ori mai mare la bărbați, mai frecvent la bărbații tineri, cu debut în decada a treia de vârstă. Aproximativ la 80% de pacienți simptomele apar la vârsta mai tânără de 30 de ani, la mai puțin de 5% boala debutează la vârsta de peste 45 de ani. Studiile recente arată că pacienții sunt afectați de boală în perioada cea mai productivă a vieții, iar evoluția severă, cronică, invalidantă face ca un număr mare de bolnavi să-și întrerupă prematur activitatea profesională sau să nu se poată angaja, ceea ce determină creșterea substanțială a costurilor sociale ale bolii. Există o corelație strânsă între prevalența antigenului HLA B27 și incidența SA în populația specifică. HLA B27 se întâlnește frecvent în țările nordice și unele triburi, incidența mai mare fiind la eschimoși și indienii Haida (≈50% de cazuri). Prevalența SA este de 0,1-1,4%, date caracteristice în special țărilor europene, aparent similară cu cea a artritei reumatoide. Incidența SA este între 0,1-14/100 000 populație pe an. Mulți factori contribuie la aceste diferențe. Primul este selecția populației – țintă; urmat de selecția criteriilor de screening (d.e. durerea de spate) și alegerea criteriilor de diagnostic pentru recunoașterea bolii; și trei – de prevalența antigenului HLA B27 și distribuirea subtipurilor lui care diferă în funcție de apartenența etnică. În R. Moldova incidența SA puțin diferă de cea europeană (1-2%).

**Etiopatogenie** incomplet cunoscută. Terenul genetic este susținut de agregare familială, markerii HLA-B27 (90% în SA, față de 4-7% în populația generală), HLA-B60, HLA-DR1. Factorii de mediu – infecțiile intercurente (*Salmonella*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter*, *Yersinia*, bacteriene intracelulare), traumatism articular frecvent. Mecanismele imune sunt demonstrate prin creșterea IgA, reactanților de fază acută, TNF- $\alpha$  local și tablou histologic de tip inflamator (LT CD4+, CD8+). Antigenele ar putea proveni din cartilaj (proteoglicani), aceștia fiind analogi cu Ag uveale, aortice. Sunt raportate cazuri de îmbolnăvire de SA după injectare intravezicală de bacili Calmette-Guérin (BCG) pentru tratamentul cancerului vezicii urinare.

În patogenia SA sunt implicați factori genetici, mecanisme imune. Relațiile patogenice dintre HLA-B27 și SA dispun de două categorii mare de ipoteze: ipoteza existenței a două gene responsabile și ipoteza unei gene solitare. Prima ipoteză și cea mai simplă a fost cea a existenței a două gene asociate, dintre care una ar codifica antigenul B27, iar cealaltă este responsabilă de susceptibilitatea propriu-zisă la boală, din motive încă neexplicate cele două gene se transmit împreună. Al doilea grup de ipoteze pleacă de la premisa, că gena B27 și este responsabilă de susceptibilitatea la boală. Există două variante: ipotezele reactivității imune încrucișate și ipoteza receptorului. Conform primei ipoteze se presupune existența unei afinități structurale între HLA B27 și antigenele microbiene. Datorită acestui fapt, anticorpii anti-Klebsiella, propuși de gardă reacționează încrucișat cu antigenul HLA-B27 și declanșează procesul imunologic care conduce la apariția bolii.

**HLA-B27** este depistat la 90-95% pacienți cu SA, cunoscându-se cca 25 subtipuri HLA-B27 (HLA-B27 06, 09 etc.). Rolul acestui Ag este: 1) Alegerea repertoriului R pentru Ag al LT CD8 în timus cu diferențiere în CD8 cu proprietăți artritrogene; 2) Legarea și prezentarea Ag către LT CD8+. Uni agenți microbieni posedă mimetism molecular cu HLA-B27 (o peptidă identică formată din 6 aminoacizi), astfel se dezvoltă un *răspuns imun încrucișat* cu selecția LT CD8+ (care exprimă HLA-B27 la suprafața lor): Antigenele bacteriene persistă în timp datorită toleranței imune.

Locul inflamației în SA include articulațiile sacroiliace, entezele, corpurile vertebrale în vecinătatea discurilor intervertebrale, sinovia articulațiilor periferice, tractul gastrointestinal și ochiul. În procesul inflamator sunt implicate mai multe celule (LT CD4+, LT CD8+, LT CD68+, LB macrofage, fibroblaste, sinoviocite, osteoclaste etc.), precum și citokine (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , interleuchine etc.). Macrofagele produc citokine proinflamatorii și chemochine, care la rândul lor sporesc reacția inflamatorie. Celulele endoteliale eliberează molecule de adeziune, măbind infiltrația articulară. Sinoviocitele prin sinteza de metaloproteinaze stimulează degradarea cartilajului articular, iar osteoclastele prin expresia de RANKL produc eroziuni osoase.

**Tabloul clinic.** Debutul SA este insidios în 80% din cazuri cu spectru de severitate de la moderat cu implicarea articulațiilor sacroiliace sau lombare până la sever, invalidizant. Faza „pre-spondilitică”, o perioadă nerecunoscută cu progresia afectării structurale pe o perioadă de 5-10 ani, astfel că întârzierea medie a diagnosticului SA constituie 8-9 ani.

**Evoluția SA.** SA are o evoluție progresivă cu dezvoltarea anchilozei coloanei vertebrale și unor articulații periferice. Evolutiv se deosebesc două variante ale bolii:

- forma axială;
- forma periferică (mixtă).

În evoluție se observă două perioade, mai caracteristică formei axiale:

**1. Pre-radiologică** – lipsesc manifestările radiologice certe caracteristi-



ce atât în articulațiile sacroiliace, cât și vertebrale. Modificările pot fi observate numai prin examen RMN, care observă osteita caracteristică SA. Modificările radiologice posibile (sacroiliita gr.1 și sacroiliita unilaterală gr.2 nu sunt conuzive pentru diagnostic;

**2. Perioada radiologică (de stare)** – se observă modificări radiologice caracteristice (sacroiliită bilaterală > gr.2), fără modificări certe în articulațiile vertebrale (sindesmofite). La etapa **tardivă** apar semne radiologice certe, atât sacroiliace, cât și vertebrale (sindesmofite, vertebre pătrate, rectitudinea coloanei vertebrale, anchiloze – „coloana de bambus”, „șine de tramvai cu fir electric”).

**Perioada desfășurată a bolii decurge mai caracteristic în formă clasică ascendentă:**

- stadiul sacroiliac;
- stadiul lombar;
- stadiul toracic (dorsal);
- stadiul cervical.

**Manifestările clinice la debut:**

#### Scheletice

- Durere lombară;
- Redoare matinală;
- Durere toracică;
- Entezită;
- Artrită periferică.

#### Extrascheletice

- Uveită acută anterioară;
- Manifestări generale: fatigabilitate, scădere ponderală, subfebrilitate.

**Manifestările clinice în perioada de stare:**

**Durerea lombară** are caracter inflamator însoțit de redoare matinală precoce. La 80% pacienți este prima manifestare (la adolescent/adult tânăr). Sediul: regiunea fesieră, cu iradiere creasta iliacă, regiunea trohanteriană, fața posterioară a coapsei cu iradiere alternantă „în basculă”. Criteriile pentru durerea spinală inflamatorie sunt expuse în Tab. 21.1.

Tabelul 21.1.

Criterii de clasificare a lombalgiei inflamatorii

Criteriile Calin, 1999.	Criteriile Berlin, 2006.	Criteriile ASAS, 2009.
	Se aplică la pacienți cu lombalgie >3 luni	
<b>Prezența a cel puțin patru din următoarele:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Debut la vârsta &lt; 40 de ani</li> <li>□ Durere lombară cu durată &gt; 3 luni</li> <li>□ Debut insidios</li> <li>□ Redoare matinală ~ 30 min</li> <li>□ Ameliorare prin exerciții</li> </ul>	<b>Prezența a cel puțin două din următoarele:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Redoare matinală ≥30 min</li> <li>□ Ameliorare prin exerciții, dar nu și în repaus</li> <li>□ Trezire din somn din cauza durerii dorsale în partea a doua a nopții</li> <li>□ Durere fesieră alternantă</li> </ul>	<b>Prezența a patru criterii din cinci enumerate:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Vârsta de debut ≤40 ani</li> <li>□ Debut insidios</li> <li>□ Ameliorare prin exerciții</li> <li>□ Lipsa ameliorării în repaus</li> <li>□ Durere nocturnă</li> </ul>

**Durerea toracică**, de asemenea, are caracter inflamator, agravată de tuse, strănut cu posibilă iradiere nervi intercostali.

**Entezita** se manifestă prin talalgie, durere tuberozitate ischiatică, trohanteriană, tibială, joncțiune costosternală și manubriosternală.

**Artrită periferică** aparentă la cca 15% pacienți, poate fi mai frecvent sub formă de oligoartrită asimetrică articulațiile mari la membre inferioare, șolduri, genunchi, glezne dar și umeri. Articulațiile temporomandibulare se afectează în cca 10% din cazuri.

**Afectare sacroiliacă** se prezintă clinic prin durere fesieră uni-/bilaterală, uneori cu sciatică în basculă, redoare matinală. La examenul obiectiv se constată durere la palpate și manevre sacroiliace pozitive.

Examenul obiectiv al pacientului cu SA evidențiază rectitudine lombară, contractura mușchilor paravertebrali, durere la palpate și limitarea mobilității spinale. Se vor măsura distanțele occiput-perete, degete-sol, expansiunea cutiei toracice, efectua testul Shober (Tab. 21.2).

Tabelul 21.2.

### Examinarea clinică a mobilității spinale

Măsurare	Descriere
<b>Mobilitate cervicală:</b>	
Distanța occiput-perete	Distanța orizontală dintre occiput și perete la pacient în poziție verticală cu călcâiele și fesele lipite de perete.
Distanța tragus-perete	Distanța orizontală dintre tragus și perete la pacient în poziție verticală cu călcâiele și fesele lipite de perete fără rotație.
Rotația cervicală	Distanța dintre vârful nasului și articulația acromioclaviculară este mai mică în poziție neutră comparativ cu aceeași distanță la rotație ipsilo-laterală maximă.
<b>Mobilitatea toracică:</b>	
Expansiunea toracică	Diferența în centimetri dintre expirația și inspirația maximale, la nivelul mameloanelor.
<b>Mobilitatea lombară:</b>	
Testul Schober modificat	Distanța dintre punctul din mijloc la nivelul spinelor iliace posterioare superioare și un punct situat la 10 cm mai sus în poziție verticală, urmat de flexie lombară anterioară maximală (norma >15 cm).
Distanța degete-sol	Distanța dintre vârful degetului mediu și podea la pacient în flexie lombară anterioară maximală cu genunchii în extensie.
Flexie lombară laterală	Distanța dintre vârful degetului mediu și podea la pacient în flexie lombară laterală maximală cu ambele picioare pe podea, genunchii în extensie și fără rotație.
<i>Recomandări din setul de bază ASAS</i>	



**Manifestările extrascheletice**

- Oculare: uveită acută anterioară, iridociclită, conjunctivită;
- Cardiace: insuficiența aortică, tulburări conducere AV;
- Pulmonare: fibroză lobi superiori;
- Renale: nefropatia cu IgA, amiloidoza secundară;
- Neurologice: subluxație C1-C2 cu mielopatie, fracturi vertebrale C5-C6, C6-C7, sindrom de coadă de cal.

Diagnosticul se stabilește folosind Criteriile de diagnostic New York, 1984 (Tab. 21.3).

Tabelul 21.3.

**Criteriile New York modificate de clasificare a spondilitei anchilozante, 1984.**

<b>Criterii clinice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Durere lombară joasă și redoare cu durata mai mare de luni, ameliorate de exerciții, fără schimbare după odihnă;</li> <li>– Limitarea mișcărilor lombare, în plan sagital și frontal;</li> <li>– Limitarea expansiunii toracice vs valori normale conform vârstei și sexului.</li> </ul>	<b>Criterii radiologice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sacroiliită grad <math>\geq 2</math> bilateral sau grad 3–4 unilateral</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grad</th> <th>Aspect radiologic</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Normal</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Suspect</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Scleroză, unele eroziuni, aspect cvadratic</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Eroziuni severe, îngustare spațiu articular, unele anchiloze</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Anchiloză completă</td> </tr> </tbody> </table>	Grad	Aspect radiologic	0	Normal	1	Suspect	2	Scleroză, unele eroziuni, aspect cvadratic	3	Eroziuni severe, îngustare spațiu articular, unele anchiloze	4	Anchiloză completă
Grad	Aspect radiologic												
0	Normal												
1	Suspect												
2	Scleroză, unele eroziuni, aspect cvadratic												
3	Eroziuni severe, îngustare spațiu articular, unele anchiloze												
4	Anchiloză completă												
<b>Gradare:</b> <b>SA definită</b> Prezența criteriului radiologic și cel puțin un criteriu clinic	<b>SA probabilă</b> În prezența a trei criterii clinice Criteriu radiologic prezent, dar fără semne sau simptome ce satisfac criteriile clinice												

**Investigații paraclinice****Teste pentru determinarea activității bolii și supravegherea evoluției bolii:**

- Hemograma, VSH, trombocitele, proteina C-reactivă, fibrinogenul – reflectă sindromul inflamator.

**Teste și proceduri pentru determinarea implicării în proces a organelor interne și efectuarea diagnosticului diferențial:**

- Biochimia serică (ALT, AST, bilirubina totală și fracțiile ei, fosfataza alcalină, ureea, proteina totală) – pentru afectările extrascheletice și monitorizarea adversităților tratamentului.

- Factorul reumatoid, anticorpi anti-CCYC, anticorpii antinucleari, HLA-B27.

- Examinarea serologică pentru excluderea infecțiilor trigger (*Chlamidia trachomatis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica* etc.).

- Sumarul urinei.

- Examinarea radiologică articulară (articulațiile sacroiliace (Fig. 21.1),

coxfemorale, coloanei vertebrale cervicale, toracice și lombare), a cutiei toracice. Pentru diagnosticul SA obligatorie este evidențierea sacroiliitei (Tab. 21.4). Modificările coloanei vertebrale includ: sindesmofite, calcificarea inelului fibros, pierderea concavităților prin eroziuni ale marginilor corpurilor vertebrale (vertebră pătrată), rectitudinea coloanei, aspect de „tijă de bambus”, semnul „șine de tramvai cu fir electric” (Tab. 21.4, Fig.21.2).

- Ultrasonografia articulară sau tomografia computerizată aduc aport suplimentar pentru evaluarea entezitelor și sacroiliitei.

- Rezonanța magnetică nucleară articulară permite diagnosticul la faze timpurii. Se observă leziuni inflamatorii active (osteită (edem medular osos), capsulită, sinovită, entezită) și leziuni inflamatorii cronice (scleroză, eroziune, depunere grăsoasă, anchiloză/punți osoase) (Fig.21.3).

- Electrocardiografia, ecocardiografia, spirometria, examen oftalmologic – pentru afectările extrascheletice.



Fig. 21.1. Sacroiliită bilaterală cu scleroză subcondrală și contur șters

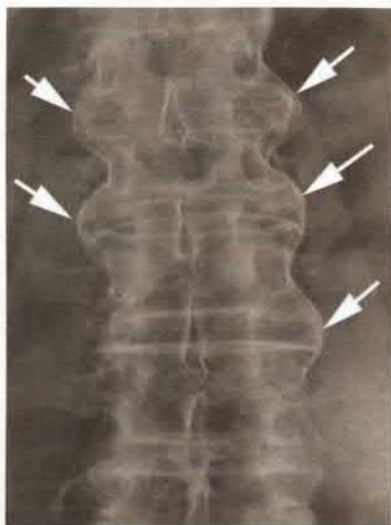


Fig. 21.2. SA cu anchiloză în formă de „coloană de bambus”



Fig. 21.3. RMN: sacroiliită bilaterală cu eroziuni



- Puncția articulară cu examinarea bacteriologică a lichidului sinovial;
- Scintigrafia scheletică (la necesitate) – SPECT/CT.
- Examinare PET/CT.

**Notă:** Rezultatele de laborator și instrumentale sunt utile pentru confirmarea SA, dar și excluderea altor diagnostice de alternativă (SpA, artrită psoriazică, artrită reactivă, artrită reumatoidă etc.).

**Diagnosticul diferențial al SA.** În funcție de prezentarea clinică, este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele maladii:

1. Spondiloartrite seronegative (artrita psoriazică, artrita reactivă, artrita enteropatică, spondiloartrita juvenilă).
2. Artrita reumatoidă.
3. Maladii infecțioase (bacteriene – *Chlamidia trachomatis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolitica* etc., virale – *Ebstein-Barr*, *citomegalovirus* sau *HCV*, *HBV*).
4. Infecții osteoarticulare – osteomielita, artrita septică, psioită.
5. Hernia de disc.
6. Spondiloza, osteocondroza.
7. Spondilita și sacroiliita infecțioasă, spondilodiscita (inclusiv tuberculoase).
8. Boala Paget.
9. Hiperostoza scheletală difuză, boala Forestier;
10. Osteitis condensans ilii.
11. Cifoza juvenilă Scheuermann.
12. Maladii neoplazice – mielom multiplu, metastaze tumorale vertebrale.
13. Maladii cronice inflamatorii – colita ulcerosă, boala Crohn.
14. Alte maladii reumatice – LES, SS, DM/PM, febra reumatismală acută.

Tabelul 21.4.

**Examenul radiologic. Semne precoce: art. sacroiliace și joncțiunea dorso-lombară**

Stadiul	Sacroiliita bilaterală (4 stadii)
I	Suspiciune de sacroiliită – aspect șters al articulației
II	Sacroiliită minimă – lărgirea spațiului articular (eroziuni subcondrale de pe cele două versante = „margine de timbru poștal”)
III	Sacroiliită moderată – diminuarea interliniei articulare (prin osteocondensare)
IV	Anchiloză cu dispariția spațiului articular, prin fuziunea versantelor sacroiliace
Stadializarea modificărilor radiologice, coloana vertebrală	
0	Modificări radiologice absente
1	Prezența unuia sau mai multor sindesmofite izolate
2	Cel puțin 3 sindesmofite consecutive unite prin punte osoasă (aspect de „tijă de bambus”)
3	Fuziune osoasă completă cu anchiloză articulațiilor interapofizare și osificare ligamentară (semnul „șinelor de tramvai”)

**Exemple de diagnostic clinic:**

1. Spondilită anchilozantă, HLA-B27 pozitiv, forma axială, activitate înaltă (scor BASDAI =4,3), clasa funcțională II (scor BASFI =4,8), stadiul radiologic II (scor BASRI =6,0).

2. Spondilită anchilozantă, forma mixtă, activitate moderată (scor ASDAS<sub>VSH</sub> =1,9, scor DAS44 =3,26), clasa funcțională II (scor BASFI =4,0), stadiul radiologic II (scor mSASSS =24), poliartrită asimetrică, entezite calcaneae, uveită anterioară.

Pașii obligatori în conduita pacientului cu spondilită anchilozantă:

1. Stabilirea diagnosticului precoce de SA.

2. Investigarea obligatorie pentru determinarea alterării funcționale (scor BASFI, BASMI), severității bolii (scor BASDAI, ASDAS<sub>CRP</sub> și ASDAS<sub>VSH</sub>), posibilei implicării extraarticulare, scorului severității modificărilor radiologice (scor mSASSS, BASRI).

3. Alcătuirea planului de tratament (individualizat) în funcție de gradul de activitate, implicării scheletului axial și periferic, severitatea bolii.

4. Monitorizarea evoluției bolii, complianței la tratament, eficacității tratamentului remisiv cu aprecierea criteriilor de răspuns ASAS20, criteriilor de remisiune ASAS și criteriilor de ameliorare ASAS 5/6.

Se vor utiliza anumite instrumente pentru evaluarea activității bolii, stării funcționale ale pacientului, mobilității coloanei vertebrale (Tab. 21.2). pentru aprecierea durerii, redorii matinale se utilizează scala analogică vizuală (VAS) sau scala numerică relatată (NRS) (fig. 21.5). Se vor număra articulațiile dureroase și articulațiile tumefiate în prezența artritelor periferice (Fig. 21.6).

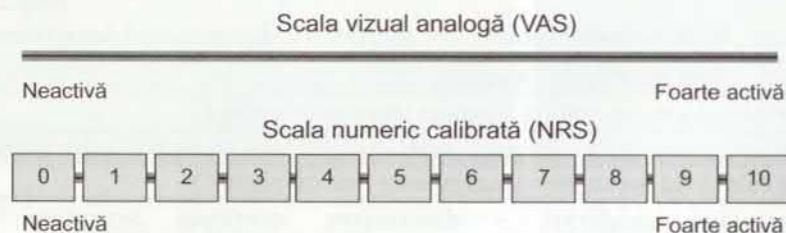


Fig. 21.5. VAS, NRS

Determinarea parametrilor de răspuns, remisiune și ameliorare ASAS:

- intensitatea durerii după scara vizual analogă a durerii în ultimele două zile (VAS 0-100);

- evaluarea globală de către pacient cu utilizarea VAS (0-100);

- evaluare funcțional cu utilizarea BASFI;

- durata redorii matinale în minute;

- numărul articulațiilor dureroase și tumefiate;

- scorul entezic (MASES).



**Factori ce prezic boală cu potențial de evoluție severă.** Prezența următoarelor în ultimii 2 ani:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectare coxofemurală;</li> <li>• VSH &gt;30 mm/h;</li> <li>• Refractorism la tratament cu AINS;</li> <li>• Reducerea mișcărilor lombare;</li> <li>• Dactilita;</li> <li>• Monoartrita/oligoartrita;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vârsta la debut &lt;16 ani;</li> <li>• Diaree;</li> <li>• Uretrită;</li> <li>• Psoriazis;</li> <li>• Boală intestinală inflamatorie</li> </ul>
--	---

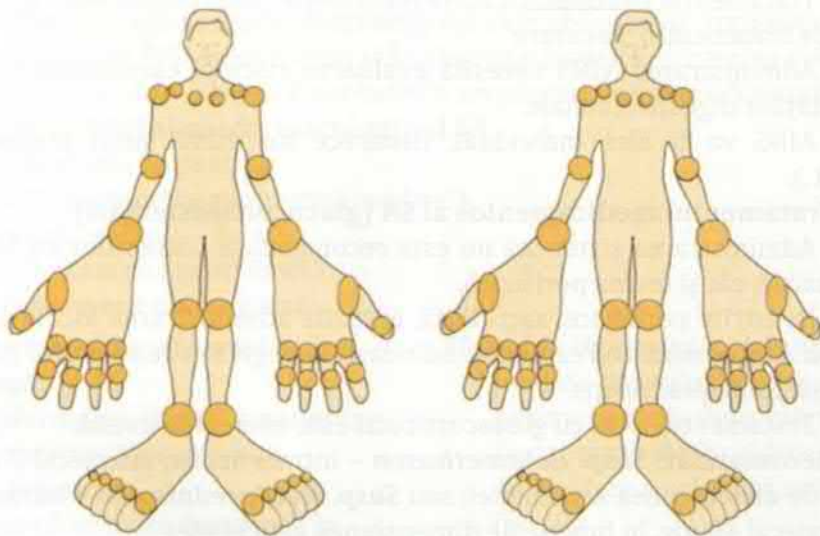
Are pacientul semne/simptome sugestive pentru afectarea articulațiilor periferice de la ultima vizită?

Da  Nu

Dacă da, completați manechinele de mai jos pentru numărul de articulații dureroase și articulații tumefiate.

Număr articulații dureroase (44)

Număr articulații dureroase (44)



*Alternativ, în unele cazuri, poate fi folosit instrumentul DAS28*

Fig. 21.6. Aprecierea numărului de articulații dureroase și tumefiate

### Principiile tratamentului SA

- Scopul tratamentului SA este calmarea durerii, reducerea inflamației, menținerea flexibilității articulare și posturii normale, reducerea limitărilor funcționale, prevenirea anchilozei.

- Educația pacientului: gimnastică curativă, kinetoterapie, fizioterapie, balneoterapie.

- Tratamentul medicamentos:

- ✓ AINS;

- ✓ analgezice;
- ✓ glucocorticosteroizi;
- ✓ tratament remisiv cu DMARD;
- ✓ tratament remisiv cu anticorpi anti-TNF $\alpha$ ;
- Tratament chirurgical (ortopedic) – la necesitate.
- Tratament de reabilitare.

### Tratamentul medicamentos al SA (AINS)

• SA este o boală în care tratamentul îndelungat cu AINS este determinat patogenetic, este eficient și nu are o alternativă adecvată decât medicația anti-TNF $\alpha$ .

• AINS sunt preparate de primă linie în tratamentul SA.

• AINS poate fi administrat imediat la diagnosticarea bolii, independent de faza bolii.

• La pacienții cu evoluție persistentă a bolii tratamentul cu AINS este unul de durată.

• Tratamentul continuu cu AINS încetinește progresarea bolii spre deosebire de tratamentul „la cerere”.

• Administrarea AINS necesită evaluarea riscului cardiovascular și al adversităților digestive, renale.

• AINS va fi ales individual, deoarece nu există unul preferențial (Tab.4.1.).

### Tratamentul medicamentos al SA (glucocorticosteroizi)

• Administrarea sistemică nu este recomandată pacienților cu SA, atât forma axială, cât și forma periferică.

• În artrite periferice, sacroiliită, entezite administrarea locală a corticosteroizilor. Administrarea peri-tendinoasă în regiunea tendonului Achilles și a mușchiului quadriceps.

• Tratamentul local cu glucocorticoizi este eficient în uveită.

**Recomandat:** *Susp. Betamethason* – intraarticular, intratecal 7 mg, în funcție de dimensiunea articulației; sau *Susp. Metilprednisolon* – intraarticular, intratecal 40 mg, în funcție de dimensiunea articulației.

### Tratamentul medicamentos al SA (remisiv – DMARD)

• Preparatele remisive – DMARD (Metotrexat, Leflunomidă, Sulfasalazină) nu vor fi administrate pacienților cu SA forma axială!

• Pacienților cu SA forma periferică în faza activă a bolii poate fi administrat *Sulfasalazină* 1-3 g/zi cu reevaluarea eficacității peste 3 luni.

### Tratamentul medicamentos al SA (remisive biologice – anticorpi anti-TNF $\alpha$ )

#### Indicații

#### 1. Forma axială și/sau periferică activă și severă:

- ✓ BASDAI > 6 de cel puțin 4 săptămâni;
- ✓ VSH > 28mm/h;
- ✓ proteina C reactivă > 20 mg/l.



## 2. Eșecul terapiilor tradiționale:

- ✓ cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 3 luni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale;
- ✓ AINS și Sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (3 g/zi)
- ✓ corticosteroizi local (minim două administrări) în entezitele active.

**Infliximab (Remicade®)** se adm. doza: 5 mg/kg/corp, intravenos, săptămânile 0, 2, 6 și ulterior la fiecare a 8-a săptămână. În caz de răspuns insuficient, se crește doza până la maxim 10 mg/kg/corp sau se poate micșora intervalul dintre administrări la 4-6 săptămâni;

**Adalimumab (Humira®):** subcutan 40 mg fiecare a doua săptămână;

**Etanercept (Enbrel®):** subcutan 25mg x 2 ori sau 50mg săptămânal;

**Golimumab (Simponi®)** 50 mg subcutanat - lunar

**Certolizumab pegol (Cimzia®)** 200 mg subcutan în săptămânile 0, 2 și 4, apoi 200 mg fiecare două săptămâni ori 400 mg lunar.

**Notă:** Înaintea inițierii tratamentului este obligatoriu: screening pentru tuberculoză: test PPD/quantiferon și Radiografia toracică; screening infecție virală: Ag HBs, Ac anti-HVC, HIV; excluderea neoplaziei, boli demielinizante.

### Tratamentul nonfarmacologic al SA

- Educația pacienților.
- Kinetoterapia-gimnastică medicală.
- Hidroterapia - înot.
- Terapia cu agenți fizici.

### Tratament chirurgical

#### La nivelul coloanei vertebrale - indicații:

- deformarea cifotică cu alterare importantă a statusului funcțional;
- pseudoartroza dureroasă la nivelul coloanei vertebrale;
- fracturi vertebrale cu instabilitate funcțională;
- complicații neurologice.

#### Tipuri de intervenție chirurgicală:

- metode de realiniere osoasă pentru corecția deformării (osteotomie de închidere/deschidere a coloanei, artrodeză fixată);
- decompresie chirurgicală a rădăcinilor nervoase la nivelul coloanei vertebrale.

#### Artrite periferice - coxita:

- Artroplastie, endoprotezare articulară.

### Tratamentul de reabilitare

- Reabilitarea reprezintă cheia succesului în cazul artritei persistente: se va utiliza terapia cu remedii fizice, terapia ocupațională, balneoterapia.
- Elaborarea programului de gimnastică curativă la domiciliu, protecția articulară habituală.

- Reabilitarea psihologică, suport psihosocial.

### **Tratamentul manifestărilor extrascheletice ale SA**

#### **Manifestările oculare – uveita:**

- Corticoterapie sistemică și locală;
- Midriatice locale;
- Preparate remisivă – Sulfasalazină, anti-TNFα (Infliximab).

#### **Manifestările cardiovasculare:**

- Insuficiența aortică – protezare valvulară;
- Bloc atrioventricular gr. III, implantare de pace-maker.

#### **Manifestări pulmonare:**

- Aspergiloza, fibroză lob pulmonar superior – referire către serviciul pneumoftiziologic.

#### **Afectarea renală:**

- Glomerulonefrita mezangială cu depuneri de IgA – glucocorticoizi;
- Nefropatie interstițială secundară consumului de AINS – sistare AINS, glucocorticoizi;
- Amiloidoza – tratament remisiv al SA.

#### **Afectarea neurologică:**

- Fracturi, subluxație atlantoaxială – tratament ortopedic.
- Sindrom de coadă de cal – decompresie chirurgicală.



**Definiție.** Artrita psoriazică, numită și artropatie psoriazică, reprezintă o suferință interpretată de diferiți autori ca o boală unitară sau ca o asocieră a două boli – psoriazisului cutanat și artritei. Astfel, artrita psoriazică este o artropatie inflamatorie cronică însoțită de modificări clinice, ce includ artralgiile, hiperemie, tumefiere, deseori cu redoare matinală prelungită și manifestări radiologice caracteristice, ce apar la bolnavii cu psoriazis tegumentar sau pot fi premergătoare psoriazisului.

**Epidemiologia.** Artrita psoriazică produce leziuni articulare cronice și dereglări funcționale articulare cu costuri medicale și sociale semnificative, și o rată sporită de morbiditate și mortalitate. Ea evoluează cu modificări erozive și distructive articulare, ce se constată la aproximativ 40-60% din pacienți. Raportul bărbați-femei pentru artrita psoriazică este de 1:1, cu excepția unor subseturi de pacienți unde se observă o predominare ne semnificativă printre bărbați. Artrita psoriazică se dezvoltă, în principal la persoanele cu vârste între 35-55 de ani. În forma juvenilă, vârsta de debut este 9-11 ani.

**Etiologia și patogenia.** Etiologia și patogenia artritei psoriazice rămân necunoscute. Totodată, predispoziția genetică, influența sistemului imun și a mediului ambiant sunt factori importanți în declanșarea maladiei. Veriga patogenetică incomplet studiată a bolii, dar cu o importanță majoră, este statusul sistemului imun la acești pacienți. În prezent s-au obținut progrese semnificative în definirea mecanismelor moleculare și celulare ale imunopatogeniei psoriazisului cutanat și, parțial, ale artritei psoriazice. Însă toate aceste realizări au deocamdată statut de ipoteze, care pun și mai multe întrebări.

Una dintre cele mai susținute de savanți este ipoteza că artrita psoriazică ar fi o patologie **T-limfocitar-dependentă**. LT joacă un rol de bază în alterarea articulației și reprezintă fracțiunea majoritară din infiltratul mononuclear al sinovialei. S-a stabilit că la unii pacienți apar adevărați foliculi limfoizi cu centru germinativ (asemănători procesului tegumentar), formați din LT CD4 și LB CD20. Procesul de formare a centrului germinativ este dependent de LT. O analiză detaliată a membranei sinoviale a demonstrat că este activ implicată încă o populație LT (CD8). Acestea au fost depistate în zonele articulare, o parte dintre ele prezentând pe suprafața lor ligandul CD40 – molecula receptorului pentru TNF- $\alpha$ . Această constatare presupune un rol neașteptat al CD8 atât în formarea centrilor germinativi, cât și în agravarea răspunsului imun în sinovie și ridică multe probleme în fața cercetătorilor și clinicienilor.

**Rolul factorilor genetici** este sugerat de creșterea ratei bolnavilor de APs printre purtătorii unor anumiți markeri genetici, descoperiți la 60-70%

dintre ei. Este cunoscută predispoziția familială a bolnavilor de psoriazis și APs. În cazul existenței psoriazisului la unul dintre părinți, riscul apariției acestei boli la descendenți constituie 25%, iar în prezența lui la ambii părinți – riscul crește până la 75%. În rol de factori de risc unii savanți prezintă antigenul A al sistemului sangvin ABO, antigenele HLA-B13, HLA-B17, HLA-B27, HLA-CW6.

**Particularitățile clinice ale artritei psoriazice.** Comunicări despre cazuri sporadice de asociere a psoriazisului cutanat cu forme particulare de artrită au apărut în literatura medicală la începutul sec. XVIII. Datorită descrierii complete realizate pentru prima dată de J. Moll și V. Wright (1973), APs a fost recunoscută definitiv.

J.Moll și V.Wright au evidențiat 5 forme de APs: 1) artrita articulațiilor interfalangiene distale; 2) oligoartrita simetrică; 3) poliartrita simetrică asemănătoare cu poliartrita reumatoidă; 4) artrita axială (afectarea coloanei vertebrale și/sau articulațiilor sacroiliace); 5) artrită mutilantă sau distructivă. Aceste forme nu sunt constante și la unii pacienți tabloul clinic poate să difere de cel prin care a debutat boala.

Artrita psoriazică se manifestă prin artralgiile, hiperemia și tumefierea articulațiilor, dereglarea funcției lor, deseori cu redoare matinală. Dintre trăsăturile distinctive ale artritei psoriazice, întâlnite și în SpA: entezopatiile (inflamația zonelor de inserție a tendonului, ligamentului și capsulei articulare), dactilita (tumefierea degetelor), afectarea asimetrică a articulațiilor, uneori afectarea oligoarticulară și irita.

*Oligoartrita asimetrică* este cea mai frecventă formă de artrită psoriazică, înregistrată la aproximativ 50% din pacienți. Această variantă clinică se manifestă prin afectarea asimetrică a IFD și IFP ale mâinilor și plantelor, articulațiilor MCF. În această formă, asocierea tenosinovitei flexorilor realizează aspectul de deget „în crenvurști” / „în cârnați”, concomitent fiind afectate mai puțin de 5 articulații.

*Artrita interfalangiană distală* este o formă mai rară a artritei psoriazice și se manifestă la doar 8-16% din pacienți, asociindu-se, de regulă, cu afectarea psoriazică a unghiilor. Această variantă clinică poate fi unica localizare a procesului patologic. Cu toate că leziunea articulațiilor IFD este considerată o caracteristică clasică și unică pentru APs, ea apare primordial la bărbați. Afectarea unghiilor cu inflamația pronunțată a paronichiei și tumefierea patului unghinal pot fi pronunțate, complicând uneori evoluția artritei.

*Poliartrita simetrică sau asimetrică* este varianta clinică ce mimează, conform mai multor criterii, aspectul artritei reumatoide, însă evoluează cu sacroiliită (o trăsătură particulară a acestei forme clinice). Circa 25-40% din pacienții bolnavi de APs prezintă poliartrită simetrică. Afectarea articulară posedă afinitate pentru articulațiile RCC, IFP și IFD cu tendință spre anchiloză, deformarea mâinii, care este mai puțin extensivă și mai puțin deformantă decât AR seropozitivă.



*Afectarea axială* (implicarea în proces a coloanei vertebrale și/sau articulațiilor sacroiliace) se caracterizează prin sacroiliită (adesea unilaterală), care poate să domine în tabloul clinic, inclusiv afectarea coloanei vertebrale. Tabloul clinic corespunde criteriilor spondilitei anchilozante, dar este asociat cu o evoluție gravă a psoriazisului tegumentar. Semnele clinice de spondilită și/sau sacroiliită se pot asocia cu alte forme clinice ale APs. Spondilita se poate manifesta fără semne radiologice de sacroiliită sau cu semne radiologice, dar fără redoare matinală în partea inferioară a coloanei vertebrale. De aceea nu există o corelație dintre semnele clinice și radiologice ale sacroiliitei. Vertebrele sunt afectate asimetric cu posibila implicare a articulației atlantoaxiale cu eroziuni de odontoid și subluxație. Radiologic pot fi depistate sindesmofite nonmarginale asimetrice, osificație paravertebrală și, mai puțin caracteristic, anchiloza vertebrală cu calcificarea discului. Artropatia axială fără afectarea periferică este depistată la 5% din pacienții cu APs.

*Artrita mutilantă* se caracterizează prin leziuni osteolitice ale falangelor și articulațiilor metacarpene, care deseori se asociază cu sacroiliită și leziuni cutanate extinse. De obicei sunt afectate degetele mâinilor (cu aspectul de degete „telescopate”), uneori și degetele plantelor. Aproximativ 5% din pacienții cu APs prezintă artrită mutilantă cu scurtarea degetelor, uneori coexistând cu anchiloză și contracturi în alte degete. Evoluția APs mutilante, variază de la caz la caz, dar spre deosebire de AR mulți pacienți au remisiuni temporare. În mai multe publicații s-a raportat că la majoritatea pacienților afectările erozive cu evoluție progresivă spre deformare, osteoliză și dizabilitate, induc creșterea semnificativă a mortalității, în comparație cu restul populației.

*Artrita psoriazică juvenilă* constituie 8-20% din toate artritele la copii și este, mai frecvent, monoarticulară la debut, vizând, cu prevalență fetițele de 9-10 ani. Boală evoluează lent, uneori poate fi severă, cu activitate înaltă, progresând la vârsta adultă. La peste 50% din pacienți artrita este monoarticulară, afectarea articulațiilor interfalangiene distale înregistrându-se în 35-40% din cazuri. Tenosinovita se atestă la aproximativ 30% din pacienți, iar la 63-71% – afectarea unghiilor „pitting” (eroziune punctiformă), care este cel mai caracteristic semn. La 39-47% din pacienți sunt depistate tulburări ale creșterii osoase și, ca rezultat, scurtarea oaselor din cauza afectării epifizei osului prin proces inflamator. Sacroiliita apare la 28% din pacienți și este asociată cu HLA-B27, iar prezența de HLA-B8 poate servi drept marker al severității bolii.

Artrita psoriazică oligoarticulară este cea mai răspândită formă la pacienții cu o durată ne semnificativă a bolii, iar afectarea poliarticulară la pacienții cu durată lungă a bolii, frecvent asociată cu distrucția articulară progresivă și pierderea capacității funcționale.

**Entezita și entezopatia** – o caracteristică importantă a APs, reprezintă inflamația la locul de inserție osoasă a tendoanelor, ligamentelor și capsulelor articulare.



**Dactilita, tendinita și tenosinovita.** În sens etimologic, termenul de „dactilită” (gr. *Dactylos* – deget, *itis* – inflamație) definește inflamația localizată la nivelul degetelor de la mâini sau picioare. Deși numeroase boli pot evolua cu o astfel de manifestare, în literatură noțiunea este circumscrisă numai câtorva împrejurări. Unele forme de dactilită au ca substrat numai osul (lues, siclemie), altele osul și țesuturile moi (tuberculoza, sarcoidoza), iar altele numai țesuturile moi (SpA, dactilita distală buloasă). Dactilita din APs este frecventă (22%) și cel mai bine studiată. Pentru această boală, manifestarea este deoptrivă specifică (82,4%) și sensibilă (84,9%), motiv pentru care a fost introdusă ca și item în criteriile CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) pentru diagnosticul bolii.

### **Manifestările sistemice ale artritei psoriazice**

Manifestările sistemice ale artritei psoriazice sunt variate și includ: limfadenopatia, afectarea cardiacă (valvulopatii mai frecvent aortice, aortită), renală (proteinurie, hematurie, cilindrurie), oculară (conjunctivită, irită), neuromusculară, vasculară (sindromul Raynaud) etc. După datele unor autori, la 10-15% din pacienții cu artrită psoriazică se înregistrează afectarea **oculară** prin uveită anterioară, irită, iridociclită, uneori recidivante.

**Afectarea sistemului cardiovascular** se întâlnește în 18-22% din cazuri și clinic se manifestă prin dispnee, palpitații cardiace, dureri în regiunea cordului de diferită intensitate, cauzate de dezvoltarea aortitei, miocarditei, pericarditei sau miocardiodistrofiei. În consecință, la bolnavii cu artrită psoriazică pot fi depistate diferite dereglări de ritm și de conducere. Sunt descrise cazuri de pericardită gravă cu insuficiență cardiacă progresivă, bloc atrioventricular complet. În evoluția gravă a artritei psoriazice, cu un sindrom inflamator autoimun pronunțat, se poate dezvolta insuficiența valvei aortice (7% din cazuri), aceasta fiind mai rară în comparație cu afectarea valvei aortice din SA.

**Patologia pulmonară** este consecința limitării excursiei respiratorii a cutiei toracice cu dezvoltarea emfizemului pulmonar ca o consecință a cifozei și afectării articulațiilor costovertebrale în varianta axială a APs. Ca și în SA, este caracteristică pneumofibroza apicală, întâlnită extrem de rar (1-2%) și care trebuie diferențiată de afecțiunile pulmonare specifice.

**Rinichii** cel mai des sunt implicați în procesul patologic sistemic din APs și după datele literaturii constituie 27-36% din cazuri. Conform unor autori, aceasta este determinată de hipergamaglobulinemie și, în special, de nivelul crescut al IgA cu dezvoltarea nefropatiei-IgA. Totodată edemele, HTA renală, sindromul anemic secundar și insuficiența renală se dezvoltă în stadiile finale ale bolii. Relativ frecvent este depistată amiloidoza renală secundară (14-17%), îndeosebi în variantele clinice poliarticulară și mutilantă ale APs, cauzată de activitatea înaltă a procesului inflamator și evoluția gravă progresivă a bolii. Deseori, cauza afectării renale poate fi administrarea îndelungată a preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene, care clinic se manifestă printr-un sindrom urinar cu proteinurie și microhematurie.



Conform datelor din literatură, la unii pacienți cu forme poliarticulă, mutilantă și, îndeosebi, axială, se determină **semne de afectare ale sistemului nervos periferic**, provocate de afectarea radiculară din segmentele cervicotoracice și lombosacrate ale coloanei vertebrale. Din cauza osteoporozei avansate, unii autori descriu apariția fracturilor vertebrelor cervicale cu instalarea tetraplegiei. Sub acțiunea unui traumatism minimal, în prezența dezorganizării ligamentului transvers al atlantului, se poate dezvolta subluxația atlantoaxială (2-3%). Mult mai rar este descrisă în artrita psoriazică patologia gravă a regiunii lombosacrate, cu dezvoltarea sindromului „cauda equina” din epidurita cronică, însoțită de impotență și incontinența de urină.

**Diagnosticul artritei psoriazice.** Un grup internațional a elaborat un sistem de clasificare simplu și extrem de specific, cunoscut sub numele de CASPAR – criteriile de clasificare pentru APs. Criteriile din acest sistem (Tab. 22.1) au fost mult mai specifice (98,7% vs 96%), dar mai puțin sensibile (91,4% vs 97,2%) decât cele ale clasificării de Vasey și Espinoza.

Pentru a stabili diagnosticul de artrită psoriazică, este necesar de parcurs două etape:

1. Stabilirea diagnosticului de SpA folosind criteriile Amor (Tab.20.2).
2. Clasificarea SpA stabilite drept artrită psoriazică folosind criteriile CASPAR (Tab. 22.1)

Tabelul 22.1.

**Criteriile CASPAR (Classification Criteria for the Study of Psoriatic ARthritis)\***

Categorie	Descriere	Punctaj
<b>Psoriazis curent sau istoric personal, sau familial de psoriazis</b>	Psoriazis curent: cutanat sau în plăci confirmat de dermatolog.	2 (curent) sau
	Istoric personal obținut de la pacient, medic de familie etc.	1 (istoric)
	Istoric familial, Psoriazis la rude de gradele 1-2.	
<b>Distrofie unghinală psoriazică</b>	Onicoliză, hipercheratoză	1
<b>Dactilită</b>	Tumefierea unui deget în întregime	1
<b>FR negativ</b>	Orice metodă cu excepția Latex	1
<b>Rx: formare os nou juxtaarticular</b>	Osificare definită lângă marginile articulare, dar exclude formarea osteofitelor	1

\* Diagnosticul de artrită psoriazică se stabilește când sunt prezente  $\geq 3$  puncte în prezența afecțiunii inflamatorii articulare (articulație, coloană vertebrală sau enteze). Sensibilitate – 91,4%, specificitate – 98,7%

**Teste pentru determinarea activității bolii și monitorizarea evoluției:**

- Hemoleucograma;
- VSH;
- proteina C-reactivă;
- fibrinogenul.

### Teste și proceduri pentru determinarea implicării în proces a organelor interne și efectuarea diagnosticului diferențial

- Factorul reumatoid;
- Tipizarea la HLA-B27;
- Analiza generală a urinei;
- Biochimia serică (ALT, AST, bilirubina totală și fracțiile ei, fosfataza alcalină, ureea, creatinina, proteina totală);
- Puncția articulară (în caz de sinovită) cu examinarea bacteriologică (molecular-biologică prin reacția de polimerizare în lanț la ADN agentului provocator) și clinică a lichidului sinovial.

Forma activă de APs a fost definită în prezența a cel puțin 5 sau mai multe articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară s-a efectuat prin numărarea a 68 de articulații dureroase și 66 de articulații tumefiate; prezența dactilitei se cuantifică ca o articulație, iar afectarea coloanei vertebrale cu 3 articulații), împreună cu cel puțin două criterii din următoarele 4: VSH >30 mm/oră; proteină C-reactivă >20 mg/l (determinată cantitativ); evaluarea globală a pacientului de sine stătător privind evoluția bolii cu un scor între 6 și 10, pe o scară de 0-10 puncte (0 puncte - boală inactivă și 10 puncte - boală maximal activă); evaluarea globală a pacientului de către medic privind evoluția bolii cu un scor între 6 și 10, pe o scară de 0-10 (0 puncte - boală inactivă și 10 puncte - boală maximal activă).

**Imagistica în artrita psoriazică.** Modificările radiologice în APs diferă franc de cele din AR artrita reumatoidă, fiind caracterizate de două procese - distructive și proliferative. Spre deosebire de artrita reumatoidă, artrita psoriazică afectează și articulațiile interfalangiene distale, articulațiile sacroiliace și coloana vertebrală de o manieră asimetrică, astfel încât încercările de a adapta scorurile radiologice din AR nu s-au încununat cu succes. Mai mult, APs asociază entezopatia, ca trăsătură caracteristică, absentă în AR.

Din acest motiv a fost dezvoltat un scor specific pentru evaluarea radiologica a APs (PARS - *Psoriatic Arthritis Ratingen Score*), care include 40 de articulații de la mâini și de la picioare și evaluează fiecare articulație pentru distrucție și proliferare. După evaluarea fiecăreia din cele 40 de articulații rezultă un scor pentru distrucție (0-200) și un scor pentru proliferare (0-160), care însumate dau scorul total (între 0 și 360). Scorul a dovedit o reproductibilitate bună și o capacitate bună de a detecta modificările minime.

Eroziunile articulare multiple sunt depistate prin examenul radiologic simplu, iar cele unice cu ajutorul tomografiei computerizate.

Astfel, putem constata că pentru APs sunt specifice mai multe semne radiologice distinctive, care în comun au o valoare diagnostică indispensabilă pentru activitatea practică. Ele includ: tendința la o distribuție oligoarticulară, asimetrică; afectarea articulațiilor interfalangiene distale; distrugerea unor articulații mici, izolate, crușarea relativă a articulațiilor metacarpofalangiene și metatarsofalangiene; acroosteoliza și osteoliza (îndeosebi APs mutilantă)



cu anchiloză osoasă; absența relativă a osteoporozei (în comparație cu AR de grad similar); osificarea paravertebrală, sindesmofite atipice, prezente adesea fără sacroiliită sau sacroiliita asimetrică, tendința la diminuare a spațiului intervertebral și anchiloză la nivelul coloanei vertebrale cervicale.

**Scintigrafia osoasă** permite constatarea sinovitei de diverse localizări și depistarea proceselor patologice din APs în oasele întregului schelet. Totodată, în legătură cu suprasensibilitatea și specificitatea acestei metode, ea a fost utilizată pentru a obține o informație preliminară despre localizarea procesului patologic.

**Diagnosticul diferențial** reiese din tabloul clinic existent, după cum urmează:

- leziunile cutanate de psoriazis trebuie diferențiate de dermatita seboreică;

- leziunile unghinale psoriazice pot semăna cu cele din infecțiile fungice, în care examenul direct și culturile permit identificarea miceliilor caracteristice;

- afectarea simetrică a articulațiilor mici ale mâinii, relativ frecventă în APs, poate sugera uneori poliosteoartroza, caracterizată prin noduli Heberden, noduli Bouchard, artroza carpometacarpiană. Din punct de vedere radiologic, poliosteoartroza se caracterizează prin hipertrofie osoasă și îngustarea spațiului articular, pe când în APs spațiul articular al articulațiilor interfalangiene distale este lărgit;

- forma monoarticulară de APs, cu debut acut, trebuie diferențiată de gută și de artrita septică, unde examenul lichidului sinovial permite evidențierea cristalelor de urați sau a germenilor respectivi;

- forma monoarticulară de APs trebuie diferențiată de artropatia posttraumatică. Persistența mai îndelungată a artropatiei posttraumatice și caracterul inflamator al lichidului sinovial reprezintă argumente în favoarea APs;

- forma simetrică de APs pune problema diferențierii de AR. Persistența seronegativității (pentru factorul reumatoid) și apariția unor modificări radiologice la nivelul articulațiilor sacroiliace și coloanei vertebrale pledează pentru diagnosticul de AP.

**Tratamentul.** Diagnosticul precoce a bolii și tratamentul farmacologic reprezintă momentele de bază în managementul APs. Important este și tratamentul nonfarmacologic, inclusiv educarea pacienților, fizioterapia, terapia ocupațională, ortezele.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt utile și eficiente la majoritatea a bolnavilor cu APs. Ele reduc durerea și semnele de inflamație articulară, mecanismul principal de acțiune fiind inhibiția sintezei prostaglandinelor:

- reduc durerea și inflamația;
- nu modifică progresarea eroziunilor articulare;
- nu influențează apariția manifestărilor extraarticulare;
- au efect pur simptomatic și se manifestă numai pe durata tratamentului.

Posologie (vezi Tab. 4.1.).

**Glucocorticoizii** (Tab. 4.2) se vor utiliza cu atenție, deoarece la întreruperea corticoterapiei se pot observa exacerbări ale manifestărilor cutanate. Corticoterapia asociată cu AINS este indicată bolnavilor cu forme active, care nu răspund la administrarea de AINS. CS în monoterapie pot fi recomandați pacienților cu intoleranță la AINS. Se preferă doze moderate de Prednison (10-20 mg/zi). Întreruperea corticoterapiei nu trebuie făcută brusc, deoarece aceasta duce la exacerbarea atât a manifestărilor articulare, cât și a celor cutanate. Micșorarea dozei zilnice de Prednison trebuie făcută treptat, lent (câte 1 mg la 1-3 săptămâni sau chiar luni).

Corticoterapia locală se recomandă pacienților cu APs persistentă, cu mono-, oligoartrită. Intraarticular se folosesc CS cu efect de lungă durată. Intervalul dintre administrările intraarticulare trebuie să fie cât mai mare. Într-o singură articulație se fac cel mult 3-4 infiltrații pe an. Preparatele cortizonice pot fi indicate local și sub formă de unguent, activ atât asupra manifestărilor articulare, și cutanate.

**Tratamentul de fond** folosit în artrita reumatoidă este utilizat și în APs (Tab. 4.3).

1. Antimalaricele de sinteză (**Hidroxiclorochina**) au rezultate bune la majoritatea pacienților. Însă după administrarea HCQ s-a observat dezvoltarea dermatitei exfoliative, ceea ce impune folosirea altor remedii terapeutice.

2. **Sulfasalazina** – demonstrează rezultate favorabile, dar și reacții adverse numeroase. SSZ se administrează inițial în doze de 500 mg/zi, apoi se mărește doza săptămânal cu 500 mg, ajungându-se la 3-4 g/zi, cu care se continuă timp îndelungat. Efectul terapeutic apare peste 4-6 săptămâni de tratament.

3. **Metotrexat** – este efectiv în tratamentul manifestărilor cutanate și articulare. Se administrează oral câte 7,5-25 mg o zi/săptămână. Metotrexatul este indicat în formele severe de APs și de gravitate medie, care nu răspund la tratamentul cu AINS, fiind preferat corticoterapiei.

4. **Azatioprina și Ciclofosamidă** – sunt alternativa Metotrexatului în cazul APs active, care nu răspunde tratamentului cu acest imunosupresiv, sau când pacienții nu îl tolerează. Azatioprin (Imuran) și Ciclofosfamida (Endoxan) se administrează în doză zilnică de 2 mg/kg corp (2-3 comprimate pe zi).

5. **Leflunomida (LF)** – constituie o nouă perspectivă terapeutică și o alternativă pentru pacienții care nu mai răspund sau nu mai tolerează tratamentul cu MTX. Inhibă dihidro-orotat-dehidrogenaza (DHODH), enzimă mitocondrială necesară sintezei *de novo* a nucleotidelor pirimidinice. Astfel este blocată proliferarea limfocitelor. Se administrează în doză de 100 mg/zi timp de 3 zile, urmată de o doză de întreținere de 20 mg/zi. Poate fi folosit atât în formele precoce, cât și în cele tardive ale bolii. Răspunsul terapeutic se instalează rapid, fiind maxim după 4 săptămâni (doza inițială de 100 mg/zi timp de 3 zile contribuie probabil la acest răspuns rapid). Eficacitatea sa



se menține și după 2 ani de tratament. De asemenea, LF încetinește progresarea radiologică a bolii în toate etapele sale, mai mult decât placebo, MTX sau Sulfasalazina.

**6. Ciclosporina**, s-a dovedit eficientă în tratamentul psoriazisului ca atare, și AP, în doze zilnice relativ mici (3-5mg/kg corp).

**Terapia biologică.** Agenții biologici sunt substanțe care interacționează cu componentele specifice ale inflamației, fiind evidențiate următoarele grupe de agenți biologici: anticorpi monoclonali (MAB), antagoniștii de receptor, receptori solubili (vezi capitolul 4, Tab. 4.4.).

**Anticorpii monoclonali** sunt produsul unei clone de limfocite. Primii anticorpi monoclonali sintetizați erau în majoritatea lor de origine murină, cu un potențial sporit pentru reacții anafilactice și infecții, în special la reluarea tratamentului. Datorită succeselor înregistrate de ingineria genetică s-a reușit obținerea de anticorpi chimERICI (imunoglobină murină la care fragmentul Fc este de origine umană), umanizați (la care și fragmentul Fab este de origine umană) sau anticorpi monoclonali în întregime umani. Terapia biologică este inițiată la eșuarea controlului bolii cu ajutorul DMARD.

**1. Infliximab** – doza uzuală este de 3 mg/kg administrată în săptămâna 0, 2, 6 – și ulterior la 8 săptămâni. Dacă răspunsul nu este corespunzător se poate mări doza (până la 10 mg/kg) sau se pot reduce intervalele dintre administrări. Efectele tratamentului se observă după o săptămână și sunt maxime la 3 săptămâni. Asocierea tratamentului cu MTX prelungeste durata remisiunii, MTX împiedicând formarea anticorpilor împotriva porțiunii murine a Infliximabului.

**2. Adalimumab** – doza uzuală este de 40 mg s.c. la 2 săptămâni.

**3. Etanercept** – se administrează 25 mg s.c. de 2 ori/săptămână. Efectele favorabile se obțin la 71% din pacienți și apar după primele două săptămâni.

#### **Tratamentul chirurgical**

În stadiile precoce se poate apela la tratament chirurgical pentru realizarea sinovectomiei (în cazul monoartritei rezistente la tratamentul medicamentos), intervenții pentru sindromul de canal carpian, rupturi tendinoase, subluxația atlantoaxială, ruptura chistului Baker.

În stadiile tardive, în care s-a ajuns la anchiloză, artroplastia cu protezarea totală a articulației respective este singura metodă terapeutică care poate ameliora statutul funcțional al pacientului.

**Tratamentul balneofizical** trebuie aplicat cu mare prudență pacienților cu APs și doar în perioadele de remisiune ale bolii (în caz contrar, poate prelungi puseele evolutive). El constă mai ales în kineto- și hidroterapie, care pot:

- ameliora durerea;
- reduce inflamația;
- tonifica musculatura;
- preveni osteoporoza;
- preveni atrofiile musculare.

**Terapia ocupațională**, de obicei, este concentrată asupra mâinii și articulației radiocarpene și are scopul de a ameliora activitatea de muncă și cotidiană. Afectarea coloanei vertebrale necesită exerciții specifice: respirații ample, mobilizarea în extensie a coloanei dorsale (pentru a evita cifoza dorsală), mișcări în toate planurile. Ca și în spondilita anchilozantă bolnavii cu spondilită psoriazică trebuie să doarmă pe paturi plane și dure, fără pernă sub cap. Dintre sporturi se recomandă înotul.

**Evoluție, complicații, pronostic.** APs este mai puțin agresivă comparativ cu artrita reumatoidă. Ea evoluează cu perioade relativ lungi de liniște (remisiuni) pe fundalul cărora intervin puseuri de acutizare. Forma monoarticulară de APs este mai puțin activă decât cea poliarticulară. Observațiile clinice au demonstrat că numai 5% dezvoltă artrită deformantă, iar 97% din ei într-o perioadă de 10 ani au lipsit de la muncă mai puțin de un an. Forma axială a APs are o evoluție lentă, în special în ce privește mobilitatea coloanei vertebrale, în ciuda accentuării în timp a modificărilor radiologice. Sindesmofitele segmentare și asimetrice ar putea explica menținerea în limite acceptabile a funcționalității coloanei vertebrale.

Complicațiile întâlnite în APs pot fi legate de boală sau de tratamentul aplicat. Primele includ: dermatita exfoliativă, amiloidoza viscerală (relativ rară), insuficiența cardiacă (la bolnavii cu aortită și insuficiență aortică), bloc atrioventricular. Complicațiile tratamentului pot fi: hemoragiile digestive superioare și perforațiile ulcerelor gastroduodenale (determinate de AINS și de CS), infecțiile severe (induse de CS și imunosupresive). Mortalitatea bolnavilor rareori se explică prin complicațiile bolii și mai des prin cele ale tratamentului. În majoritatea deceselor intervin afecțiuni coexistente, în special bolile cardi-ovasculare, fără legătură directă cu AP.

Prognosticul este, în general, favorabil. Un prognostic mai puțin favorabil este legat de formele agresive de APs, care însoțesc, de regulă, leziunile psoriazice severe cutanate sau unghinale. Speranța de viață a bolnavilor cu APs este ceva mai redusă decât cea a populației generale, din cauza riscului complicațiilor amintite.



**Definiție.** Artrita reactivă (ARe) este o patologie articulară inflamatoare nesupurativă, cu un component autoimun minimal, ce se instalează în urma infecțiilor intestinale sau urogenitale, preponderent la persoane cu predispoziție genetică.

**Sindromul Reiter** – triada clasică de uretrită, conjunctivită și artrită.

**Clasificarea ARe.** ARe face parte din SpA seronegative, având două forme majore:

1. urogenitală;
2. enterocolitică.

După debutul bolii:

1. acută <6 luni;
2. trenantă 6-12 luni;
3. cronică >12 luni.

**Etiopatogenie.** Factori bacterieni incriminați: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridia difficile*.

**Mecanismele patogenetice ale artritei reactive:**

1. Sensibilizarea celulelor imunocompetente cu exo- și endotoxinele bacteriene specifice.
2. Lansarea cascadei inflamatoare la nivelul cartilajului articular.
3. Activarea enzimelor litice articulare și osteoclastelor în articulația afectată prin inflamație aseptică.

**Recomandări în colectarea anamnezei:**

▪ Evidențierea factorilor trigger (infecțiile urogenitale și enterocolitice), însă aproximativ 35% din pacienții cu ARe sunt cu culturi negative;

- Determinarea susceptibilității genetice (HLA-B27);
- Debutul bolii (acut <6 luni; trenant 6-12 luni, cronic >12 luni);
- Simptomele de afectare articulară și a coloanei vertebrale;
- Simptomele de afectare sistemică cu manifestarea gradului procesului inflamator;

▪ Tratament anterior (antibioticoterapie – preparat, doza, durata, antiinflamatoare nesteroidiene, alte tratamente cu influență asupra sistemului osteoarticular).

**Tabloul clinic**

▪ **Determinarea stării generale:**

- febra sau subfebrilitate periodică, cu valorile medii sub 39°C.

▪ **Evidențierea semnelor clinice osteoarticulare ale ARE:**

- oligoartrita sau poliartrita asimetrică ce afectează preponderent articulațiile mici și medii ale membrelor inferioare: articulațiile plantelor, genunchilor, talocrurale, dar pot fi afectate și articulațiile radiocarpiană, cotului, umărului;
- în cazurile cronice și grave pot fi implicate articulațiile mici ale mâinilor și plantelor, prin oligoartrită sau poliartrită asimetrică cu dezvoltarea **dactilitei** (degete „în crenvurști”/„în cârnați”);
- **lombalgia** în ARE se dezvoltă în aproximativ 50% din cazuri, însă la examenul fizic al pacienților cu forma acută a bolii, sindromul algic este minimal, fiind prezentă, excepțional, limitarea flexiei lombare;
- pacienții cu afectare severă și cronică a coloanei vertebrale prin ARE pot prezenta la examenul fizic manifestări similare celor din spondiloartrita anchilozantă;
- **entezopatia** din ARE se asociază cu manifestări inflamatorii (ex. durere, tumefacție, parestezii) în regiunea inserției tendonului Ahile, fasciei plantare pe calcaneu, tuberozității ischiatică, creștelor iliace și coastelor;

▪ **Evidențierea semnelor clinice de afectare a pielii, mucoaselor și unghiilor:**

- cheratodermie blenoragică plantară și palmară imperceptibilă de cea din psoriazis pustulos, dar foarte specifică pentru ARE cronică. Cheratodermia blenoragică este reprezentată de rash cutanat papulo-scuamos. Apare, mai frecvent, pe tălpi sau palme;
- eritemul nodos se poate dezvolta, dar nu este specific;
- unghiile pot deveni subțiri și stratificate, opace, friabile, de culoare gălbuie cu onicoliză, asemenea unei infecții micotice sau distrofiei unghinale psoriazice, dar fără ulceratii;
- ulceratiile bucale se localizează pe limbă, palatul moale al gurii sau pe gingii, sunt mărunte, superficiale, de obicei indolore;
- balanita circinată (aparitia ulceratiilor), ce reprezintă un proces inflamator urogenital cu ruperea veziculelor pe gland.

▪ **Evidențierea semnelor clinice de afectare oculară:**

- **conjunctivita** este manifestarea clasică a triadei sindromului Reiter și poate preceda sau acompania debutul artritei;
- alte leziuni oculare se caracterizează prin **uveită acută** (20% din pacienți), **episclerită**, **keratită** și **ulceratii corneene**. Aceste leziuni au tendință de recurențe.

▪ **Evidențierea semnelor clinice de infecție enterocolitică:**

- **infecția enterocolitică** poate provoca ARE. Speciile patogene includ *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* și *Campylobacter* cu dezvoltarea unui tablou clinic caracteristic acestor infecții. Frecvența ARE după aceste infecții este de 1-4%;



- unii pacienți cu ARE prezintă crize **diareice și colică abdominală** persistentă sau alternantă;
- **colita ulceroasă nespecifică și boala Crohn** se asociază cu riscul sporit de dezvoltare a ARE.
- **Evidențierea semnelor clinice de afectare renală:**
  - patologia renală deseori este ușoară, manifestată prin **proteinurie nesemnificativă și microhematurie**;
  - în cazuri cronice grave au fost descrise **nefropatii glomerulare prin depozitări de IgA**.
  - **Amiloidoza renală** cu varietatea de amiloid A seric este reprezentată de proteinurie sau sindrom nefrotic, **complicație relativ frecventă a ARE (9%)**.
- **Evidențierea semnelor clinice de afectare cardiovasculară:**
  - tulburări de conducere prin nodul AV;
  - aortită și regurgitație aortică (1-2%);
  - miocardită;
  - tromboflebită recidivantă.

#### Cercetări paraclinice

**Teste pentru determinarea activității bolii și supravegherea evoluției acesteia:**

- hemoleucograma;
- VSH;
- proteina C-reactivă;
- fibrinogenul.

**Teste pentru determinarea agentului etiologic al bolii:**

- Izolarea agentului patogen prin metode:
  - **microbiologice clasice** (frotiu uretral, col uterin sau izolare din mase fecale pe culturi celulare);
  - **imunologice** (determinarea titrului anticorpilor specifici în serul pacientului);
  - **molecular-biologice** (reacția de polimerizare în lanț).

**Teste și proceduri pentru determinarea implicării în proces a organelor interne și efectuarea diagnosticului diferențial:**

- Factorul reumatoid;
- Tipizarea la HLA-B27;
- Analiza generală a urinei;
- Biochimia serică (ALT, AST, bilirubina totală și fracțiile ei, fosfataza alcalină, ureea, creatinina, proteina totală);
- Puncția articulară (în caz de sinovită) cu examinarea bacteriologică (molecular-biologică prin reacția de polimerizare în lanț la ADN agentului provocator) și clinică a lichidului sinovial;
- Examinarea radiologică a articulațiilor afectate și articulațiilor sacroiliace cu aprecierea stadiului radiologic;

▪ Ultrasonografia articulară sau tomografia computerizată (la necesitate), rezonanța magnetică nucleară articulară (la necesitate) sau scintigrafia scheletică (la necesitate).

**Teste pentru determinarea infecțiilor asociative:**

- Testarea la HIV/SIDA
- Testarea la VHB

**Determinarea scorului de activitate al artritei reactive (DAREA)**

(Tab. 23.1).

Tabelul 23.1.

**Apreciere activitate ARE (DAREA)**

Parametru	Apreciere	Punctaj
Aprecierea durerii de către pacient	Lipsește	0
	Moderat	1
	Sever	2
Aprecierea stării globale	Bine	0
	Mediu grav	1
	Grav	2

Indicii incluși în calcularea scorului:

- numărul articulațiilor tumefiate;
- numărul articulațiilor dureroase;
- aprecierea gradului durerii de către pacient;
- aprecierea stării globale de către pacient;
- valoarea proteinei C-reactive mg/dl.

Deoarece entezita este o manifestare importantă în ARE, se va determina și scorul entezitic (Tab. 23.2).

Tabelul 23.2.

**Determinarea scorului entezitic MASES pentru durere la palpare**

1.	prima articulație costocondrală (dreaptă)	
2.	prima articulație costocondrală (stângă)	
3.	a 7-a articulație condrocostală (dreaptă)	
4.	a 7-a articulație condrocostală (stângă)	
5.	spina iliacă anterosuperioară (dreaptă)	
6.	spina iliacă anterosuperioară (stângă)	
7.	spina iliacă posterosuperioară (dreaptă)	
8.	spina iliacă posterosuperioară (stângă)	
9.	crestele iliace (dreaptă)	
10.	crestele iliace (stângă)	
11.	al 5-lea proces spinos lombar	
12.	inserția proximală a tendonului lui Ahile (dreaptă)	
13.	inserția proximală a tendonului lui Ahile (stângă)	
<b>TOTAL (MAX 13 puncte)</b>		



**Criteriile de diagnostic al ARE** (adaptate de Sieper și Braun, 1999)

- (1) Artrita asimetrică;
- (2) Afectarea predominantă a membrilor inferioare;
- (3) Manifestare clinică a infecției suportate – 1 și mai multe criterii:
  - (3a) diareea, declanșată cu 4 săptămâni înainte de debutul bolii;
  - (3b) uretrita, declanșată cu 4 săptămâni înainte de debutul bolii;
  - (3c) analiza bacteriologică pozitivă pentru *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*;
  - (3d) depistarea *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*;
  - (3e) depistarea serologică a infecției provocate de *Salmonella* sau *Shigella* (anticorpi la lipopolizaharide sau antigen specifici);
  - (3f) anticorpi la *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*;
  - (3g) depistarea ADN al *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* prin metoda PCR;
- (4) excluderea altor boli reumatice.

**Diagnostic diferențial.** În funcție de prezentarea clinică, diagnosticul diferențial se va efectua cu următoarele maladii:

- Artrita septică, în special artrita gonococică;
- Artritele induse de cristale, îndeosebi guta;
- Febra reumatismală acută, mono- sau oligoartrita reumatismală;
- Artrita reumatoidă și sindromul Still;
- Alte spondiloartrite seronegative, precum SA, APs SpA din BII, artrita cronică juvenilă.

**Exemple de formulare a diagnosticului:**

- Artrită reactivă, forma enterocolitică, de etiologie *Yersinia enterocolitica*, cu afectarea articulației talocrurale drepte, evoluția acută, gradul II de activitate, scorul DAREA 16, stadiul radiologic II, IFA I.

- Artrita reactivă, forma urogenitală, de etiologie chlamidiană cu afectarea articulațiilor mici ale plantelor și articulației talocrurale stângi, evoluție cronică, gradul II de activitate, scorul DAREA 15, entezite cu scor MASES = 5, stadiul radiologic III, sacroiliită bilaterală asimetrică, stadiul radiologic pe dreapta II, pe stânga III, IFA II.

**Tratamentul**

**Scopul tratamentului:** prevenirea apariției bolii sau a recidivelor sale, scurtarea duratei acutizărilor și prevenirea cronicizării. Poate fi divizat în tratament:

- nemedicamentos;
- medicamentos;
- de reabilitare.

**Tratamentul nemedicament.**

- Educația pacientului.
- Elaborarea unui plan de exerciții fizice individualizat.

- Asocierea pacienților și formarea grupurilor de autoajutor între pacienți.

### **Tratamentul medicamentos**

1. *Tratamentul antibacterian* este complex și are câteva direcții, este util când infecția este documentată. Tratamentul se administrează simultan la par-tenerii cuplului. Se pot utiliza următoarele grupe de preparate:

#### **1.1. Tetracicline**

- Doxiciclin, 200 mg/zi , 10-14 zile

#### **1.2. Macrolide**

- Claritromicin, 1 g/zi , 10-14 zile
- Azitromicin, 500 mg, prima zi, apoi 250 mg/zi timp de 6 zile
- Roxitromicin, 300 mg/zi , 10-14 zile

#### **1.3. Chinolone** (se administrează pentru o perioadă de 10-14 zile):

- Ciprofloxacina, 1 g/zi
- Ofloxacina, 400 mg/zi
- Lomefloxacina, 400 mg/zi
- Pefloxacina, 800 mg/zi

Sunt prezentate date despre eficacitatea asocierii macrolidelor și chinolonelor sau tetraciclinei și chinolonelor. Cu toate că nu sunt studii controlate, tratamentul recent al infecțiilor cu antibiotice, înaintea instalării artritei, poate preveni artrita. Din momentul introducerii antibioticilor în tratament, cu excepția infecției cu *Chlamydia trachomatis*, acestea nu au demonstrat că au influență asupra evoluției ARE.

2. *Antiinflamatoarele nesteroidiene* sunt indicate pentru combaterea artralgiilor și semnelor de artrită. Se preferă terapii discontinue, de scurtă durată, pe parcursul acutizării, individualizând alegerea AINS în funcție de toleranță, răspuns terapeutic și riscul reacțiilor adverse (Tab. 4.1). AINS vor fi asociate cu inhibitorii pompei de protoni cu scop de gastroprotectiv.

3. *Glucocorticosteroizii*. **Glucocorticosteroizii sistemici** se administrează în ARE ca excepție pacienților ce nu răspund la tratamentul cu preparate AINS sau care prezintă reacții adverse la AINS, în prezența semnelor obiective de inflamație severă, sau a dovezilor atingerilor sistemice (Tab. 4.2). Durata tratamentului nu va depăși 10-14 zile. Pot fi folosite:

- Prednisolon, 5-15 mg/zi sau Metilprednisolon, 4-8 mg/zi, în funcție de activitatea procesului inflamator, atingerilor sistemice și răspunsul la tratament.

**Glucocorticosteroizi intraarticular/periarticular** (Metilprednisolon, Betamethason) – maxim de 2 ori pe an într-o articulație. **Glucocorticosteroizi local** (topic) în afectări tegumentare, oculare.

4. **Tratamentul remisiv al ARE (DMARD)**. La pacienții cu forme cronice sau persistente de ARE, în lipsa eficacității medicației sus-menționate, pot fi folosite medicamente remisive, așa-numitele DMARD (Tab. 4.3), inclusiv biologice (Tab. 4.4).



- 4.1. **Sulfasalazin** (2-3 g/24 ore, cu creștere treptată de la o doză inițială de 500 mg/zi) s-a dovedit a fi eficientă în afectările articulare periferice, producând o ameliorare relativ durabilă, însă manifestările axiale nu sunt influențate. Lipsa eficienței după 4 luni de tratament obligă la stoparea administrării.
- 4.2. **Metotrexat** 7,5-12,5-15 mg/săptămână, oral sau intramuscular, urmat de administrarea de acid folic (5 mg/săptămână sau 1 mg zilnic – în afara zilelor de administrare a Metotrexatului). Este indicat la ineficiența SSZ, în afectările axiale, în cazul atingerilor sistemice, la o evoluție rapidă a bolii (chisturi, eroziuni articulare).
- 4.3. **Wobenzym** – 10-12 drajeuri/24 ore.
- 4.4. **Tratamentul biologic.** Deoarece majoritatea pacienților răspund bine la tratament cu AINS și utilizarea intraarticulară a CS, numărul celor cu evoluție în stadiul cronic este mic, nu există studii clinice randomizate ce ar confirma eficacitatea agenților biologici. Totuși studiile de caz, și seriilor de cazuri au confirmat eficacitatea următorilor agenți blocați ai TNF- $\alpha$ :
- Infliximab, 3 mg/kg corp i.v. în prima, a 2-a și a 6-a săptămână, apoi câte o injecție la fiecare 8 săptămâni.
  - Adalimumab, 80 mg s.c. apoi 40 mg s.c. fiecare a doua săptămână.
  - Etanercept (56% cazuri) 25 mg 2 ori/săpt., sau 50 mg/săpt. s.c.

#### Tratamentul local al ARE

- Comprese la articulațiile alterate:
  - Sol. **Dimexid** 50% – 5,0 ml + Sol. **Diclofenac** 3,0 ml + Ung. **Heparină** 1,0.
- Masaj local cu unguente antiinflamatoare.

**Tratamentul de reabilitare** constă mai ales în metode fizioterapeutice, kinetoterapeutice și hidroterapie, care ameliorează durerea, reduc inflamația, tonifică musculatura, previn osteoporoza, previn atrofiile musculare. Tratamentul balneofizioterapeutic trebuie aplicat la pacienții cu ARE, îndeosebi în perioadele de remisiune ale bolii (în caz contrar, poate prelungi puseele evolutive).

#### Pașii obligatorii în conduita pacientului cu ARE.

1. Stabilirea precoce a diagnosticului de ARE;
2. Investigarea obligatorie pentru determinarea agentului cauzal, gradului de activitate al bolii, implicării articulațiilor și a coloanei vertebrale și a posibilei implicări sistemice.
3. Alcătuirea planului de tratament (individualizat) în funcție de agentul patogen, gradul de activitate al bolii, durata maladiei, exprimării implicării sistemice.
4. Monitorizarea evoluției bolii, eficacității tratamentului și a complianței.

**Profilaxia ARE** constă în: tratamentul complex al infecțiilor urogenitale, gastrointestinale; investigarea periodică a femeilor sub la 30 de ani după avorturi; lucrul profilactic în instituțiile de învățământ, inclusiv în școli, cu adolescenții; tratamentul ambilor parteneri sexuali.

**Definiție.** Guta – este o boală cronică sistemică tofacee, caracterizată prin depuneri tisulare importante de cristale de urat monosodic și dezvoltarea în legătură cu aceasta a inflamației la pacienții cu hiperuricemie, cauzate de factorii de mediu și/sau genetice.

**Epidemiologie.** Guta afectează 8,3 milioane de oameni din SUA; prevalența în rândul adulților este estimată de 3,9%, pe baza datelor din ancheta de examinare în 2007-2008 de către Institutul Național de Sănătate și Nutriție (NHANES). Se estimează că mai mult de 2 milioane de oameni din SUA iau medicamente pentru a scădea concentrațiile serice de acid uric. Guta a devenit în SUA cea mai frecventă boală din cauza că a crescut durata vieții și numărul oamenilor cu obezitate. În perioada 1990-1999, incidența a crescut cu 40%. S-a depistat că la adulți din SUA guta a crescut de la 2,1 milioane în 1995 până la 3 milioane în 2008. În Marea Britanie din 2000 până în 2007, incidența gută a fost de 2,68 la 1000 persoane, cu repartizarea – 4,42 la bărbați și 1,32 la femei. În Italia, prevalența gutei a crescut de la 6,7 la 1000 din populație în 2005 până la 9,1 la 1000 locuitori în 2009, și de 4 ori mai mare la bărbați.

Vârsta incidenței maxime este 40-50 de ani la bărbați și peste 60 de ani – pentru femei, raportul bărbați : femei – 2-7:1. Rață prevalenței (la 1000 de cazuri): 5-28 pentru bărbați și 1-6 pentru femei.

#### **Cauzele hiperuricemiei**

1. Dereglare congenitală (gută primară). Se depistează la 90% din pacienți pe fond de dereglare a metabolismului acidului uric, fiind determinată de:
  - 1.1. defect enzimatic la nivel tubular;
  - 1.2. defect al sistemelor enzimatice antrenate în metabolismul purinelor.
2. Dereglare dobândită (gută secundară). Se depistează la 10% din pacienți.
  - 2.1. pe fundalul unei producții excesive de acid uric în caz de:
    - 2.1.1. tumori maligne și afecțiuni mieloproliferative;
    - 2.1.2. tratament cu citostatice și iradiere;
    - 2.1.3. anemii hemolitice și pernicioase;
    - 2.1.4. policitemie;
    - 2.1.5. hipertensiune arterială;
    - 2.1.6. dereglări metabolice (obezitate, dislipoproteinemii, ↑ trigliceridelor);



- 2.1.7. endocrinopatii (hipotireoză, hiperparatireoză, diabet zaharat);
- 2.1.8. psoriazis generalizat, artrită reumatoidă;
- 2.1.9. sarcoidoza;
- 2.2. pe fundalul deprimării renale tubulare a eliminării acidului uric în:
  - 2.2.1. intoxicații cronice cu plumb, cupru;
  - 2.2.2. insuficiența renală cronică.

### **Factori provocatori ai hiperuricemiei**

1. alimentație cu exces de purine (drojdie, produsele de mare, carne, inclusiv de pasăre);
2. abuz de alcool (în special berea și băuturile alcoolice tari, mai rar – vinurile roșii);
3. administrarea unor medicamente (diuretice tiazidice, aspirină în doze mici, Warfarin, vitamină B12, citostatice, acid nicotinic);
4. suprasolicitări fizice considerabile;
5. stări patologice, asociate cu acidoză sau hipercalcemie;
6. suprarăcirea organismului;
7. infecții acute;
8. traume, stres;
9. pierdere ponderală rapidă → la hipoalbuminemie;
10. deshidratare la expunerea la  $t^0$  înalte.

**Patogenia.** Atacul acut de gută constă din instalarea bruscă și dezvoltarea rapidă a unui proces inflamator care interesează, de regulă, o singură articulație, mai adesea a piciorului (în mod obișnuit pe cea metatarsofalangiană a halucelui). Acest proces se caracterizează prin tumefacția articulară și periarticulară, căldură și eritem locale, precum și prin durere și sensibilitate deosebit de intense.

#### ***În patogenia gutei se evidențiază trei faze:***

1. Hiperuricemia și acumularea de urați în organism;
2. Depunerea uraților în țesuturi;
3. Artrită gutoasă acută.

Dereglarea metabolismului uraților reprezintă mecanismul principal în patogeneza gutei. Drept răspuns la creșterea uraților în sânge, se includ mecanisme compensatorii, îndreptate spre scăderea nivelului acidului uric în sânge și creșterea eliminării lui de către rinichi, depozitarea în țesuturi a uraților (organelor-țintă) și formarea tofusurilor. În caz de hiperuricemie se mărește concentrația uraților în lichidul sinovial, are loc cristalizarea lui și pătrunderea în cartilaj și în membrana sinovială, unde se depune sub formă de cristale de urat monosodic. Ca rezultat al modificării concentrației uraților în sânge sau în lichidul sinovial, traumelor, măririi temperaturii corpului și a altor factori microtofusurile se distrug, iar cristalele nimeresc în spațiul articular. Prin defectele cartilajului microcristalele pătrund până în zonele subcondrale ale osului, unde urmată de distrucția țesutului osos, determi-

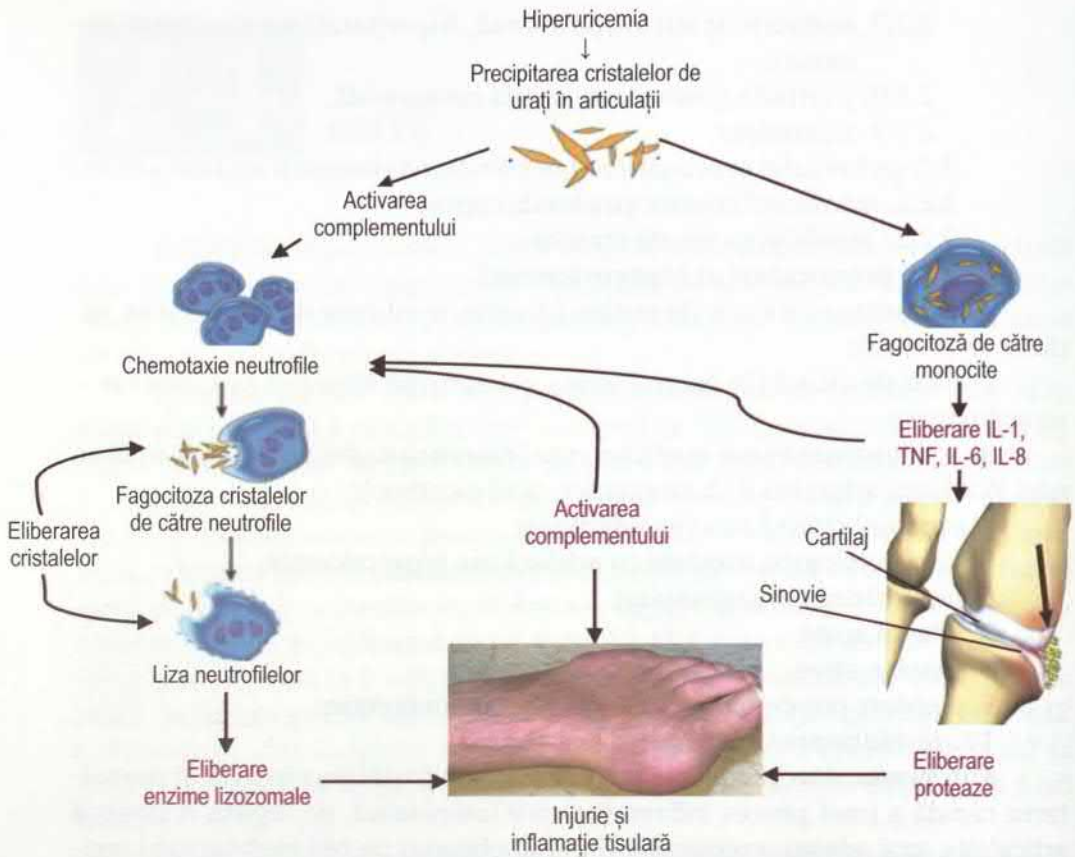


Fig. 24.1. Schema dezvoltării procesului inflamator în atacul acut de gută.

nat radiologic în formă de defecte ovale (eroziuni: geode „punched-out”). În același timp, în membrana sinovială se produce inflamația cu hiperemie indusă de cristalele de urați, proliferarea sinoviocitelor și infiltrația limfoidă. Celulele sinoviale produc citochine (IL-1, -6, -8, factorul necrozei tumorale), care sunt activatori ai neutrofilelor. Imunoglobulinele și componentele complementului opsonizează (acoperă) urații, stimulând activitatea fagocitară a neutrofilelor. Cristalele distrug neutrofilele, iar fermenții lizozomali eliberați în spațiul sinovial induc inflamația. Lipoproteinele sunt capabile să pătrundă prin membrana inflamată, să interacționeze cu cristalele și să moduleze inflamația. Cristalele de urați pot activa factorul Hageman din lichidul sinovial. La rândul său, acesta mărește eliberarea de kalikreină și plasmină, precum și activarea kininelor. Acestea produc vasodilatație și permeabilitate vasculară crescută, îndeosebi pentru PMN. În condiții experimentale, însă atacul de gută apare și în lipsa factorului Hageman sau dacă bradikina este inactivată (Fig.24.1).



### Clasificarea gutei

*Clasificarea gutei după etiopatogenie:*

1. primară;
2. secundară.

*Clasificarea gutei după mecanismul de acumulare a acidului uric:*

1. tip metabolic;
2. tip hipoexcretor;
3. tip mixt.

*Clasificarea gutei după evoluția clinică (ARA):*

1. hiperuricemie asimptomatică;
2. artrită acută gutoasă;
3. gută intercritică;
4. gută cronică tofacee

*Clasificarea nefrolitiazii urice (după Gutman și Yu, 1968):*

1. nefrolitiază urică idiopatică;
2. nefrolitiază urică asociată cu hiperuricemie;
3. nefrolitiază urică asociată cu deshidratarea, extrarenală excesivă;
4. nefrolitiază urică asociată hiperuricozuriei, fără hiperuricemie semnificativă.

Tabelul 24.1.

#### Tipuri de afectare a metabolismului purinic

Semn clinic	Tipul metabolic (gută hiperproductivă)	Tipul renal (gută hipoexcretorie)
Mecanismul patogenetic esențial	Producere excesivă de acid uric în organism	Eliminarea insuficientă a acidului uric cu urina
Incidența	Se întâlnește frecvent	Se întâlnește rar
Excreția acidului uric cu urina	Uricozurie înaltă (mai mare de 3,6 mmol/24 ore)	Sub valori normale (mai puțin de 1,8 mmol/24 ore)
Nivelul acidului uric în sânge	Nivel foarte înalt, poate ajunge până la 0,8-0,9 mmol/l	Creștere moderată
Clearance-ul acidului uric	Nemodificat	Redus (3,0-3,5 ml pe min)
Riscul de precipitare a uraților în tubii colectori renali	Înalt	Moderat
Particularități terapeutice	Sunt indicate uricodepresantele	Sunt indicate uricozuricele

#### Tabloul clinic

*În evoluția gutei se disting patru stadii:*

1. Hiperuricemia asimptomatică.
2. Artrita acută gutoasă.
3. Guta intercritică.
4. Guta cronică tofacee.

**Hiperuricemia asimptomatică.** Timp îndelungat hiperuricemia asimptomatică a fost examinată ca semnul etapei incipiente a gutei clasice primare, în special ca simptomul depistat înaintea atacurilor artritei acute și a tofusurilor. Ca atare durata acestui stadiu variază de la o categorie de gutoși la alta,

iar la unele persoane poate rămâne anomalie biochimică pentru toată viața. Totodată, cercetările epidemiologice confirmă că la majoritatea persoanelor cu hiperuricemie nu se dezvoltă guta sau aceasta se dezvoltă destul de rar (Campion E.W. et al., Mikus T. et al.). Totuși, în cadrul hiperuricemiei pot fi circumscrise mai multe situații de interes pentru guta clinică:

1. La bărbații cu hiperuricemie primară valorile uricemiei încep să crească la vârsta pubertății.

2. La femeile, comportând același risc genetic, hiperuricemia apare doar după menopauză.

3. În cazul hiperuricemiei secundare unor defecte enzimatice specifice anomalia biochimică poate fi evidentă încă de la naștere.

4. La cei mai mulți indivizi cu risc genetic real, uricemia nu crește înaintea intervenției factorilor de mediu intern sau extern.

**Artrita gutoasă acută.** Perioada hiperuricemiei asimptomatice în cazurile de gută primară se încheie după 20-30 de ani, în cele mai multe cazuri printr-un atac gutos inaugural. Totuși, după diferite statistici, 10-40% din cei cu hiperuricemie au una sau mai multe colici renale înaintea primului atac. Atacul acut de gută constă în apariția bruscă a unor dureri foarte intense, de regulă (85-90%) la nivelul unei singure articulații, în 60% din cazuri aceasta fiind metatarsofalangiana halucelui (podagra clasică). Alte sedii sunt (în ordinea frecvenței) glezna, călcâiul (bursita achiliană), genunchiul, radiocarpiana, degetele, cotul. Debutul poliarticular este mai rar, fiind înregistrat în 3-39% din cazuri. Durerile intense trezesc bolnavul, acesta devine agitat, prezintă instabilitate pozițională, senzație de frig și frisoane, precum și febră. Aceasta din urmă este prezentă la 15-43% din bolnavi, gradul ei variind proporțional cu intensitatea sinovitei. Temperatura corporală 37-38°C, iar la bolnavii cu poliartrită acută 38-39°C, la cca. ½ dintre suferinzi (Weinberger et al., 1985). Intensitatea durerii crește brusc, ajungând la apogeu în câteva ore în paralel cu apariția tumefacției și colorației roșii-violacee la nivelul articulației. Edemul și eritemul se extind și la țesuturile învecinate (e.g.: la fața dorsală a piciorului). Zona prezintă hiperestezie, pacientul neputând suporta atingerea lenjeriei de pat. Fenomenele primului atac se retrag, de regulă, spontan în câteva zile. Atacurile ulterioare sunt uneori poliarticulare și, mai frecvent, febrile, persistând pentru perioade variabile, dar limitate; ele sunt despărțite de intervale complet asimptomatice, dar, de regulă, din ce în ce mai scurte. Rezoluția atacurilor din fazele mai avansate poate fi incompletă, ele având tendința de a dura din ce în ce mai mult. Deși artrita acută gutoasă manifestă o predilecție netă pentru articulațiile distale ale membrilor inferioare, oricare articulație a extremităților poate reprezenta sediul primului atac. De regulă, mai vizate sunt articulațiile piciorului, gleznei, genunchiului. În cazul unei mono- sau oligoartrite acute greu încadrabile în faza inițială, este important clarificarea legăturii acesteia cu evenimente similare localizate la haluce sau picior care, eventual, au avut loc cu mult timp în urmă și pe care pacientul nu le relatează, deoarece nu le consideră că sunt legate de suferința actuală.



Un atac de gută netratat poate persista de la câteva ore până la câteva săptămâni în funcție de severitate; mai obișnuită este durata de 5-7 zile. Atacurile mai ușoare, cu o durată de câteva ore sau 1-2 zile nu ating niciodată o intensitate mare. Pe măsură ce boala se cronicizează, așa cum a notat încă Sydenham, episodul inflamator poate dura până la 3 luni; în evoluție cronică se pot observa atacuri subintrante care interesează succesiv mereu alte articulații.

**Guta intercritică și atacurile ulterioare.** În urma primului și următoarelor episoade acute, bolnavii intră în perioada intercritică, lipsită de simptome articulare. Durata acesteia este variabilă; unii bolnavi nu vor suferi niciodată un al doilea atac, dar cei mai mulți vor avea atacuri recurente pe o perioadă de la 6 luni până la 2 ani. La peste 60% din bolnavi următorul atac survine în câteva luni. Atacurile ulterioare sunt adesea poliarticulare, de durată mai lungă, sunt mai severe și mai frecvent însoțite de febră. Treptat, remisiunile nu mai sunt complete, din cauza persistenței unei inflamații mocnite și a instalării modificărilor artrozei secundare. Această evoluție îmbracă în timp un caracter torpid și anunță stadiul de gută tofacee; rareori acest stadiu se instalează progresiv într-o perioadă scurtă de timp, în continuarea atacului inițial. Evoluția gutei prin aceste episoade acute succesive spre stadiul cronic este posibilă în lipsa unui tratament hipouricemiant eficient.

**Guta tofacee cronică.** Timpul necesar evoluției bolii de la atacul gutos inițial la stadiul de gută tofacee cronică (moment marcat de înregistrarea tofusurilor vizibili clinic sau radiografic) este cuprins între 3 și 42 de ani, cu o medie de 11,6 ani (Hench, 1936, Campano-German, 1986). Rareori tofusurile apar la primului episod de artrită. Starea clinică subiectivă se caracterizează prin jenă și durere moderată la nivelul articulațiilor afectate, a căror mobilitate este redusă.

Examinarea pacientului relevă ca element definitoriu pentru această fază prezența tofilor. Aceștia au localizare asimetrică, de culoare gălbuie-albicioasă sau roșietică, vizibili uneori prin epidermă dacă sunt superficiali; dimensiunile lor variază de la câțiva milimetri până la 1-10 cm. Consistența este, de regulă, dură, corespunzătoare conținutului cristalin compact; alteleori ei sunt fluctuanți ca urmare a ramolirii. În cazul localizării în unele burse sau în profunzime, când sunt înconjurați de un strat de țesut conjunctiv, consistența poate părea elastică, greu de deosebit de alți noduli, d.e. de cei reumatoizi. Suprafața lor este regulată, uneori apar boselați, prezentând de fapt o conglomerare de tofi. Tofusurile sunt insensibili sau ușor sensibili la palpate și pot fi mobilizați dacă se localizează în burse sau strict subcutanat. Uneori dispoziția lor este simetrică, extremitățile căpătând un aspect grosier reumatoid.

Tofii superficiali ramoliți pot exulcera, cu eliminarea de un material lichid sau păstos, albicios-roșcat („lapte gutos”). Exulcerarea tofilor neramoliți pune libertate un material cristalin. Aceste ulcerații pot fi sediul suprainfecțiilor cu

piogeni. Localizarea lor obișnuită este helixul și antehelixul pavilionului urechii, degetele mâinilor; mâinile, picioarele și degetele picioarelor, genunchii, partea ulnară a antebrațului, bursa olecraniană și tendonul achilian. Modificările clinice articulare sunt, în general, severe, cu redoare, reducerea mobilității active și pasive, precum și cu eventuale distrugerii articulare care antrenează deformări în ax sau mobilitate anormală. Împreună cu tofii numeroși și voluminoși, aceste modificări determină aspecte grotești, în special la nivelul mâinilor și picioarelor. Alteori artrita cronică este mai puțin severă, iar tabloul clinic amintește de artroze, la constituirea cărora guta participă nemijlocit. La unii bolnavi cu tofi nefuncționali guta evoluează pentru un timp cu artrită acută intermitentă.

**Afectarea renală în gută.** După artrită, cea mai comună manifestare clinică a hiperuricemiei este interesarea renală (Barfow și Beilin, 1968), manifestată prin nefropatie urică, tubulopatie urică și litiază urică.

**Nefropatia urică.** Aceasta este rezultatul depunerii progresive de urat monosodic monohidrat sub formă de cristale în interstițiul renal și al inflamației pe care aceasta o declanșează. Depunerile sunt favorizate de pH-ul urinar acid, în condițiile eliminării renale crescute. Suferința este lent progresivă, însă analiză statistică arată că aceasta nu reduce speranța de viață (Talbot și Lilienfeld, 1960; Yu și Talbot, 1980). Nefropatia urică poate fi recunoscută la apariția unei proteinurii ușoare, detectabile la 20-40% din pacienți; ea este cronică sau intermitentă. În timp pot apărea semne de laborator ale retenției azotate, pacientul evoluând spre stadiul de uremie a IRC.

**Tubulopatia (nefropatia) urică acută.** Este urmarea precipitării uraților în tubii colectori. Fenomenul apare la persoane hiperproducătoare și hiperexcretoare de urați, îndeosebi în cazul în care „oferta” de acid uric pentru rinichi este nu numai exagerată, dar și intempestivă; este cazul situațiilor de gută în defecte enzimatice severe, boli mielo- sau limfoproliferative, carcinoame tratate, eventual, cu terapie citostatică. Apariția acestei suferințe este posibilă și în cazul terapiei uricozurice (Wails et al., 1998).

**Urolitiază.** Prevalența acesteia este de 0,25% printre bolnavii gutoși care nu au alte boli asociate. Pe de altă parte, litiiza urică reprezintă doar 10% din cazurile de nefrolitiază; alții autori prezentând prevalențe și mai mici, de 2% (Backman et al., 1980). Frecvența urolitiazii se corelează pozitiv cu gradul hiperuricemiei (Yu și Gutman, 1967). Apariția calculilor urici este condiționată de patru factori: pH-ul urinar acid; volumul urinar redus; hiperuricozuria; existența moleculelor inhibitoare ale cristalizării în urină.

## DIAGNOSTICUL POZITIV

### Investigațiile de laborator

1. Analiza generală a sângelui – leucocitoză, ↑ VSH.
2. Hiperuricemia – ↑ nivelului acidului uric în sânge (N= ♀ – 0,18-0,38 mmol/l și ♂ – 0,27-0,48 mmol/l); (<4 mg/dL (<0,24 mmol/l); 6-8 mg/dL (0,36-0,48 mmol/l); 8-10 mg/dL (0,48-0,60 mmol/l); ≥10 mg/dL (≥0,60 mmol/l)).



3. Hiperuricozuria –  $\uparrow$  nivelului acidului uric în urină (la o alimentație obișnuită  $N= 250-750 \text{ mg}/24 \text{ ore}$ ).

4. Imunologie:  $\downarrow$  T și B limfocite,  $\uparrow$  IgA și IgM.

5. Analiza lichidului sinovial: semne de artrită inflamatorie – citoză înaltă cu predominarea neutrofililor, cristale de monourat de sodiu negativ birefringente în lumina plan polarizată (Fig. 24.2).

### Investigațiile instrumentale

#### 1. Radiografia articulațiilor

Criteriile radiologice (M.Cohen et B. Emmerson, 1994) pentru gută (Fig. 24.3):

- Țesuturile moi: indurație, întunecare excentrică, determinată de tofus;

- Oase/articulații: suprafața articulară se determină bine, osteoporoza juxtaarticulară lipsește, eroziuni: geode, scleroză marginală, s-m de fărâmitură.

**N.B.!** În primele atacuri acute radiografia este indicată mai mult în scopul de a exclude alte patologii (diagnosticul diferențial), din cauză că guta nu produce modificări radiografice specifice înainte ca boala să se fi dezvoltat cel puțin 6-8 ani. În stadiul incipient al bolii poate fi remarcată doar osteoporoza epifizară sau microgeode.

#### 2. Ecografia articulațiilor

- În prima zi a atacului acut – semne de sinovită acută (lărgirea spațiului articular, îngroșarea țesuturilor moi periarticulare) (Fig. 24.4).

- La 7 zile de la atacul acut – în condițiile unei remisiuni complete, semnele ecografice sunt atenuate, comparativ cu prima zi.

- La 12 zile de la atacul acut – modificările de mai sus nu mai sunt detectabile.

**3. Scintigrafia cu tehnexiu pirofosfat** are o importanță considerabilă în diagnosticul diferențial al artritei gutoase. În gută crește captarea radiotra-

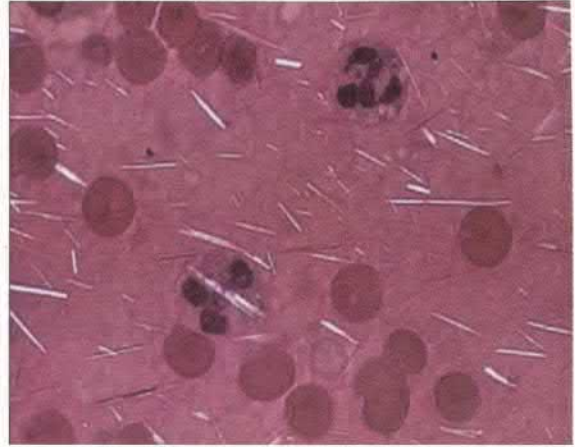


Fig.24.2. Lichidul sinovial – prezența microcristalelor de urat monosodic



Fig. 24.3. Radiografia articulațiilor plantare în artrita gutoasă cronică



Fig. 24.4. Ecografia articulațiilor în artrita gutoasă cronică

sorului ( $^{99m}\text{Tc}$ ) în articulații (modificări inflamatoare, conglomerate de compuși urici de diferite dimensiuni), în rinichi (depistarea conglomeratelor de urați) și în coloana vertebrală (depistarea focarelor inflamatorii - acumularea cristalelor de acid uric).

**4. Tomografie computerizată cu energie duală** (Fig. 24.5) permite afirmarea naturii urice a depunerii prin aprecierea densității imaginii care se situează în jur de 160 de unități. Poate fi utilă în evaluarea și urmărirea anumitor cazuri de gută.

Tabelul. 24.2.

#### Criteriile de clasificare ACR/EULAR (2015)

Domeniu/Criteriu	Categorie	Punctaj
<b>Clinic</b>		
Pattern al afectării articulare/ bursei	Afectarea gleznei sau mediotarsiană	1
	Afectarea MTF I	2
Caracteristicile episodului clinic	1 caracteristică clinică	1
	2 caracteristici clinice	2
	3 caracteristici clinice	2
Evoluția episodului acut în timp	1 episod acut tipic	1
	episoade tipice recurente	2
Tofus gutos	Prezent	4
<b>Laborator</b>		
Acid uric seric	6-8 mg/dL (0,36 - 0,48 mmol/l)	2
	8-10 mg/dL (0,48 - 0,60 mmol/l)	3
	≥10 mg/dL (≥0,60 mmol/l)	4
<b>Imagistic</b>		
Depunere de urat	Semnul conturului dublu la USG sau dovadă a depozitelor de urați la DECT	4
Afectarea articulară din gută	Leziuni gutoase radiografice	4

Sumarea scorurilor obținute

- Scorul maximal = 28 puncte
- Necesari pentru a stabili diagnosticul = 8 puncte

*N.B. 1. Dacă acidul uric seric <4 mg/dL (<0,24 mmol/l) - se scad 4 puncte;*

*2. Dacă nu se poate evidenția cristale de urat - se scad 2 puncte.*



### Criteriile de clasificare ARA (1975, 2002)

A. Prezența cristalelor caracteristice de acidul uric în lichidul sinovial.

B. Prezența tofilor, ce conțin microcristale de acidul uric (confirmată microscopic).

C. Prezența a 6 din următoarele 12 semne enumerate mai jos:

1. Mai mult de 1 acces de artrită acută în anamneză;
2. Inflamație articulară care atinge apogeul într-o singură zi;
3. Monoartrită acută;
4. Hiperemie deasupra articulației afectate;
5. Afectarea unilaterală a tarsului;
6. Afectarea unilaterală a articulației metatarsofalangiene I;
7. Tumefierea asimetrică a unei articulații;
8. Tumefiere și durere în articulația metatarsofalangiană I;
9. Suspecție de tofi gutoși;
10. Imagini chistice subcondrale fără eroziuni la examinarea radiologică;
11. Hiperuricemie;
12. Culturi negative pentru bacterii în lichidul sinovial.

*N.B. La 95,5% bolnavi cu guta în stadiile incipiente se depistează nu mai puțin de 5 semne de boală dată.*

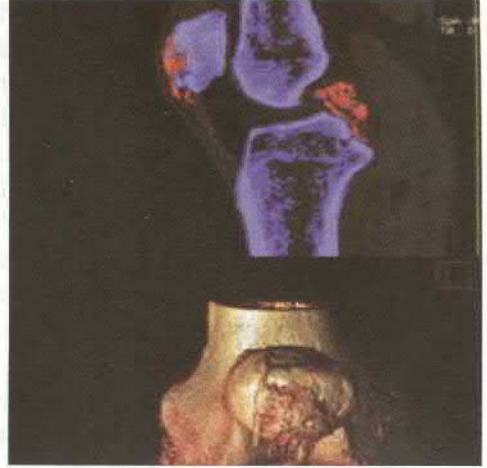


Fig. 24.5. TC cu energie duală a articulațiilor în artrită gutoasă

**Diagnosticul diferențial.** În funcție de prezentarea clinică, este necesar a efectua diagnosticul diferențial cu următoarele maladii:

1. Condrocalkinoza.
2. Artropatia prin hidroxiapatită.
3. Artrita reumatoidă.
4. Artrita reactivă.
5. Acutizarea osteoartrozei.
6. Artrita psoriazică.
7. Artrita acută septică.
8. Flebită.
9. Erizipel.

#### Complicațiile gutei

1. Artrita degenerativă severă.
2. Infecții secundare.
3. Nefropatie.
4. Sensibilitate crescută față de infecții.
5. Calculi renali
6. Afectări ale măduvei spinării
7. Fracturi ale articulațiilor cu tofusuri de a urați

#### Formulări de diagnostic

1. Gută primară, variantă metabolică, artrită gutoasă acută a articulației metatarsofalangiene I pe dreapta, IFA I.

2. Gută secundară, varianta mixtă, artrită gutoasă cronică cu afectarea preferențială a articulației talocrurale și a coatelor, osteoartroză secundară, IFA II, tofi la nivelul pavilioanelor urechilor, nefropatie gutoasă (urolitiază, pielonefrită cronică). BCR II (K/DOQI).

### **Principiile de tratament**

1. Școlarizarea pacientului.
2. Regimul și dieta.
3. Jugularea atacului acut.
4. Tratamentul hipouricemiant pentru prevenirea complicațiilor - tofi, nefrolitiază etc.

Pentru tratamentul gutei și diatezei urice este recomandată dieta cu conținutul chimic (pe zi): proteine - 80-90 gr, grăsimi - 100-110 gr, glucide - 400-450 gr, sare de bucătărie - 8-10 gr, caloraj - 3000 kcal, alimentare porționată de 4-5 ori/zi.

- Alimente foarte bogate în purine (150-1000 mg/100 g): drojdie (570-990), icre de hering (484), extracte de carne (236-256), hering (172), midii (154).

- Alimente bogate în purine (75-150 mg/100 g): bacon (slănină), ficat, rinichi, curcan, găscă, fazan, potârniche, porumbel, pulpă de berbec, vițel, carne de vânat (cerb și căprioară), moluște, macrou, somon, păstrăv, anșoa.

- Alimente cu conținut mediu de purine (15-75 mg/100 g): porc, vită, pui, șuncă, iepure, oaie, limbă, creier, măruntaie, bulion de carne, pateu de ficat, creveți, crabi, homari, țipari, biban, icre, stridii, ciuperci, spanac, fasole, mazăre, linte, sparanghel.

- Alimente sărace în purine sau fără purine (0-15 mg/100 g): băuturi (cafea, ceai, cacao, sucuri), unt și grăsimi, pâine, cereale, făinoase, ouă, lapte și produse lactate, inclusiv brânzeturi, fructe (altele decât cele menționate), nuci și alune, zahăr și dulciuri.

### **Tratamentul hiperuricemiei asimptomatice**

1. Exerciții fizice moderate.
2. Evitarea exercițiilor fizice musculare.
3. Respectarea dietei.
4. Fitoterapie (vișine, coacăză roșie și neagră, merișor, fragi).
5. Evitarea traumatismului articulațiilor.

Hiperuricemia asimptomatică necesită tratament medicamentos numai în caz că:

- Nivelul acidului uric în ser este constant mai mare de 0,54 mmol/l.

- Nivelul acidului uric în urină este constant mai mare de 900 mg/24 ore (la o alimentație obișnuită).

Se indică: Alopurinol în doze de 100-300 mg/24 ore până la ↓ nivelul acidului uric în ser și urină.

### **Tratamentul atacului acut de gută**

1. Repaus (fizic și emoțional), respectarea dietei stricte.
2. Medicație analgică.



3. AINS (Tab. 4.1).

4. Colchicin, în caz de intoleranță a AINS, per os – câte 0,5-1 mg fiecare oră (doza în 24 de ore – de la 4 mg până la 6 mg) sau 0,6 mg fiecare oră (doza în 24 de ore – de la 2,4 mg până la 4,8 mg).

5. Glucocorticosteroizi – doar în caz de ineficiență a tratamentului cu AINS și Colchicin.

5.1. Afectate 1-2 articulații – i/articular:

- Triamcinolon – 40 mg în articulații mari, 5-20 mg în articulații mici;
- Betametazon – 1,5-7 mg.

*N.B. Pe parcursul unui an se permit maxim 2 injecții i/articular în aceeași articulație.*

5.2. Afectări articulare multiple – administrare sistemică:

- Prednisolon, 40-60 mg per os prima zi, cu scădere treptată a dozei până la anularea preparatului.

- Triamcinolon, 60 mg i/m.

- Metilprednizolon, 50-150mg i/v, la necesitate de repetat peste 24 ore.

- Cosyntropin – este hormonul adrenocorticotrop. Se administrează în inflamație acută în perioada postoperatorie și la pacienții care nu pot se administra medicamentele per os.

**Tratamentul gutei în perioada intercritică.** La unii bolnavi de gută, modificarea stilului de viață sau înlăturarea medicamentelor care provoacă hiperuricemia nu vor rezulta în noi atacuri de gută, în timp ce alții au nevoie de tratamente speciale pentru a reduce concentrațiile plasmatice ale uratului.

#### **Tratamentul artropatiei gutoase cronice**

1. Respectarea dietei.

2. Se vor exclude medicamentele ce cresc nivelul acidului uric.

3. Întreținerea unui pH alcalin al urinei – nu mai mică 400 mkmoli/l.

4. Colchicin, 0,6 (1,0) mg/24ore per os (doză profilactică).

5. Medicamente hipouricemiente.

*N.B. Tratamentul hipouricemiant trebuie urmat pe tot parcursul vieții, cu excepția cazurilor când sunt contraindicații, și anume: hiperuricemie asimptomatică, intoleranță la preparat.*

#### **Medicamentele hipouricemiente**

1. Uricodepresive – reduc sinteza acidului uric prin inhibarea xantinoxidazei:

1.1. Alopurinol – blochează xantinoxidaza și reduce formarea acidului uric.

1.2. Febuxostat – un inhibitor nonpurinic al xantinoxidazei.

1.3. Topiroxost – inhibitor selectiv al xantinoxidazei.

2. Uricozurice – măresc excreția acidului uric prin reducerea reabsorbției uraților și creșterea secreției lor în rinichi:

2.1. Probenecid.

2.2. Sulfinpirazon.

- 2.3. Benziopironă.
- 2.4. Benzbromaronă.
- 2.5. Fenofibrat.
- 2.6. Losartan.
- 2.7. Lesinurad – este primul inhibitor selectiv al reabsorbției acidului uric.
3. Uricolitice – sub influența uratoxidazei în organismul uman are loc degradarea acidului uric:
  - 3.1. Uricaza recombinată (Rasburicaza).
  - 3.2. Uricaza polietilen-glycol conjugată (Pegloticaza).
4. Tratament biologic:
  - 4.1. Anakinra (antagonistul receptorului IL-1)
  - 4.2. Canakinumab (anticorp monoclonal anti IL-1 beta).
  - 4.3. Rilonacept (molecula de fuziune numita si IL-1 Trap) dovedind în studii eficiență în reducerea simptomelor și prevenirea atacurilor de gută.

#### **Principii generale de tratament cu preparate care reduc hiperuricemia:**

1. Se administrează timp îndelungat (cu anii). Sunt posibile pauze scurte (câte 2-4 săptămâni) în perioadele cu nivel normal de acid uric în sânge și în urină.

2. Este necesar a lua în considerare tipul de dereglare a metabolismului purinic (metabolic, renal, mixt). Dacă tipul nu este stabilit – se recomandă aplicarea uricoinhibitorilor, dar nu uricozurice.

3. Este necesar a menține o diureză de cca 2 l în 24 ore (consumarea a 2,5 l de lichid pe zi), se vor indica preparate care măresc pH-ul urinei (Hidrocarbonat de sodiu, Uralit, Magurlit, Soluran).

4. Este indicat în primele zile de tratament de a efectua profilaxia crizele articulare cu Colchicin (1mg/24 ore) sau AINS.

5. La persoanele cu excreție normală a acidului uric, guta poate să se dezvolte în urma asocierii hiperproducției și hipoexcreției uraților, în aceste cazuri sunt recomandate preparatele uricozurice, dacă excreția diurnă a acidului uric este mai mică de 450 mg (2,7 mmol), și a inhibitorilor, dacă excreția este de 450 mg (2,7 mmol) și mai mult.

#### ***Eficacitatea terapiei hipouricemiante se stabilește prin:***

1. Normalizarea nivelului acidului uric în ser.
2. Descreșterea frecvenței acceselor acute de gută.
3. Atenuarea recidivelor acceselor renale.
4. Stoparea progresării insuficienței renale.
5. Micșorarea sau dispariția tofusurilor.

**Profilaxia.** Profilaxia primară – este recomandată în hiperuricemie asimptomatică și presupune un regim alimentar echilibrat. Profilaxia secundară presupune prevenirea unor atacuri următoare după ce diagnos-



ticul de gută a fost stabilit. În acest scop, se vor întreprinde următoarele măsuri:

1. Evitarea băuturilor alcoolice.
2. Menținerea unei greutatei ponderale normale.
3. Limitarea administrării medicamentelor (diuretice ș.a.).
4. Limitarea eforturilor fizice excesive.

5. Colchicin - 0,5-1mg/zi per os, mai ales în cazurile severe și cu complicații

**Prognosticul gutei.** Dezvoltarea rapidă a insuficienței articulare, prezența tofusurilor de dimensiuni mari duc la invalidizarea precoce a pacientului.

Grup de boli cu consecințe anatomice, clinice și biologice similare (degradarea cartilajului articular, osului subcondral etc.) care conduc la insuficiența de organ a articulației.

**Definiție.** Osteoartroza poate fi definită din punct de vedere patologic, radiologic sau clinic. Definițiile variază în funcție de zonele afectate, frecvența sau intensitatea simptomelor și de perioada de timp în care aceste simptome sunt evaluate. Conform concepțiilor moderne, artroza constituie un grup de artropatii cronice eterogene de etiologie diferită, dar cu semne clinice, biologice și morfologice comune, care afectează articulațiile periferice sau vertebrale, caracterizate morfologic prin leziuni regresiv-degenerative ale cartilajului hialin articular, cu interesarea osului subcondral, sinovialei și țesuturilor moi periarticulare (ligamente, capsula articulară și mușchii periarticulari), asociate cu inflamație și clinic – prin dureri, deformări și limitarea mișcărilor articulațiilor respective. Astfel, OA poate fi definită ca o leziune de focar a cartilajului articular în asociere cu reacții hipertrofice (scleroză) în osul subcondral și formare de os nou (osteofite) la marginile articulației. Degenerația articulară în OA afectează toate structurile articulației și trebuie considerată ca insuficiența întregii articulații. Aceasta se caracterizează prin subțierea și fibrilarizarea cartilajului cu îngustarea spațiului articular, formare de osteofite, scleroză osoasă subcondrală, formare de chisturi osoase și deformare. Clinic, aceasta se poate manifesta prin durere la folosirea articulației, redoare (îndeosebi după inactivitate), articulații mărite în dimensiuni și sensibile, hipertrofie sinovială și revărsat, limitarea volumului mișcărilor și funcției articulare. În timp ce definițiile anterioare evidențiau importanța primordială a degenerației cartilajului, cercetările recente recunosc implicarea în procesul patologic al osului subcondral, sinoviei, ligamentelor, tendoanelor, meniscului, mușchilor și a structurilor nervoase. Astfel OA poate reprezenta nu atât o entitate nozologică separată, cât un efect final al diferitelor condiții comune cu etiologie distinctă, dar cu rezultate biologice, morfologice și clinice similare (Tab. 25.1).

**Epidemiologie.** Osteoartroza afectează zeci de milioane de oameni, fiind cea mai frecventă afecțiune articulară, observându-se la circa 10-20% din populația lumii și constituind circa 80% din toate bolile articulare. Semnele radiologice se observă mai frecvent decât cele clinice, dar frecvența lor sporește cu vârsta, mărindu-se de 2-10 ori de la vârsta de 35 de ani până la 65 de ani. Este a doua cauză de invaliditate după maladiile cardiovasculare. Prevalența crește cu vârsta: 1% < 30 ani, 10% < 40 ani etc. Până la vârsta de 55 de ani distribuția OA la bărbați și la femei este similară, la vârstă mai înaintată, femeile



sunt afectate mai frecvent. Osteoartroza articulațiilor genunchiului (gonartroza) și poliosteoartroza nodulară se observă mai frecvent la femei, iar bărbații suferă mai frecvent de osteoartroză coxofemurală (coxartroză). La pacienții > 60 de ani prevalența este de 17% și 29,6 % pentru femei și bărbați, respectiv.

Tabelul 25.1.

## Clasificarea osteoartrozei

I. OA idiopatică	II. OA secundară
<p><b>A. OA localizată:</b></p> <p><b>1. Mâini:</b> d.e. forma nodulară cu noduli Heberden și Bouchard; artroză interfalangiană erozivă (anodulară), scaphometacarpală, scaphotrapezială; carpo-metacarpiană-1</p> <p><b>2. Picioare:</b> hallux valgus, hallux rigidus, degete contractate (degete în „ciocan”)</p> <p><b>3. Genunchi:</b></p> <p>a) compartimentul medial;</p> <p>b) compartimentul lateral;</p> <p>c) compartimentul patelofemural.</p> <p><b>4. Coxofemorale:</b></p> <p>a) excentric (superior);</p> <p>b) concentric (axial, medial);</p> <p>c) difuz (coxe senilis).</p> <p><b>5. Coloana vertebrală:</b></p> <p>a) articulațiile apofizale;</p> <p>b) articulațiile intervertebrale (discuri);</p> <p>c) spondiloză (osteofite);</p> <p>d) ligamentoase (hiperostoză, boala Forestier, hiperostoză scheletală difuză idiopatică).</p> <p><b>6. Altele cu afectare unilaterală,</b> d.e.: glenohumerală, acromioclaviculară, tibiotalară, sacroiliacă, temporomandibulară</p> <p><b>B. OA generalizată – afectare a trei sau mai multe articulații enumerate mai sus (Kelgren-Moore)</b></p>	<p><b>A. Postraumatică</b></p> <p>1. acută;</p> <p>2. cronică (ocupațională, sportivă).</p> <p><b>B. Tulburări congenitale sau de dezvoltare</b></p> <p>1. boală localizată;</p> <p>a) șold: b-la Legg-Calve-Perthes, dislocație (luxație) congenitală de femur, epifize deviate;</p> <p>b) factori mecanici și locali: lungime diferită a extremităților inferioare, deformări valgus sau varus, sindrom de hipermobilitate, scolioză.</p> <p>2. Boală generalizată;</p> <p>a) displazii osoase: displazie epifizară, displazie spondiloapofizară, osteocondrodistrofie;</p> <p>b) boli metabolice: Ocronoză (alcaptonuria), hemocromatoză, boala Wilson, boala Gaucher, hemoglobinopatii, sindrom Ehlers-Danlos.</p> <p><b>C. Boala depozitelor de calciu</b></p> <p>1. depozite de calciu pirofosfat dehidrat;</p> <p>2. artropatie cu cristale de hidroxiapatită;</p> <p>3. artropatie distructivă (umăr, genunchi).</p> <p><b>D. Alte boli articulare și osoase</b></p> <p>d.e. fracturi localizate, necroză avasculară, infecții, gută artrita reumatoidă, boala Paget, osteopetrosis, osteocondrite.</p> <p><b>E. Alte boli</b></p> <p>1. artropatie endocrină: diabet zaharat, acromegalie, hiperparatiroidism, hipertiroidism;</p> <p>2. artropatie neuropatică (articulații Charcot);</p> <p>3. diverse: Frostbite, boala Caisson, boala Kashin-Beck, Mseleni.</p>

**Etiologie.** Etiologia bolii este cunoscută încă imperfect, fiind considerată multifactorială. OA este definită ca o boală cu efecte complexe comune, dar cu multipli factori de risc. Tradițional sunt recunoscuți factori de risc: **genetici** (cu toate că genele responsabile nu sunt cunoscute, factorii genetici sunt incriminați în peste 40-60% OA mâinilor, genunchilor și șoldului), **constituționali** (d.e. vârsta, sexul feminin, obezitatea, densitatea osoasă crescută), **locali** (mai cu seamă, biomecanici – trauma articulară, exercițiu ocupațional, scăderea forței musculare, laxitate și disalinieră articulară). Convențional, factorii etiologici pot fi divizați în două categorii: endogeni (intrinseci) și exogeni (extrinseci) (Tab. 25.2).

Tabelul 25.2.

### Factori etiologici ai osteoartrozei

#### Factorii intrinseci

##### **Genetici:**

Dereglări ereditare ale colagenului de tip II (sindrom Stikler)

Mutația genei colagenului II (COL2A1)

Altă patologie ereditară osoasă și articulară

Sexul

Apartenență rasială

##### **Negenetici:**

Vârsta înaintată

Masă corporală crescută

Scăderea nivelului estrogenilor (d.e. în menopauză)

Dereglări ale dezvoltării sau maladiei osteoarticulare dobândite

Intervenții chirurgicale articulare (d.e. menisectomie)

Apartenență rasială

#### Factori extrinseci (de mediu)

Particularități profesionale și eforturile fizice profesionale

Traumatizarea articulației

Activități sportive

**Factori intrinseci.** Vârsta, predispoziția genetică, dereglările metabolice (obezitatea) și dereglările microcirculatorii sunt considerați factori intrinseci foarte importanți în apariția osteoartrozei. Pe parcursul vieții se produce degradarea cartilajului, caracteristică OA (un proces normal de îmbătrânire a cartilajului). Predispoziția genetică este implicată în patogenia bolii, deoarece se cunoaște despre existența unei agregări familiale pentru anumite localizări ale artrozei (artroza nodulară), defectul fiind situat la nivelul genelor ce asigură sinteza colagenului.

Factorii genetici sunt responsabili de  $\approx 50\%$  în cazurile de OA mâinilor, șoldului și, mai rar, a genunchilor. Genele responsabile sunt genele ce codează colagenul specific al cartilajului și proteinele matriceale oligomerice: COL2A1, gena receptorului vitaminei D (influențează densitatea osoasă și este situată



aproape de locusul colagenului de tip II), gena Insulin-like Growth Factor-I și sistemul HLA. Studiile științifice descriu lincajul genetic situat în ariile cromozomice 2q și 11q. În studii pe femei-gemeni, s-a arătat implicarea factorilor ereditari în dezvoltarea gonartrozei și coxartrozei. Cu toate că mutațiile în gena colagenului de tip II (COL2A1) induc dezvoltarea poliosteoartrozei cu condrodisplazie ușoară, probabil aceasta nu este unica genă, responsabilă de componentele structurale articulare.

Obezitatea contribuie la dezvoltarea gonartrozei și OA mâinii. Persoanele cu masă corporală mai mare de 100 kg au un risc de îmbolnăvire de OA, la vârsta de 36 de ani, de 1,5 ori mai mare pentru femei și de 2,1 ori pentru bărbați, iar la persoanele obeze care încă nu au dezvoltat OA, riscul îmbolnăvirii poate fi minimalizat prin reducerea masei (scăderea masei cu 5 kg este asociat cu reducerea până la 50% a probabilității dezvoltării OA). Studiile recente au concluzionat că obezitatea precedă dezvoltarea OA, în temeiul că la bolnavii de OA, obezitatea accelerează progresarea radiologică a bolii. Suprasolicitarea prin greutate a articulațiilor genunchilor condiționează alterarea mecanică și funcțională a cartilajului, ligamentelor și altor formațiuni articulare.

Incidența mare a OA la femei în perioada postmenopauză sugerează despre rolul deficienței estrogenilor în dezvoltarea bolii. Studiile în cohorte au relatat că femeile ce urmează tratament de susținere cu estrogeni au o prevalență scăzută a OA. Evidențele științifice relatează despre o relație inversă dintre osteoartroză și osteoporoză. Studiile au demonstrat că la femei cu densitate osoasă înaltă se observă mai frecvent OA a șoldului, mâinilor și genunchilor. Conform concluziilor *Framingham Knee Osteoarthritis Cohort Study* (2000), cu toate că densitatea osoasă crescută sporește riscul de dezvoltare a OA, ea poate preveni progresarea bolii, iar osteoporoză la persoanele cu OA stabilită poate accelera progresarea artrozei.

Factorii nutriționali sunt priviți de unii savanți drept favorizanți ai dezvoltării osteoartrozei. Astfel, se consideră că folosirea substanțelor oxidante la vârstă înaintată contribuie la apariția multor boli, inclusiv OA. Condrocitele sunt capabile să producă radicali liberi de oxigen, care afectează colagenul cartilajului și hialuronatul din lichidul sinovial. În *Framingham Knee Osteoarthritis Cohort Study* (2000) se confirmă despre o reducere de trei ori a progresării manifestărilor radiologice de OA la persoanele ce folosesc doze mari și medii de vitamină C, față de cei, ce au administrat doze mici. Metabolismul osos normal depinde de vitamina D. Scăderea concentrației tisulare a vitaminei D poate afecta răspunsul osos normal în OA și provoca progresarea bolii. Vitamina D poate avea efecte directe asupra condrocitelor din cartilajul artrozic. Unii autori consideră că concentrațiile crescute de vitamina D micșorează atât incidența, cât și progresarea coxartrozei. Vitamina E nu s-a dovedit a fi benefică în acest aspect.

**Factorii extrinseci.** Stresul mecanic anormal exercitat de forțe mecanice excesive pe suprafața articulară (suprasolicitare articulară prin activități spor-



tive sau profesionale, obezitate) sau distribuire anormală a efortului mecanic static și dinamic. Studiul factorilor mecanici este complicat și prin faptul că ei pot fi alterați și de progresarea ulterioară a bolii. Instabilitatea genunchiului este produsă de deplasarea sau rotirea tibiei față de femur. Instabilitatea frontală sau varus-valgus se mărește cu vârsta și este mai evidențiată la femei decât la bărbați. Se alterează și mecanismele proprioreceptive, alterând controlul poziției și mișcărilor articulare. *Alterările secundare* ale cartilajului articular (traumatice, infecțioase, inflamatorii, metabolice, endocrine, neurologice etc.) sunt factori etiologici extrinseci (cunoscuți) implicați în etiologia bolii.

*Alterările primitive* ale cartilajului articular conduc la incapacitatea lui de a suporta efortul mecanic normal. Se alterează echilibrul între condroformare și condroresorbție. Aceste fenomene sunt influențate de factori endogeni și exogeni (STH,  $T_3$ ,  $T_4$ , PTH accelerează condroformarea, iar antiinflamatoarele nesteroidiene o diminuează; condroresorbția este accelerată de corticosteroizi și diminuată de acidul hialuronic și arginină).

Osteoartroza nu este o consecință inevitabilă a vârstei. Probabil, se realizează efectul cumulativ al stresului mecanic articular, posibil agravat de diminuarea funcției neuromusculare și decăderea mecanismelor reparatorii și homeostatice. În general, OA este rară la vârsta sub 45 de ani. La vârsta de peste 55 de ani, distribuirea articulară a OA între femei și bărbați este similară, la vârstnici coxartroza este mai frecventă la bărbați, pe când OA articulațiilor interfalangiene și primului deget este mai frecventă la femei. La fel gonartroza este mai frecventă la femei. Diferențele rasiale există atât în prevalența OA, cât și în afectarea anumitor articulații. Chinezii din Hong Kong au o incidență sporită a coxartrozei; OA este mai frecventă printre americanii băștinași (indieni) decât la albi. Osteoartroza interfalangiană și, în special, coxartroza este mai frecventă la negrii sud-africani. Încă nu este cunoscut dacă aceste diferențe sunt cauzate genetic sau de uzaj diferit al articulațiilor relatate de modul de viață sau ocupație. Factorii de risc individuali includ: factori generali (obezitatea, predispoziția genetică, sexul feminin) și locali (meniscectomie, instabilitate sau displazie articulară). A fost descris un tip de colagen II din poliosteartroza familială prematură, dar mecanismele genetice precise încă nu sunt cunoscute. Unii factori (obezitatea, disfuncția musculară, ocupația) pot fi modificați, din perspectiva obiectivului profilaxiei primare și secundare.

Astfel, putem concluziona că degenerarea cartilajului articular în osteoartroza idiopatică se dezvoltă ca rezultat al interacțiunii a două grupe de cauze: 1) suprasolicitarea mecanică a articulației sau a unui grup de articulații în relație cu ocupația profesională sau obezitate și 2) scăderea rezistenței cartilajului către solicitările obișnuite, probabil, din cauza unor defecte genetice.

**Patogenie.** Actualmente, există mai multe teorii patogenetice ale osteoartrozei, cele mai recunoscute sunt teoria mecanică (suprasolicitare prin presiune a cartilajului normal) și teoria tisulară (cartilajul modificat biochimic cu scăderea rezistenței la presiuni mecanice normale). În majoritatea cazurilor, se



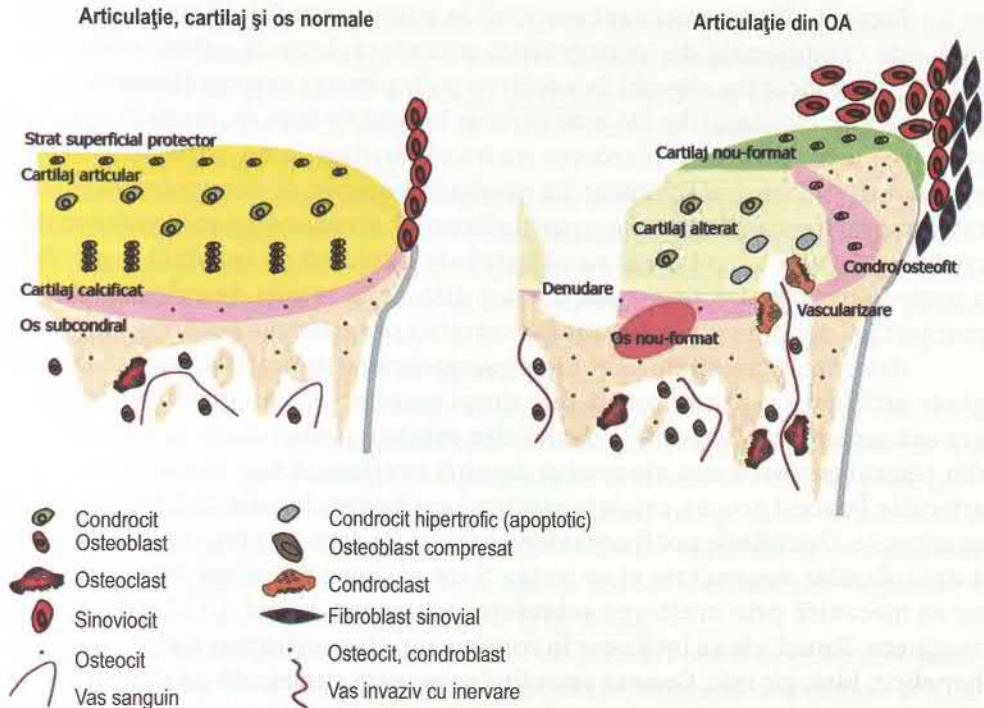


Fig. 25.1. Reprezentare schematică a articulației sănătoase și articulației afectate de OA. Comparativ cu articulația sănătoasă, organul articular din OA este lezat: pierdere completă a cartilajului (denudare), hipertrofia și multiplicarea condrocitelor (proliferare locală), vascularizarea osului subcondral și penetrarea în matricea calcificată, prezența terminațiilor nervoase în osteofite, fenotipuri alterate ale osteoblastelor și osteoclastelor (condroclaste), scleroza osului subcondral, zone slab mineralizate în consecință a remodelării (os nou-format), leziuni ale măduvei osoase, subțiere trabeculară, inflamație și invazie sinovială (Karsdal M.A., Bay-Jensen A.C., Lories R.J. et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 336-348)

observă implicarea ambelor mecanisme. Patogenia OA este un proces dinamic, care poate progresa periodic, constituind un răspuns adaptiv al articulațiilor sinoviale la diverși factori. OA este primar caracterizată prin leziuni focale cartilaginoase, scleroza osoasă și afectarea sinoviei articulare (Fig. 25.1).

Există mai multe ipoteze care încearcă să explice degenerarea cartilajului și articulației, inclusiv suprasolicitarea mecanică cronică, proteoliza matricei cartilaginoase, schimbările induse de vârstă în matricea cartilaginoasă și condrocite, cât și lezarea progresivă a ADN-ului genomic din condrocite, toate acestea ducând la un fenotip condrocitar alterat.

Citokinele proinflamatorii, cât și activarea căilor celulare de semnalizare proinflamatorie, așa ca interleukina-1 și MAP-kinazele, probabil, joacă un rol important în patogeniza OA.

Factorii biomecanici sunt esențiali în patogeneza OA. Biomecanica alterată este condiționată de incongruența articulară, laxitate, slăbiciunea musculară, propriocepția alterată în asocieri cu trauma și suprasolicitarea fizică. Macroscopic, cartilajul din OA este îndurat în stadiile inițiale, iar în stadiile severe are loc fibrilizarea și pierderea matricei cartilajinoase, până când devine vizibil osul subcondral sclerosat. La nivel microscopic, se determină iregularitatea suprafeței cartilajinoase, apariția fisurilor și reducerea volumului matricei intercelulare. La colorația cu albastru de toluidină se constată o pierdere a proteoglicanilor. De asemenea, are loc distrucția rețelei de collagen. Uzura mecanică și degradarea enzimatică determină progresarea bolii.

*Osteofite.* Osteofitele sunt niște excrescențe osteocartilajinoase la marginile articulare și pot fi considerate drept rezultat al unui proces de condrogenză secundară. Osteofitele derivă din celulele precursorare mezenchimale din țesutul periostic sau sinovial și deseori confluează sau acoperă cartilajul articular. În acest proces, celulele precursorare mezenchimale se diferențiază în condrocite. Osteofitele pot fi considerate drept tentative endogene de reparație a articulațiilor degenerate și ar putea fi un răspuns fiziologic la suprasolicitarea mecanică prin creșterea suprafeței articulare, având astfel o funcție de susținere. Totuși, ele se întâlnesc în zone cu suport gravitațional slab, având un beneficiu biologic mic. Geneza osteofitelor nu este cunoscută pe deplin. Deoarece ele nu sunt supuse unei sarcini mecanice mari, se presupune că factorii de creștere joacă rolul dominant în inducerea și promovarea formării lor, așa ca factorul de creștere și transformare – beta (TGF- $\beta$ ) sau proteina morfogenetică a osului – 2 (BMP-2).

*Degradarea matricei cartilajinoase.* Distrugerea cartilajului articular și pierderea funcției sale biomecanice este, în mare parte, din cauza distrugerii matricei intercelulare, compusă din rețeaua fibrilară de collagen și agregatele proteoglicanice întrețesute. Inițial are loc pierderea agreganului și sarcinilor sale negative, în timp ce conținutul collagenic rămâne relativ constant pe întreaga durată a maladiei. Cu toate acestea, are loc slăbirea rețelei fibrilare. Slăbirea rețelei collagenoase duce la hiperhidratarea cartilajului articular în stadiile inițiale. Procesele de degradare sunt mai pronunțate în zonele superficiale și din jurul condrocitelor. De asemenea, sporesc nivelurile metaloproteinazelor, inclusiv a matrix-metaloproteinazelor (MMP) și a adamalinelor (ADAM și ADAMTS), responsabile de degradarea cartilajului.

Pe lângă solicitarea mecanică îndelungată se implică și alte mecanisme legate cu avansarea în vârstă în patogenia OA. Formarea sporită a legăturilor covalente încrucișate între lanțurile collagenice face rețeaua fibrilară mai rigidă și mai puțin flexibilă la deformarea fiziologică. Astfel, rețeaua de collagen devine mai predispusă spre microfracturi și dezintegrare moleculară. Moleculele de agregan devin mai mici și au mai puține lanțuri laterale oligozaharidice. Acest proces nu este cauzat doar de degradarea moleculară, dar și de dimensiuni mai mici ale agregatelor de agregan din țesuturile îmbătrânite. Ca rezultat,



moleculele de agrecan au un număr redus de sarcini și o capacitate scăzută de a lega moleculele de apă și de a menține elasticitatea țesutului. Acumularea produselor de glicozilare avansată duce la o rigiditate sporită a rețelei de colagen, inhibă activitatea anabolică a condrocitelor, promovând dereglarea homeostaziei țesutului cartilajinos.

Afectarea în măsură inegală a diferitelor articulații poate fi explicată prin particularitățile biochimice ale diferitelor articulații. De exemplu, în articulația talocrurală, spre deosebire de articulația genunchiului, este o rigiditate dinamică sporită, un răspuns redus la factori catabolici precum IL-1, și un proces reparator mai eficient, manifestat prin sinteză sporită de colagen de tip II și turnover sporit al moleculelor de agrecan.

*Cartilajul articular și condrocitele.* Condrocitele cartilajului articular normal la adult sunt celule stabile post-mitotice, diferențiate care mențin homeostazia tisulară prin sinteza componentelor matricei în cantități mici, pentru a înlocui moleculele alterate, astfel menținând integritatea structurală a matricei cartilajinoase. Totuși, condrocitele nu sunt capabile să compenseze leziunile matriceale induse din extern, așa ca stresul mecanic sau degradarea enzimatică de către proteazele sinoviale (Fig. 25.2).

Adițional, condrocitele au un rol activ și în procesul degenerativ, fenomen numit *condroliză condrocitară*. Condrocitele activează sau stimulează expresia unor proteaze precum MMP.

Pe lângă răspunsurile inflamatorii locale/sistemice, este destul de pronunțată activarea inflamatorie de către însăși condrocite. Acest proces este independent de celulele inflamatorii directe (limfocite, granulocite, plasmocite etc.), absente în cartilajul articular. Una din cele mai importante citokine catabolice este interleukina-1. Deși în condrocitele din OA nu are loc o expresie sporită a IL-1, niveluri sporite de IL-1 ar putea difuza din spațiul sinovial, unde este sintetizată abundant în OA.

În OA are loc majorarea producerii Speciilor Reactive de Oxigen (SRO) în combinație cu depleția antioxidanților. Acest dezechilibru duce la schimbări tisulare structurale/funcționale, numite „stresul oxidativ”. SRO pot oxida



Fig. 25.2. Schimbări în structura microscopică cât și a componentei matriceale în funcție de stadiul morfologic al OA, (Karsdal M.A., Bay-Jensen A.C., Lories R.J. et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 336-348)

direct acizii nucleici, factorii de transcripție, fosfolipidele membranare, având drept consecință alterarea activității biologice, moartea celulară, distrugerea componentelor matriceale.

**Obezitatea și adipokinele.** Deși obezitatea și masa corporală excesivă sunt prezentate drept factor de risc în dezvoltarea OA, ele nu pot explica incidența sporită a OA pumnului. Urmărind acest gând, pe lângă teoria biomecanică, se mai propune teoria metabolică prin care obezitatea crește riscul de OA. Adipokinele, proteine sintetizate și secretate în mare parte de adipocite, sunt factorii majori care leagă obezitatea cu OA. Un alt efect al obezității este inducerea unei stări latente de diabet (insulinorezistență), favorizând formarea produselor de glicozilare avansată în matricea cartilajinoasă, cu efectele lor nefavorabile asupra condrocitelor și matricei.

Îmbătrânirea celulară progresivă are loc din cauza leziunilor permanente ale ADN, proteinelor, lipidelor condrocitare în urma stresului oxidativ (Fig.25.3). Astfel, acumularea acestor molecule odată cu vârsta poate reduce funcțiile celulare. Leziunile celulare sunt slab semnificative în populațiile celulare proliferatoare. În populațiile celulare postmitotice (neuroni, condrocite etc.), moleculele lezate se acumulează încontinuu, nefiind substituie de alte celule.

**Membrana sinovială.** Două din cele mai importante manifestări clinice ale OA, durerea și redoarea articulară, sunt legate de inflamația sinovială și

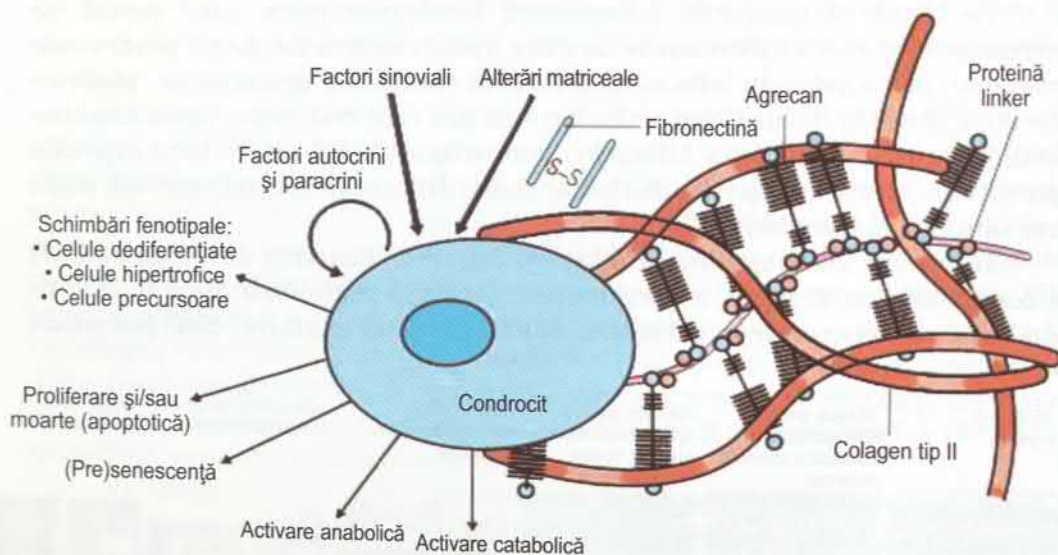


Fig.25.3. Condrocitele sunt expuse diferiților stimuli externi, așa ca factorii paracrini și autocrini, factori sinoviali și alterări matriceale. Stimulii externi induc o multitudine de răspunsuri anormale prin schimbări anabolice, catabolice, fenotipale. De asemenea, se modifică numărul celulelor prin proliferare sau apoptoză. În aditie, celulele ar putea deveni (pre)senescente, ducând la o schimbare generală a funcției populației celulare condrocitare (Hochberg, M.C. *Rheumatology*, 2010)



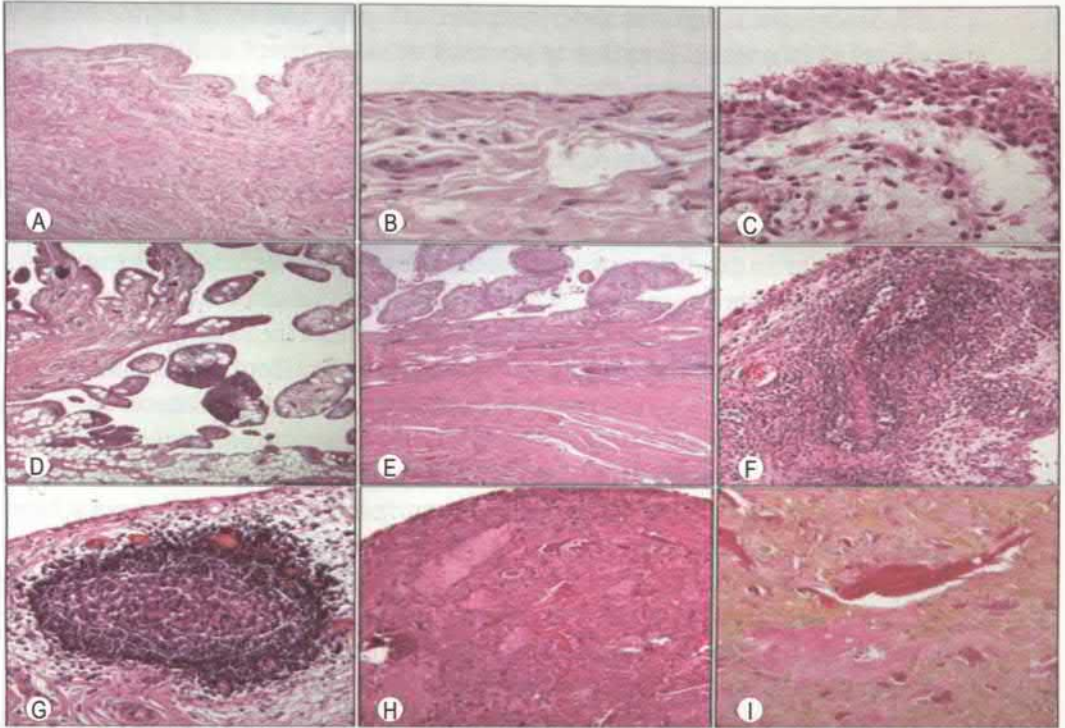


Fig. 25.4. Sinovie normală (a, b); sinoviopatie hiperplastică (c); sinoviopatie fibrotică (d, e). sinoviopatie inflamatorie (f, g), sinovită bogată în detritus (h, i) (Hochberg, M.C. *Rheumatology*, 2010)

fibroza capsulară. Reacția sinovială inflamatorie în OA are loc secundar din cauza detritusului cartilajinos, și nu primar, ca în artrita reumatoidă. Cu toate că OA se consideră o maladie degenerativă a articulației, ea conține și un component inflamator, demonstrat prin elevarea ușoară a markerilor nespecifici ai inflamației. Activarea, proliferarea sinovială și hiperplazia sinovială sunt reacții secundare la resturile moleculare prezente în lichidul sinovial, ceea ce duce la creșterea numărului sinoviocitelor tip A (macrofage) CD-68+. Sinoviocitele activate pot secreta proteaze matriceale (ex. MMP), citokine catabolice, care cu lichidul sinovial pot difuza în cartilaj, cu inducerea unei reacții inflamatorii. Pe lângă proteaze și citokine, sinovia în OA produce SRO, SRA, TGF- $\beta$ , VEGF, FGF, TNF- $\alpha$ , MMP-2, MMP-4 sunt secretate într-o măsură mai mică. Afecțarea sinoviei în OA poate căpăta următoarele tablouri morfologice (Fig.25.4):

1. *Sinovita bogată în detritus* se întâlnește în stadiile târzii, și este însoțită de resturi macromoleculare cartilajinoase și osoase abundente.

2. *Sinoviopatia fibrotică (fibroza capsulară)*, de asemenea întâlnită în stadiile târzii, este, în mare parte, caracterizată prin îngroșarea și scurtarea capsulei articulare.

3. *Sinoviopatia inflamatorie*, manifestată prin infiltrate limfocitare. Se speculează că în această formă este prezent un component autoimun.

4. *Sinoviopatia hiperplastică*, mai frecvent întâlnită în stadiile precoce, este caracterizată prin hiperplazie sinovială, însă fără activare celulară, fibroză capsulară, infiltrate inflamatorii sau detritus molecular.

*Osul subcondral*. Un alt țesut afectat în OA, dar frecvent neglijat, este osul subcondral. Osul suferă un proces de remodelare, manifestat prin îngroșare subcondrală, iar în stadiile mai târzii necroză aseptică osoasă. În locurile denudării cartilajinoase complete, unde lichidul sinovial vine în contact cu osul subcondral, are loc formarea chisturilor osoase. Factorii de creștere din lichidul sinovial sunt, probabil, implicați în modificările fibrotice sau chiar condrometaplastice, care duc la formarea nodulilor sau „tufelor” cartilajinoase, caracteristice pentru stadiile târzii ale OA.

Relația dintre os și cartilaj a fost subiectul discuțiilor vreme îndelungată. Inițial, se stipula că OA este un factor protector pentru osteoporoză și viceversa, fapt recent infirmat. Mai recent, s-a determinat că turnoverul osos este un factor important în dezvoltarea OA.

Leziunile măduvei osoase sunt asociate puternic cu durerea și progresarea radiografică. La analiza histologică se determină microfracturi ale osului trabecular, diferite stadii de regenerare și fibroză medulară, cât și activarea sporită a unităților de remodelare osoasă (osteoclaste). Acești parametri histologici sugerează un turnover osos sporit. Concomitent, s-a demonstrat că osul în OA este sclerosat, dar mai puțin mineralizat, rezultând în o rezistență mecanică redusă. Deoarece funcția adaptativă a osului este mai mare decât cea a cartilajului, primele schimbări în OA precoce vor avea loc anume la nivelul osului subcondral.

La studierea osteoclastelor s-a determinat că compresiunea îndelungată induce schimbări în expresia diferiților factori ai turnoverului osos (RANK-L, OPG, IGF, PGE-2, PTH, IL-6), inducând o stare proresorbtivă. Compresiunea osoasă stimulează de asemenea sinteza MMP și inhibă sinteza agrecanului. Concomitent, are loc sporirea secreției VEGF, ceea ce poate explica vascularizarea bogată și activitatea înaltă a osteoclastelor în osul subcondral.

*Inflamația și OA*. Deși factorii proinflamatori nu sunt sintetizați abundent în OA, iar tabloul clinic nu este asociat cu semnele clasice ale inflamației, este bine demonstrat că în OA mediatorii inflamației sunt produși de către țesuturile articulare. Aceste citokine proinflamatorii contribuie la schimbările în cartilaj, osul subcondral, sinovie și capsula articulară etc. (OA în literatura anglo-saxonă este denumită osteoartrită – *osteoarthritis*). Cu toate acestea, inflamația din OA este cantitativ și calitativ diferită de inflamația din afecțiunile articulare inflamatorii.

*Funcția neuromusculară și propriocepția*. Subdezvoltarea sau atrofia musculară duce la o sarcină crescută asupra cartilajului articular. Astfel, fortificarea musculară are un rol preventiv în OA. Un alt factor important este



propriocepția. Propriocepția diminuează cu vârsta, concomitent crescând și incidența OA. Totuși, nu este clar dacă propriocepția diminuată contribuie la dezvoltarea OA, sau este secundară OA.

#### Tabloul clinic

Doar 50% din pacienții cu OA evidentă radiografic au manifestări clinice. Astfel, semnele clinice ale OA pot fi absente, ușoare sau severe. Debutul bolii este, de obicei, insidios. Debutul acut sugerează prezența unui component inflamator (ex. sinovita cristalină). Cel mai frecvent OA debutează cu afectare monoarticulară, evoluând treptat spre partea contralaterală.

Semnul principal este durerea articulară. Durerea tinde să se agraveze în urma mișcărilor, mai cu seamă după o perioadă de repaus (fenomen de „gelificare”). Poate fi observată și redoarea matinală, care durează mai puțin de 30 minute, spre deosebire de artrita reumatoidă. Pacienții vor acuza blocarea sau instabilitatea articulației. Aceste simptome cauzează diminuarea funcției articulare și activitatea zilnică a pacientului din cauza durerii și rigidității. Articulațiile mai frecvent afectate sunt genunchii, umărul, șoldul, mâinile, plantele și coloana vertebrală (Tab. 25.3).

Tabelul 25.3.

#### Semne clinice și simptome ale OA

<b>Mâni</b> Durere la mișcare Modificări nodulare în articulațiile IFD (noduli Heberden) și IFP (noduli Bouchard) Durere în articulația carpometacarpiană a policarului	<b>Șold</b> Durere la mișcare Durere fesieră Limitarea volumului mișcărilor, îndeosebi rotația internă
<b>Umăr</b> Durere la mișcare Limitarea volumului mișcărilor, îndeosebi rotația externă Crepitație la mișcare	<b>Laba piciorului</b> Durere la mișcare Durere la mers, îndeosebi în prima articulație MTF Limitarea volumului mișcărilor în prima articulație MTF, hallux rigidus Deformare de tip hallux valgus
<b>Genunchi</b> Durere la mișcare Revărsat articular Crepitație la mișcare Chist popliteu (Baker) Instabilitate laterală Deformare în valgus sau varus	<b>Coloana vertebrală</b> Durere la mișcare Limitarea volumului mișcărilor Diminuare senzorială, diminuarea reflexelor, slăbiciune motorie în membrele inferioare cauzate de impingement al rădăcinii nervului Pseudoclaudicație cauzată de stenoză spinală

Durerea poate fi: *referată* (durere pe fața medială a genunchiului în coxartroză), *compresivă* (spondilartroza lombară cu compresia măduvei sau rădăcinilor nervoase), *musculară* (contractură musculară). **Durerea de tip „me-**

**canic**" este caracteristică pacienților cu OA (se agravează la activitate), este deseori nocturnă, calmându-se spre dimineață și după odihnă.

Severitatea durerii este modulată de percepția individuală a durerii și de circumstanțele etnice, culturale și personale. Durerea tinde să fie mai severă seara, în zile de odihnă și în primele zile ale săptămânii. Durerea este agravată de dereglări psihologice induse, așa ca depresia sau anxietatea.

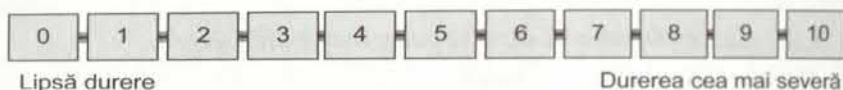
Durerea în o articulație antigravitațională (șold, genunchi) duce la utilizarea sporită a articulațiilor contralaterale, cu posibila afectare ulterioară a acestora.

Severitatea durerii poate fi apreciată după:

- Scala Likert de cinci puncte (0 – absența durerii, 1 – durere ușoară, 2 – durere moderată, 3 – durere severă, 4 – durere foarte severă).
- Scala vizuală analogă (VAS) de 100 mm (de la 0 mm – absența durerii, până la 100 mm – durere maximal posibilă).



- Scala numerică calibrată (NRS)



- Scala Wong-Baker de apreciere a durerii cu ajutorul fețelor



Durerea poate fi cuantificată și prin testarea standardizată:

**Indexul WOMAC** (*Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index*), utilizat pentru durerea în șold și genunchi, care apreciază durerea (5 întrebări), redoarea (2 întrebări) și funcția în diferite circumstanțe (17 întrebări).

**Indexul Lequesne**, la fel folosit pentru șold și genunchi, apreciază durerea/disconfortul (5 întrebări), distanța parcursă maximală (2 întrebări), activitățile cotidiene (4 întrebări).

Analiza acestor instrumente de estimare a durerii atât generice cât și specifice OA, indică că cele mai pe larg folosite instrumente nu includ pe deplin experiența durerii. Pentru a lichida această lacună, a fost creat un nou instrument de măsurare a durerii OA, elaborat de OARSI-OMERACT: aprecierea durerii intermitente și constante în OA (ICOAP – *Measure of Intermittent and Constant OA Pain*).

De rând cu durerea se observă **redoare de inactivitate** (de scurtă durată <30 min) apare dimineața sau după repaus prelungit; **senzația de măcina-**



**re articulară și clicurile articulare; limitarea mobilității; instabilitate articulară; astenie musculară** etc. Dezaxarea articulației poate duce la apariția contracturilor ligamentare ce limitează mobilitatea, cresc durerea articulară (ex. genu valgum duce la întinderea ligamentului colateral medial și la relaxarea ligamentului colateral lateral, cu contractura lui ulterioară). **Dereglările de mers** apar din încercări conștiente sau inconștiente de a proteja articulația afectată. OA șoldului, genunchiului, gleznei și piciorului duc la alterări distincte ale mersului.

La examenul obiectiv, putem aprecia sensibilitate pe linia articulară, tumefierea dur-elastică („osoasă”, deformarea articulației) datorată hipertrofiei capetelor osoase și osteofitelor marginale (ex. nodulii Heberden sau Bouchard din artroza nodulară). Hidartroza este de obicei rece sau ușor caldă la palpare. Hidartroza duce la limitarea extensiei, spre deosebire de bursita periarticulară sau tendinită, unde articulația este fixată de obicei în extensie deplină.

Fragmentele de cartilaj, eliberate în cavitatea articulară, declanșează un răspuns inflamator sinovial. Deși inflamația sinovială din OAD este mai puțin exprimată decât răspunsul inflamator din artritele inflamatorii „tradiționale”, activarea răspunsurilor inflamatorii are loc întotdeauna în OA, atât la nivelul sinoviocitelor, cât și a condrocitelor (justificând termenul de osteoartrită în literatura anglo-saxonă). În urma lezării suprafețelor articulare, poate avea loc eliberarea cristalelor de hidroxiapatită, dihidrat de calciu pirofosfat și calciu fosfat. Cele din urmă, la rândul lor, stimulează procesul inflamator local.

În vecinătatea articulațiilor superficiale pot fi observate chisturi mucoide (Fig. 25.5). În timpul mobilizării active și pasive apar crepitații și cracmente, produse de frecarea suprafețelor articulare neregulate sau denudate de cartilaj. Limitarea mobilității articulare se corelează puternic cu intensitatea durerii. Din cauza prezenței unor fragmente de menisc, condrofite sau de sinovială cu metaplasie condroidă („șoareci articulari”), apare blocarea mișcării articulare. Datorată remodelării și distrugerii capetelor osoase și slăbirii aparatului capsulo-ligamentar, articulațiile au aspect dezaxat și deformat cu instabilitate în diferite planuri de mișcare (ex. laxitatea ligamentelor cruciate ale genunchilor duce la instabilitate în plan sagital; pierderea masei meniscurilor, laxitatea ligamentelor colaterale – la instabilitate în plan frontal).



Fig. 25.5. OA interfalangiană a mâinii, cu hernierea chistică a art. IFD V. (Hochberg, M.C. *Rheumatology*, 2010)

### Examenul paraclinic.

Pentru diagnosticul OA teste de laborator nu sunt necesare. Markerii inflamatori, precum VSH, proteina C-reactivă sunt la valori normale. Testele imunologice (anticorpi antinucleari, FR) nu sunt necesare în pofida faptului că inflamația și sinovita pot fi prezente. Acidul uric se recomandă de testat în caz de suspecție de gută. Dat fiind faptul că sunt posibile rezultate fals-pozitive, efectuarea acestor teste poate cauza confuzii de diagnostic, mai cu seamă când probabilitatea de gută sau boală autoimună până la testare a fost mică.

Lichidul articular va fi cercetat în prezența revărsatului articular, mai cu seamă în gonartroză pentru excluderea artritei septice. Lichidul este clar, ușor opalescent cu vâscozitate normală, leucocitoză  $<2000$  / ml; polimorfonucleare  $<25\%$ .

Markeri de diagnostic noi se utilizează îndeosebi în scopuri de cercetare: *Telopeptidul C-terminal urinar al colagenului tip II (CTX-II; proteina oligomerică a cartilajului (COMP); N-propeptidul II seric al colagenului tip II (PIINP).*

**Radiografia** simplă este cel mai util mijloc imagistic în osteoartroză, atât pentru diagnostic, cât și pentru urmărirea evoluției. Deseori imaginea radiografică nu se corelează cu simptomatologia clinică. Modificările radiologice în OA (Fig. 25.6) sunt: schimbările **osului subcondral** (scleroza subcondrală și scleroza trabeculară subiacentă sunt cele mai precece manifestări radiologice ale OA); **osteofitoză** – (osteofite în zonele cu presiunea mecanică mai mică, așa ca marginile articulare, inserțiile capsulare etc.); **osteopenia periarticulară** (adiacentă zonelor de osteofitoză); **pseudochisturi sau geode** (în OA avansată); **îngustarea spațiului articular** ( $<3$  mm, este focală și neuniformă, reflectând pierderea asimetrică a cartilajului (Fig. 25.7)); **remodelarea și uzura osoasă**.

Mai pot fi observate și semne radiologice adiționale precum subluxații, condrocalcinoză, corpi reziduali, metaplasie condroidă sinovială.

Pentru stadializarea modificărilor radiologice din OA sunt utilizate mai multe sisteme de gradare și modificările lor, așa ca scara Kellgren-Lawrence (Tab. 25.4, Fig. 25.8).

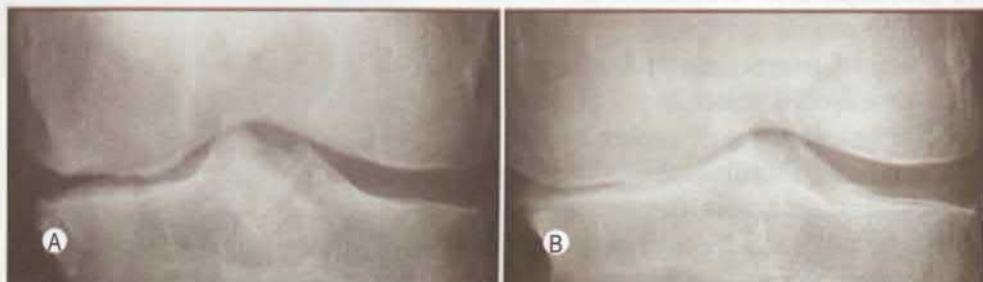


Fig. 25.6. Distorsiunea și aplatizarea osului articular în OA. (a) Scleroza subcondrală pronunțată cu plisări în „nut și feder” pe suprafețele articulare mediale ale tibiei și femurului; (b) radiografie repetată peste 21 de luni, plisările sunt reduse sau absente, rezultând o suprafață articulară aplatizată (Hochberg, M.C. *Rheumatology*, 2010)



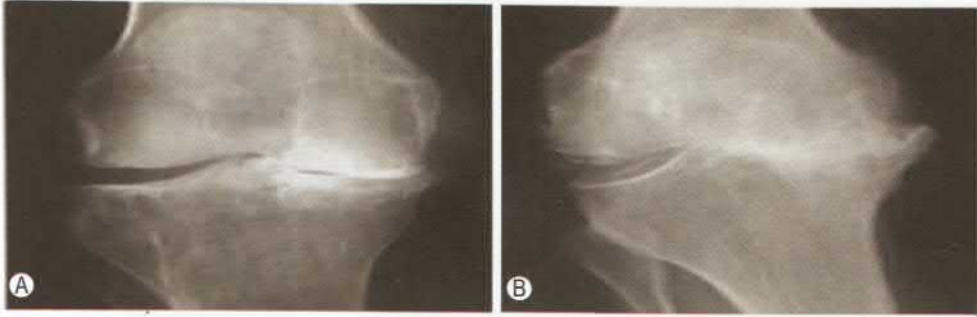


Fig. 25.7. (A) Îngustarea fantei articulare și formarea osteofitelor în OA medială bilaterală a genunchilor. (B) Îngustarea spațiului articular medial și formarea osteofitelor pe femur și tibie

Tabelul 25.4.

Scara Kellgren-Lawrence de gradare radiografică a osteoartrozei

Gradul	Genunchi	Șold	Mână
0 OA absentă	Fără semne de OA		
1 OA posibilă	Îngustarea posibilă a spațiului articular și posibile osteofite	Îngustarea posibilă a spațiului articular și osteofite posibile în jurul capului femural, sau osteofite solitare	Osteofite minuscule, de importanță minoră
2 OA ușoară	Osteofite bine definite și îngustarea posibilă a spațiului articular	Îngustarea spațiului articular inferior; osteofite și scleroza ușoară	Osteofite bine definite, spațiu articular nealterat
3 OA moderată	Osteofite multiple bine evidențiate, îngustarea spațiului articular, scleroza ușoară și deformarea posibilă a epifizelor osoase	Îngustarea pronunțată a spațiului articular; osteofite, scleroza ușoară și formarea chisturilor; deformarea capului femural și a acetabulului	Îngustarea spațiului articular
4 OA severă	Osteofite voluminoase, îngustarea pronunțată a spațiului articular, scleroza severă, deformarea bine definită a epifizelor osoase	Îngustarea severă a spațiului articular; scleroză și chisturi; deformarea pronunțată a capului femural și acetabulului, osteofite voluminoase	Alterarea spațiului articular cu scleroza osului subcondral

**Examenul cu ultrasunete.** USG articulară s-a dovedit a fi mai eficientă în detectarea leziunilor corticale, îngustării spațiilor articulare și osteofitozei în OA. USG poate depista cu ușurință efuziile articulare (Fig. 25.9) și sinovi-

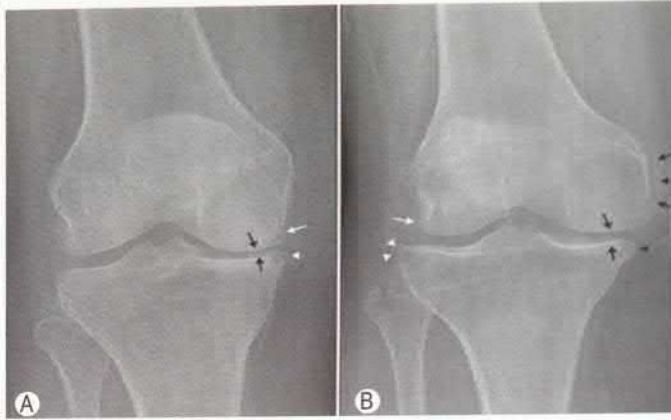


Fig. 25.8. Aprecierea OA genunchilor după scala Kellgren-Lawrence: (a) OA Kellgren-Lawrence gradul III; (b) OA Kellgren-Lawrence gradul II (Hochberg, M.C. *Rheumatology*, 2010)

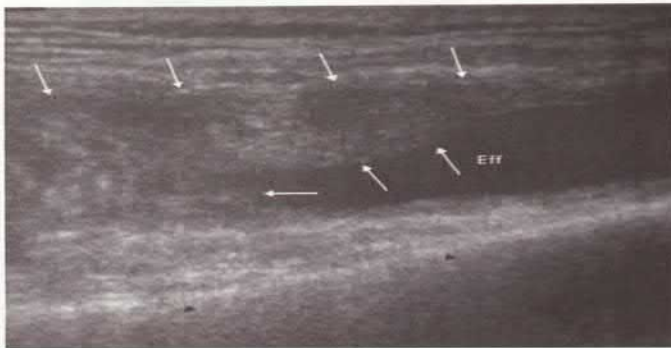


Fig. 25.9. USG longitudinală a genunchiului prin bursa suprapatelară. Se determină corticala anterioară a femurului (triunghiurile negre), efuzie articulară (Eff) și sinovită (săgeți albe) a bursei suprapatelare (Hochberg, M.C. *Rheumatology*, 2010)

osului cortical și poate fi utilă în cazurile când este necesară planificarea detaliată preoperatorie. Poate fi utilă în demonstrarea OA interarticulare a coloanei vertebrale. Artrografia prin CT, folosind substanța de contrast, permite vizualizarea suprafeței articulare cu o calitate comparabilă cu cea a RMN. Tehnica nu oferă informație despre structura intrinsecă a cartilajului și poate evidenția doar defectele superficiale ale cartilajului. Rolul CT în OA nu a fost deocamdată stabilit.

**Scintigrafia osoasă** este o metodă ce reflectă alterările activității metabolice a osului, mai utilă pentru diagnosticul diferențial cu artritele inflamatorii și procese neoplazice. Scintigrafia poate contribui la localizarea și aprecierea schimbărilor patologice în OA, are un cost redus și este larg disponibilă.

tele, modificările tendoanelor, ligamentelor, burselor și aspectelor periferice ale meniscurilor, cartilajului. Este utilă în efectuarea injecțiilor intraarticulare ecoghidate, diferențierea afectărilor inflamatorii de celor noninflamatorii a articulațiilor.

**Rezonanța Magnetică Nucleară** permite vizualizarea articulației ca un „organ întreg” (Fig. 25.10). Tehnologia RMN permite nu doar aprecierea țesutului osos, dar și a cartilajului articular, meniscurilor, osului subcondral, structurilor ligamentare și sinoviale, folosind atât metode calitative, cât și cantitative. RMN poate detecta schimbările patologice la un stadiu mult mai precoce decât examenul radiografic. RMN apreciază nu doar schimbările superficiale ale cartilajului articular, dar și cele din compoziția țesutului cartilaginios.

**CT și artrografia prin tomografie computerizată** este efectivă în studierea



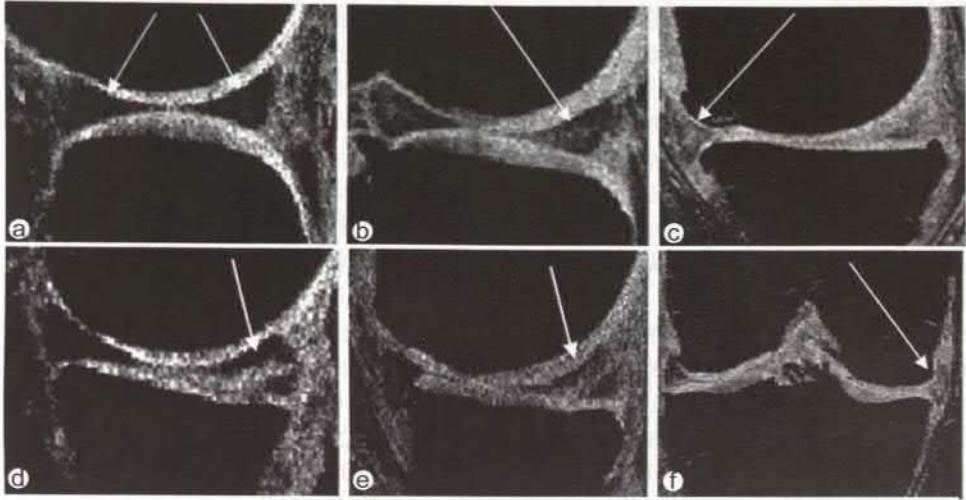


Fig. 25.10. RMN tridimensională cu supresie adipoasă în diferite patologii ale meniscurilor: (a) normă; (b) degenerare; (c) extruzia cornului anterior; (d) și (e) rupturi; (f) extruzia cornului mediu (Berthiaume M.J. et al. *Ann Rheum Dis.*, 2005.64:4 556-563)

Totuși, în pofida sensibilității înalte, metoda demonstrează o specificitate redusă și expune pacientul la o doză semnificativă de iradiere. Din această cauză, are o aplicabilitate redusă în OA.

**Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)** demonstrează schimbările metabolice în țesuturile studiate și reflectă metabolismul glucidic. Rolul PET în aprecierea OA încă nu a fost stabilit, deși un studiu pilot în OA genunchilor a demonstrat captarea crescută în zonele periarticulare și ariile subcondrale, corespunzătoare leziunilor măduvei osoase din RMN. Limitările PET sunt costul înalt și expunerea la radiație ionizantă.

**Artroscopia** permite vizualizarea directă a defectelor de cartilaj, a integrității structurale și stabilității mecanice a meniscurilor și ligamentelor intraarticulare. Ea poate cuantifica leziunile cartilajinoase și urmările în progresarea lor. Totuși, utilizarea ei este limitată, deoarece este o procedură invazivă și poate vizualiza doar leziunile de la suprafața cartilajului articular. Are un rol important în diagnosticul diferențial la pacienții cu dureri articulare.

### FORMELE CLINICE ALE OSTEOARTROZEI

**Osteoartroza genunchiului (gonartroza).** Cunoscută în variantă primară, dar mai ales secundară: traumatică, prin malaliniere sau „încărcare” etc. Cel mai frecvent se întâlnește OA compartimentului tibiofemural medial. Simptomele clinice sunt durerea anteromediană, agravată de mers, coborârea scârilor, ridicarea de pe scaun, episoade de „blocaj articular”, dezaxarea articulației în valgus (îngustarea spațiului articular lateral) sau în varus (în-

gustarea spațiului articular medial), deformarea genunchiului în varus asociată cu deformarea în valgus a genunchiului contralateral duce la aspectul pacientului „bătut de vânt”. Hidrartroza se manifestă prin dispariția cutei între marginea interioară a patelei și condilul femural medial, în asociere cu prolăbarea bursei suprapatelare. Efuziile sunt, de obicei, reci la palpare, pot fi asociate cu hipersensibilitate la palpare. Eritemul local nu este caracteristic. Uneori se determină dilatarea bursei poplitee semitendinoase (**chist Baker**). Ocazional, bursa se poate rupe înspre gambă sau coapsă, cu declanșarea sindromului pseudotromboflebitic.

Palparea depistează durere la mobilizarea rotulei, prezența osteofitelor, uneori corpilor liberi intra-articulari (“șoareci intraarticulari”) sau corpilor mobili (osteocondroame). La afectarea compartimentului patelofemural, apar dureri la ridicarea de pe scaun. Se determină instabilitate articulară (semnul „sertarului”), limitarea flexiei (călcâiul nu poate atinge fesa, cu bolnavul în decubit dorsal). Uneori se întâlnește contractura de flexie, care duce la dereglarea mersului.

**Osteoartroza șoldului (coxartroza).** Sunt cunoscute două forme etiologice: **primară**, întâlnită la femei între 40-60 de ani, cu tendință de a afecta, mai frecvent, șoldul drept și **secundară** pe fond de: malaliniera șoldului, artrite, osteonecroză aseptică a capului femural etc.

Se manifestă clinic prin coxalgie de tip „mecanic” sau „inflamator”, ce debutează, mai frecvent, cu durere inghinală ce iriază în coapsă (anterolateral), fesă și genunchi. Durerea necesită diferențiere cu durerea lombară iradiată. Cea din urmă este mai frecvent agravată de clinostatismul prelungit și cedează odată cu mișcarea. De obicei, durerea este limitată la zona inghinală și coapsa medială, dar asocierea durerii în coapsa laterală sugerează asocierea bursitei trohanterice sau/și meralgiei paresthesice (afectarea nervului cutanat femural lateral).

Sunt caracteristice limitările funcționale: tulburări de mers, dificultatea la urcatul scărilor, ridicarea din poziție șezândă, limitarea mișcărilor și a distanței parcurse. Limitarea flexiei, de obicei, trece neobservată. Limitarea extensiei și rotației este observată de pacient în timpul încălțării ciorapilor sau pantofilor. Șoldul sever afectat este flexat, rotat extern și addus. În cazuri avansate apare scurtarea membrului cauzată de migrarea capului femural înspre acetabul asociat de contractura flexorie a șoldului. Datorită acestor modificări, apare o statură vicioasă în semiflexie și rotație externă și semnul Trendelenburg (ortostatismul pe extremitatea afectată duce la o înclinare spre șoldul contralateral din cauza atrofiei abductorilor ipsilateralii).

**Osteoartroza mâinii.** Adesea clasificată ca primară, din cauza caracterului ereditar și lipsei oricărei cauze aparente. Frecvent se asociază cu spondiloza lombară. Este mai frecventă la femei în vârstă, afectează, cu predominanță articulațiile interfalangiene distale (noduli Heberden) sau/și proximale (no-



duli Bouchard) sau prima carpometacarpiană (trapeziometacarpală/trapezi-onaviculară – rizarthroza policelui), de cele mai multe ori simetric. Nodulii Heberden se întâlnesc mai frecvent la femei, frecvent apar perimenopauzal, și prezintă agregare familială. Nodulii apar, mai frecvent, pe suprafețele dorso-radiale și dorso-ulnare ale articulațiilor. Mai frecvent sunt implicate art. IFD II și III, art. IFP II și III. De asemenea, se întâlnesc osteofite pe suprafața ulnară distală a osului trapez, asociate cu subluxația și deviația radială a capului primului os metacarpal. Iar aceste modificări dau bazei policelui aspectul de police „noduros”. Articulațiile MCF sunt afectate rar.

Durerea și redoarea sunt moderate cu conservarea îndelungată a funcției, inclusiv a dexterității. Dezaxările, mai frecvent sunt nedorite din cauza aspectului inestetic decât din cauza durerii. Subluxația palmară a degetelor duce la deget cu aspect „în ciocan”. Formele erozive ale localizărilor de mai sus constituie variante diferite și mai puțin frecvente. Inițial, este dificil de a diferenția OA mâinii de AR precoce sau artritele seronegative, în special artrita psoriazică.

**Osteoartroza umărului** este mai frecventă decât se presupunea până acum. Frecvent coexistă cu alte maladii ale umărului (capsulită adezivă, burșită, anomalii de rotație) și e dificil de diferențiat de cele din urmă. Durerea de obicei surdă și este asociată cu mișcările extreme sau după activitate prelungită. În afectarea art. glenohumerale, funcția se pierde nesemnificativ, dacă nu este asociată cu anomalii de rotație. O formă particulară – artropatia distructivă – umărul Milwaukee – este asociată cu dureri persistente în umăr, efuzii sinoviale voluminoase și prezența cristalelor de calciu în lichidul sinovial. OA art. acromioclaviculare se manifestă prin dureri agravate la ridicarea greutăților, mărirea și deformarea articulației, limitarea mișcărilor în umăr.

**Osteoartroza picioarelor.** Mai frecvent este afectată art. MTF I, care se prezintă cu tumefiere dură agravată la mers. Durerea este agravată de relaxarea ligamentului transtarsal, cu dezvoltarea piciorului plat. La examinare se depistează tumefierea osoasă medială, subluxația medială a halucelui cu deviere în lateral (hallux valgus). În unele cazuri, tumefierea osoasă este pe suprafața dorsală a articulației, cu limitarea extensiei dorsale (hallux rigidus). Frecvent se asociază dereglări ale altor degete (ex. contracturi ale altor degete, cu aspect în „cocoș de pușcă”).

**Criterii de diagnostic.** Colegiul American de Reumatologie a propus un set de criterii pentru diagnosticul OA în funcție de articulația afectată (Tab.25.5). Sensibilitatea și specificitatea criteriilor ACR pentru OA coxofemurală se estimează la 91% și 89% respectiv, iar pentru gonartroză 91% și 86%. Pentru artroza mâinii sensibilitatea criteriilor ACR este de 92%, iar specificitatea – 98%. Aceste criterii sunt foarte specifice și utile în diagnosticul diferențial al pacienților cu OA de bolile inflamatorii.

Tabelul 25.5.

**Criterii de diagnostic ACR pentru diagnosticul osteoartrorzei**

	<b>Criterii</b>	<b>OA în prezența următoarelor</b>
Mâini	<p><b>Clinice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durere în mâini, rigiditate în majoritatea zilelor în decurs de o lună</li> <li>2. Osteofite marginale în două sau mai multe din 10 articulații selectate* (la examen clinic)</li> <li>3. Articulațiile metacarpofalangiene cu tumefiere în două sau mai multe articulații</li> <li>4. Osteofite marginale în două sau mai multe articulații interfalangiene distale (la examen clinic)</li> <li>5. Deformări ale unei sau mai multe din 10 articulații selectate*</li> </ol>	1 plus 3 puncte din următoarele 2-5
Șold	<p><b>Clinice și radiografice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durere în șold în majoritatea zilelor în decurs de o lună</li> <li>2. VSH &lt; 20 mm/h</li> <li>3. Osteofite femurale ori acetabulare la radiografie</li> <li>4. Îngustarea spațiului articulației coxofemorale la radiografie</li> </ol>	1, 2, 3 sau 1, 2, 4 sau 1, 3, 4
Genunchi	<p><b>Clinice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durere în genunchi în majoritatea zilelor în decurs de o lună</li> <li>2. Cracment articular la mișcări active</li> <li>3. Redoarea matinală &lt; 30 min</li> <li>4. Vârsta &gt;50 ani</li> <li>5. Existența osteofitelor marginale în articulație (la examen clinic)</li> <li>6. Sensibilitate osoasă</li> <li>7. Lipsa căldurii la palpație</li> </ol>	1 plus 3 puncte din următoarele 2-7
	<p><b>Clinice și radiografice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durere în genunchi în majoritatea zilelor în decurs de o lună</li> <li>2. Osteofite marginale în articulație (imagine radiografică)</li> <li>3. Vârsta &gt;50 de ani</li> <li>4. Cracment articular la mișcări active</li> <li>5. Redoarea matinală &lt; 30 min</li> </ol>	1 și 2 plus unu din punctele 1, 3, 4, 5

\* 10 articulații selectate ale mâinii includ art. interfalangiene proximale II și III bilateral, art. interfalangiene distale II și III bilateral și art. carpometacarpene bilateral.

**Tratamentul.** Tratamentul are următoarele obiective: 1) educarea pacientului, 2) reducerea durerii, 3) menținerea mobilității articulare, 4) combaterea sinovitei, 5) stoparea progresării bolii și 6) reducerea incapacității funcționale articulare (ameliorarea calității vieții). Fiecare plan terapeutic



trebuie să fie individualizat, centrat pe pacient și acordat minuțios în timpul discuției medicului cu pacientul. La început vor fi aplicate măsurile nefarmacologice, iar strategia terapeutică va fi ajustată pe măsura schimbărilor condițiilor. De regulă, în tratamentul pacientului trebuie implicată o echipă multidisciplinară.

Tratamentul va fi ales din patru categorii: nonfarmacologic, farmacologic, complementar/alternativ și chirurgical. În general, tratamentul se va iniția cu metoda cea mai sigură și mai puțin invazivă până a purcede la terapii scumpe și invazive.

Intervențiile terapeutice în osteoartroză includ: educația pacientului, gimnastica curativă, scăderea masei corporale, fizioterapia, măsuri ajutătoare ortopedice, medicamente, tratament chirurgical (Tab. 25.6).

Tabelul 25.6.

## Opțiuni terapeutice în osteoartroză

Tratament nefarmacologic	Tratament farmacologic	Tratament chirurgical
Educația (pacientului, soțului, familiei)	Analgezie simplă	Protezare articulară
Suportul comunității (contact telefonic cu medicul)	Preparate antiinflamatorii nesteroidiene	Osteotomie
Fizioterapie	Inhibitori COX-2	Debridare artroscopică
Exerciții aerobice	(antiinflamatorii nesteroidiene ciclooxygenază-2 selective)	Lavaj articular
Antrenarea musculaturii	Opioizi	
Pansament patelar strâns etc.	<b>DMOADs (SYSADOA)*</b>	
Tratament balneosanatorial	Medicamente psihotrope	
Acupunctură	Hormoni sexuali	
Stimulare electrică transcutanată a nervilor	Tratament topic	
Terapie ocupațională	(antiinflamatorii nesteroidiene în unguente, capsaicină)	
Ortezocorecție	Agenți condroprotectori	
Asistență la mers (cârje etc.)	<b>Tratament intraarticular:</b>	
Încălțăminte ortopedică	Corticosteroizi	
Scăderea masei corporale	Derivați hialuronați	
Dietă: vitamine, minerale		

\***DMOADs** – DiseaseModifying Antiosteoarthritis Drugs

**SYSADOA** – Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – medicamente cu acțiune lentă simptomatică pentru osteoartroză.

**Tratamentul medicamentos.** Actualmente este acceptată clasificarea preparatelor antiartrozice, care se împart în trei grupe: 1) preparate simptomatice cu acțiune rapidă; 2) preparate simptomatice cu acțiune lentă – DMOADs (SYSADOA) și 3) preparate ce modifică structura cartilajului. Preparatele din prima grupă includ **terapia analgezică și antiinflamatorie** care ameliorează durerea și inflamația exsudativă sinovială.

**1. Simptomatice** (Symptoms Modifying Antiosteoarthritis Drugs - SMOADs) - cu acțiune rapidă, capabile să influențeze prompt durerea, inflamația și funcția articulară.

1.1. Preparatele analgetice:

1.1.1. preparatele analgezice simple (*Paracetamol 3g/zi*). Recent, din cauza incidenței crescute a insuficienței hepatice indusă de Paracetamol, doza maximă a fost redusă la 3g/zi). Paracetamolul are efect analgezic și antipiretic pronunțat, cât și un efect antiinflamator slab, datorat inhibiției COX-1, COX-2. Capacitatea de a inhiba COX-1, COX-2 este dependentă de tonul peroxidic din mediu. Niveluri înalte de peroxid leucocitar se acumulează în focarele inflamatorii, ce poate altera capacitatea Paracetamolului de a inhiba COX-2. Totuși, doza de 1000 mg sistemic este suficientă pentru a inhiba COX-2 într-o măsură comparabilă cu cea a AINS clasici și a coxibilor.

1.1.2. preparate opioide slabe (*Codeină, Tramadol*)

1.2. AINS - se aplică în cure de 1-1,5 luni, la necesitate pe o perioadă și mai îndelungată. Comparativ cu Paracetamolul, au o eficacitate mai mare, dar și un risc cu 50% mai mare de reacții adverse gastrointestinale. Preparatele AINS (Tab. 25.7) au două efecte ce necesită o deosebită atenție: a) supresează biosinteza proteoglicanilor și accentuează modificările degenerative în cartilajul artrozic, deși ele nu afectează cartilajul normal; b) inhibă sinteza prostaglandinelor, scad fluxul plasmatic renal, ceea ce conduce la retenție azotată la pacienții cu boli renale intrinseci, frecvente la bolnavii vârstnici.

Tabelul 25.7.

#### Reacțiile adverse ale tratamentului cu AINS

Digestive	Greață, vomă, dispepsie, diaree, constipație Eroziuni gastroduodenale, ulcer peptic Hemoragie, perforație Hepatotoxicitate
Renale	Glomerulopatie, nefrită interstițială Inhibarea eliberării reninei, inducerea edemului Dereglaarea funcției aparatului tubular
Sistemul nervos central	Cefalee, halucinații, obnubilare, depresie, tremor Meningită aseptică, neuropatie
Sistemul hematopoietic	Anemie, supresia măduvei osoase, anemie autoimună, inhibarea agregării trombocitelor
Hipersensibilizare	Astm bronșic, fotosensibilizare, sindrom Stevens-Johnson
Altele	Interacțiuni medicamentoase - cu antidiabeticele orale, betablocantele și unele diuretice



- 1.3. Opioizii sunt superiori Acetaminofenului în privința efectului analgic dar studiile arată o complianță joasă din cauza constipațiilor, căderilor, hipersomnolenței și confuziei. Sunt utilizate pe un termen scurt cu scop de ameliorare a durerii.
  - 1.4. Glucocorticoizii intrarticular sunt eficienți în 60% din cazuri. Recomandările curente propun injecțiile cu o rată nu mai mare de o dată la 3 luni. Debutul eficacității este rapid cu eficacitate maximă timp de o săptămână; efectul durează timp de 4 săptămâni (conform studiilor clinice randomizate), dar se poate prelungi până la 3 luni. Eficiența lor crește în caz de sinovite reactive.
- 2. Patogenice, sau modificatoare de boală** (structure modifying sau Disease Modifying Antiosteoarthritis Drugs – DMOADs), cu acțiune lentă, capabile să întârzie sau să minimalizeze deteriorările structurale artrozice, să contribuie la protejerea și regenerarea cartilajului, posedând capacități condrotrofice sau condroprotectoare.

Se cunosc următoarele preparate cu astfel de efecte:

- 2.1. **Sulfat de glucozamină.** Mult timp se considera că anionul combinat cu glucozamin nu are importanță în farmacocinetică și farmacodinamica preparatului. Studiile clinice randomizate efectuate sugerează că preparatele cu sulfat de glucozamină, realizate în Europa sunt eficiente în OA, iar cele de clorhidrat de glicozamină, prezentate drept suplimente nutriționale în Marea Britanie și S.U.A, nu sunt eficiente.
- 2.2. **Chondroitina sulfat.** Are efect slab asupra semnelor și simptomelor clinice, dar acționează asupra progresării radiologice a bolii.
- 2.3. **Derivați ai acidului hialuronic.** Formele de eliberare pot fi divizate în cele cu masă moleculară mică (0,5-2,0 MDa) și cele cu masă moleculară mare (*cross-linkate* 6-7 MDa). Curele de tratament de 3-5 injecții cu interval de o săptămână au efect neînsemnat, dar statistic semnificativ, comparativ cu placebo.
- 2.4. Enzime sistemice naturale (Wobenzym).
- 2.5. Lipidele nesaponificabile din extracte de avocado/soia. Deși au un efect minuscul, ele sunt deseori folosite drept medicament sau supliment nutrițional în Europa. Au efect inhibitor asupra IL-1, stimulează sinteza colagenului și acțiune potențială asupra osteoblastelor osului subcondral.

**Tratamentul topic.** Capsaicina, precum și AINS topici, s-au dovedit a fi la fel de efectivi ca și AINS sistemice, cu o incidență semnificativ redusă a reacțiilor adverse gastrointestinale. Se utilizează sub formă de aplicații, de comprese, zilnic 20-25 zile (Dimexid 50% 5,0 ml + Diclofenac 3,0 + Heparină 2,0) sau aplicarea locală a AINS sub formă de unguent sau gel: zilnic, 10-15 min (Diclofenac etc).

### **Metode noi de tratament**

**Diacereina** este un medicament nou, derivat al antrachinonei, cu activitate inhibitorie asupra IL-1. În experimentele pe animale, acest medicament duce la inhibiția puternică a metaloproteinazelor necesare pentru distrucția cartilajului. În câteva studii randomizate voluminoase, au fost obținute rezultate similare. Efectul advers major este diareea, care este dependentă de doză. Diacerein încetinește progresarea radiografică a OA și reduce (statistic nesemnificativ) necesitatea protezărilor articulare.

**Tanezumab** – este un anticorp monoclonal umanizat, cu acțiune contra factorului de creștere a nervilor (NGF). Niveluri crescute ale NGF se întâlnesc în lichidul sinovial al pacienților cu artrită inflamatorie și modele animale sugerează un efect bun în osteoartroză. În studiile de faza II au fost obținute efecte dramatice, iar studiile de faza III au fost închise din cauza complicațiilor apărute la câțiva pacienți (necroză osoasă). Totuși, se mai fac studii pentru efectul preparatului în boala metastatică osoasă, endometrioză și prostatită.

**ADAMTS5** este o protează pentru colagen de tip II. Se presupune că joacă un rol central în degradarea cartilajului în osteoartroză. La moment se petrec studii de cercetare a rolului, reglării și expresiei acestei proteaze în osteoartroză.

**Bisfosfonații în OA.** În studiile recente de faza II s-a demonstrat efect pozitiv. Bisfosfonații reduc rata turnover-ului osos (apreciat prin CTX-II), care corelează direct cu rata degradării cartilajinoase.

**Inhibitorii catepsinei K** (proteaza osteolitică de bază a osteoclastelor) au demonstrat efecte promițătoare pe animale și în studiile de faza II.

**Modulatorii selectivi ai receptorilor pentru estrogen.** Levormexifenul, Raloxifenul reduc nivelul markerilor degradării osoase și cartilajinoase, prevenind pierderea și degradarea cartilajului cât și a osului subcondral.

**Ranelatul de stronțiu** are un efect anabolic asupra cartilajului prin reducerea expresiei proteazelor și statutului inflamator. Deși efectul asupra durerii din OA este unul moderat, Ranelat de stronțiu reduce semnificativ rata progresării radiografice. Aceste date sugerează un potențial efect modificador veridic al bolii.

**Parathormonul** are efect condroprotector prin inhibiția sintezei colagenului de tip X și stimularea colagenului de tip II (marker al diferențierii condrogenice și reparației cartilajinoase), inhibiția hipertrofiei condrocitare și calcificării cartilajului.

**Tratamentul balneosanatorial.** Tratamentul sanatorial este recomandat pacienților cu gradele radiologice I-III de afectare după Kellgren și Lawrence, fără sinovită. Sunt indicate sanatoriile unde se utilizează nămoluri curative, băi minerale (Sergheevka, Eupatoria, Odesa, Sachi, Sovata, Slănic-Moldova), cu săruri de natriu, clor, sulfuroase (Cahul), cu ape termale slabmineralizate azotoase (Călărași).



**Tratamentul chirurgical.** Toate intervențiile chirurgicale în OA pot fi clasificate în:

1. Intervenții orientate spre îmbunătățirea simptomelor (lavajul și debridarea articulară).
2. Intervențiile orientate spre prevenirea progresării structurale (osteotomia).
3. Intervențiile orientate spre îmbunătățirea clinică în stadiile avansate (protezarea articulară).

Societatea Europeană pentru aspectele clinice și economice a osteoporozei și osteoartrozei (ESCEO) a publicat un algoritm de tratament al osteoartrozei genunchiului (OA) în 2014, care prevede orientări practice pentru prioritizarea intervențiilor. Analiza ulterioară a datelor reale pentru OA oferă dovezi suplimentare în sprijinul intervențiilor farmacologice, în ceea ce privește managementul durerii și funcției în OA, evitarea evenimentelor adverse, efecte de modificare a bolii și a rezultatelor pe termen lung. Acesta prevede evaluarea individualizată a pacientului și intervenții în trei trepte. În etapa 1, terapia de întreținere de fond cu medicamente cu acțiune lentă pentru osteoartrita (SYSADOA) în care dovezile sunt furnizate numai pentru formulările de prescripție de sulfat de glucozamină și sulfat de condroitină cristalin brevetate. Paracetamolul poate fi adăugat numai pentru analgezie la necesitate, din cauza eficacității limitate și siguranței reduse. AINS administrate topic pot furniza efect simptomatic suplimentar cu același grad de eficacitate ca AINS orale, dar fără adversități sistemice. AINS orale joacă un rol central în treapta 2 de management al simptomelor persistente. Cu toate acestea, AINS orale sunt extrem de eterogene în ceea ce privește siguranța gastrointestinală și cardiovasculară și necesită o evaluare minuțioasă a raportului risc-beneficiu. Acidul hialuronic intraarticular este pasul următor ce asigură menținerea unui beneficiu clinic cu efecte de durată de până la 6 luni după un scurt curs de injecții săptămânale. Ca un ultim pas înainte de o intervenție chirurgicală, Tramadolul cu eliberare susținută poate obține analgezia cu o mai bună tolerabilitate.

În Figura 25.11 se propune un management în trepte în creșterea tratamentului pacienților cu OA în funcție de severitatea bolii.

### **Evoluție, prognostic**

Deoarece OAD este o maladie eterogenă, evoluția bolii poate varia. De exemplu 1 din 6 pacienți raportează agravarea stării în OA periferică în timpul vizitelor, pe când doar 1 din 16 raportează o îmbunătățire a stării generale. OA genunchiului și șoldului reduce speranța de viață, în mare parte din cauza deceselor de origine cardiovasculară. Mecanismele implicate nu sunt pe deplin clare, dar s-ar putea datora: efectelor adverse ale medicamentelor așa ca AINS sau riscului cardiovascular sporit din cauza comorbidităților.

Vârsta tânără la debut, severitatea simptomelor, activitatea fizică sportivă înrăutățesc prognosticul în gonartroză. În OA șoldului, prognosticul este în general favorabil, un factor de prognostic nefavorabil fiind pierderea spațiului articular superior-lateral. În OA mâinii, prognostic mai bun au formele nodulare.

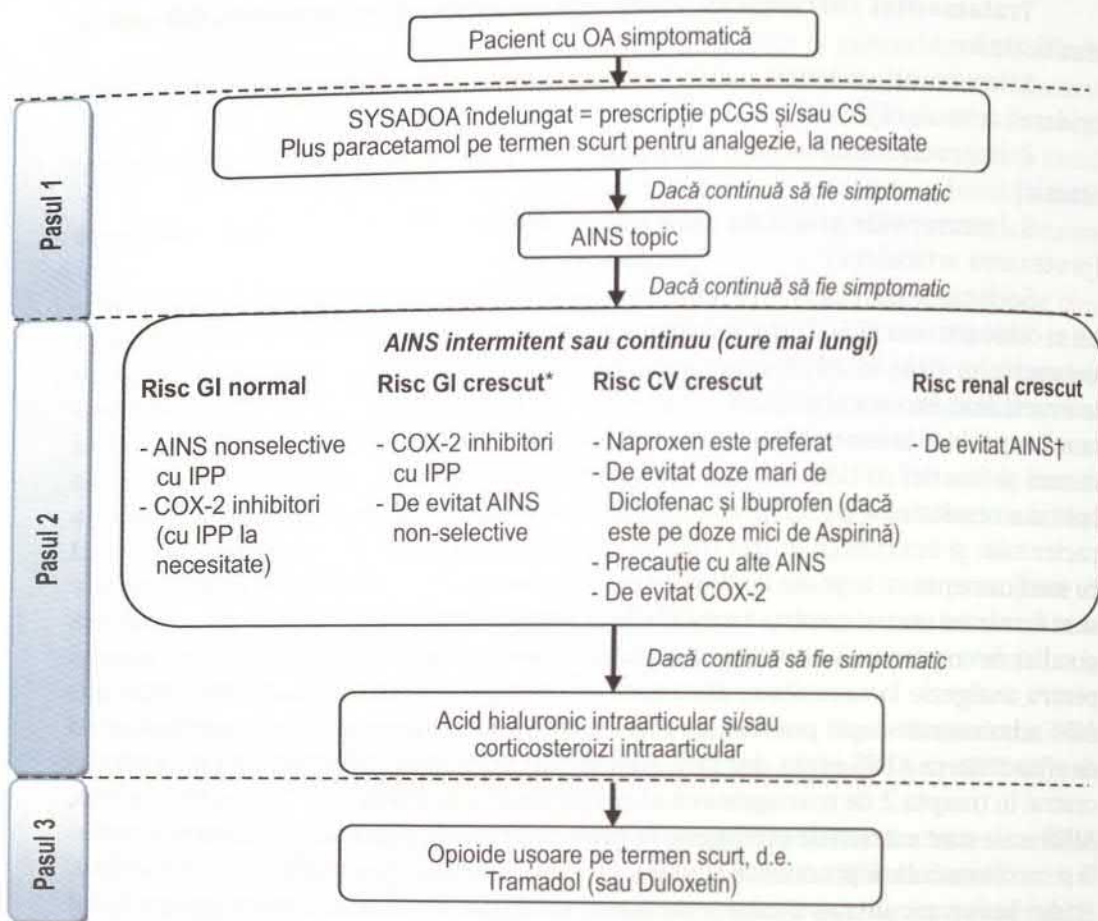


Fig. 25.11. Algoritm simplificat de tratament farmacologic al OA.

\* inclusiv doze mici de aspirină; † cu GFR <30 ml/min; COX-2 – ciclooxigenaza; CS – sulfat de condroitină; CV – cardiovascular; GI – gastrointestinal; IA – intraarticular; AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene; pCGS – sulfat de glucozamină cristalin patentat; IPP – inhibitori ai pompei protonice, SYSADOA – symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis, OA – osteoartrita (Semin Arthritis Rheum 2014;44:253-63.



**Definiția.** Osteoporoza (OP) este boală a scheletului caracterizată prin compromiterea rezistenței mecanice a osului, care are ca consecință creșterea riscului de fractură. Rezistența depinde în principal de masa osoasă și calitatea osului.

**Epidemiologia și impactul social-economic.** Prevalența osteoporozei postmenopauză în cele mai mari țări ale Uniunii Europene (Franța, Germania, Italia, Spania și Marea Britanie), folosind criteriile OMS, variază de la 127.000 la vârsta de 50-54 de ani în Marea Britanie până la 686.000 la vârsta de 80-85 de ani în Germania. În total aproape 21% de femei la vârsta între 50-84 de ani din aceste țări au osteoporoză, ceea ce constituie peste 12 milioane de cazuri.

Diagnosticul de osteoporoza se bazează pe o măsurare cantitativă a densității minerale osoase (DMO), care este o metodă de a evalua tăria osoasă. Dar importanța osteoporozei este determinată de fracturile osteoporotice. Luând în considerație aceasta, putem produce analogii cu alte maladii cronice multifactoriale. De exemplu, HTA este diagnosticată în urma măsurării tensiunii arteriale, iar cea mai periculoasă complicație a ei este accidentul vascular cerebral.

Locurile comune pentru fracturile osteoporotice sunt vertebrele, colul femural, radiusul distal și humerusul proximal. Deoarece o varietate de factori nonscheletali contribuie riscului de fractură, diagnosticul de osteoporoză prin măsurarea densității minerale osoase (DMO) ajută și la măsurarea probabilității de fractură. Din aceste considerente, trebuie făcută o deosebire între măsurarea DMO cu scopul diagnosticării și cu scopul evaluării riscului de fractură. La femei în postmenopauză, în perioada rămasă de viață, probabilitatea de a face o fractură în aceste localizații depășește cea a cancerului glandei mamare (care este aproximativ de 12%) și constituie 40%, sau și mai mult în țările Europei de Vest. Această cifră este aproape de cea a cardiopatiei ischemice. În 2000 în Europa au fost estimate 620.000 de fracturi noi de col femural, 574.000 de fracturi la nivelul radiusului, 250.000 ale humerusului proximal și 620.000 de fracturi clinice vertebrale la femei și bărbați după 50 de ani. Aceste fracturi au alcătuit 34,8% din totalul fracturilor înregistrate mondial. Fracturile osteoporotice la fel apar în mai multe alte locuri cum sunt pelvis, coaste, femurul distal și tibia. În total fracturile osteoporotice în Europa, circa 2,7 mil. de fracturi la bărbați și femei, costau în 2006 - 36 Mds €. Datele mai recente (din 2010) au calculat costurile directe ca 29 Mds € în cinci cele mai mari țări ale Uniunii Europene (Franța, Germania, Italia, Spania și Marea Britanie) și 38,7 Mds € în toate 27 de țări ale Uniunii Europene.

Fracturile osteoporotice reprezintă cauza majoră a morbidității. Fracturile colului femural provoacă durere, incapacitate funcțională, și aproape întotdeauna duc la spitalizare. Impact asemănător, dar mai puțin sever, au și celelalte fracturi osteoporotice.

Este bine cunoscut faptul că OP și fracturile consecvente sunt asociate cu mortalitatea crescută, cu excepția fracturii radiusului. În cazul fracturilor colului femural, majoritatea deceselor au loc în primele 3-6 luni de la eveniment, 20-30% din care sunt, de obicei, legate cu episodul propriu-zis de fractură. În Elveția, numărul de decese, care sunt legate de fracturile colului femural constituie mai mult de 1%, ceea ce este mai mult decât decese din cauza cancerului pancreatic și ceva mai puțin decât decese din cauza cancerului glandei mamare. În 2010 numărul de decese cert legate de fracturi osteoporotice a fost estimat ca 43.000 în țările Uniunii Europene. Aproximativ 50% din decese legate cu fracturi la femei au fost cauzate de fractura colului femural, 28% de fracturi clinice vertebrale și 22% din alte fracturi. În Europa OP a rezultat în incapacitate funcțională și scăderea duratei vieții mai semnificativ decât AR și mai puțin decât OA. Comparativ cu impactul neoplaziilor, influența OP a fost mai mare decât cea a tuturor tipurilor de cancer, cu excepția cancerului pulmonar.

**Etiopatogenie.** Osul este un țesut complex cu importante roluri funcționale și structurale – a cărui integritate este asigurată de numeroase mecanisme de reglare. Clinicianul trebuie să aibă în vedere toate verigile patogenice, atunci când evaluează un pacient, pentru a îmbunătăți practicile de diagnostic și tratament ale OP.

**Osul** este un țesut complex, organizat să ofere organismului două funcții principale:

- metabolică, de rezervă umorală pentru calciu, fosfor și magneziu;
- structurală, de formare a scheletului, antrenat în locomoție și protecția organelor vitale.

Balanța dintre cele două se menține printr-un proces complex de formare și resorbție osoasă, reglat în permanență atât la nivel local, cât și la nivel sistemic. Osul este format din material anorganic (70%) și matrice organică – 30% (celule 25% și apă 5%). Mai mult de 99% din calciul total și cca 80% din fosforul total din organism sunt stocate la nivelul scheletului.

Colagenul, aflat în compoziția osului, are o structură primară, secundară și terțiară complexă, care dă tărie osului și permite depunerea hidroxiapatitei, în condițiile unui mediu extracelular supersaturat. Orice anormalitate în structura lui duce la afectări severe ale fenotipului scheletului.

În os, colagenul este de tip I și fiecare moleculă de colagen cu structura de triplu helix este aliniată lângă o altă moleculă. Paralel există și anumite zone goale unde rezidă proteinele non-colagenice. Fibrilele se unesc pentru a forma fibra matură de colagen. Capetele moleculei mature de colagen, numite telopeptide, se pot detecta în sânge, fiind slab metabolizate și oferă astfel



informații despre turnover-ul osos la un moment dat. Markerii menționați pot fi utili, și se fac studii în momentul actual de monitorizare a eficienței tratamentului, deoarece schimbările în DMO apar după 1-2 ani de tratament, o perioadă prea lungă de timp.

În mod normal, **formarea matricei osoase** are drept rezultat lamele osoase orientate după anumite direcții și caracterizate de o anumită densitate osoasă. După formarea osteoidului de către osteoblaste, începe depunerea de cristale de hidroxiapatită. Invers, dizolvarea mineralului absoarbe acid și eliberează calciu. Astfel, la formarea și dizolvarea osului au loc schimburi importante de ioni. Hidroxiapatita se formează în mediu alcalin, în prezența fosfatazei alcaline. Osteoclastul secretă activ HCl pentru a crea un mediu acid similar cu cel din rinichi. Osul este astfel exploatat nu numai pentru controlul homeostaziei calciului, dar și al altor încărcături metabolice, ceea ce poate contribui la dezvoltarea osteoporozei, ca, de exemplu, în boli renale.

**Remodelarea osoasă și reglarea sistemică a remodelării.** *Remodelarea osoasă* înseamnă formarea și resorbția osoasă, care au loc în permanență la un moment dat la nivelul scheletului. Suma acestor procese este controlată și din balanța lor se formează un schelet sănătos, capabil să facă față cerințelor descrise mai sus. Orice dezechilibru duce la instalarea diverselor patologii, inclusiv a osteoporozei.

Remodelarea sau turnover-ul osos au loc prin cuplarea proceselor de resorbție și formare în cadrul unor unități de formare osoasă, numite *unități multicelulare de bază* (CMB), în cadrul cărora au loc secvențe fin orchestrate. La locul unei anumite zone, se activează osteoblastele de la suprafața osului, care trimit semnale osteoclastelor și precursorilor acestora (Fig. 26.1). Local se eliberează componente ale matricei osoase incluzând factori de creștere, care contribuie la recrutarea de noi osteoblaste la suprafața osului. Osteoblastele încep să formeze osul. La adulții tineri, resorbția și formarea se află într-un echilibru reciproc. În postmenopauză și la persoanele în vârstă resorbția întrece formarea și se activează mai multe unități decât în mod normal. CMB își mențin integritatea în medie cca 4-8 luni, cu limite între 3 luni și 2 ani. Resorbția durează 10-13 zile, în timp ce formarea până la 3 luni. În orice moment, în organism sunt active cca 1-2 mil. de CMB, care înlocuiesc 8-10% din țesutul osos al unui adult pe an, în vederea menținerii proprietăților lui în timp.

**Diferențierea osteoblastelor.** Celulele mezenchimale se transformă în *osteoblaste* numai la nivelul scheletului datorită controlului genetic exercitat de *gene din grupul BMP*. Afectarea lor produce maladia denumită fibrodizplazia osificantă progresivă. Diferențierea osteoblastelor este dependentă, de asemenea, de factori de transcripție controlați genetic (*cbfa1*). Defectele acestora pot cauza osteopenie.

**Diferențierea osteoclastelor.** *Osteoclastul* are ca precursori monocite circulante, transformate la suprafața osului, sub acțiunea factorului de stimulare a coloniilor M-CSF, care se leagă de receptori specifici de pe suprafața oste-







Menopauza, prin scăderea estrogenilor circulanți, are o influență negativă asupra formării osului și pe această cale.

**Corticosteroidii** au receptori la suprafața osteoblastelor și cresc producția de diverse proteine osoase, însă mecanismele exacte de acțiune nu se cunosc. Osteoporoza indusă de glucocorticoizi (GC) are două mecanisme principale: 1) scăderea formării osoase prin inhibiția directă a activității și apoptoza prematură a osteoblastelor cu formarea de trabecule osoase subțiri și reparații incomplete la nivelul lacunelor de remodelare; 2) creșterea resorbției, posibil prin scăderea absorbției calciului la nivel intestinal, creșterea pierderilor urinare cu creșterea consecutivă a PTH, scăderea producției de hormoni sexuali – LH, FSH, testosteron, estrogen, supresia osteoprotegerinei și stimularea formării RANKL. De asemenea, ei scad forța musculară, ceea ce activează în plus resorbția osoasă. Toate aceste efecte variază ca intensitate de la persoană la persoană.

Administrarea corticoidilor induce cea mai frecventă formă de *osteoporoza secundară medicamentoasă*. În primele 6-12 luni de tratament are loc o scădere rapidă a DMO, în special în osul trabecular, dar și cel cortical. Pierderea osoasă poate fi reversibilă prin scăderea sau administrarea discontinuă de GC.

**Hormonul de creștere (GH)** stimulează *in vitro* osteoblastul, ducând la creșterea producției de colagen de tip I, fosfataza alcalină și osteocalcina.

**Maturitatea scheletului** este atinsă în jurul vârstei de 30 de ani, când se atinge un vârf al densității masei osoase. Acest vârf este sub controlul a numeroși factori ereditari și de mediu. Osul cortical începe să scadă de la 40 de ani atât la bărbați cât și la femei. După menopauză, femeile care nu urmează terapie de substituție estrogenă, pierd în medie 1% pe an din masa osoasă cu limite până la 5%. Astfel, se ajunge la pierderi de 30-40% la femei, iar la bărbați de 20-30%. După atingerea acestui vârf, urmează un declin treptat, care aduce cu el și creșterea riscului pentru fracturi.

**Manifestările clinice ale osteoporozei.** Datele clinice actuale confirmă că DMO scăzută nu se asociază cu anumite simptome clinice. OP postmenopauză se manifestă prin fracturile oaselor cu DMO scăzută, pe fondul traumatismelor minore. Astfel de fracturi se produc spontan sau în timpul căderii, pe fondul tusei, strănutului sau mișcărilor bruște, la fel și situația când la pacient se depistează radiologic o fractură vertebrală cu compresiune, cu sau fără clinică de compresiune.

Fracturile osteoporotice pot avea o diversă localizare, dar mai tipice sunt vertebrele toracice și lombare, regiunea distală a osului radial și regiunea proximală a femurului. Trebuie remarcat faptul că nu toate fracturile cu aceste localizări sunt osteoporotice. Asupra dezvoltării fracturii influențează și geometria osului, traiectoria căderii și mecanismul traumei, independent de DMO sau în asociere cu DMO scăzută. Fractura de femur este cea mai problematică complicație a osteoporozei, pentru că are urmări serioase medico-sociale și financiare.



Fracturile osteoporotice provoacă durere, deformare și insuficiență funcțională. Fracturile vertebrale sunt însoțite de scăderea în înălțime, pronunțarea cifozei toracice, durere acută sau cronică, micșorarea volumului abdomenului, scăderea capacității de muncă și independenței, creșterea mortalității. Pacienților, cărora li s-a determinat scăderea în înălțime și majorarea cifozei toracice, pentru stabilirea diagnosticului de OP trebuie efectuată osteodensitometria și radiografia coloanei vertebrale. OP este suspectată la o scădere în înălțime cu 2,5 cm în decurs de un an sau 4 cm în decursul vieții. Pentru fracturile osteoporotice nu este caracteristică instalarea unei simptomatologii neurologice.

Stabilirea diagnosticului de osteoporoză cât mai precoce este absolut importantă și social-economic efectivă. Pentru aceasta este necesar a cunoaște factorii de risc ai osteoporozei. Anamneza detaliată și interogarea activă a pacientului ce ține factorii de risc ai osteoporozei constituie cca 75% a succesului diagnostic timpuriu.

#### Factorii de risc pentru osteoporoză (Tab. 26.1)

Toți factorii de risc pentru osteoporoză și fracturile osteoporotice, se clasifică în modificabili și nemodificabili.

Tabelul 26.1.

#### Factorii de risc pentru osteoporoză și fracturilor osteoporotice

Factori nemodificabili	Factori modificabili
DMO scăzută	Activitate fizică scăzută
Sexul feminin	Fumatul
Vârsta > 65 ani	Aportul insuficient de calciu
Rasa albă (europeană)	Deficitul de vitamina D
Anamneza ereditară pentru osteoporoză și/sau pentru fracturi osteoporotice pe fond de traumatism minim la rude (mamă, tată, surori) la vârsta de 50 de ani și mai mult	Predispunere la căderi
Fracturile suportate	Abuzul de alcool
Hipogonadismul la femei și bărbați	Indicele scăzut al masei corporale și/sau masa corporală scăzută
Menopauza precoce (inclusiv menopauza postchirurgicală)	
Administrarea glucocorticosteroizilor.	
Imobilizarea prelungită	

**Scăderea densității minerale osoase.** DMO scăzută este factorul cel mai important al OP.

**Sexul.** Sexul feminin are un risc mai elevat pentru osteoporoză determinat de:

- specificul statusului hormonal;
- mărimea mai mică a oaselor și a masei osoase;
- menopauza crește rata pierderii masei osoase;
- longevitatea mare.

### Vârsta

- Scăderea DMO începe la vârsta de 45-50 ani;
- Riscul pentru OP crește marcat după 65 de ani.

**Rasa.** În toate grupele de vârstă, femeile afro-caraibe au o DMO mai înaltă decât femeile albe.

**Predispoziția genetică** (anamneza familială pentru osteoporoză).

Anamneza familială include:

- Diagnosticul OP la rude;
- Prezența cifozei, fracturilor pe fond de traumatism minim la rudele mamei, tatei și surorilor la vârstă de 50 de ani și mai mult.

### Fracturile suportate

- Se produc pe fondul unui traumatism minim.
- Se asociază cu riscul viitoarelor fracturi la femei după 65 de ani și la bărbați.
  - La persoanele cu fracturi de diversă localizare, riscul unei ulterioare fracturi se majorează de 2,2 ori, mai mult decât la persoanele fără fracturi în antecedente.
  - Pentru prognostic are importanță numărul și localizarea fracturilor.
  - Fracturile vertebrale suportate măresc riscul viitoarelor fracturi peste de 4 ori și sunt predecesoarele fracturilor cu alte localizări, în special al colului femural.
    - Fracturile antebrățului pot preceda fracturile vertebrale și osului femural.
    - Fracturile suportate ale osului femural cresc riscul viitoarelor fracturi cu aceeași localizare.

**Hipogonadismul.** Către factorii pentru dezvoltarea OP se referă deficitul hormonilor sexuali atât la femei cât și la bărbați. Femeile cu menopauză precoce ( până la 45 de ani) au un risc mai crescut pentru OP. Folosirea tratamentului hormonal de substituție (inițiat nu pentru OP), se asociază cu un nivel mai înalt al DMO. Date suficiente pentru rolul factorilor reproductivi (numărul sarcinilor; durata lactației) în dezvoltarea OP nu au fost obținute.

**Masa corporală.** Scăderea masei corporale sau indicele scăzut al masei corporale sunt indicatorii diminuării DMO. Se consideră că indicele masei corporale (IMC) mic  $<20 \text{ kg/m}^2$  și/sau masă corporală scăzută  $<57 \text{ kg}$  au o legătură directă cu morbiditatea de OP. Are importanță și pierderea masei corporale mai mult de 10% la o vârstă  $>25$  ani.

**Tratamentul cu glucocorticoizi.** Administrarea sistemică de GC mai mult de 3 luni este un factor de risc „cheie” pentru OP.

**Activitatea fizică.** Un alt factor de risc pentru OP este activitatea fizică redusă. Până în prezent nu este cunoscut tipul activității fizice care ar putea beneficia evoluția osteoporozei. Există legătură între activitatea fizică și nivelul mai înalt al DMO în perioada tinereții. Lipsa activității fizice poate duce la pierderea masei osoase.



**Fumatul.** Fumatul se referă la factorii de risc notabili pentru dezvoltarea OP. La fumători, DMO este de 1,5-2 ori mai scăzută decât la nefumători. Femeile fumătoare sunt mult mai supuse riscului pentru fractura osului femural decât cele nefumătoare. Totuși, mecanismul nu este cunoscut definitiv: a fost demonstrată influența numărului de țigări fumate (mai mult de un pachet pe zi) asupra remodelării țesutului osos.

**Aportul insuficient de calciu (Ca).** Este demonstrat că cantitatea necesară de Ca administrată cu produsele alimentare scade riscul fracturilor osteoporotice (nivelul veridicității A). Potrivit analizei literaturii, a fost stabilită corelarea dintre folosirea laptelui și DMO înaltă la femeile în premenopauză de vârstă 45-49 ani. Cercetările efectuate asupra corelării aportului de Ca și stării masei osoase au demonstrat că Ca încetinește pierderea masei osoase dependente de vârstă și poate scădea riscul fracturilor. Acțiune pozitivă asupra țesutului osos are atât aportul de Ca cu produsele alimentare, cât și administrarea preparatelor de Ca.

**Deficitul de vitamina D** – factor de risc pentru OP. Vitamina D este necesară pentru asigurarea absorbției Ca și schimbului de substanțe din țesutul osos. Odată cu vârsta scade nivelul seric al Vitaminei D, progresează insuficiența funcției renale, scade expunerea la soare și capacitatea pielii de formare a Vitaminei D. Insuficiența sau deficitul vitaminei D duce la hiperparatiroidismul primar, care la rândul său duce la accelerarea metabolismului osos.

**Predispunerea către căderi.** Căderile măresc riscul pentru fracturi. Căderile predispun:

- scăderea acuității vizuale;
- dereglări vestibulare;
- folosirea medicamentelor cu acțiune asupra sistemului nervos;
- diminuarea auzului;
- scăderea activităților fizice și pierderea musculară;
- demența;
- căderi în antecedente.

Profilaxia căderilor scade numărul fracturilor, de aceea modificarea factorilor de risc poate fi o metodă efectivă pentru prevenirea fracturilor.

**Abuzul de alcool.** Actualmente sunt lucrări care demonstrează acțiunea negativă a alcoolului asupra formării țesutului osos chiar la folosirea dozelor mici (până la 30 ml/zi de băuturi tari). În literatură sunt expuse date despre modificarea nivelului osteocalcinei, hormonului paratiroid, calcitoninei și vitaminei D pe fondul consumului diferitelor doze de alcool. Dar la ora actuală mai convingător este elucidată legătura dintre abuzul de alcool și DMO joasă, ceea ce probabil este legată cu dereglarea absorbției calciului și Vitaminei D. În afară de aceasta, abuzul de alcool crește riscul căderilor, ceea ce duce la majorarea riscului de fractură.

**Imobilizarea.** Acest factor este legat de activitatea fizică scăzută. Este demonstrat că la o imobilizare prelungită (mai mult de 2 luni), are loc pier-

derea masei osoase cu 0,3-0,4% lunar. În același timp, are loc scăderea masei musculare. De aceea, imobilizarea prelungită poate fi factor de risc atât pentru dezvoltarea OP, cât și pentru fracturile osteoporotice.

Factori de risc pentru dezvoltarea OP sunt un șir de maladii, stări și medicamente care trebuie enumerate în formularea diagnosticului OP.

Îmbinarea câtorva factori de risc pentru OP și pentru fracturi au un efect cumulativ: la creșterea numărului acestora se majorează riscul. De exemplu, dacă pacientul are o DMO scăzută și în anamneză a avut fracturi pe fond de traumatism minimal, sau pacientul este mai în vârstă de 65 ani și o DMO scăzută, crește semnificativ riscul fracturilor osteoporotice și pacientul necesită inițierea tratamentului respectiv.

Examinarea acestor factori este complicată dar obligatorie, și anume: în perioada preclinică, în timpul formării grupelor de risc pentru OP cu scopul de a prognoza dezvoltarea și evoluția OP și a fracturilor osteoporotice; în timpul îndreptării la osteodensitometrie; la alegerea tacticii tratamentului. Acești factori de risc parțial au fost incluși în calcularea riscului de fractură osteoporotică pentru 10 ani.

#### **Manifestări paraclinice**

Diagnosticul de OP se stabilește în baza determinării DMO. La ora actuală, pentru aprecierea stării țesutului osos se folosesc:

- Absorbțiomtria cu fascicul dual de raze X (DXA);
- Ultrasonometria;
- Tomografia computerizată cantitativă.

În ultimii ani au apărut metode de vizualizare prin rezonanța magnetică nucleară și tomografia microcomputerizată, dar aceste metode experimentale sunt încă în stadiu de cercetare. Cea mai răspândită metodă de diagnostic a OP este DXA.

**Densitometria scheletului central – Absorbțiomtria cu fascicul dual de raze X (DXA)**, (coloanei vertebrale și regiunilor proximale ale oaselor femurale) este standard în diagnosticul OP. Aceasta este o metodă cantitativă, cu ajutorul căreia se poate cu exactitate de măsurat cantitatea de Ca hidroxiapatită din oase. În baza mai multor studii a fost demonstrată eficacitatea DXA pentru aprecierea riscului de fractură, în special la femeile de rasă albă în perioada postmenopauză. Indicatorii de bază ai mineralizării țesutului osos prin metoda DXA sunt:

*Conținutul mineral osos (CMO)* – cantitatea țesutului mineralizat (g) prin scanarea oaselor; de obicei se determină după lungimea suprafeței scanate (g/cm).

*Densitatea minerală osoasă (DMO)* – se determină cantitatea țesutului osos mineralizat în zona scanată (g/cm<sup>2</sup>). Cercetarea tridimensională a DMO (CT cantitativă), apreciază cantitatea țesutului osos mineralizat pe volumul de os prin scanări repetative cu un pas anumit (g/cm<sup>2</sup>) și teoretic trebuie să fie mai efectivă decât cercetarea bidimensională a DMO, dar conform datelor clinice, avantajele sale sunt ne semnificative



*Actualmente, DMO se apreciază folosind scorurile T și Z. Scorul T este numărul de deviații standard ale DMO față de valoarea de vârf la un individ tânăr sănătos, care a atins apogeul masei osoase. Scorul T scade paralel cu pierderea treptată a masei osoase odată cu înaintarea în vârstă. Scorul T are importanță în stabilirea diagnosticului de OP sau osteopenie la femei în menopauză și bărbați vârstnici. Scorul Z este numărul de deviații standard ale DMO măsurate comparativ cu subiecții sănătoși de aceeași vârstă și sex. Scorul Z se folosește în stabilirea diagnosticului de OP la femei și bărbați tineri. La fel, scorul Z se folosește pentru aprecierea eficacității tratamentului aplicat.*

***Diagnosticul la femei în postmenopauză și la bărbați peste 65 de ani:***

Sunt folosite criteriile stabilite de OMS:

- Indicii DMO se consideră în limitele normei la un T scor -1 deviație standard (DS) față de medie;
- Osteopenie – scorul T de la -1 până -2,5 DS;
- Osteoporoză – scorul T  $\leq -2,5$ ;
- Osteoporoză severă – scorul T  $\leq -2,5$  DS și prezența a cel puțin unei fracturi.

***Diagnosticul la femei în perioada premenopauză*** (vârsta de la 20 ani până la menopauză).

- Criteriile OMS nu trebuie folosite ca metodă de diagnostic la femei în perioada premenopauză;
- De preferință este folosirea Z scorului;
- OP se stabilește dacă se asociază o DMO scăzută pe fond de cauze secundare ale OP (tratamentul cu GC, hipogonadismul, hiperparatiroidia) cu prezența factorilor de risc pentru fracturi;
- Diagnosticul de OP în perioada premenopauză nu trebuie să se bazeze numai pe datele densitometriei.

***Diagnosticul la bărbați*** (vârsta de la 20 ani până 65 de ani):

- Criteriile OMS nu se folosesc pentru bărbați în vârstă de până la 50 de ani;
- La vârsta între 50 și 65 de ani se poate folosi T scorul și diagnosticul se stabilește la un T scor de 2,5 și mai mult, plus prezența altor factori de risc;
- La bărbați, indiferent de vârstă, cu o DMO scăzută din cauze secundare (tratamentul cu CS, hipogonadism, hiperparatiroidia) diagnosticul se stabilește în baza datelor clinice și DMO scăzute.

***Indicațiile pentru testare DXA:***

- Toate femeile >65 de ani sau mai vârstnice (indiferent de prezența sau absența factorilor de risc);
- Femei <65 de ani în postmenopauză (cu 1 sau mai mulți factori de risc);
- Femei în postmenopauză cu fracturi;
- Fractura vertebrală nontraumatică și nontumorală;
- Fractura periferică fără traumatism major;
- Antecedente de afecțiuni cu risc osteoporotic secundar;

- Antecedent, la unul din părinți de fractură vertebrală sau femurală fără traumatism major;
- Indicele masei corporale  $< 19 \text{ kg/m}^2$ ;
- Menopauza până la 40 de ani;
- Antecedente de corticoterapie mai mult de 3 luni și  $\geq 7,5 \text{ mg/zi}$  echivalent Prednison.

**Ultrasonografie osoasă.** Investigația se bazează pe principiul prin care cu cât este mai complexă structura osului cu atât este mai mare gradul de atenuare a fasciculului de ultrasunete, care se compară cu elemente standard (tânăr de aceeași rasă și sex sau un individ normal de aceeași vârstă).

Cu ajutorul ultrasonografiei osoase sunt efectuate măsurările oaselor scheletului periferic (falangele degetelor, oasele antebrățului, suprafața anterioară a tibiei și calcaneul). Este măsurată viteza fasciculului ultrasonografic (speed of sound) și gradul de atenuare a fasciculului în baza la care se calculează T-score și Z-score. Metoda dată este mai puțin veridică decât testarea DXA.

**Radiografie standard.** Metoda radiologică nu și-a pierdut importanța, rămâne unica metodă de cercetare ce permite stabilirea specificității anatomice ale oaselor și structurilor țesutului osos, la fel și schimbărilor patologice. Unul din neajunsurile radiografiei pentru diagnosticul OP este sensibilitatea joasă, ce permite aprecierea scăderii masei osoase când gradul mineralizării atinge 20-40%. Deoarece absorbtimetria cu fascicul dual de raze X (DXA) nu permite aprecierea structurii, formei și dimensiunii oaselor, putem spune că radiografia standard și densitometria se completează una pe alta. Combinându-le pentru diagnostic, obținem mai multă informație despre OP și complicațiile acesteia. Aceste metode permit stabilirea cauzei scăderii DMO și efectuarea diagnosticului diferențial între diferite procese din oase.

**Coloana vertebrală** este una din regiunile obligatorii pe care se apreciază indicele radiologic al scăderii masei osoase. Unul din simptomele OP coloanei vertebrale este fractura patologică sau deformarea corpurilor vertebrale, frecvența cărora crește odată cu scăderea masei osoase. Deformarea vertebrelor, mai cu exactitate, poate fi depistată prin examinarea radiomorfometrică a regiunii toracice și lombare (Th4-Th12 și L1-L4) a coloanei vertebrale în proiecție laterală. Analiza morfometrică a corpurilor vertebrale constă în măsurarea înălțimii corpului vertebral: anterior, medial și posterior – pe o peliculă radiologică în proiecție laterală. Se stabilesc indicii corpurilor vertebrale:

- indicele anterior/posterior (raportul înălțimii anterioare la cea posterioară a corpului vertebral);
- indicele medial/posterior (raportul înălțimii mediale la cea posterioară a corpului vertebral);
- indicele posterior/posterior (raportul înălțimii posterioare a corpului vertebral la înălțimea posterioară a două vertebre superioare și două inferioare).



Pentru evaluarea deformației vertebrelor se folosesc metodele cantitative. Indicele corpului vertebral mai mic de 0,8 (80%) pledează pentru deformația osteoporotică a corpurilor vertebrale cu excluderea proceselor inflamatorii și neinflamatorii a vertebrelor.

Pentru OP coloanei vertebrale sunt caracteristice anumite deformații ale corpurilor vertebrale:

- deformare anterioară cuneiformă – cu scăderea înălțimii mai importantă în regiunea anterioară, moderată a celei mediale și neschimbată rămâne regiunea posterioară;

- deformare posterioară cuneiformă – scădere importantă a regiunii posterioare, moderată a celei mediale și neschimbată sau scăderi nepronunțate ale regiunii anterioare;

- deformare concavă unilaterală – scăderea înălțimii porțiunii mediale a corpului vertebral și lipsa sau o mică diminuare a regiunilor anterioare și posterioare;

- deformare biconcavă sau „de pește” – scăderea însemnată a înălțimii porțiunii mediale și lipsa sau scăderea neînsemnată a înălțimii celei posterioare și anterioare;

- deformare plată – scăderea înălțimii tuturor porțiunilor corpului vertebral.

#### ***Date de laborator***

În osteoporoza primară, analizele generale și indicele de inflamație sunt în limitele normale. Pot fi utile următoarele cercetări: calciemia, fosforemia,  $1,25(OH)_2D_3$ , calciuria, fosfaturia, PTH, TSH, T4 liber, cortizol în urina de 24 de ore, testosteronul total, liber, proteina de legare a hormonului sexual etc. În cazul necesității excluderii osteoporozei secundare, se recomandă de efectuat cercetările specifice în funcție de patologii cu care merge diagnosticul diferențial. Pacienților tineri, în afară de teste de laborator, poate fi indicată biopsia osoasă.

**Diagnosticul diferențial.** Principalele boli, în care este necesar de exclus OP secundară sunt:

- Endocrine: hipogonadism, hipertiroidism, hiperparatiroidism, boala și sindromul Cushing;

- Reumatice: artrita reumatoidă, lupus eritematos de sistem, spondiloartropatiile seronegative;

- Maladiile tractului gastrointestinal cu sindroame de malabsorbție și maldigestie;

- Maladii metabolice: hemocromatoza, ciroza;

- Heparinoterapie sau terapie anticonvulsivantă prelungită;

- Altele: osteomalacie, mielom multiplu, cancer cu metastaze osoase, consecință a unei fracturi vechi a coloanei vertebrale, boala Scheuermann Mau, spondilita;

- Lista completă a maladiilor poate fi găsită în Tab. 26.2.

### Forme clinice ale osteoporozei

**Osteoporoza primară** se dezvoltă atât la femei, cât și la bărbați, odată cu înaintarea în vârstă. Există forme de **OP postmenopauză** la femei și **forme de involuție (senile)** la ambele sexe. La femei, pe lângă înaintarea în vârstă, intervine și menopauza cu modificările ei hormonale, care cresc turnover-ul și accelerează resorbția. La bărbați, se constată mai ales scăderea formării osoase, posibil prin scăderea proliferării osteoblastelor, deși există o sinteză normală. Se sugerează posibile scăderi ale activității GH și IGF-1, care intervin prin intermediul androgenilor.

**Osteoporoza idiopatică** sau OP adultului tânăr este forma în care nu s-a putut decela vreo cauză, până în momentul actual, neexistând suficiente date de etiopatogenie.

Poate apărea **osteoporoza secundară** sau **osteopenia** într-o multitudine de condiții enumerate în Tabelul 26.2, care trebuie luate în considerație în momentul evaluării oricărui bolnav cu osteoporoză.

Tabelul 26.2.

### Condiții, maladii și medicații ca factori de risc ai OP și fracturilor osteoporotice (Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis, NOF, 2008)

<b>Condiții de viață</b>		
Carența de calciu	Deficitul vitaminei D	Deficitul vitaminei A
Abuz de cofeină	Abuz de sare de bucătărie	Aluminium (din antiacide)
Alcool (3 sau mai multe doze zilnic)	Activitatea fizică insuficientă	Imobilizare prelungită
Fumatul (activ și pasiv)	Căderile	Subponderalitate
<b>Factorii genetici</b>		
Fibroza cistică	Homocitseinuria	<i>Osteogenesis imperfecta</i>
Ehlers-Danlos	Hipofosfatazia (defect congenital al fosfatazei alcaline)	Fracturile colului femural la părinți
Maladia Gaucher	Hipercalicuria idiopatică	Pofiria
Defecte congenitale ale metabolismului glicogenului	Sindrom Marfan	Sindrom Riley-Day
Hemocromatoza	Sindrom Menke	
<b>Hipogonadism</b>		
Asensibilitate la androgeni	Hiperprolactinemia	Sindrom Turner
Anorexia nervoasă și bulimie	Panhipopituitarism	Sindrom Klinefelter
Amenoreea atleților	Insuficiența ovariană prematură	
<b>Maladii endocrine</b>		
Insuficiența adrenală	Diabet zaharat	Tireotxicoza
Sindrom Cushing	Hiperparatiroidoza	



<b>Maladii gastrointestinale</b>		
Celiachia	Maladii inflamatorii intestinale	Ciroza biliară primară
Bypass gastric	Malabsorbție	
Chirurgie TGI	Maladii ale pancreasului	
<b>Maladii reumatice</b>		
Artrita reumatoidă	Lupus	Spondilita anchilozantă
<b>Maladii hematologice</b>		
Hemofilia	Mielom multiplu	Mastocitoza sistemică
Leucemia	Anemia cu celule seceră	Talasemia
Limfoame		
<b>Diferite</b>		
Etilism	Emfizem	Fracturi precedente la adulți
Amiloidoza	Insuficiența renală terminală	Sarcoidoza
Acidoza metabolică cronică	Epilepsia	Distrofie musculară
Insuficiența cardiacă cronică	Scolioza idiopatică	Nutriție parenterală
Depresia	Scleroza multiplă	Afecțiuni post-transplant al măduvei osoase
<b>Medicamente</b>		
Anticoagulante (heparina)	Chimioterapie	Agoniști ai hormonului adrenocorticotrop
Anticonvulsive	Ciclosporina A și tacrolimus	Litium
Inhibitorii aromatazei	Depo-medroxiprogesteron	
Barbiturate	Glucocorticosteroizii ( $\geq 5$ mg/zi a Prednisonului sau echivalent $\geq 3$ luni)	

### **Formularea diagnosticului necesită evaluarea:**

- OP primară (postmenopauzală, senilă, idiopatică).
- OP secundară (se indică cauza).

**I. Prezența sau absența fracturilor osoase (sediile).** La indicarea unei fracturi din anamneză pe fondul unui traumatism minim se stabilește forma gravă a maladiei.

**II. Se indică scăderea DMO conform scorului T în baza datelor DEXA**

**III. Caracterul evoluției maladiei**

- dinamică pozitivă;
- stabilizare;
- progresare.

Dinamica pozitivă se stabilește la o majorare a DMO mai mult de 2-3% în decursul unui an, în lipsa noilor fracturi. Evoluția stabilă se consideră - absența producerii noilor fracturi, dar nu se înregistrează o majorare a DMO

sau diminuarea ei cu  $\pm 2\%$ . Progresarea OP (dinamică negativă) se stabilește la producerea noilor fracturi pe fond de tratament și/sau la o diminuare a DMO mai mult de 3% în decurs de un an.

#### **Exemple de formulare a diagnosticului**

- Osteoporoză postmenopauză (pe fondul menopauzei chirurgicale la 40 de ani), forma gravă cu fracturi ale corpurilor vertebrale cu compresie (Th10, Th12, L1), fractura osului radial, T scor -4,5, evoluție progresivă.

- Osteoporoză senilă, fără fracturi cu pierderea masei osoase preponderent în regiunea proximală a oaselor femurale (T scor -4,7).

- Osteoporoză secundară, fără fracturi la pacient cu hipogonadism hipergonadotrop (sindromul Klinefelter), cu pierderea masei osoase preponderent în vertebre (T scor -4,1).

**Calcularea riscului de fractură osteoporotică pentru 10 ani.** FRAX este un algoritm ce calculează probabilitatea pe zece ani de a suferi o fractură osteoporotică majoră (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Riscul de fractură se calculează pe baza vârstei, a indicelui de masă corporală și a unor factori bine validați de risc, precum fractura de fragilitate anterioară, antecedente parentale de fractură de șold, fumatul curent, utilizarea GCS de durată oricând în timpul vieții, artrita reumatoidă, alte cauze ale osteoporozei secundare și consumul de alcool. Densitatea minerală osoasă de la nivelul colului femural (DMO) poate fi un input opțional pentru a spori precizia predicției riscului de fractură.

Întrucât probabilitatea apariției fracturilor diferă semnificativ în diferitele regiuni ale lumii, FRAX-ul este calibrat în acele țări, unde epidemiologia fracturilor și mortalitatea sunt cunoscute (în prezent peste 45 de țări). Mai mult, FRAX a fost încorporat în softurile (programele) densitometrelor și există o aplicație și pentru I-Phone/I-Pod.

Aplicația majoră a FRAX este îmbunătățirea (sporirea) evaluării riscului de fractură, pentru a eficientiza intervențiile terapeutice, în mod deosebit în medicina primară. Aplicabilitatea FRAX va crește prin dezvoltarea unor modele noi, specifice fiecărei țări, în măsura generării datelor epidemiologice.

În FRAX probabilitatea de fractură este calculată luând în considerație atât riscul de fractură cât și riscul de deces. Utilizarea factorilor de risc în asociere cu DMO și parametrul de vârstă îmbunătățește sensibilitatea de predicție a fracturii, fără a avea efecte adverse asupra specificității.

O abordare generală a evaluării riscurilor se începe cu evaluarea probabilității de fractură și clasificarea riscului de fractură pe baza vârstei, sexului, IMC și factorilor de risc clinic. Numai în baza acestei informații, unii pacienți cu risc sporit pot fi considerați pentru tratament, fără a se recurge la testarea DMO. În general, strategia de abordare a evaluării riscurilor de fractură și luarea deciziei terapeutice diferă în țările cu acces liber și acces limitat la testarea DMO.



### Evaluarea riscului de fractură cu FRAX, în țările cu acces nelimitat la BMD

• Riscul de fractură trebuie să fie evaluat la femeile aflate la menopauza, cu unul sau mai mulți factori de risc clinici, în cazul în care evaluarea ar influența conduita pacientei.

• Femeile cu o fractură de fragilitate anterioară ar putea fi luate în considerare pentru tratament, fără a fi nevoie de evaluare a riscului de fractură, deși măsurarea DMO poate fi uneori rezonabilă.

• La femeile fără o fractură de fragilitate anterioară, probabilitățile de 10 ani a unei fracturi majore osteoporotice (coloanei vertebrale clinic, de șold, antebraț sau humerus) și a unei fracturi de șold ar trebui să fie determinate folosind FRAX fără DMO. În lipsa altor considerente clinice, bărbați și femei cu probabilități sub pragul de intervenție pot fi supravegheați (Fig. 26.3).

• Cei cu probabilități, care depășesc pragul de intervenție pot fi luați în considerare pentru testarea DMO folosind DXA și probabilitatea lor de fractură trebuie reevaluată (după ce DMO se include în calcul). După aceasta, femeile cu probabilități peste pragul de intervenție ar trebui să fie luate în considerare pentru tratament.

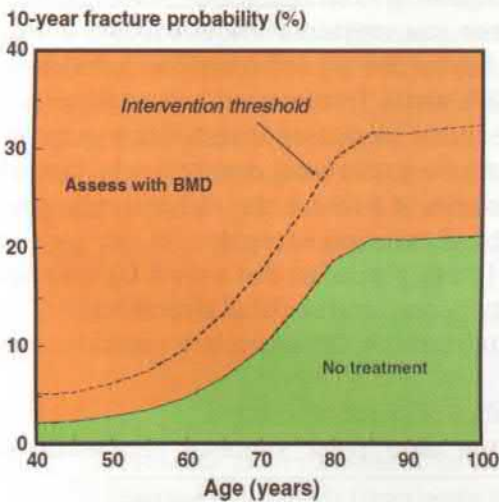


Fig. 26.3. Evaluarea riscului de fractură cu FRAX, în țările cu acces nelimitat la BMD. Cu puncte - linia de intervenție. Zona verde - nu necesită tratament. (Din *Osteoporosis Int., European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. J. A. Kanis & E. V. McCloskey & H. Johansson & C. Cooper & R. Rizzoli & J.-Y. 2012)

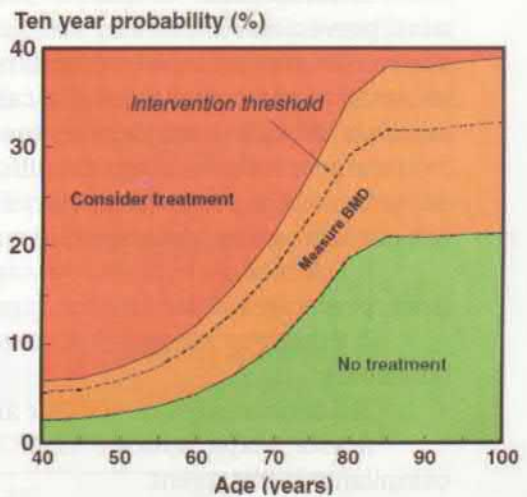


Fig. 26.4. Evaluarea riscului de fractură cu FRAX, în țările cu acces limitat la BMD. Cu puncte - linia de intervenție. Zona verde - nu necesită tratament. Aprecierea DMO print DXA testare se recomandă pentru cei aflați în zona orange deschis. În zona orange închis se consideră tratament

### Evaluarea riscului de fractură cu FRAX în țările cu acces limitat la DMO

- Risc de fractură trebuie să fie evaluat la femeile aflate la menopauză, cu unul sau mai mulți factori de risc clinici, în cazul în care evaluarea ar influența conduita pacientei.

- Femeile cu o fractură de fragilitate anterioară ar putea fi luate în considerare pentru tratament, fără a fi nevoie de evaluare a riscului de fractură, deși măsurarea DMO poate fi uneori rezonabilă. În special, la femei tinere în postmenopauză.

- La femeile fără o fractură de fragilitate anterioară, probabilitățile de 10 ani a unei fracturi majore osteoporotice (coloanei vertebrale clinic, de șold, antebraț sau humerus) și a unei fracturi de șold ar trebui să fie determinate folosind FRAX fără DMO. În lipsa altor considerente clinice, bărbați și femei cu probabilități sub pragul de evaluare pot fi supravegheați, iar cei cu probabilități peste pragul de evaluare pot fi considerați pentru tratament (Fig. 26.4).

- Cei cu probabilități care depășesc pragul inferior de evaluare, dar se află sub pragul superior de evaluare, pot fi luați în considerare pentru testarea DMO folosind DXA și probabilitatea lor de fractură trebuie reevaluată. După aceea, femeile cu probabilități peste pragul de intervenție ar trebui să fie luate în considerare pentru tratament.

**Tratamentul.** Scopurile principale a tratamentului osteoporozei sunt: prevenirea fracturilor, stabilizarea sau creșterea masei osoase, ameliorarea simptomatologiei secundare fracturilor și deformațiilor scheletale, îmbunătățirea funcției fizice și a calității vieții. Tratamentul antiosteoporotic cuprinde măsurile nemedicamentoase și cele medicamentoase. Orice program de tratament trebuie început cu informarea pacientului despre boala, factorii de risc, evoluția, pronosticul, efectele dorite și adverse ale tratamentului propus etc. În alegerea tratamentului sunt trei principii – trepte:

1. Schimbările în modul de viață (dieta, preparate de Ca și vit. D), exerciții fizice, prevenirea căderilor, stop fumatul, consumul social al alcoolului.

2. Evaluarea prezenței și corecția cauzelor OP secundare (maladii, medicamente).

3. Administrarea remediilor anabolice și antirezorbtive.

Aceste etape aplicate unul după altul cresc succesul terapeutic și complianța la tratament.

**Tratamentul nemedicamentos** este alcătuit din mai multe componente. În primul rând, trebuie aplicate măsuri pentru schimbarea modului de viață și eliminarea factorilor modificabili de risc (consum de alcool, tabagism, consum de cafea, aportul neadecvat al calciului, administrarea preparatelor medicamentoase, ce contribuie osteoporozei).

#### Calciul.

Necesitățile zilnice în calciu sunt prezentate în Tabelul 26.3. Consumul alimentar de calciu poate fi calculat folosind formula „Calciul din lactate + 350 mg” pe zi sau pe pagina web a *International Osteoporosis Foundation* – <http://>



www.iofbonehealth.org/calcium-calculator. În caz că persoana consumă mai puțin calciu decât este recomandat, trebuie adăugate sursele alimentare (laptele și produse lactate, pește conservat cu oase etc.) sau suplimente de calciu și vitamina D în forma tabletată.

Tabelul 26.3.

#### Necesitățile în calciu

Copii și adolescenți	mg/zi
1-3 ani	500
4-8 ani	800
9-18 ani	300
Maturi: femei și bărbați 19-49 de ani	1000
>50 de ani	1200
Gravide, perioada de alăptare <18 ani	1300
≥18 ani	1000

**Vitamina D.** La fel ca și calciul vitamina D este esențială pentru metabolismul osos normal. În Tabelul 26.4 sunt prezentate necesitățile zilnice în vitamina D. Expunerea la soare circa 15 min pe zi în perioada caldă a anului este suficientă pentru formarea vitaminei D în piele. Sursele principale alimentare ale vitaminei D sunt produse de origine animalieră – ficat de batog, pește de mare, lapte integral sau produsele farmaceutice (pastile, picături, injecții). De subliniat că mai important decât să urmărim calciul este să avem un nivel echilibrat de vitamina D. Studiile au arătat că deficiența vitaminei D – în diverse grade, de la insuficiența până la hipovitaminoză, care are chiar manifestări clinice – este foarte răspândită în populație. Până la 80% din populația adultă are un nivel sub cel optim pentru vitamina D și asta face ca și metabolismul calciului să fie defectuos. Așadar, e foarte important să punem accent pe echilibrarea vitaminei D.

Tabelul 26.4.

#### Necesitățile în vitamina D

Grupa de vârstă	Norme de consum a vitaminei D, UI
Persoane mai tinere de 50 de ani	400
Persoane în vârstă peste 50 de ani	800
Sarcina și lactația la femei peste 18 ani	400

**Exercițiile fizice.** În cazul persoanelor care au deja osteoporoza diagnosticată, sunt de evitat traumatismele prin cădere, așadar sporturile de contact, sporturile de impact, care se pot complica cu o căzătură, cu un traumatism. De asemenea, sporturile foarte solicitante, cum ar fi unele forme de aerobic, rugby, baschet etc. În schimb, exercițiile de gimnastică aerobică mai ușoare, exercițiile de tip Pilates sau tai chi, yoga, stretching-ul, deci exercițiile de întindere și tonifiere musculară, dansul, jogging-ul ușor, mersul pe jos în ritm mai rapid, exercițiile ușoare cu greutăți mici, dar care să asigure trofici-

tatea maselor musculare și asigurarea circulației, toate acestea sunt utile și pentru metabolismul normal al osului.

### Tratamentul medicamentos.

Farmacoterapia antiosteoporotică aprobată în țările europene. Toate preparatele antirezorbtive și anabolice (Tab. 26.5) trebuie administrate pe fundalul consumului corectat și echilibrat al calciului și vitaminei D, conform recomandărilor descrise!!!

Tabelul 26.5.

### Tratamentul antiosteoporotic specific: mecanisme principale, administrare, durata

Familia		Bisfosfonați	Raloxifen	Ranelat de stronțiu	Parathormon	Anti-RANKL
Molecule		Alendronat Risidronat Ibandronat Acid Zoledronic	Raloxifen <sup>5</sup>	Ranelat de stronțiu	Teriparatid	Denosumab
Efecte	Remodelare osoasă	↓ remodelare	↑ formarea ↓ resorbția	↓ remodelare	↑ osteoformare	↑ formarea ↓ resorbția
	DMO	↑	↑	↑	↑	↑
	Risc de fractură	vertebrală ↓↓ periferică ↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Contraindicații		Antecedente de esofagita	Maladii venoase tromboembolice	-	-	-
Indicații	OP fără fractură	< 70 ani <sup>2</sup>	+++	+++	-	++
		≥ 70 ani <sup>3</sup>	+++	-	-	++
	OP cu fractură <sup>1</sup>		+++	+++	++	+
Calea administrării		Per os (1/săpt, 1/lună)	Per os (1/zi)	Per os (1/zi)	S/cutanat 1/zi	S/cutanat 1/în 6 luni
Durata		≥ 4 ani	≥ 4 ani	≥ 3 ani	18 luni	≥ 4 ani

unde:

1. Osteopenie fără fractură, dar cu factori de risc pentru fractură, T scor - <-2
2. < 70 de ani risc vertebral predominant;
3. ≥ 70 de ani risc femural predominant;
4. Osteoporoza cu fractură vertebrală sau de col femural ( NB: raloxifen se indică numai în afectări vertebrale);

5. Studiul CORE – continuat 8-ani a arătat scădere cu 66% a cazurilor noi de cancer al glandei mamare la pacienții tratați cu Raloxifen în comparație cu placebo. (Martino S., Cauley J. et.al. *Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene*)



- Bisfosfonații:
  - Alendronat, 70 mg/săpt., per os;
  - Risendronat, 35 mg/săpt., per os;
  - Ibandronat, 150 mg/luna per os sau 3mg/3 luni, bolus intravenos;
  - Acid Zoledronic, 5mg/an intravenos, perfuzie 15 min;
  - Teriparatide (rhPTH 1-34) 20 mcg/zi subcutanat;
  - Ranelat de stronțiu 2g/zi per os;
  - SERM (Inhibitorii selectivi ai receptorilor estrogenici) – Raloxifen 60 mg/zi per os;
  - Anticorpul anti-RANKL – Denosumab 60 mg subcutanat, fiecare 6 luni;
  - Estrogeni (Prevenție).

#### **Monitorizarea tratamentului**

DXA, radiografia coloanei vertebrale:

- La 6-12 luni de la inițierea tratamentului în caz de: corticoterapie, în menopauza precoce, terapia hormonală de substituție discontinuă;
- La 12-24 de luni de la inițierea tratamentului în caz de: ideal la toți cei tratați.

**Tratamentul este considerat de succes** – în caz de stabilitate sau creșterea DMO.

**Tratamentul este considerat ca eșec** – în caz de scăderea DMO sau de fracturi vertebrale noi confirmate radiografic.

#### **Cele mai frecvente cauze ale eșecului terapeutic:**

1. aderența scăzută;
2. administrarea inadecvată a bisfosfonaților;
3. aport inadecvat de calciu și vitamina D;
4. eludarea unor cauze de OP secundară.

#### **Tratamentul chirurgical**

Tratamentul chirurgical este necesar în prezența complicațiilor osteoporotice – fracturilor. Intervențiile principale sunt:

1. Tratamentul chirurgical în cazul fracturii colului femural – este unicul tratament radical, care permite mobilizarea precoce a pacientului și scăderea semnificativă a mortalității după aceste fracturi. Sunt efectuate operațiile de endoprotezare cu sau fără osteosinteză, în funcție de caz.

2. La pacienții cu fracturi vertebrale recente, la care durerea persistă timp de 2-3 săptămâni, indiferent de analgezicele aplicate, procedura de vertebroplastie (injecția cementului în corpul vertebrei fracturate) cu sau fără cioplastie precedentă (inflare de balon) poate temporar reduce durerea.

**Profilaxia.** Orice program de prevenire a osteoporozei trebuie să urmărească două obiective principale:

- să optimizeze formarea masei osoase;
- să conserve integritatea scheletului (după ce masa osoasă de vârf a fost obținută).

**Profilaxia primară** a osteoporozei este îndreptată la prevenirea pierde-

rii masei osoase, mai ales în perioada picului formării masei osoase, în timpul sarcinii și alăptării, perioadei premenopauză și menopauză, cât și în situațiile extreme (de exemplu, la mobilizarea îndelungată).

**Profilaxia secundară** este orientată spre prevenirea fracturilor în cadrul osteoporozei (exerciții fizice îndreptate spre îmbunătățirea coordonării și echilibrului, scăzând riscul de a cădea și de a suferi fracturi; folosirea cârjei, bastonului, altor dispozitive de suport în timpul mersului; aplicarea suporturilor în baie, covorașelor contra alunecării etc.).

**Evoluție și prognostic.** Maladia evoluează fără simptome clinice mulți ani. Ignorată, boala merge spre pierderea accentuată de masă osoasă și alterarea calității osului, ajungând la complicațiile ei. De obicei primele simptome sunt deja manifestările tardive ale bolii, ca fracturile vertebrale, care determină modificări ale siluetei. Cu apariția fracturilor vertebrale apar dureri, scăderea în înălțime și alte simptome care diferă de la caz la caz. Alte posibile localizări ale fracturilor sunt radius distal, humerus proximal și cele mai grave fracturi apar la nivelul șoldului. Anume fracturile șoldului au impactul social-economic cel mai serios. Mortalitatea după ei în țările înalt dezvoltate în prima lună este de cca 5-10%, cu creștere până la 20-30% în primul an. Probabilitatea de deces fiind cu 10% mai mare la bărbați.

Osteoporoza a fost mult timp considerată ca o stare normală a vârstnicilor, neracordându-i-se atenție. Dezvoltarea cunoștințelor medicale arată că OP nu este specifică numai generației a treia, ea apare și la vârste mai tinere. Osteoporoza poate fi tratată și mai ales prevenită cu succes. Cu cât boala este depistată într-o fază incipientă, cu atât eficiența intervenției va fi mai mare. E bine că boala sa fie tratată înaintea primelor fracturi osteoporotice, deoarece o primă fractură va iniția apariția altora.



Partea II.

# NEFROLOGIE



**Clasificarea bolilor renale**

În funcție de structura renală afectată predominant (și inițial):

- Glomerulopatii
- Nefropatii interstițiale – nefropatii tubulointerstițiale (ex. pielonefrite)
- Tubulopatie
- Nefropatii vasculare
  - vasele mici;
  - vasele mari
- Nefropatiile obstructive
- Nefropatii interesând toate structurile renale (ex. boala polichistică renală cu transmitere dominantă; tumori etc.)

**Principalele sindroame în bolile renale**

- Anomaliile urinare asimptomatice (hematuria, proteinuria)
- Insuficiența renală
  - acută;
  - cronică
- Sindromul nefritic acut
- Sindromul nefritic cronic
- Sindromul nefrotic
- Hipertensiunea arterială
- Infecția urinară
- Obstrucția urinară
- Defectele tubulare renale
- Litiaza reno-urinară

**EXAMENUL DE URINĂ**

Urina indică starea funcțională a rinichiului, precum și integritatea anatomică a acestuia și a căilor urinare, și din această cauză a fost numită „biopsie intra vitam”. Examenul de urină și anamneza pot stabili diagnosticul nefrologic. Frecvent se efectuează un sumar general de urină, un examen al urinei din 24 h cu determinări cantitative ale unor substanțe și un examen fracționat de urină la care se recoltează mai multe probe (glicozurie provocată, probe de concentrare și diluție, cristalurie provocată).

Condiții de recoltare la un examen de sumar de urină:

- se recoltează prima urină de dimineață care este mai concentrată;
- cu 24 h înainte se suprimă administrarea de medicamente (aspirină, sulfamide), deoarece crește numărul de cristale și de hematii din urină;
- seara se administrează un regim hidric limitat pentru a nu determina o urină hipotonă care să lezeze hematiile;
- toaleta genitală riguroasă, la femei nu se recomandă în mod planic sumarul de urină în timpul ciclului;
- recoltarea se face într-un borcan curat fără urme de glucide, lipide, detergenți;
- examenul trebuie efectuat în primele 3 ore de la emisie sau în primele 12 ore, dacă urina poate fi păstrată la 40 C; peste 3 ore în condiții improprie



se dezvoltă o floră microbiană care transformă ureea în amoniac și modifică pH-ul;

- se face după minim o zi de la folosirea substanțelor radio-iodate (determină reacții fals pozitive la proteinele urinare).

### Examen macroscopic

- **turbiditate** : urina normală este limpede la emisie sau tulbure dacă conține săruri în cantitate crescută (urați, carbonați, oxalați, fosfați) sau o floră microbiană abundentă sau grăsimi (chilomicroni);

- **culoare**: galben-pai spre galben auriu

- hipocromă: până la incoloră în poliurie;

- hipercromă: roșie; este cauzată de coloranți alimentari (sfecla roșie), aminofenazon, derivați de pirazon, hemoglobină (Hb), urobilinogen, hematii, porfirine;

- galben-brună: în creșteri ale urobilinogenului și pigmentilor biliari, se formează o spuma gălbuie (urine hepatice);

- brună: este dată de tanină, chinină, timol, acidul homogentizic (produs intermediar în metabolismul fenilalaninei și tirozinei) care în mediu alcalin dă culoare brună (alcaptonuria = virarea culorii urinei în timp), în melanurie (cresc pigmenții melanici în melanosarcom);

- verde-albastră: amitriptilină, albastru de metil, cupru, biliverdină;

- miros: fad, aromatic dat de acizii volatili și substanțele urinoide; patologic apare un miros accentuat în urine concentrate; dezagreabil după sparghel, usturoi, hrean; miros amoniacal (în infecții, tumori renale), putrid (anaerobi), de mere acre (în DZ datorită corpilor cetonic)

### Examen fizico-chimic

- densitatea urinară (normal 1015-1022, limite atinse 1003-1030) se măsoară cu urodensimetru;

- determinarea osmolarității urinare se face cu osmometre; valorile normale sunt de 800-1200 mOsm/l;

- determinarea pH-ului se face pe urină proaspătă (normal 5,8-7,4, limite între 4,5-8) și se face cu hârtii indicatoare de pH (clasic); - scade la regim hiperproteic (5,2-5,3) și crește la regim vegetarian (7-7,5); postprandial devine alcalin (pH-ul trece în HCl);

- pH acid în neoplasme, stări febrile, acidoză metabolică uremică, în insuficiența renală prin scăderea sintezei de amoniac care neutralizează radicalii acizi;

- pH alcalin în infecții ale tractului urinar, după vărsături și în timpul terapiei cu antiacide;

- Proteinuria normală este de 50-100 mg/24 h, cantitate ce **nu pozitivează reacțiile** chimice obișnuite.

### Examen microscopic

1. Sediment organizat:

1.1. celule epiteliale plate (superficiale) în număr crescut în inflamație;

- 1.2. leucocite rare în mod normal (3-4/câmp), granulocite, PMN; provin de la nivelul căilor urinare sau rinichilor;
- 1.3. hematii (1-2/2-3 în c/v) tinere (mai colorate) și mature (mai decolorate); în hematurii glomerulare predomină hematiile tinere și deformate (prin trecerea membranei filtrante ele se fragmentează);
- 1.4. cilindri – sunt mulaje ale tubilor renali (de la ramul ascendent al ansei Henle distal) constituite din proteine (de origine plasmatică și tubulară – mucoproteinele Tamm-Horstfall) care precipită la pH acid:
  - 1.4.1. cilindrii hialinici au capetele rotunjite, sunt transparenți;
  - 1.4.2. cilindrii granuloși sunt cilindrii hialini pe suprafața cărora au aderat granulații refringente rezultate din dezintegrarea celulelor (leucocite, hematii) sau proteine plasmaticice;
  - 1.4.3. cilindrii ceroși (de stază prelungită) în insuficiența renală în stadiul final.
2. Sediment neorganizat format din săruri:
  - 2.1. urine acide: urați de sodiu, acid uric, oxalat de calciu;
  - 2.2. urine alcaline: fosfați amoniac-magnezieni, fosfați bimagnezieni, cristale de tirozină, leucină, bilirubină.

#### **Examenul bacteriologic al urinei**

- sub 10.000 de germeni/ml reprezintă o bacteriurie ne semnificativă;
- între 10.000-100.000 suspiciune de infecție;
- peste 100.000 infecție urinară;
- sub 1.000 dacă a avut loc o contaminare din mediu (cu stafilococ alb, corinebacterii, lactobacili etc.)

**Hematuria** reprezintă excreția unui număr anormal de eritrocite în urină provenite mai sus de sfincterul striat al uretrei.

#### **Etiologia hematuriei**

- boli generale cu răsunet prin nefropatii secundare (boli sistemice ca purpura Henoch-Schönlein, poliarterita nodoasă, LES, sindromul Goodpasture; granulomatoza Wegener (granulomatoza cu poliangiită), endocardita infecțioasă, DZ, limfoame, poliglobulii, sindroame hemoragipare, consumul de antiinflamatoare nesteroidiene, anticoagulante;
  - cauze renale: glomerulonefrita, amiloidoza, nefropatii ereditare (sdr. Alport, sdr. Fabry), infecțiile pielorenale, necroza papilară, TBC renală, litiaza, guta, oxaloza, nefrocalcinosis, malformații (polichistoza, rinichi spongiosi), infarct renal, necroza corticală, tumori (maligne, benigne), traumatisme;
  - afecțiuni ale cailor renale: hidronefroze, anomalii congenitale, infecții (TBC, prostatita), parazitoze; corpi străini intravezicali, cistită de iradiere sau după Ciclofosamid, litiaza, tumori, traumatisme; anomalii vasculare, diverticule vezicale, ureterocel;
  - hematurii esențiale.



Proba Guyon (cu trei vase) – pentru identificarea originii hematuriei:

- dacă doar urina de la începutul jetului este roșie (în primul vas), hematuria este de origine cervicală / prostatică;
- dacă ultimul jet este hematuric – origine vezicală;
- dacă în toate vasele urina este hematurică – hemoragia este la nivel renal sau vezical (*este o apreciere relativă*).

### Tipuri de hematurie

- Hematurie izolată: se face cistoscopie pentru identificarea originii:
  - sursa vezicală: tumoră, leziuni inflamatorii specifice/nescifice, calcul, corpi străini, parazitoze, ulcere, diverticule;
  - dintr-un singur meat ureteral: cancer renal (hematurie abundentă, capricioasă, rezistentă); TBC, litiază, polipoză, anomalii de dezvoltare;
  - din ambele meaturi ureterale: amiloidoza, GN, polichistoză, rinichi în potcoavă, rinichi cu medulara spongioasă, anomalii vasculare, litiază bilaterală, boli generale cu răsunet renal.
- Hematurie asociată cu:
  - nefromegalie unilaterală: tumoră, chist, pionefroze;
  - nefromegalie bilaterală: polichistoză, tumoră, hidronefroză bilaterală sau prin obstacol;
  - durere: litiază, TBC, tumoră, infarct renal
  - cu semne vezicale (polachiurie, disurie, modificări de jet): adenom/carcinom de prostată, litiază vezicală sau tumoră vezicală;
  - febra cu piurie indică infecția, dar și cca 15% de tumori maligne evoluează cu febră;
  - proteinurie și cilindriurie:
    - boli în care predomină proteinuria: DZ, amiloidoză, LES, nefroangioscleroza benignă;
    - boli cu predominanța hematuriei: polichistoză renală, coagulopatii, TBC, litiază, necroza papilară.

Următoarele semne pot sugera hematurie de etiologie glomerulară:

- Hematiile glomerulare din urină sunt tinere, deformate (dismorfe) și sunt însoțite de proteinurie și cilindriurie;
- Hematuria cu cheaguri derivă de la nivelul căilor urinare;
- Hematuria profuză este o hematurie instalată brusc, abundentă (peste 30% din volumul urinar) prelungită și greu tratabilă (apare în malformații ale căilor urinare, traumatisme, inflamații specifice/nescifice, tumori, adenom de prostată, litiază).

### Diagnosticul diferențial al hematuriei:

- Hematuria microscopică de hematuria normală:
  - în hematuria macroscopică urina are un aspect roșu strălucitor;
  - urina brună: hemoglobinurie, mioglobinurie, porfirinurie, concentrație crescută de urați;
  - urina roșie-oranj: după analgezice, laxative, anticonvulsivante, seda-

tive, antibiotice, tranchilizante, antihipertensive, antiparkinsoniene, miorelaxante;

- uretroragia – caz în care sângele se poate elimina și în afara micțiunilor – cu hemoragiile de la nivelul tractului genital;
- diferențierea hematuriei glomerulare de cea a căilor urinare se face prin examinarea hematiilor: în primul caz, ele sunt tinere, mai mici și deformate (la trecerea prin membrana filtrantă glomerulară).

### **Pigmenturia**

**Hemoglobinuria** – prezența hemoglobinei (Hb) libere în urină datorită unei hemoglobinemii (în urma hemolizei intravasculare)

#### **Etiologia hemoglobinuriilor:**

- hemolize ereditare: defecte de membrană eritrocitară (sferocitoză), defecte de hemoglobină (calitative – siclemie, cantitative – talasemie), defecte enzimatic;

- hemolize dobândite:

- hemoglobinurii paroxistice nocturne;
- imunologice cu autoanticorpi la cald/rece, izo-Ac;
- neimunologice: toxice, medicamentoase (fenacetin), agenți fizici (soluții hipotone, arsuri), bacteriene, parazitare (malaria), mecanice (anemii hemolitice microangiopatie).

**Mioglobinuria** – prezența mioglobinei în urină: urina proaspătă este roz, apoi devine brună.

**Etiologie:** rabdomioliza (liza mușchiului striat) – anomalii de membrană musculară.

#### **Clasificare:**

1. Mioglobinurie sporadică: la traumatisme, efort, ischemică, toxică, medicamentoasă (heroină, barbiturice, codeină, etc.), infecțioase, metabolice (la scăderi sau creșteri de temperatură), polimiozita idiopatică.

2. Mioglobinurie ereditară: deficit de miofosforilază, deficit de alte enzime ale metabolismului țesutului muscular.

**Chiluria.** Chiluria reprezintă eliminarea de urină amestecată cu limfa (aspect lactescent, grăsos al urinei); arată comunicarea dintre sistemul limfatic și aparatul renal.

#### **Etiologie:**

- parazitare: filarioza, echinococoza, cisticercoza, ascaridioza;
- neparazitare: anevrisme limfatice, malformații, compresiuni ale canalului toracic.

**Proteinuria** este un semn frecvent în bolile renale, încadrarea și analiza cauzei este un lucru mai complicat.

#### **Metode de apreciere:**

- detectare (turbiditate);
- calitative (electroforetic);
- cantitative (pe urina din 24 de ore).



### Clasificarea proteinuriei

1. Din punct de vedere imunochimic:
  - 1.1. proteinurie selectivă (albumine>85%, globuline<15%);
  - 1.2. neselectivă (globală);
  - 1.3. tubulară (traseu electroforetic globulinic);
  - 1.4. paraproteine.
2. Etiopatogenetică (după mecanismele de producere):
  - 2.1. Prerenală (de supraîncărcare):
    - 2.1.1. cu proteine normale (Hb, Mb, amiloid);
    - 2.1.2. cu proteine anormale (Bence-Jones, lanțuri H).
  - 2.2. Renală:
    - 2.2.1. Glomerulare.
      - 2.2.1.1. permanente (în toate eșantioanele de urină);
      - 2.2.1.2. intermitente (funcționale) apar în anumite eșantioane, după anumite manevre; sunt benigne, pasagere și sunt date de modificări în hemodinamica renală:
        - 2.2.1.2.1. proteinuria de efort;
        - 2.2.1.2.2. proteinuria ortostatică;
        - 2.2.1.2.3. proteinuria în bolile febrile;
        - 2.2.1.2.4. proteinuria de stază în pericardita constrictivă, ciroză;
        - 2.2.1.2.5. proteinuria ciclică a adolescentului, proteinuria postprandială;
        - 2.2.1.2.6. proteinuria neurologică, proteinuria prin agenți fizici.
    - 2.2.2. Tubulare – proteinuria până la 1 g/24 ore,  $\beta_2$ -microglobulina.
  - 2.3. Postrenală (nefrourologice): proteinurie foarte mică (0,5-1,5g/24) și neselectivă datorată descuamării și inflamației epitelului conjunctiv (în cistită, pielită, tumori ale uroteliului, TBC ale cailor renale, litiază).

**Microalbuminuria** de 150-300 mg/24 h se dozează la bolnavii cu DZ și HTA, fiind un semn precoce de afectare renală și a endoteliului. Proteinuria peste 3g/24h este de natură glomerulară.

**Sindromul nefritic (glomerular).** Reprezintă un „diagnostic de etapă”. Poate evolua acut sau cronic. Sindromul nefritic acut este caracterizat prin:

- Proteinurie.
- Hematurie.
- Cilindrurie cu cilindri hematici, granuloși.
- Edeme.
- HTA cu/fără disfuncție renală.

Se caracterizează prin instalarea rapidă a semnelor de afectare renală, cu manifestări clinice, adesea zgomotoase la un subiect indemn de orice suferință renală. Tabloul clinic poate contura un sindrom nefritic acut izolat sau asociat cu semne extrarenale ce integrează nefropatia într-un context clinic mai general care include manifestări și din partea altor organe (Tab.27.1).

Tabelul 27.1.

## Variantele sindromului nefritic acut

Sindrom nefritic tipic	Sindrom nefritic atipic
- oligurie	- injurie renală acută (IRA)
- edeme	sau
- HTA	- proteinurie/hematurie izolată
- proteinurie	sau
- hematurie	- HTA acută izolată
- injurie renală acută (IRA)	

**Sindromul nefritic cronic.** De regulă, continuă sindromul nefritic acut, rareori se instalează de la început cu alură cronică. Caractere clinice:

- evoluează cu poliurie multă vreme;
- proteinurie persistentă, 0,5-2 g/zi;
- hematurie microscopică, persistentă;
- cilindrii granuloși sunt mai frecvenți;
- edeme prezente doar în puseele acute evolutive;
- HTA este mult mai frecventă și mai severă;
- BCR se instalează progresiv și este ireversibilă.

**Sindromul nefrotic.** Apare datorită creșterii permeabilității peretelui capilarelor glomerulare pentru proteine și se caracterizează prin *proteinurie masivă* (peste 3,5 g/24 h), cu consecințele acesteia:

- hipoalbuminemie, hipoproteinemie globală;
- hiperlipoproteinemie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie);
- edeme etc.

Asociază trei semne fundamentale:

1. proteinurie peste 3,5g/24ore (> 2,5mg/min),
2. hipoproteinemie sub 30g/l;
3. hipercolesterolemie peste 3g/l. O proteinurie persistentă peste 3,5g/24 ore sau 2,5 mg/min permite afirmarea unui sindrom nefrotic.

Cu cât proteinuria este mai mare, cu atât manifestările clinice ale sindromului nefrotic sunt mai precoce. Hiposerinemia care rezultă explică majoritatea celorlalte manifestări, edemele fiind definitorii în acest sens.

**Tipuri de sindrom nefrotic (SN)**

1. SN pur caracterizat prin:

- 1.1. Absența hematuriei macroscopice;
- 1.2. Absența HTA;
- 1.3. Absența BCR;
- 1.4. Frecvență mare la copil.

2. SN impur asociază la elementele sindromului nefrotic:

- 2.2. hematurie persistentă;
- 3.3. HTA;
- 4.4. BCR;
- 5.5. frecvență egală la copil și la adult.



Se întâlnește la bolnavii cu afecțiuni vasculare sistemice: diabet zaharat, amiloidoză, LES, purpura Henoch-Schönlein etc.

### Patogenia edemului nefrotic (Fig. 27.1).

#### Etiologie / Clasificare

##### I. SN congenitale și ereditare

1. SN congenital;
2. SN familial;
3. SN infantil;
4. SN din nefropatii ereditare (sdr. Alport, Lowe).

II. SN primitiv sau idiopatic – apare în cursul nefropatiilor glomerulare primitive. După leziunile histologice (Glassock și colab.):

1. SN cu leziuni minime glomerulare minime (Nefroza lipoidă);
2. GN proliferativ-mezangială ;
3. SN cu scleroză glomerulară focală;
4. GN membranoasă;
5. GN mezangiocapilară: tipul I, tipul II;
6. Cu leziuni mai puțin comune:
  - GN cu semiluni;
  - GN proliferativă segmentală și focală;
  - leziuni neîncadrabile.

III. SN secundar – apare consecutiv unor factori etiologici evidențiabili.

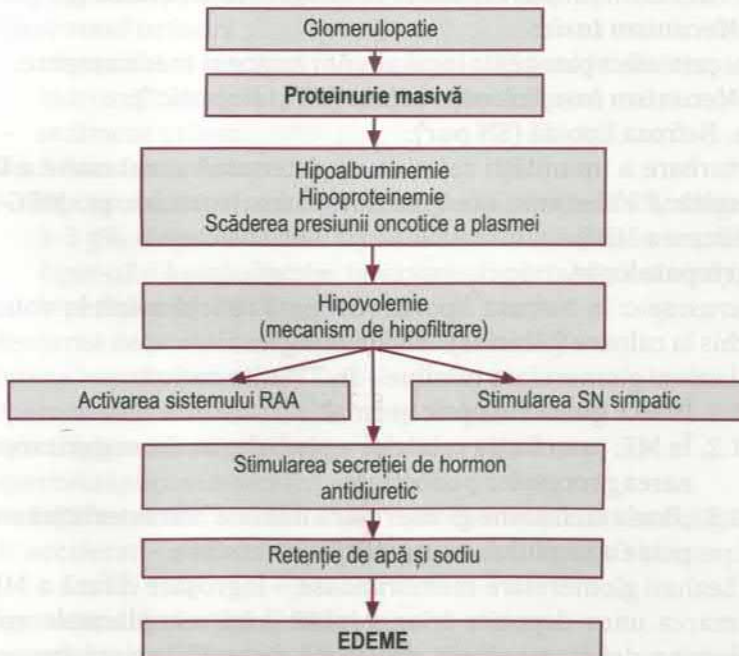


Fig. 27.1. Patogenia edemului nefrotic

1. Cauze infecțioase:
  - a. bacteriene (streptococ b-hemolitic în glomerulonefrita acută post-streptococică, stafilococ în GN din endocardită, nefrita de șunt), parazitare, bacilare, lues;
  - b. virale (VHB, citomegalic, Epstein-Barr, herpes-zoster, HIV-1).
2. Alergii: venin de insecte, reptile, inhalare de polen etc.
3. Imunizări: vaccinări (DTP), seroterapie.
4. Boli de sistem: LES; PAN, artrita reumatoidă, vasculite sistemice, sindrom Goodpasture, sarcoidoza etc.
5. Boli metabolice: amiloidoza, DZ, deficitul de  $\alpha_1$ antitripsină.
6. Neoplazii: b. Hodgkin, limfocelucemia cronică, feocromocitom
7. Medicamente și alte substanțe chimice: săruri de aur, Bi, Captopril, mercur, substanțe de contrast, Tolbutamid, Rifampicin, Interferon etc.
8. Alte cauze: nefropatia de reflux, tromboza vv. renale, HT reno-vasculară, sferocitoză, tiroidită, hipertiroidism, pericardita constrictivă, IC.

#### 1. **Mecanism imunologic:**

- a. SN din cadrul bolilor de CIC (mecanism similar celui din GNA) LES, nefrita de șunt, endocardita bacteriană subacută, HVB;
- b. SN produse prin anticorpi anti-MBG: în cadrul GN rapid progresive cu evoluție rapidă spre IRC și uremie terminală cu exitus în 6-12 luni (rare la copil);
- c. SN cu evoluție alergică de tip reaginic, cu recidive renale de tip sezonier, în timpul expunerii la alergen, cu creșterea IgE plasmatică.

#### 2. **Mecanism toxic:**

- a. prin efect patogenic local al unor toxice și medicamente.

#### 3. **Mecanism insuficient precizat (SN „idiopatic”):**

- a. Nefroza lipoidă (SN pur):

Perturbare a imunității celulare ce determină o anomalie a LT dependente, rezultând eliberarea unui mediator circulant toxic pt. MBG-factor de permeabilizare a MBG.

#### **Morfopatologie.**

*Macroscopic:* în nefroza lipoidă (SN pur) rinichi mărit în volum, de aspect deschis la culoare (albicios). *Histopatologic:*

1. Leziuni glomerulare minime – în 77% din cazuri.
  - 1.1. În MO: glomerul optic normal.
  - 1.2. În ME: tumefacția celulelor epiteliale, cu dezorganizarea și fuziunea proceselor podocitare.
  - 1.3. „Boala cu leziune glomerulară minimă” caracteristică nefrozei lipoidă a copilului, cu modificări reversibile.
2. Leziuni glomerulare membranoase – îngroșare difuză a MBG și formarea unor depozite triunghiulare între citoplasmele celulelor și lamina densă, cu aspect de „roată dințată”. Leziuni ireversibile, cu evoluție spre scleroză.



3. Leziuni glomerulare sclerozante – aspect de scleroză sistematizată: glomerulita globulară, cu glomerul segmentat în 4-6 lobi sau cu scleroză difuză.

### **Tabloul clinic**

*Frecvența maximă între 1,5-4 ani, M / F = 2:1. Circumstanțe de apariție:*

- după un episod infecțios (faringian, de căi respiratorii inferioare);
- în cursul unei nefropatii cunoscute;
- după o intoxicație;
- fără antecedente patologice.

*Debutul:* insidios, cu durată de 2-4 săptăm.

- paloare, inapetență, iritabilitate, agitație, astenie, subfebrilitate/febră, dureri abdominale difuze, cefalee;
- edeme instalate treptat, progresiv;
- *brusc* – în rare cazuri.

*Perioada de stare:* *proteinuria – semnul cardinal;*

*edemele = consecința și expresia clinică a proteinuriei.*

#### **1. Sindromul hidropigen:**

- edeme cu caracter renal (facies bufi, maleolare, pretibiale)
- revărsate lichidiene în seroase (pericardită, pleurezie, ascită, hidrocel) și forma generalizată de anasarcă;
- tegumente alb-ceroase;
- infecții cutanate la nivelul pleoapelor sau regiunea genitală;
- inapetență /diaree cronică (edem al vilozităților intestinale).

#### **2. Sindromul urinar:**

- oliguria: 1-2 micțiuni/zi, diureza < 250 ml/zi în faza de retenție hidrosalină;
- sediment urinar.

#### **3. Sindromul umoral:**

- hipoproteinemia: semn cardinal și obligatoriu în SN, atinge valori de 3-5 g%, disproteinemie: *hipoalbuminemie, hipogammaglobulinemie, hiper-a2 și b globulinemie*, inversarea raportului albumine /globuline;
- hiperlipemia: 10-30g/l;
- pierderea de proteine;
- sinteza hepatică crescută;
- hipercolesterolemie;
- hipertrigliceridemie;
- hiperbetalipoproteinemie.

**4. Funcțiile renale:** normale sau ușor diminuate în faza oligurică. Alte teste: VSH accelerat – reflectă hipo-/disproteinemia, ASLO și complementul normale.

### **Diagnostic diferențial al SN**

- edeme cardiace sunt: cianotice, declive, reci, la un bolnav „vechi” cardiac cu semne de IC.

- hepatice: clinic hepatomegalie, +/- icter, steluțe vasculare, semne paraclinice de suferință hepatică;
- alergice: contactul cu alergenul/post înțepătură de insectă, semne clinice de alergii;
- hipoproteinemice: malnutriția proteinemică, examenul de urină este normal; lipidele normale sau scăzute;
- mixedemul: aspectul caracteristic al faciesului, tegumente uscate, infiltrate, macroglosie, modificări ale hormonilor tiroidieni;
- alte edeme renale: GNA, pielonefrită acută; se exclud pe baza: examenului de urină și a probelor de explorare renală.

## TRATAMENTUL

### 1. Igieno-dietetic:

- 1.1. repaus la pat în perioada edematoasă și recăderi;
- 1.2. regim alimentar desodat;
- 1.3. rația alimentară:
  - 1.3.1. proteine: până la 1,0 g/kg corp/zi;
  - 1.3.2. lipide – restricție moderată, în special cele cu conținut crescut de colesterol și trigliceride;
  - 1.3.3. glucide 4-8 g /kg corp/zi;
- 1.4. contraindicație totală a seroterapiei și vaccinărilor (timp de 2,5 ani de la remisiunea completă);
- 1.5. evitarea expunerii la intemperii (frig, umezeală).

### 2. Patogenetic:

#### 2.1. Terapia cortizonică: Prednison.

##### 2.1.1. Schema de scurtă durată

- 2.1.1.1. Terapia de atac al primului puseu: 2 mg/kg/zi, max. 80 mg/zi în 4 prize egale, 4 săptămâni.
- 2.1.1.2. Terapia de consolidare: 2 mg/kg/zi, max. 80 mg/zi în doză unică dimineața, în regim alternativ încă 4 săptămâni, apoi se poate întrerupe brusc.
- 2.1.1.3. Terapia recăderilor (prezența proteinuriei ++ sau mai mare la un pacient anterior fără proteinurie) – reluarea corticoterapiei în ritmul și doza utilizate în atac.

##### 2.1.2. Schema de lungă durată

- 2.1.2.1. Terapia de atac: 2 mg/kg/zi – 8 săptămâni (până la dispariția proteinuriei 14 zile consecutiv).
- 2.1.2.2. Terapia de consolidare: priză unică și regim alternativ 2 luni (minim) cu reducerea progresivă a dozelor la 3-4 săptămâni; durata totală = 6-12 luni.
- 2.1.2.3. Terapia recăderilor (proteinurie ++ la un pacient anterior fără proteinurie) – reluarea dozelor de corticoterapie în ritmul folosit în terapia de atac până dispăre proteinuria 3 zile consecutiv, apoi se reia tratamentul de consolidare.



## 2.2. *Tratament alternativ.*

### 2.2.1. Terapie citostatică

#### Indicații:

- majore – SN cortico-sensibil cu recăderi frecvente;
- relative – SN steroid-sensibil cu fenomene de cortico-intoleranță.

#### Contraindicații:

- formele secundare, steroid rezistente;
- formele congenitale și familiale;
- formele cortico-sensibile fără cortico-intoleranță.

#### 2.2.1.1. Scheme terapeutice

2.2.1.1.1. Ciclofosamidă 2,5-3 mg/kg/zi iv, – 3 săptămâni (+/- Prednison).

2.2.1.1.2. Ciclosporina A 5-7 mg/kg/zi 4 săptămâni – 8 luni.

2.2.1.1.3. Altele: Clorambucil, Azatioprin, Metilprednisolon i.v.

## 3. Simptomatic

3.1. *diuretice* la necesitate, numai în caz de edeme masive, invalidante;

3.2. *albumină* în cazurile care dezvoltă hipovolemie simptomatică;

3.3. *puncție evacuatoare* la necesitate (în caz de colecții importante);

3.4. *tratamentul HTA*;

3.5. *tratamentul insuficienței cardiace.*

## 4. Tratament adjuvant pentru prevenirea efectelor secundare ale terapiei cortizonice

4.1. Restricție de lichide (după restabilirea balanței hidrice) – total lichide/24 ore = 250 ml/m<sup>2</sup>/zi + diureza zilei precedente;

4.2. Restricție Na<sup>+</sup> (aport maxim 2-3 g/24h);

4.3. Suplimentare cu K (1-2 g KCl/zi) în cazul diureticelor ce induc hipopotasemie;

4.4. Administrare de Calciu lactic 1-2 g/zi;

4.5. Administrare de pansamente gastrice (Antiacide, Dicarbocalm etc.);

4.6. Regim normoproteic, normocaloric, moderat hipoglucidic, hipolipidic.

## Evoluție

1. Vindecare: pusee recidivante în 2-4 ani, cu vindecare completă. *Este cea mai frecventă situație la copil.*

2. Remisiune incompletă.

3. Cronicizare: evoluție lentă, în pusee recidivante pe durată de ani de zile, cu instalare progresivă a IRC (situație rară la copil).

4. Instalarea IRA (foarte rar la copil).

## Complicații

1. Legate de evoluția bolii:

1.1. infecții intercurrente (pneumococ, v. rujeolei, varicelei);

- 1.2. retenție masivă de lichide (ascita, hidrotorax, compresiiune);
- 1.3. crize dureroase abdominale, crize de tetanie;
- 1.4. trombembolii (prin hipercoagulabilitate sangvină).
2. Legate de terapia cortizonică și a imunosupresoarelor:
  - 2.1. Corticoterapia: retard de creștere/pubertate, obezitate / DZ, vergeturi, hirsutism, facies pletoric, HTA, hipocalcemie, osteoporoză, scăderea rezistenței la infecții, supresia CSR.
  - 2.2. Citostatice: depresia măduvei (leucopenie), alopecie, tulburări digestive, sterilitate etc.

**Infecția urinară.** Prezența germenilor în urină, cu sau fără simptomatologie (disurie, polachiurie, dureri suprapubiene sau lombare).

**Hipertensiunea arterială** (valori peste 140/90 mm Hg). Interrelația dintre rinichi și hipertensiune este duală: nefropatiile sunt atât cauză, cât și consecință a hipertensiunii.

**Nefrolitiaza.** Evidențierea calculului, colica renală, hematurie etc.

**Obstrucția tractului urinar.** Durere, evidențierea dilatării tractului urinar.

#### **Tubulopatii**

- Defecte enzimatice (glicozurie, aminoacidurie, acidoză tubulară, fosfaturie), ex. sindrom Fanconi.
- Defecte tubulare secundare unor afecțiuni tubulointerstițiale (boală chistică medulară, rinichi în burete, boală polichistică renală cu transmitere dominantă).

#### **Insuficiența renală (IR)**

Degradarea funcției renale manifestată prin:

1. scăderea filtrării glomerulare;
2. retenție azotată și
3. simptomatologie clinică.

În funcție de rapiditatea instalării IR, se clasifică în:

1. acută (ore, zile) (ex. necroza tubulară acută după șoc, toxice);
2. rapid progresivă (săptămâni – 3 luni) (ex. glomerulonefrite proliferative extracapilare);
3. cronică (cel puțin 3-6 luni – ani – decenii) (glomerulonefrite cronice, nefrite interstițiale cronice, boală polichistică renală etc.).



### Tratament antihipertensiv

#### 1. Diuretice.

- Diureticele acționează prin inhibarea canalelor de  $\text{Na}^+$ , astfel regulând reabsorbția  $\text{Na}^+$ .

- Eficacitatea depinde de secreția diureticului în nefronul proximal, astfel ca să se obțină o concentrare mai mare de-a lungul tubului. Insuficiența renală dereglează secreția proximală, ceea ce duce la o relativă rezistență a diureticului. Doze mai mare de diuretic ar putea fi eficiente, însă crește riscul de toxicitate.

#### 1.1. Diuretice de tip tiazidic:

a) Tiazide – Bendroflumetiazid, Hidroclortiazid;

b) Tiazide-like (asemănătoare tiazidelor) – Indapamid, Clortalidon.

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mecanism</li> <li>- Blochează cotransportatorul <math>\text{Na}^+\text{-Cl}^-</math> în tubul contort distal.</li> <li>- Crește cantitatea de <math>\text{Na}^+</math> la nefronul distal, ceea ce duce la o creștere a schimbului de <math>\text{Na}^+/\text{K}^+</math> și indirect la creșterea excreției de <math>\text{H}^+</math>. Deseori rezulta alcaloza metabolică hipopotasemică.</li> <li>- Blocarea cotransportatorului <math>\text{Na}^+\text{-Cl}^-</math>, duce la o creștere a reabsorbției de <math>\text{Ca}^{2+}</math>, ceea ce le oferă tiazidelor un rol în prevenirea calculilor renali și un rol protectiv în osteoporoză.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rol</li> <li>- Eficiența demonstrată în studii numeroase, ieftin.</li> <li>- Timpul de înjumătățire mai mare ca al diureticelor de ansă → mai bune antihipertensive ca diureticele de ansă.</li> <li>▪ Efecte adverse.</li> <li>- Hipopotasemia.</li> <li>- Dereglarea intoleranței la glucoză (în special în combinație cu <math>\beta</math>-blocanții).</li> <li>- Creșterea ușoară a LD colesterolului și trigliceridelor, acidului uric în plasmă.</li> <li>- Disfuncții erectile.</li> <li>- Scade eficacitatea la pacienții care administrează AINS.</li> </ul> |
|---|---|

#### 1.2. Diuretice de ansă

- a) Furosemid;
- b) Bumetanid;
- c) Torasemid;
- d) Acid etacrinic.

- Mecanism
  - Blochează cotransportatorul de tip 2  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$  în ramul gros ascendent al ansei Henle (responsabil în proporție de 15-20% din reabsorbția  $\text{Na}^+$  filtrat în glomerul).
  - Ca și diureticele de tip tiazidic, pot cauza alcaloza metabolică hipopotasemică.
- Rol
  - Are un efect natriuretic mai puternic decât tiazidele, însă este mai puțin eficace în tratamentul HTA. Rolul lor în tratamentul HTA este limitat la pacienții cu insuficiența cardiacă congestivă, disfuncție renală sau alte stări edematoase (ex. ciroza).

### 1.3. Diuretice economisitoare de potasiu

- a) Amilorid;
- b) Triamteren;
- c) Spironolacton;
- d) Eplerenon.

- Mecanism
  - Blochează canalul epitelial  $\text{Na}^+$ , care este localizat în tubul distal contort și tubul colector.
  - Secreția  $\text{K}^+$  este în strânsă legătură cu absorbția  $\text{Na}$  de către canalul epitelial  $\text{Na}^+$ , astfel medicamentele care blochează canalul epitelial  $\text{Na}^+$  duc la retenția de  $\text{K}^+$ .
  - Spironolacton și Eplerenon sunt antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi.
- Rol
  - Nu este de prima linie pentru tratamentul hipertensiunii.
  - Adjuvant în tratamentul hipertensiunii, deoarece limitează hipokalemia și hipomagnezemia.
  - Poate fi folosit pentru prevenirea hipokalemiei și hipertensiunii la pacienții cu exces de glucocorticoizi și mineralocorticoizi și în sindromul Liddle (cauzat de mutații de activare a canalului epitelial  $\text{Na}^+$ ).
  - Efecte adverse
    - Hiperkalemia;
    - Spironolactona ginecomastie, dereglări dispeptice, impotență.

### 2. Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA)

- a) Captopril;
- b) Enalapril;
- c) Fosinopril;
- d) Lisinopril;
- e) Ramipril, Trandolapril (unicii IECA care au o perioadă de înjumătățire suficientă pentru a fi administrați o dată pe zi).



- **Mecanism**
  - Blochează conversia angiotensinei I în angiotensina II, ca rezultat are loc vasodilatarea și scăderea tensiunii arteriale. Căile alternative de formare a angiotensinei II nu sunt afectate.
  - Per general, creșterea dozei de IECA nu modifică efectul de vârf, dar extinde durata răspunsului.
- **Rol în practică**
  - Cardioprotector și renoprotector, deci poate fi folosit în insuficiența cardiacă congestivă, după infarct miocardic, diabet zaharat, boala cronică renală (în special, în prezența proteinuriei) sau hipertrofia ventriculului stâng.
  - Efect sinergic când este combinat cu diureticele.
  - Poate fi folosit și în combinație cu  $\beta$ -blocanții,  $\alpha$ -blocanții, și blocanții canalelor de calciu.
- **Efecte adverse**
  - Declinul funcției renale în cazul stenozei de artere renale, hipovolemie.
  - Hipotensiune arterială.
  - Hiperkalemie. Cel mai frecvent la pacienții cu funcția renală dereglată.
  - Tuse (crește bradikinină și alte substanțe vasoactive cu activarea reflexului de tuse).
  - Edem angioneurotic. Rar.
  - Scăderea secreției de eritropoietină. Poate cauza sau înrăutăți anemia.
  - Rash și gustul alterat, în special Captopril.

### 3. Blocanții receptorilor angiotensinei 2 (BRA) (sartane)

- a) Candesartan;
  - b) Eprosartan;
  - c) Irbesartan;
  - d) Losartan;
  - e) Olmesartan;
  - f) Valsartan;
  - g) Telmisartan.
- **Mecanism**

Sunt două subtipururi de receptori A2.

    - Activarea receptorului AT<sub>1</sub> de către A2 duce la vasoconstricția și creșterea miocardului și a peretelui arterial.
    - Funcția receptorului AT<sub>2</sub> este mai puțin cunoscută. Are o prezență mare în țesuturile fetale, cu scăderea expresiei după naștere. Probabil responsabil pentru efectul de proliferare a A2.
  - **Rol în practică**
    - Efect antihipertensiv similar cu IECA sau alte medicamente din alte clase.
    - La fel ca IECA, efect sinergic cu diureticele.
    - Câteva studii clinice majore (IDNT, IRMA-2, RENAAL) au demonstrat un efect renoprotector în nefropatia diabetică.

- Sartanele blochează receptorul  $AT_1$ , astfel se inhibă efectul vasoconstrictor al angiotensinei 2.
- Sunt două diferențe majore între IECA și sartane:
  - IECA scade activitatea  $AT_1$  și  $AT_2$ . Sartanele au efect doar asupra  $AT_1$ .
  - Enzima de conversie este o kininază, astfel IECA crește nivelul de kinine, care sunt responsabile de anumite efecte adverse ale IECA, dar mediază și câteva efecte pozitive, cum ar fi efect antihipertensiv sau creșterea sensibilității la insulină.
- Nu toate sartanele sunt la fel. Losartan și Valsartan au efecte de scurtă durată. Dacă nu este controlată TA, se administrează două doze zilnic.
- Losartan are efect uricosuric moderat, ceea ce poate fi benefic la pacienții cu gută.
- Efecte adverse.
  - În general, foarte bine tolerat, efecte adverse similare cu IECA.
  - Au fost raportate cazuri de angioedem.
  - Gust alterat.
  - Contraindicat în sarcină.

#### 4. Blocanții canalelor de calciu

##### Dihidropiridine:

- f) Nifedipin;
- g) Amlodipin;
- h) Felodipin;
- i) Isradipin;
- j) Nicardipin;

- Mecanism de acțiune
  - Blochează canalele  $Ca^{2+}$  voltaj-dependente de tip L à scade intrarea calciului în celulele musculare netede à scade contracția musculaturii netede à scade rezistența vasculară à duce la vasodilatație arterială.
  - Preparatele dihidropiridinice sunt mai selective pentru canalele  $Ca^{2+}$  din celule musculaturii netede, deci au un efect vasodilatator mai puternic.
  - Preparatele nondihidropiridinice blochează canalele  $Ca^{2+}$  din miocite și scad volumul cardiac.
  - Alte efecte: scad secreția de aldosteron; scade creșterea și proliferarea celulelor musculaturii netede.
  - Crește moderat natriureza.
  - Majoritatea preparatelor au un efect de scurtă durată, astfel este nevoie de doze multiple sau o formă retard.

##### Nondihidropiridine:

- k) Diltiazem;
- l) Verapamil.

- Efecte adverse:
  - Tahicardie, cefalee, înroșirea feței.
  - Edeme periferice (preparatele dihidropiridinice), care sunt dependente de doză, datorate nu de retenția de fluide, dar de vasodilatarea neuniformă a arteriolelor și patului venos.
  - Hipertrofia gingiilor.
  - Verapamil poate fi asociat cu constipația.



## 5. $\beta$ -blocantele

### Neselective

Pindolol;  
 Propranolol;  
 Sotalol;  
 Timolol;  
 Oxprenolol.

### Selective $\beta_1$

Acebutolol;  
 Atenolol;  
 Bisoprolol;  
 Celiprolol;  
 Metoprolol;  
 Nadolol;  
 Nebivolol.

### Cu efect și pe $\alpha$ -receptor

Carvedilol;  
 Labetolol.

- Mecanism
  - Scade volumul cardiac.
  - Scade nivelul de renină.
  - Scade volumul plasmatic.
  - Scade tonusul vasomotor.
  - Scade rezistența periferică.
  - Scade răspunsul la stres și exercițiu al catecolaminelor.
- Limitări
  - Nu trebuie să fie utilizat în bradicardia marcată.
  - Nu trebuie întrerupt tratamentul brusc, din motiv că tahicardia rebound poate duce la ischemia miocardului.
  - În caz că pacientul are probleme de obstrucție a căilor aeriene, trebuie de utilizat preparate  $\beta_1$  selective.
  - Poate cauza letargie, scăderea concentrației și memoriei, halucinații, depresie și simptome Raynaud. Efecte metabolice: scade HDL colesterolul și crește cantitatea de trigliceride în plasmă.

## 6. $\alpha$ -blocantele

### Selective $\alpha_1$

- a) Doxazosin;
- b) Prazosin;
- c) Terazosin;
- d) Indoramin.

- Mecanisme
  - Receptorii  $\alpha_1$  se află pe membrana post-sinaptică. Noradrenalina (norepinefrina) duce la scăderea fluxului de  $Ca^{+2}$  intracelular, ceea ce duce la creșterea tonusului mușchilor netezi à vasoconstricție. Blocarea selectivă a receptorilor  $\alpha_1$  duce la scăderea tonusului vaselor periferice și tensiunii arteriale, fără să afecteze aproape deloc ritmul sau volumul cardiac.

### Neselective

- e) Fentolamin;
- f) Fenoxibenzamin.

- Rol în practică
  - Efect antihipertensiv modest când este unicul medicament utilizat.
  - Efecte favorabile asupra metabolismului lipidic, scade colesterolul, LDL și trigliceridele; crește HLD.

- Receptorii  $\alpha_2$  se află pe membrana presinaptică. Stimularea lor duce la micșorarea eliminării de noradrenalină.
- La pacienții normotensivi, cu tonusul simpatic și rezistența vasculară normală,  $\alpha$ -blocanții au efect minim hipotensiv.
- Eficient și fără efecte adverse în insuficiența renală.
- Sunt utilizate în managementul feocromocitomului.

### Preparate utilizate pentru imunosupresie

Preparatele se împart în două categorii:

I. Pentru inducerea remisei bolii (I).

II. Pentru menținerea remisei (M).

#### 1. Corticosteroizii (I, M) - Prednison

A. Pentru a induce remisiunea, se administrează doze mari per os (1 mg/kg/zi) sau IV (0,5-1 g/zi pentru 3 zile).

B. Corticosteroizii sunt folosiți în doze mai mici pentru menținerea remisiei.

C. Acțiune antiinflamatorie puternică, reglând imunitatea mediată de celulele B și T. De asemenea, inhibă funcția monocitelor și neutrofililor.

Efecte adverse:

- a. Insomnia;
- b. Creșterea în greutate;
- c. Creșterea TA;
- d. Dereglarea toleranței la glucoză;
- e. Dislipidemia;
- f. Osteoporoza.

#### 2. Ciclofosamidă (I)

- Se administrează oral (1,5 mg/kg) sau periodic IV (lunar).

- Agent alcalinat citotoxic, care se leagă de bazele purinice și dereglează replicarea ADN-ului, cu restricția proliferării limfocitelor.

Efecte adverse:

- Leucopenia și creșterea riscului de infecții;
- Toxicitate gonadală. Trebuie de discutat cu pacienții bărbați despre pierderea fertilității.

- Cistita hemoragică.

- Sindromul de secreție neadecvată a hormonului antidiuretic

#### 3. Inhibitorii de calcineurină (I, M):

Ciclosporina A și Tacrolimus

- Limitează activarea celulelor T.
- Sunt nefrotoxice, de aceea trebuie de monitorizat rata filtrării glomerulare.
- Se administrează oral, dar sunt și forme IV.



Efecte adverse:

- Infecția;
- Creșterea TA;
- Hirsutism;
- Tremor;
- Dislipidemie;
- Dereglarea toleranței la glucoză;
- Guta;
- Nefrotoxicitate.

#### 4. Azatioprin (M)

- Promedicament antiproliferativ metabolizat în 6-mercaptopurine.  
- Restricționează proliferarea limfocitelor prin inhibarea sintezei de ADN, dependentă de folat.

- Se administrează per os, de obicei o dată pe zi.

Efecte adverse:

- Supresia măduvei osoase;
- Hepatotoxicitate;
- Infecții.

#### 5. Mofetil micofenolat (I, M)

- Substanță antiproliferativă care inhibă expansiunea limfocitară și producerea de anticorpi. Poate de asemenea să inducă apoptoza celulelor T și afecta interacțiunea intercelulară.

- Se administrează per os în doze divizate (sunt disponibile și forme IV).

Efecte adverse:

- Infecții;
- Supresia măduvei osoase;
- Toxicitate gastrointestinală;
- Teratogen.

#### 6. Rituximab (I, posibil M)

- Anticorp chimeric monoclonal anti-CD20 împotriva celulelor B. Duce la scăderea marcată a celulelor B și a anticorpilor.

- Nivelul de celule B circulante poate ajuta în ajustarea dozei.

Efecte adverse:

- Infecții, în special infecții virale serioase;
- Febră;
- Cefalee;
- Hepatită;
- Bronhospasm;
- Hipogammaglobulinemie.

#### Preparate de eritropoetină (Tab. 28.1)

##### 1. De scurtă durată

Epoetina  $\alpha$  (Eprex<sup>®</sup>, Procrit<sup>®</sup>) și Epoietina  $\beta$  (NeoRecormon<sup>®</sup>, Recormon<sup>®</sup>). Efectul clinic al eritropoietinei  $\alpha$  și  $\beta$  este similar.

## 2. De lungă durată

Darbepoetina alfa (Aranesp®). Eritropoietina recombinată în care 5 aminoacizi sunt substituiți pentru a permite inserarea a 2 carbohidrați. Aceasta mărește semnificativ durata de acțiune.

## 3. Activatorul continuu a receptorilor eritropoietinei (CERA – Continuous EPO receptor activator).

Substanța activă se numește Metoxi-polietilenglicol Epoetin β (Mircera®)

Tabelul 28.1.

Preparate de eritropoietină

Denumire generică	Denumire comercială	Perioada de înjumătățire	Doza inițială	Exemple de tratament
Epoetina α	Eporex®, Procrit®	4-8 ore	80-120 IU/kg, divizate în 3 doze	2000 IU, de 3 ori pe săptămână
Epoetina β	NeoRecomon®	4-12 ore	80-120 IU/kg, divizate în 3 doze	2000 IU, de 3 ori pe săptămână
Darbepoetina α	Aranesp®	21-25 ore	0,45 μg/kg, 1 dată pe săptămână	30 μg, 1 dată pe săptămână
Metoxi-polietilenglicol Epoetin β	Mircera®	130 ore	0,45 μg/kg de 2 ori pe lună, apoi o dată pe lună	50 μg 2 ori pe lună

## Preparate utilizate în transplantul renal

### 1. Preparate utilizate pentru inducția imunosupresiei:

#### 1.1. Care NU scad cantitatea de anticorpi – Basiliximab

- Anticorp monoclonal împotriva CD25, care este un component al receptorului IL-2 pe limfocitele T activate. Legarea de acest receptor previne proliferarea celulelor T indusă de IL-2 și expansiunea clonală.
- Este folosit doar pentru inducerea imunosupresiei, și nu poate fi folosit pentru tratamentul rejetului de transplant.
- Se administrează 20 mg IV în ziua 0 și 4. Prima administrare se face, de obicei, înainte de a se iniția operația de transplant.

#### Efecte adverse:

- Foarte puține. Rar reacții după administrare IV.
- Nu pare să crească riscul de infecții sau malignizări.

#### 1.2. Care scad cantitatea de anticorpi

##### 1.1.1. Imunoglobulină antitimocit – Thymoglobulin®

- Anticorpi policlonali care reduc numărul de limfocite T, produse în iepuri.
- Efecte numeroase asupra limfocitelor T: eliberarea de citokine, ↓ proliferării, ↓ aderenței, și ↑ lizei celulelor T.



- Scăderea numărului de limfocite T poate persista luni sau chiar ani.
- Utilizat și pentru inducere, și pentru tratamentul rejetului.
- Doza 1,5 mg/kg (masă ideală), administrat cu soluție fiziologică 500 ml sau 5% glucoză.

**Efecte adverse:**

- Anafilaxie;
- Febră, prurit, eritem, dispnee, tahicardie – sindromul de eliberare a citokinelor. De obicei doar la 1 sau a 2-a doză;
- Boala serului;
- Scăderea numărului de leucocite, trombocite;
- Creșterea riscului de infecție (adenovirusuri, infecții fungice, citomegalovirus, toxoplasmoză, herpes).

**1.1.2. Alemtuzumab – Campath®**

- Utilizat primar în tratamentul leucemiei cronice limfocitare, dar folosit extensiv și în transplantologie.
- Anticorp anti-CD52: CD52 este un antigen care se află în proporții mari pe suprafața limfocitelor B și T (dar și în monocite, timocite, macrofage).
- Legarea de receptorul CD52 duce la eliminarea rapidă a limfocitelor din circulație.
- Limfopenia profundă poate persista până la 6 luni.
- Doza: 2 doze de 30 mg administrate în injecții subcutanate (posibil și IV) la 24 h diferență (ziua 0 și ziua 1 postransplant).

**Efecte adverse:**

- Micșorarea hemoglobinei, trombocitelor (săptămâna 2-4), leucocitelor;
- Creșterea riscului de infecție.

**1.1.3. Rituximab**

- Anticorp monoclonal chimeric împotriva CD20 (expus pe limfocitele B).
- Legarea de receptorul CD20 induce apoptoza și citotoxicitate dependentă de complement.
- Cauzează micșorarea rapidă și persistentă (6-9 luni) a limfocitelor B circulante și tisulare.
- În transplantologie se utilizează pentru a preveni resinteza de anticorpi HLA sau ABO la pacienții incompatibili după grupa sanguină sau HLA.
- O singură doză de 375 mg/m<sup>2</sup> IV cu 2-4 săptămâni înainte de transplant.

**2. Preparate pentru menținerea cronică a imunosupresiei**

Preparatele se administrează toată viața pentru prevenirea rejetului de grefă. Preparatele se administrează oral. Standard se utilizează tripla terapie: un inhibitor calcineurinic, un antimetabolit și corticosteroizi.

### 1.1. Inhibitorii calcineurinei – **Ciclosporina, Tacrolimus.**

- Dereglează semnalul 1 din limfocitele T prin legarea de imunofiline intracitozolice (ciclofilina sau FKBP12), formând complexe. Aceste complexe se leagă de calcineurină (o fosfatază proteică), pe care o inhibă, astfel reducând transcripția genelor activatoare a limfocitelor T.
- Trebuie monitorizat nivelul de preparat în sânge, precum au un index terapeutic foarte mic.
- Prea puțin à imunosupresie inadecvată; prea mult à efecte adverse, în special nefrotoxicitate.

### 1.2. Ciclosporina A – Neoral®

- Peptidă liposolubilă, derivată din fungii *Tolyplacadium inflatum*
- Doza 7 mg/kg per os, în 2 doze divizate, cu ajustări ulterioare conform nivelului preparatului în plasmă. Se poate de administrat și IV.

### 1.3. Tacrolimus – Prograf®, Advagraf®

- Antibiotic macrolid, izolat din bacteria *Streptomyces tsukubaensis*.
- Doza – 0,1 mg/kg, cu ajustări ulterioare conform nivelului preparatului în plasmă.

#### Efecte adverse ale inhibitorilor calcineurinei:

- Nefrotoxicitate;
- Hipertensiune arterială;
- Tremor;
- Dereglări hepatice;
- Diabet zaharat posttransplant;
- Hiperuricemie;
- Diaree;
- Dislipidemie;
- Cosmetic: hirsutism, hipertrofia gingiilor.

### II.5. Acidul micofenolic – Myfortic®

- Inhibitor reversibil al dihidrogenazei monofosfat inozinice, o enzimă critică în sinteza *de novo* a nucleotidelor purinice.
- Limfocitele sunt dependente de această cale *de novo* (alte celule au o cale alternativă), astfel rezultă scăderea proliferării limfocitelor B și T activate.

#### Efecte adverse:

- Diaree – 30%, gastrită – 20%, vomă, constipație;
- Supresia măduvei osoase;
- Doza inițială – 1 g de 2 ori pe zi. Dozele ulterioare depind de protocolul local, nivelul de inhibitori calcineurini și efecte adverse.

**Antibiotice utilizate în infecțiile urinare.** Durata tratamentului depinde de severitatea infecției: în infecțiile urinare ușoare – 3-5 zile, medii și severe – 7-14 zile.

#### 1. Trimetoprim-sulfametoxazol

- Sulfametoxazolul blochează sinteza *de novo* a acidului folic în pro-



tozoare, funghi și bacterii, prin blocarea acidului p-aminobenzoic în sinteza dihidrofolatului.

- Trimetoprim este un inhibitor competitiv al dihidrofolat reductazei, astfel blocând sinteza de novo a tetrahidrofolatului, o formă activ biologică a folatului.
- Doza în infecția urinară necomplicată – 160 mg trimetoprim-800 sulfametoxazol – de 2/zi.

Efecte adverse:

- Febră;
- Rash;
- Fotosensibilitate;
- Neutropenie;
- Trombocitopenia;
- Anorexie;
- Prurit;
- Urticarie;
- Sindromul Stevens-Johnson;
- Necroză epidermală toxică.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la trimetoprim sau sulfametoxazol.
- Anemie megaloblastică cauzată de carența de acid folic.
- Sarcina în ultimele săptămâni sau lactație.

## 2. Peniciline

- Penicilinele inhibă sinteza peretelui celular al bacteriilor.

Efecte adverse:

- Hipersensibilitate severă;
- Rash;
- Convulsii;
- Hipo- sau hiperglicemie.

Contraindicații:

- În anamneză alergie la peniciline, cefalosporine sau imipenem.

### 2.1. Amoxicilina/Acid clavulanic

- Doza în infecția urinară necomplicată – 500 mg de 2 ori pe zi per os.

## 3. Cefalosporine

Au același mecanism de acțiune ca penicilinele.

Efecte adverse:

- Candidoză, vaginită, prurit genito-anal;
- Confuzie, vertij;
- Dispnee;
- Febră;
- Dispepsii (diaree, vomă, greață).

Contraindicații:

- În anamneză alergie la peniciline, cefalosporine sau imipenem.

### 3.1. Cefazolin

- Doza în infecția urinară necomplicată – 1,0 g la fiecare 12 h, i.v. sau i.m.

### 3.2. Ceftazidim

- Doza în infecția urinară necomplicată – 1,0 g i.v. sau i.m. la fiecare 12 h.

**3.3. Ceftriaxon**

- Doza în infecția urinară necomplicată – 1,0 g i.m.

**3.4. Cefuroxim**

- Doza în infecția urinară necomplicată – 750 mg de 3 ori pe zi per os.

**4. Fluoroquinolone**

- Au aceleași mecanism de acțiune ca penicilinele.

Efecte adverse:

- Hipersensibilitate severă;
- Rash;
- Convulsii;
- Hipo- sau hiperglicemie.

Contraindicații:

- În anamneză alergie la peniciline, cefalosporine sau imipenem.

**4.1. Ciprofloxacin**

- Doza în infecția urinară necomplicată – 500 mg de 2 ori pe zi, per os.

**4.2. Levofloxacin**

- Doza în infecția urinară necomplicată – 500 mg o priză/zi, per os.

**4.3. Norfloxacin**

- Doza în infecția urinară necomplicată – 400 mg de 2 ori pe zi, per os.

**5. Nitrofuranele**

Efecte adverse:

- Hipersensibilitate;
- Anorexia;
- Greață;
- Vomă;
- Neuropatie periferică;
- Anemie hemolitică.

**5.1. Macrocristale de nitrofurantoin**

- Doza în infecția urinară necomplicată – 50-100 mg de 3 ori pe zi per os.

**5.2. Monohidrat de nitrofurantoin**

- Doza în infecția urinară necomplicată – 400 mg de 2 ori pe zi per os.

**5.3. Fosfomicina – Monural®**

- Doza în infecția urinară necomplicată – 3 g, o singură doză.

Efecte adverse:

- Diaree;
- Greață;
- Vomă;
- Hipersensibilitate.

**5.4. Gentamicin 5 mg/kg/zi i.m.****5.5. Meropenem 1,0 g 4 ori/zi i.m.****6. Aminoglicozide****6.1. Gentamicin 5 mg/kg/zi i.m.****7. Meropenem 1,0 g 4 ori/zi i.m.**



Tubii împreună cu interstițiul ocupă 80% din volumul renal. Datorită acestui fapt se poate aprecia importanța afecțiunilor tubulo-interstițiale printre maladiile renale cu risc de progresarea spre boala cronică de rinichi.

### Definiție.

*Nefropatii tubulointerstițiale (NTI)* – sunt afecțiuni renale în care leziunile dominante sunt situate în interstițiul renal la care se asociază ulterior modificări tubulare, în majoritatea cazurilor, cu păstrarea integrității glomerulare și a vascularizației intrarenale.

### Clasificarea NTI

1. Infecția
  - 1.1. Nefrita tubulo-interstițială acută infecțioasă – *pielonefrita acută*.
  - 1.2. Nefrita tubulo-interstițială acută infecțioasă asociată cu infecții sistemice.
  - 1.3. Nefrita tubulo-interstițială cronică infecțioasă – *pielonefrita cronică*.
  - 1.4. Infecții renale specifice.
2. Nefrita tubulo-interstițială determinată de medicamente.
  - 2.1. Acută prin acțiunea directă tubulotoxică a medicamentului.
  - 2.2. Prin hipersensibilitatea la medicamente.
  - 2.3. Prin agresiune cronică.
3. Nefrita tubulo-interstițială asociată cu boli imunologice.
  - 3.1. Determinată de anticorpi împotriva antigenelor tubulare.
  - 3.2. Determinate de complexe imune.
4. Uropatie obstructivă.
5. Nefropatia de reflux.
6. Nefrita tubulo-interstițială asociată cu necroza tubulară.
7. Nefrita tubulo-interstițială determinată de metale grele.
8. Suferința/necroza tubulară acută toxică, ischemică.
9. Nefrita tubulo-interstițială determinată de cauze metabolice.
10. Nefrita tubulo-interstițială asociată cu boli neoplazice.
11. Leziuni tubulointerstițiale asociate. leziunilor glomerulare sau/și vasculare
12. Nefropatia endemică balcanică – agresiunea toxică determinată de *Aristolochia*.

### Cauze:

1. Medicamente
  - AINS;
  - Chimioterapice;
  - Preparatele medicinei

- tradiționale (plante chineze);
  - Imunodepresante (Tacrolimus, Ciclosporină);
  - Antibiotice;
  - Preparate de litiu;
  - Sulfasalazin, Mesalazin.
2. Factorii de mediu
    - Cadmiu;
    - Plumb;
    - Radiația ionizantă.
  3. Dereglări metabolice
    - Hiperuricemia;
    - Embolia arterelor intrarenale cu cristale de colesterol.
  4. Maladii de sistem
    - LES;
    - Sarcoidoza;
    - Sindromul Sjögren;
    - Infecția HBV și HCV.
  5. Infecții și invazii
    - bacteriene;
    - virale;
    - parazitare.
  6. Tumori/boli hematologice
    - Siclemia;
    - Mielomul multiplu;
    - Boala lanțurilor ușoare;
    - Maladii limfoproliferative.
  7. Ereditare
    - Nefrita tubulo-interstițială ereditară cu cardiomegalie.

**Epidemiologie.** NTI reprezintă 10-15% din totalul bolilor renale din lume. În 20-40%, etiologia bolii cronice terminale sunt NTI. În 15-30% din cazuri de leziune renală acută, cauza este NTI acută.

### **Etiopatogenie**

- Vulnerabilitatea structurilor renale tubulo-interstițiale are loc în principal din cauza alimentării sangvine modeste a acestei regiuni, care este asociată cu un risc mare de ischemizare cu progresarea ulterioară a fibrozei.
- Majoritatea NTI sunt determinate de factori infecțioși sau toxici, ce acționează direct asupra interstițiului și tubilor.
- Germenii implicați acționează fie direct asupra structurilor renale, fie prin intermediul exotoxinelor pe care le eliberează în circulație.
- Medicamentele și substanțele toxice acționează, de asemenea, asupra unei anumite zone din rinichi, deci au un tropism special.
- Implicarea mecanismelor imune în geneza NTI este demonstrată prin:
  - producerea de NTI prin modele experimentale pe animale folosind anumite metode imunologice;
  - compoziția infiltratului inflamator (limfocite, plasmocite);
  - transformarea frecventă a formelor acute în cele cronice;
  - mecanismele imunologice pot perpetua răspunsul inflamator, chiar în situația în care răspunsul inițial nu a fost imunologic.

### **Diagnosticul**

1. Hemoleucograma:
  - anemie;
  - dacă e de etiologie medicamentoasă – se determină eozinofilie.
2. Examenul sumar de urină:
  - hipostenurie;
  - reacție bazică;



- eritrociturie ;
  - leucociturie sterilă (în caz de absentă a infecției);
  - proteinurie tubulară.
3. Examenul biochimic al sângelui:
- hipercreatininemie;
  - hiperkalemie ;
  - hiperuricemie.
4. Test Zimnitki:
- hipostenurie;
  - predominarea diurezei nocturne asupra celei diurne.
5. USG rinichi:
- rinichi măriți în volum;
  - nefromegalie (în faza acută) sau micșorați în dimensiuni ;
  - contur neregulat;
  - chisturi ;
  - calcinate (în NTI cronice).
6. CT renală:
- denotă dimensiunile rinichilor;
  - dimensiunile chisturilor;
  - grosimea stratului cortical.

## 29.1. | NTI ACUTĂ MEDICAMENTOASĂ

### Diagnosticul

• Injurie renală acută asimptomatică (retenție azotată la pacienții cu injurie renală acută cu diureză păstrată) sau injurie renală acută cu simptome nespecifice (oligurie, astenie fizică, greață, vărsături).

• Triada clasică de diagnostic clinic al NTI: febră, erupție maculo-papulară pe trunchi și zona proximală a extremităților, artralgiu cu debut brusc, doar la o treime din pacienții cu context clinic evocator (de obicei, după administrarea recentă timp de 3 până la 21 de zile a unui medicament care s-a dovedit că poate produce NTI) (Tab.29.1).

• Examenul sumar de urină evidențiază:

- a. leucociturie asociată cu cilindri leucocitari;
- b. hematurie inferioară leucocituriei;
- c. proteinurie redusă (tubulară);
- d. eozinofilurie (nespecifică, întâlnită și în prostatite, carcinom vezical etc.);
- e. proteinuria/24 ore nu depășește 1g, cu predominantă beta-2-microglobulinei (marker al leziunii tubulare).

• În ser cresc:

- a. numărul de eozinofile, nivelul IgE;
- b. produșii de retenție azotată (ureea, creatinina și acidul uric).

• Ecografia renală nu oferă date imagistice specifice NTI, dar permite excluderea cauzelor obstructive de BCR. Sunt evidențiați rinichi de dimensiuni normale sau crescute, cu ecogenitate crescută, ștergerea delimitării dintre corticală și medulară.

• Scintigrama renală cu Galium 67 permite diferențierea NTI (rinichii

captează radiotraserul) de necroza tubulară acută (absența captării Galium 67 la nivel renal).

- Biopsia renală (rar utilizată) confirmă diagnosticul.

Tabelul 29.1.

## NTI medicamentoase

Clasa de medicamente	Frecvent utilizate	Rar utilizate
<b>Antibiotice și chimioterapice antimicrobiene</b>	Amoxicilina Oxacilin Cotrimoxazol Cefalosporine Isoniazid Rifampicin Ciprofloxacina	Penicilin Meticilin Carbencicilin Polimixina B Vancomicin
<b>Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)</b>	Diclofenac Ibuprofen Ketoprofen Indometacin Fenilbutazon Piroxicam	Naproxen Acid niflumic Meloxicam Diflunisal Tolmetin
<b>Diuretice</b>	Furosemid Indapamid Hidroclorotiazid	Triamteren
<b>Blocante ale receptorilor H<sub>2</sub> și ale pompei de protoni (gastrice)</b>	Ranitidin Famotidin Omeprazol Lansoprazol	Cimetidin
<b>Diverse</b>	Allopurinol Metildopa Fenobarbital Azatioprin Carbamazepin Diltiazem	Captopril Clofibrat Fenofibrat Săruri de aur Warfarin Propranolol

**Biopsia renală**

• considerată „standardul de aur” pentru diagnosticul NTI, este rar utilizată.

*Indicațiile puncției biopsiei renale la pacienții cu injurie renală acută cauzată probabil de NTI:*

- NTI medicamentoasă certă cu injurie renală acută ușoară la care după 10 zile de la întreruperea medicamentului incriminat evoluția este nefavorabilă (agravarea injuriei renale acute);

- La toți pacienții cu NTI medicamentoasă și injurie renală acută care necesită hemodializă acută, pentru excluderea altor cauze de injurie renală acută și aprecierea evoluției pe termen lung.



**Aspect histopatologic**

1. Infiltrat inflamator interstițial din PMN (mai numeroase în NTI infecțioase), limfocite, eozinofile (în NTI postmedicamentoase) plasmocite.
2. Afectarea tubulară este frecventă și de intensitate variabilă.
3. Lipsesc fibroza interstițială și atrofiile tubulare.
4. Leziunile glomerulare și vasculare renale sunt absente (cu excepția colagenozelor și vasculitelor).

Tratamentului NTI acute medicamentoase include:

1. Sistarea medicamentului nefrototoxic.
2. Tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene.
3. Administrarea corticoterapiei 1 mg/kg corp pe zi - 4 săptămâni, inclusiv puls-terapia.
4. La necesitate de efectuat metode de supleare a funcției renale.

**29.2. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR**

**Definiție.** ITU - stare patologică produsă de agenții infecțioși, de regulă bacterii stabilite și multiplicare în urină.

**Clasificarea ITU** (Fig.29.1, Tab.29.2)

**A.1. Infecțiile tractului urinar necomplicate:**

1. La pacienți fără anomalii fiziologice sau anatomice ale tractului urinar (tract urinar normal), cu funcție renală normală, în absența manevrelor instrumentale sau a intervențiilor chirurgicale urologice recente.
2. Apar mai frecvent la femei între 18-40 de ani, cu o incidență mai crescută în decada a 2-a și a 3-a de viață și sunt rare la bărbați.
3. Germenele cel mai frecvent implicat este *Escherichia coli* (70-95%); alți germeni implicați sunt: *St. saprohiticus* (25%), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*.

**A.2. Infecțiile tractului urinar complicate:**

1. La pacienții cu tulburări anatomice, funcționale (ex. Reflux vezico-ureteral, nefropatie de reflux) sau obstructive (calculi etc.) ale tractului urinar (tract urinar anormal) sau la pacienți cu deficiențe în apărarea gazdei: diabet zaharat, insuficiență renală, sarcină, imunosupresie, transplant, neutropenie.
2. Apar mai frecvent la extremele de viață (nou-născuți sau copii cu anomalii anatomice ale tractului urinar, vârstnici peste 60 de ani, în special bărbați cu patologie obstructivă prostatică și instrumentări urologice).
3. Germenele cel mai frecvent implicat este *Escherichia coli*; alți germeni implicați sunt *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacterii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Stafilococul aurii*.

**B.1. Infecțiile tractului urinar inferior:**

1. Bacteriuria asimptomatică;
2. Cistita;
3. Uretrita;
4. Prostatita acută și cronică.

**B.2. Infecțiile tractului urinar înalte:**

1. Pielonefrita acută;
2. Pielonefrita cronică;
3. Abcese nefretice și perinefretice.

Există mai multe clasificări ale ITU. Ele pot fi clasificate după simptome, după tip, după factorii de risc prezenți (clasificarea ORENUC) și după principiile de tratament, (vezi Fig. 29.1 și Tab. 29.2)

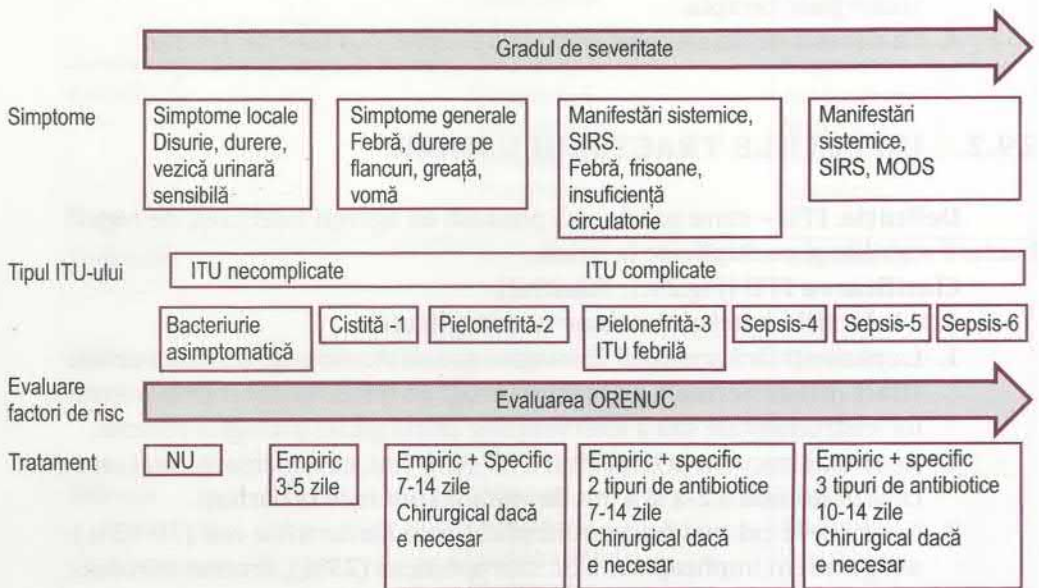


Fig. 29.1. Clasificarea ITU propusă de Asociația Europeană de Urologie

Tabelul 29.2.

**Factorii de risc ai ITU (Evaluare ORENUC)**

Tipul	Categoria factorului de risc (FR)	Exemple de factori de risc
O	FR necunoscut/ neasociat	Femei premenopauzale sănătoase
R	FR pentru ITU recurente, dar fără risc de consecințe severe	Comportamentul sexual sau dispozitive contraceptive Deregări hormonale la femeile postmenopauzale Tipul secretor al anumitor grupe sangvine DZ controlat



E	FR extra-urogenital, cu risc sau cu consecințe mai severe	Graviditate Sexul masculin DZ necontrolat Imunosupresie relevantă Boli ale țesutului conjunctiv Prematuritatea nou-născutului
N	Nefropatii cu risc de consecințe mai severe	Insuficiență renală relevantă Nefropatie polichistică
U	FR urologici, cu risc sau cu consecințe mai severe, care pot fi tratate	Obstrucții ureterale (calculi, stricturi) Cateter urinar pentru durată scurtă Bacteriurie asimptomatică Disfuncție neurogenă a vezicii urinare controlată Operații urologice
C	Cateter permanent și FR urologici netratabili cu risc de consecințe mai grave	Tratament cu cateter de lungă durată Obstrucții ale tractului urinar netratabile Disfuncție neurogenă necontrolată a vezicii urinare

**Epidemiologie.** ITU este o patologie extrem de frecventă, ocupând locul 2 după infecțiile căilor superioare. 7 milioane de vizite anual la medici sunt cauzate de ITU, dintre care 2 milioane cazuri de cistită (SUA). În SUA cca \$1 miliard se cheltuie anual pentru antibioticoterapie în ITU. 100 000 de spitalizări anuale cu ITU severă (SUA).

### **Etiopatogenie**

#### 1. Factori de virulență:

- fimbrii /pili;
- producția de aerobactină mediu fără fier → multiplică *E. Coli*;
- prezența antigenului K majorează rezistența la fagocitoză;
- prezența antigenului O are un efect toxic și inflamator;
- generarea unui biofil protector-catetere, împiedică pătrunderea anti-

bioticelor.

#### 2. Mijloace de apărare antibacteriană:

- efectul mecanic al micțiunii;
- proprietățile antibacteriene ale urinei (osmolaritate crescută, pH crescut, uree în concentrație mare);
- mecanisme imune (anticorpii previn reinfecția cu aceeași sursă bacteriană);
- peristaltică ureterală;
- mecanisme antiaderență:
  - interferența bacteriană;
  - uromucoidul;
  - stratul de glicozaminoglicani;
  - IgA secretorii.

**Căi de pătrundere a infecției**

- calea ascendentă – ascensiunea spontană a germenilor de la nivelul meatului uretral:

- cea mai frecventă;
- agenții infecțioși;
- frecvent bacterii gramnegative;
- grampozitivi (enterococ, stafilococ) sau fungi;
- frecvent *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *St. epidermidis*, *Enterococ*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *St. aureus* metiliclin-rezistent;

- calea hematogenă:

- rară;
- mecanism – infecție la distanță (focar dentar/ORL); bacteriemice;
- predispoziție: pacienți diabetici, imun deprimați;
- agenți infecțioși – bacterii;
- fungi (histoplasme);
- paraziți (schistostomă, echinococ);
- virusuri (CMV, adenovirusuri);

- calea limfatică:

o mecanism – de la colon, aparatul genital feminin;

- calea directă:

o mecanism – fistule urodigestive.

*la naștere - mamă → FĂT*

**29.3. | PIELONEFRITA ACUTĂ**

**Definiție.** Nefropatie acută caracterizată printr-o infecție a țesutului interstițial și a bazinetului renal.

*Tabelul 29.3.*

**Factorii favorizanți ai ITU**

<b>Locali (reno-urinari)</b>	litiaza renală și vezicală refluxul vezico-ureteral, manevre instrumentale ale tractului urinar (sondaj uretral, examinări endoscopice) obstrucția supra/subvezicală anomalii intrarenale congenitale (polichistoza renală) sau dobândite (nefropatii interstițiale, necroza papilară)
<b>Generali (extraurinari)</b>	diabetul zaharat sarcina imunosupresie (neoplazii, boală cronică de rinichi) sexul feminin vârste extreme (copii/vârstnici)

**Simptomatologie**

1. Debut brusc în ore până la 1-2 zile;
2. Sindrom infecțios (febră, frisoane, transpirații, cefalee, mialgii, artralгии, vertij, greață, vărsături);



3. Dureri lombare (uni- sau bilaterale) surde sau, mai rar, colicative;  
 4. Sindromul cistitei (arsuri la micțiune, polachiurie, disurie, urine turbure).

### Examenul obiectiv

#### La palpare:

- sensibilitate la nivelul lombar;
- puncte ureterale dureroase;
- punctele costo-musculare și costo-vertebrale dureroase.

#### La percuția lombară:

- manevra Giordano pozitivă;
- manifestări cardiovasculare: tahicardie concordantă cu febra, TA normală sau ușor scăzută;
- semne de deshidratare (induse de febră): limbă uscată, pliu cutanat persistent.

### Formele

1. Seroasă.
2. Apostematoasă – un proces acut purulent cu formarea de multiple pustule (aposteme), în special în cortex.
3. Carbuncul renal – proces purulent limitat, care se formează pe o arie limitată în cortexul renal, caracterizată prin asocierea ischemiei, necrozei și puroi.
4. Abces renal – apare în caz de proces inflamator sever în parenchimul renal, cu distrucția ulterioară a acestuia, în confluența apostemelor, sau distrucția carbunculului renal.

### Diagnostic diferențial:

1. Pancreatita acută.
2. Colecistita acută.
3. Apendicita acută.
4. Salpingita acută.
5. Prostatita acută.
6. Diverse infecții acute – la vârstnici.

### Diagnosticul

1. *Hemoleucograma:*
  - a. Leucocitoză cu devierea formulei leucocitare în stânga;
  - b. VSH crescut.
2. *Examenul sumar de urină:*
  - a. Leucociturie – mai mult de 10 în c/v.
  - b. Proteinurie – de obicei falsă, din cauza degradării leucocitelor, sau tubulară, cauzată de tubulopatie; nu depășește 1 gr/24 h, mai frecvent de la 0,033 până la 1,0.
  - c. Eritrociturie – în uropatii obstructive.
  - d. Piurie – leucociturie + bacteriurie.
  - e. În caz de contaminare a urinei cu eliminări din organele genitale se determină leucocite în grupuri, epiteliu plat și mucozități în cantități mari.

3. *Examenul biochimic al sângelui:*
  - a. Azotemia (creșterea ureei, creatininei, acidului uric în ser) – nu este un semn predictiv al insuficienței renale, din cauza caracterului focal al inflamației, ea poate fi semnificativă în caz de obstrucție totală a tractului urinar superior cu calcul sau în caz de interesarea în proces acut al rinichiului controlateral.
4. *Urocultura* – se determină creșterea de colonii, dar pe fond de antibioticoterapie urina poate fi sterilă.
5. *Testul Neciporenko:*
  - a. Leucocite >4000 în ml urină. *2000*
  - b. Eritrocite >2000 în ml de urină. *1000*
  - c. Cilindri >20 în ml de urină. *20*
6. *USG rinichi* – rinichi măriți în volum, cu ecogenitate sporită din contul parenchimului renal.
  - a. Dilatarea moderată a sinusului renal.
  - b. În caz de formare a abcesului se vizualizează o formațiune cu capsulă hiperecogenă cu contur neregulat, cu nivel de lichid.
7. *Urografia intravenoasă*

#### **Complicații acute**

1. Leziune renală acută.
2. Papilita necrotică.
3. Abcesul renal.
4. Pionefroză.
5. Acutizarea BCR.
6. Șoc toxico-septic.

#### **Complicații cronice**

1. Pielonefrita cronică.
2. BCR.

#### **Evoluție**

1. Vindecare.
2. Cronicizare.
3. În caz de proces unilateral purulent – ratatinare cu pierderea funcției.

#### **Tratamentul ITU**

##### **Principii:**

1. Regimul, dieta.
2. Tratamentul etiologic (antibacterian).
3. Dezintoxicare.
4. Antiagreganți.
5. Spasmolitice.
6. Fitoterapie.
7. Tratament balneo-sanatorial.



## 29.4. PIELONEFRITA CRONICĂ

**Pielonefrita cronică (PNC)** reprezintă o inflamație cronică infecțioasă a sistemului calice-bazinet renal cu implicare secundară a țesutului tubulo-interstițial, în stadiile avansate fiind afectate și alte structuri anatomice renale, ca vase și glomerule, cu dezvoltarea consecutivă a sclerozei parenchimului renal. PNC se diferențiază de la simpla **infecție a tractului urinar** prin persistența modificărilor patologice la nivelul sistemului calice-bazinet și a parenchimului renal după finalizare a puseului acut de infecție urinară. PNC diferă față de **nefrită tubulo-interstițială** prin existența modificărilor patologice persistente în sistemul calice-bazinet.

**Bacteriuria asimptomatică** se definește ca urocultura pozitivă în lipsa simptomelor clinice. **Bacteriuria pasageră/de contaminare** este diagnosticată atunci când lipsesc atât titrul diagnostic în urocultură, cât și manifestările clinice. Noțiune de **infecție urinară (ITU) complicată** se referă la pacienții cu prezența factorilor de risc (ex. diabetul zaharat, sarcina, obstrucția infrarenală congenitală sau dobândită, PNC a unicului rinichi în acutizare). **Sindromul răspunsului inflamator de sistem (SIRS):  $\geq 2$  semne** (Tab.29.4). **SIRS + prezența procesului infecțios dovedit** actualmente se percepe ca echivalent cu termenul „sepsis”, specificitatea diagnosticului este semnificativ sporită dacă sunt prezente  $\geq 3$  semne SIRS. **Sepsis sever:** SIRS + disfuncția cel puțin a unui organ sau sistem. **Șoc septic:** sepsis sever + semnele de hipoperfuzie periferică (în primul semnele de instabilitate hemodinamică (TA sistolică  $< 90$  mm Hg sau TA medie  $< 70$  mm Hg)), incorectabile la suplینire volemică adecvată.

Tab.29.4.

Criteriile sindromului de reacție inflamatorie de sistem – SIRS

Variabilă	Simptome de bază
Temperatura corpului	$> 38,3^{\circ}\text{C}$ sau $< 36^{\circ}\text{C}$
Tahicardia	FCC $\geq 90$ /min
Tahipneea	FR $\geq 20$ /min și/sau hipocapnie hiperventilație PaCO <sub>2</sub> $\leq 32$ mmHg
Formula leucocitară	Leucocitele sângelui $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$ ; $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$ ; forme tinere $> 10\%$

**Epidemiologie.** Infecțiile urinare reprezintă a doua, după frecvență grupă a proceselor infecțioase în structura infecțiilor umane. Prevalența și morbiditatea reală este greu de apreciat. Infecțiile urinare ușoare, care formează majoritatea cazurilor, în general, au o evoluție benignă autolimitantă. Studiile epidemiologice efectuate au demonstrat că în mediu fiecare bărbat suferă de ITU cel puțin o dată pe parcursul vieții, iar fiecare femeie suferă de ITU 3-5 ori pe parcursul vieții. (Pentru mai multă informație, vedeți capitolul „Infecțiile tractului urinar”).

**Clasificare.** În momentul actual există mai multe clasificări ale PNC.

PNC se clasifică în funcție de **prezența factorilor de risc** în PNC primară sau PNC secundară; după **calea de infectare** în ascendentă, hematogenă, limfogenă și directă; conform **localizării** procesului patologic în uni- sau bilaterală; în funcție de **prezența complicațiilor** în complicată și necomplicată; în funcție de **stadiul evolutiv** în acutizare, remisiune incompletă, remisiune completă (Tab. 29.5) și conform **severității acutizării** PNC în ușoară, medie, gravă (Tab. 29.6).

Tabelul 29.5.

## Stadiile evolutive ale pielonefritei cronice

Parametru	Remisiune completă	Remisiune incompletă	Acutizare
Urocultura	negativă	negativă	de obicei pozitivă
Inflamația locală	absentă	prezentă	prezentă
SIRS	absent	absent	prezent
Complicațiile septice și purulente	absente	absente	pot fi prezente
Alte complicații	fără dinamică	stabile sau cu dinamică pozitivă	dezvoltarea sau progresarea

**Formularea diagnosticului.** În diagnostic obligatoriu se reflectă în următoarele compartimente: **localizarea** (uni- sau bilaterală), **forma patogenetică** (primară sau secundară), **etiologia** (dacă a fost identificat microorganismul responsabil pentru ITU), **stadiul evolutiv al maladiei** (acutizare, remisiune incompletă, remisiune completă), **severitatea acutizării** (ușoară, medie, severă), **stadiul BCR** (conform clasificării K/DOQI, 2002, sau ISN, 2005), **complicațiile PNC** (septicopurulente, cardiovasculare, nefroscleroză), **intervențiile urologice anterior efectuate** (cauza și data efectuării).

- Pielonefrită cronică bilaterală secundară, cauzată de *E. coli*, acutizare medie. Malformație congenitală – sindromul Froley pe dreapta. BCR, st. III (K/DOQI, 2002). HTA renală, gr. II, risc înalt, cardiopatie mixtă (hipertensivă și uremică), ICC CF I NYHA. Nefroscleroză pe stânga. Rezecția polului inferior al rinichiului drept pentru nefrolitiază (05.2001).

- Pielonefrită cronică bilaterală primară, cauzată de *Pseudomonas aeruginosa*, remisiune, BCR, st. I (K/DOQI, 2002).

Tabelul 29.6.

## Severitatea acutizării pielonefritei cronice

Indice/ Risc	Risc scăzut	Risc moderat	Risc sporit
SIRS	Lipsa SIRS (numai proces infecțios local)	SIRS ( $\geq 2$ semne) + proces infecțios local (=sepsis)	Sepsis sever, șoc septic sau complicații locale purulente
Echivalent pentru PNC în acutizare	Formă ușoară	Formă medie	Formă gravă



- Pielonefrită cronică secundară pe dreapta, fără etiologie precizată, remisiune incompletă. Reflux vezicoureteral, gr. IV. Hidronefroza, gr. II, pe dreapta. BCR, st. II (K/DOQI, 2002).

**Etiologie.** Din punct de vedere etiologic, PNC poate fi cauzată de bacterii, fungi, virusuri, chlamidii și micoplasme. PNC bacteriană poate fi gram pozitivă și gramnegativă. De asemenea, datorită particularităților evolutive și de tratament aparte se evidențiază PNC cauzată de germenii anaerobi. Chiar în condiții ideale cca 25-30% din uroculturi la pacienții cu acutizare a PNC rămân negative. Se consideră că la acești pacienți PNC este cauzată de chlamidii și micoplasme.

Bacteriile familiei *Enterobacteriaceae* sunt răspunzătoare pentru 80-90% din uroculturi pozitive, în majoritatea cazurilor fiind depistate diferite tulpini ale *E. coli*. Un rol patologic important îl au *Proteus spp.* și *Pseudomonas aeruginosa* datorită antibioretistenței inerente. Microflora cocică gram-pozitivă în majoritatea cazurilor este prezentată de *Streptococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus*.

Asociațiile bacteriene reprezintă o raritate cu excepția infecțiilor intraspitalicești și, de obicei, indică contaminarea materialului biologic colectat. Anaerobe provoacă ITU practic în exclusivitate la pacienții cu bloc infra-renal cauzate de procese tumorale. Fungii și germenii oportuniști pot fi răspunzători pentru ITU la pacienții cu imunodeficit sever.

#### **Factorii principali de risc ai dezvoltării PNC**

- Malformații congenitale ale rinichilor și ale căilor urinare (stricturi, dedublare incompletă a sistemului calice-bazinet, reflux vezicoureteral, valvă posterioară a uretrei etc.).

- Dereglări dobândite ale pasajului urinar (postoperatorii, posttraumatice, nefrolitiază, vezică neurogenă, nefroptoza, sarcină).

- Boli ereditare: polichistoza renală autozomal dominantă, sindromul Alport etc.

- Stări de imunodeficiență congenitală.

- Stări de imunodeficiență dobândită (infecția HIV/SIDA, chimioterapie anticanceroasă, imunodepresie medicamentoasă îndelungată în tratamentul maladiilor de sistem sau în transplantul de organe).

- Boli somatice severe: diabet zaharat, hemoblastoze etc.

**Patogenie.** Din punct de vedere patogenetic, pielonefrita cronică ca entitate nozologică reprezintă dezechilibru între forțele de protecție a organismului și factorii de agresivitate bacteriană pe fundalul dereglărilor înnăscute sau dobândite ale urodinamicii. **Factorii de risc** al ITU și PNC se împart în **malformațiile congenitale ale rinichilor și căilor urinare** (stricturile, refluxul vezico-ureteral, valva posterioară a uretrei etc.), **dereglările dobândite ale pasajului urinar** (postoperatorii, posttraumatice, nefrolitiază, vezica neurogenă, nefroptoza, sarcină), **bolile ereditare** (ex. polichistoza renală, sindromul Alport etc.), **stările de imunodeficiență congenitală și dobândită** (SIDA,

imunosupresie postmedicamentoasă, deficitul MHC de clasele I și II, agamaglobulinemia asociată cu cromozomul X, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul Chediak-Higashi, neutropenia ciclică, sindromul Muckle-Wells, defectele complementului etc.), **bolile somatice grave** (DZ, hemoblastoze etc.). **Factorii de agresiune bacteriană** includ: capsula, flagelele, enzimele bacteriene litice, fimbriile și pili (adezine), inhibiția contracțiilor mușchilor netezi în sistemul uropoietic (ex. prin intermediul endotoxinelor). **Factorii de protecție** a sistemului uropoietic includ: fluxul normal de urină, lipsa blocului infrarenal, lipsa refluxurilor căilor urinare, proteina Tamm-Horsfall, imunoglobuline (ex. IgA secretor), lizozima, sistemul complementului și imunitatea celulară.

Infectarea sistemului calice-bazinet și aparatului tubular renal se petrece prin 4 căi diferite: ascendentă, hematogenă, limfogenă (translocarea microflorei intestinale) și directă. Pentru pielonefrită cronică, spre deosebire de pielonefrita acută este caracteristică calea ascendentă penetrare a germenilor infecțioși în parenchimul renal. În perioada de remisiune, bacteriile pot persista în parenchimul renal sub formă de L-forme. Procesul infecțios cu inflamație secundară asociată penetrează în aparatul fornical și tubii renali, cu infiltrație polimorfonucleară nespecifică în acutizare și progresarea fibrozei tubulointerstițiale în remisiune. Cicatrizarea mucoasei pelonului renal conduce la deformarea sistemului calice-bazinet, iar la nivelul parenchimului renal – provoacă iregularitatea conturului renal.

**Morfopatologie.** Macroscopic se evidențiază micșorarea progresivă a rinichiului datorită nefrosclerozei și deformarea sistemului calice-bazinet datorită cicatrizării focarelor postinflamatorii. Capsula renală este sclerozată și greu se detașează de la suprafața rinichiului afectat. Conturul renal este iregular. În caz de bloc infrarenal, se dezvoltă hidronefroza renală cu majorare secundară a dimensiunilor renale. Microscopic se evidențiază un infiltrat tubulo-interstițial inflamator nespecific cu polimorfonucleare, mai pronunțat în acutizare, și acompaniat de fibroza interstițială. Tubii renali sunt cu modificări distrofice. În fazele mai avansate ale procesului patologic se determină implicare în procesul patologic a glomerulelor (atrofia) și vaselor (scleroza). În acutizarea PNC se evidențiază formele seroase, purulente și necrotice.

**Tabloul clinic.** Particularitățile evaluării **anamnezei** pacienților cu PNC cuprind căutarea factorilor de risc anterior menționați, antecedentele infecției urinare inferioare recente, precizarea prezenței activităților, ce majorează riscul infecției urinare ascendente sau manoperelor diagnostice sau chirurgicale pe sistem uropoietic. Este importantă evidențierea suprarăcirii sau altor acțiuni, ce diminuează activitatea imunității nespecifice. Atenție deosebită se atribuie la „vârstele de risc sporit”: copiii în primii 2-3 ani de viață, persoanele de sexul feminin în perioada vieții sexuale active, femeile după menopauză, bărbații cu adenom de prostată.

**Acuzele** pacienților cu PNC pot fi repartizate sindromologic în **sindromul inflamației locale** (durerea lombară, surdă sau colicativă cu iradiere pe



traiectul ureterelor), **sindromul algic** (durerea lombară de obicei este unilaterală sau asimetrică, continuă, surdă, fără iradiere (dacă nu există un bloc infrarenal), se ameliorează după tratament antibacterian și analgezic), **sindromul inflamației generale** (febră, frisoane, hipertranspirație, cefalee, migralgii, osalgii, astenie etc.) și **dereglările micționale** (piurie, disurie etc.). Apar-te se evidențiază acuzele, ce țin de complicațiile PNC: HTA, uremie, anemie, complicații septicopurulente etc.

**Examenul clinic** al unui pacient cu PNC presupune stabilirea factorilor de risc pentru aprecierea caracterului primar sau secundar al PNC. În PNC secundară se evidențiază manifestările stării patologice cu rol cauzal. Se determină statusul volemic, în special este precizată prezența edemelor (IRC) sau hipotensiunii arteriale (în șoc). În evaluarea sistemului cardiovascular, este importantă determinarea tensiunii arteriale, pulsului și frecvenței contracțiilor cardiace (HTA, șocul septic, sindromul inflamației generale). Sindromul inflamației locale la nivelul sistemului uropoietic include semnul Giordano pozitiv, rinichiul dureros la palpare, disurie, polakiurie, piurie. Severitatea acutizării PNC se apreciază inclusiv în baza semnelor reacției inflamatorii generalizate (SIRS): febră, focare de infecție, astenizare etc. În continuare se efectuează aprecierea stării altor organe și sisteme cu evidențierea manifestărilor patologice, caracteristice pentru complicațiile PNC (HTA, sindrom uremic, anemie, osteodistrofie etc.).

**Investigațiile de laborator** contribuie în mod important atât la depistarea infecției urinare, cât și a complicațiilor ei. În sumarul de urină se determină **leucociturie**, **piurie**, **bacteriurie**, mai rar – **proteinurie** care corelează cu severitatea leucocituriei și manifestările sindromului răspunsului inflamator de sistem și practic niciodată nu depășește 1,0g/24 h. De asemenea, se determină o neutrofilurie semnificativă (> 80% neutrofile) în leucoformula urinei. Analiza Neciporenko confirmă leucociturie (> 2000 leucocite/ml). În analiza generală de sânge în timpul acutizării se determină leucocitoză, neutrofiloză, deviere spre stângă, eozinopenie, limfopenie și creșterea VSH-ului ca reacție la un proces infecțios renal. Celulele plasmatiche, granulația toxică și anemie progresivă indică gradul sporit de intoxicație. În caz de IRC asociată, poate fi determinată anemie normocromă. La pacienții cu PNC este obligatorie evaluarea funcției renale (se apreciază nivelul seric de K<sup>+</sup>, ureea, creatinina, sunt recomandabile și probele Reberg și Zimnițchi pentru aprecierea funcțiilor glomerulare și tubulare).

**Examenul bacteriologic** la pacienții cu ITU suspectată cuprinde astfel de metode ca dip-stick (se determină produsele degradării ureei ca indice indirect al activității microbiene), microscopia directă cu diferite colorații (obligator – colorația după Gram; pentru bacilul Koch – BAAR etc.), urocultură cu microscopia și testarea ulterioară la antibiotice, PCR în urină și sânge (ex. TBC), determinările imunologice ale antigenelor microbiene respective (RIA, RIF, RA etc.). **Urocultura** cu evaluarea antibiosensibilității, precum și însămânțare din

alte lichide și substraturi biologice în caz de sepsis reprezintă baza tratamentului etiologic în PNC. Urocultura se consideră diagnostică dacă germele cauzal se determină în concentrație de  $10^3$  a unităților formatoare de cultură (UFC) la gravide, pacienții cu diabet zaharat, cu imunosupresie în prezența semnelor de ITU, în concentrație de  $10^4$  a UFC de bacterii „caracteristice” (*E. Coli*, *Proteus spp.*, *Ps. aeruginosa* etc.) la pacienții cu dereglările pasajului urinar în prezența semnelor de ITU și în caz de  $10^5$  a UFC în prezența semnelor ITU indiferent de microorganismul depistat. Cauzele uroculturii sterile în caz de leucociturie cuprind: colectare incorectă, afecțiuni urologice cu micoplasme și chlamidii, tuberculoza urogenitală, germenii, care solicită condiții speciale (ex. anaerobe, infecție fungică) și neoplaziile.

**Investigațiile instrumentale**, cum deja a fost menționat în compartimentul „Definiții”, sunt esențiale pentru diagnosticul pozitiv al PNC. **Ecografia renală** este capabilă să determine dimensiunile renale (normale sau reduse, în nefroscleroză), grosimea parenchimului renal (normale sau reduse, în nefroscleroză), ștergerea graniței cortico-medulară, creșterea ecogenității parenchimului renal, iregularitatea conturului renal, deformarea și uneori dilatarea sistemului calice-bazinet, hidrocalicoza, chisturile renale secundare. În PNC secundară poate fi determinată hidronefroza secundară blocului infrarenal, precum și eventuala cauză dereglărilor urodinamice (ex. calculi, cheaguri de sânge, tumoare, strictură etc.). Prezența zonelor hipocogene intra- și perirenale, sechestre sunt caracteristice pentru complicațiile purulente. **Scintigrafia renală dinamică** evidențiază funcția și poziția renală, acumulările de preparat radio-farmaceutic din cauza dereglărilor de tranzit urinar și prezența refluxului vezico-ureteral. **Urografia i.v.** determină suplimentar prezența cauzelor de dereglare a urodinamicii (ex. stricturi, nefrolitiază), dilatarea și deformarea sistemului pielo-caliceal. În condiții clinice actuale **tomografia computerizată** este importantă pentru depistarea precoce a complicațiilor purulente și necrotice ale PNC, care servesc drept indicații pentru intervenție chirurgicală. Diagnosticul definitiv al PNC trebuie să fie confirmat prin urografie i.v. sau tomografie computerizată, deoarece datele ultrasonografice sunt frecvent subiective.

**Complicațiile PNC** se clasifică în acute și cronice. **Complicațiile acute** includ șocul toxico-septic, complicațiile purulente (abcese corticale (PNA apostematoasă), abces cortico-medular (abces acut renal), carbuncul renal, abces perinefric, flegmon perinefric (paranefrită)), complicațiile necrotice (papilită necrotică, pielonefrită xantogranulomatoasă, pielonefrită emfizematoasă), renale (IRA renală, IRA obstructivă (bloc infrarenal prin urolitiază, stricturi, materialul renal necrotic etc.)) și vasculare (tromboza arterelor și venelor renale, hemoragia din vasele renale *per arrosio*). **Complicațiile cronice** ale PNC cuprind BCR (unicul rinichi chirurgical, pielonefrită cronică secundară, nefroscleroză secundară, chist/ chisturi renale secundare), IRC (BCR  $\geq$  gr. III) și HTA secundară (renală).



**Diagnosticul diferențial.** În diagnosticul diferențial al pielonefritei cronice este important de diferențiat această maladie cu **pielonefrită acută**, cu **infecția urinară inferioară** și **glomerulonefrita cronică**.

**Pacienții cu PNC în acutizare**, de obicei, menționează infecțiile urinare repetate în antecedente. Factorii de risc pentru ITU la astfel de pacienți sunt de obicei prezenți, debutul este treptat, pe parcurs a câteva zile. Cale de infectare este practic exclusiv ascendentă. Funcția renală rareori se ameliorează ca rezultat al tratamentului. Complicații septico-purulente sunt relativ rare, iar complicații cronice (ex. HTA, IRC cu nefroscleroză) – frecvente. În caz de **pielonefrita acută** puseul infecțios în majoritatea cazurilor nu este precedat de infecții urinare. Factorii de risc sporit sunt relativ rar prezenți cu excepția blocului inf. Debutul este brusc (1-2 zile). O pondere semnificativă printre căile de infectare a parenchimului renal ocupă calea hematogenă și translocare limfatică din intestinul gros. Pentru funcția renală este caracteristică o scădere bruscă inițială cu o ameliorare evidentă în cazul unei evoluții favorabile. Dezvoltarea complicațiilor septico-purulente este o realitate frecventă la pacienții cu pielonefrita acută. În același timp, complicațiile cronice de obicei lipsesc.

În diferențierea **pielonefritei cronice** și **infecției urinare inferioare** un rol important îl au manifestările clinice și datele de laborator. Pentru pielonefrită cronică este caracteristică predominarea semnelor de ITU superioară vizavi de ITU inferioară, semnele dizurice sunt minore, sindromul inflamației locale este de obicei prezent și la majoritatea pacienților se determină sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS). În ITU inferioară predomină semnele dizurice, iar manifestările inflamației locale și generale de obicei lipsesc. În proba cu 3 pahare la pacienții cu PNC se apreciază piuria în toate probe, iar în ITU inferioară – numai în primele două probe. În sumarul de urină a unui pacient cu PNC în acutizare pot fi prezente cilindrii leucocitari și epiteliul renal, absente în caz de ITU inferioară. Metodele de evaluare imagistică la fel contribuie la diferențierea afecțiunii renale acute și cronice, infecției urinare inferioare și superioare, precum și pielonefritei cronice.

Clinic **glomerulonefrita cronică** se diferențiază de la **pielonefrita cronică** prin prezența sindromului nefrotic, hematuric, proteinurie izolată. Cu toate că HTA reprezintă o complicație frecventă a PNC, această formă de HTA renoparenchimotoasă se diferențiază de sindromul nefritic prin absența edemelor, proteinuriei și hematuriei în debutul maladiei. De asemenea, HTA în PNC debutează peste câțiva ani după începutul bolii, pe când în glomerulonefrită cronică HTA se numără printre sindroamele inițiale sau se dezvoltă în scurt timp după debutul maladiei. Anamnestic la pacienții cu PNC se determină ITU repetate, iar în caz de glomerulonefrită cronică, eventual, antecedente autoimune, sau debutul după o infecție extrarenală. Cazuri de proteinurie peste 0,3 g/24 ore și în special peste 1 g/24 ore sunt extrem de rare în PNC. Gradul de proteinurie în PNC în majoritatea cazurilor corelează cu severitatea acutizării. Proteinuria >0,3 g/24 ore în remisiune solicită căutarea altei cauze, decât

PNC. Hematuria cu eritrocitele modificate și mai ales prezența cilindrilor eritrocitari nu se întâlnesc în PNC. În pielonefrită cronică se determină leucociturie masivă, piurie, prezența cilindrilor leucocitari – manifestărilor patologice care de obicei lipsesc în glomerulonefrită cronică. În leucoformula urinei la pacienții cu PNC predomină neutrofile, iar cu glomerulonefrită cronică – limfocite. Lipiduria și cilindrii lipidici sunt caracteristice pentru glomerulonefrită cronică. Bacteriuria are un caracter susținut și recidivant în PNC, urocultura fiind frecvent pozitivă, iar în glomerulonefrită cronică este un semn paraclinic rar, tranzitoriu în majoritatea cazurilor. Creșterea VSH-ului este caracteristică pentru ambele maladii, dar în PNC se determină leucocitoza neutrofilică cu deviere spre stângă pe când în glomerulonefrită cronică pot fi depistate trombocitopenie și anemie. Schimbările în probele imunologice (anticorpii specifici, imunoglobuline (individuale și  $\gamma$ -globuline), complexii imuni circulanți, activitatea complementului etc.) sunt caracteristice pentru glomerulonefrită cronică și de regulă absente în PNC.

Pentru pacienții cu PNC este caracteristică o afectare renală asimetrică, confirmată prin diferență în sindromul algic, precum și de datele imagistice. Ecografia renală determină la pacienții cu PNC nefroscleroza corelează cu deficitul FG, parenchimul neregulat, deformarea și dilatarea sistemului calice-bazinet, pe când în glomerulonefrită cronică nefroscleroza se dezvoltă târziu, modificările sunt simetrice. Urografia i.v. depistează deformarea, dilatarea sistemului calice-bazinet, uneori atestă prezența anomaliilor sistemului uropoietic, nefrosclerozei, demonstrează funcția renală asimetric diminuată. La pacienții cu glomerulonefrită cronică fără IRC modificările patologice practic lipsesc. Scintigrafia renală dinamică în caz de PNC de asemenea demonstrează reducere asimetrică eterogenă a funcției renale asociată cu dereglările pasajului urinar. La biopsie renală la pacienții cu PNC (biopsia renală se efectuează extrem de rar la pacienții cu PNC) predomină modificările patologice infiltrative interstițiale (leucocitare în acutizare, limfocitare în remisiune), scleroza tubulo-interstițială, iar la bolnavii cu glomerulonefrită cronică – predomină glomeruloscleroză, infiltrația tubulo-interstițială apare mai săracă în comparație cu cea glomerulară. Criteriul ex-juvantibus: rezultatul pozitiv al tratamentului antibacterian este caracteristic pentru PNC, iar tratamentului imunosupresor – în glomerulonefrită cronică.

**Conduita.** Regimul pacienților cu PNC depinde de faza evolutivă (remisiune, remisiune incompletă sau acutizare), severitatea acutizării și prezența și caracterul complicațiilor instaurate. În linii generale, se limitează eforturi fizice, în special în timpul exacerbărilor PNC. Spitalizare în caz de acutizare medie și gravă a PNC primare se exercită de urgență în secția Nefrologie (sau staționar terapeutic), iar la pacienții cu PNC secundară – în funcție de patologie de bază (ex. nefrolitiază – în secția Urologie etc.). Regimul de pat se recomandă în caz de acutizare severă, de salon – în cea medie. Odată cu ameliorarea stării pacientului ultimul este trecut la regim liber. Dispariția semnelor de inflamație



locală și generală, stabilizarea funcției renale și a modificărilor renale patologice, apreciate clinic și paraclinic servesc drept criterii de externare. Spitalizarea pacienților cu PNC în remisiune sau remisiune incompletă se efectuează în secțiile specializate (Nefrologie) sau generale terapeutice conform severității HTA și IRC, 1-3 ori pe an.

Se recomandă **dieta** nr. 7 cu limitarea aportului de sare de bucătărie și a condimentelor, sunt preferabile felurile de mâncare fierte și făcute la aburi, eventual cu micșorarea porțiilor și mărirea numărului prizelor de mâncare în timpul acutizărilor. În exacerbare a PNC se recomandă creșterea aportului caloric, după posibilitate. Aportul de lichid se limitează în caz de HTA asociată, consumul de fructe și alimentele bogate în proteine – la pacienții cu IRC.

**Tratamentul** pacienților cu PNC include următoarele direcții: terapie antibacteriană, dezintoxicare, administrarea antiagreganțelor, analgezicelor și antispasticelor, fitoterapia și implementarea strategiilor nefroprotectoare, terapia complicațiilor cronice ale PNC (ex. tratamentul antihipertensiv și al sindromului uremic), terapia bolilor asociate și stărilor de urgență.

**Terapia antibacteriană** în PNC se instituie empiric odată cu diagnosticarea PNC în acutizare sau în remisiune incompletă: în caz de remisiune incompletă se recomandă monoterapia cu formele perorale (5-7 zile), în acutizare ușoară se utilizează monoterapia cu formele perorale sau parenterale (7-10 zile), în caz de acutizare medie se practică monoterapia cu formele parenterale sau biterapia (forma parenterală + forma perorală) (7-14 zile), la pacienții cu acutizare severă este recomandabilă biterapia cu formele parenterale (7-14 zile), cu micșorarea treptată a dozei unice sau a numărului de prize pe zi ulterior și continuarea antibioticoterapiei cu formele perorale conform antibioticosensibilității (încă 7-14 zile). Durata tratamentului antibacterian în sepsis trebuie să fie cel puțin 3-4 săptămâni (vezi capitolul „Principiile de tratament în nefrologie”).

Deoarece hipervolemia reprezintă cea mai frecventă cauză a HTA în PNC, iar inhibiția activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron are un efect nefroprotector dovedit la pacienții cu BCR I-III, diureticele (Hidroclorotiazid 50 mg/dimineața, Indapamid 2,5 mg/ dimineața, Torasemid 5-10 mg/dimineața) și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (Enalapril – 5-20 mg x 2 ori/zi, Lisinopril 5-20 mg/x 1-2 ori/zi)) reprezintă preparatele de primă alegere în **tratament antihipertensiv** al HTA renoparenchimatose din PNC. Alte grupe de antihipertensive cu efecte nefroprotector și cardioprotector dovedit sunt blocanții canalelor de calciu (Verapamil 40-80 mg x 3 ori/zi, Diltiazem 60 mg x 3 ori/zi, Nifedipin-retard 20 mg x 2 ori/zi) și β-adrenoblocante (Metoprolol retard 50-100 mg x 1-2 ori/zi, Bisoprolol 5-10 mg x 1-2 ori/zi). Regula generală este tratamentul combinat: echivalarea numărului de preparate antihipertensive cu gradul HTA. În criza hipertensivă se recomandă antihipertensivele de scurtă durată, inclusiv formele injecționale. Pentru tratamentul de menținere se recomandă antihipertensivele cu durată

lungă de acțiune, ameliorând astfel complianța pacienților cu PNC. Dozele preparatelor se ajustează conform filtrației glomerulare. Valorile recomandate ale TA-țintă la pacienții cu patologia renală, complicată cu HTA și proteinurie sunt TA sistolică  $\leq 135$  mm Hg, TA diastolică  $\leq 85$  mm Hg. Rezultatele cele mai bune de nefro- și cardioprotecție se realizează în caz de TA optimă.

În criza hipertensivă se administrează primul preparat de scurtă durată *per os* sau sublingual (Captopril – 25 mg, Nifedipin – 10 mg, Metoprolol – 50 mg, Clonidin – 0,15 mg), la ineficacitate – repetare la 30-60 min, apoi al doilea preparat peroral după același model, la ineficacitate – introducere intravenoasă a celui de a treilea preparat (sol. Verapamil – 0,25 mg/1 ml, sol. Metoprolol – 5 mg/5 ml, sol. Pentamin clorhidrat – 5%/1 ml, sol. Furosemid – 20 mg/2 ml nr 3-4 fiole).

Este necesar de menționat că sindromul algic poate fi obiectiv monitorizat dinamic prin determinarea intensității lui în puncte de la 0 până la 10 (verbal, în scris sau vizual pe o panglică), ceea ce este important pentru apreciere a eficacității **tratamentului analgezic** administrat. Introducere parenterală a preparatelor analgezice este fundamentată la pacienți septici, cu acutizare severă, iar odată cu ameliorarea stării pacienților se recomandă administrarea preparatelor tabletate. Medicamentele analgezice/antispastice în sindrom algic sever se administrează în felul următor: doza inițială, la o oră – doza a doua, dacă și a doua doză nu ameliorează sindromul algic, atunci se recomandă trecere la remediile medicamentoase mai puternice, de la formele tabletate la cele parenterale. În cazuri rezistente la tratamentul analgezic, convențional se recomandă combinarea medicamentelor din diferite clase. Lipsa eficacității tratamentului analgezic combinat în doze adecvate timp de 6 ore sugerează alt diagnostic, o complicație purulentă locală sau un bloc renal. Doza preparatelor analgezice și antispastice se ajustează conform filtrației glomerulare pentru preparate cu cale de eliminare renală. Se recomandă utilizarea preparatelor cu nefrotoxicitatea minimă în cure scurte (nu mai mult de 5-7 zile).

În sindrom algic ușor se recomandă Nimesulid (suspensie pentru administrare *per os*) câte 100 mg în plic x 2-3 ori/zi sau Paracetamol 0,5 x 3-4 ori/zi. În sindrom algic moderat pot fi încercate Ketorolac (inițial sol. 30 mg – 1 ml până la 3 ori/zi, apoi trecere la comprimate câte 10 mg x 2 ori/zi) sau Diclofenac (inițial pulbere 75 mg – 3 ml până la 3 ori/zi, apoi trecere la comprimate câte 50 mg x 3 ori/zi) sau Metamizol de Sodiu (sol. 50% – 2 ml până la 3-4 ori/zi). La pacienții cu sindrom algic pronunțat poate fi administrat Tramadol (inițial sol. 50 mg – 1 ml până la 3 ori/zi, apoi – în capsule câte 100 mg x 3 ori/zi).

**Tratamentul antispastic** se recomandă în cazuri de dureri colicative cu durata recomandată de administrare  $\leq 3$  zile. Lipsa eficienței la distanță de 3 zile subînțelege alt mecanism pentru sindromul algic. Se administrează Drotaverin 1-2 comprimate (0,04-0,08) x 3 ori/zi sau Papaverină 1-2 comprimate (0,02-0,04) x 3 ori/zi (sindrom algic nepronunțat). În lipsa efectului este argumentată trecere la forme parenterale: sol. Drotaverin 2%/2 ml, i.m. x 3-4



ori/zi sau sol. Papaverină 2%/2 ml, i.m. x 3-4 ori/zi, sau sol. Platifilin 0,2%/1 ml, s.c. x 3-4 ori/zi (sindrom algic moderat sau pronunțat).

Terapia antiagregantă se administrează cu scopul minimizării nefrosclerozei la pacienții cu PNC. Este indicat pacienților fără macrohematurie și hemoragie (peste 2-3 zile după dispariția lor). Posedă efecte de detoxicare, de suplinire volemică în caz de proces infecțios sever, anti-TNF- $\alpha$  (antiinflamator și antifibrotic). În staționar se administrează sol. Pentoxifilin 5% - 2 ml, i.v. în perfuzie, dizolvat în 200-500 ml de sol. Clorură de sodiu 0,9% sau sol. Glucoză 5%. Durata tratamentului 5-10 zile sau mai multe zile în funcție de evoluția PNC. În condiții de ambulatoriu se recomandă Pentoxifilin-retard (0,4 sau 0,5, care se administrează câte  $\frac{1}{2}$  - 1 tab./zi) sau Dipiridamol (0,025 / 0,05 / 0,075, care se administrează câte 1 tab. x 3 ori/zi). Aceste preparate se administrează în cure îndelungate și de unii autori se recomandă combinare cu fitoterapia în cure lunare repetate, la fiecare 3 luni.

**Fitoterapia** se administrează cu scop profilactic la pacienții din grupurile de risc, de obicei în cure îndelungate (3-4 săptămâni), uneori în cure repetate câte o lună în fiecare 3 luni sau câte 10 zile în fiecare lună. Se recomandă schimbarea preparatului fitoterapeutic fiecare 10-14 zile. Infuzia și, mai rar, maceratul apos reprezintă formele farmacologice principale. Preparatele vegetale posedă proprietățile antiinflamatoare, emoliente, spasmolitice, diuretice, antibacteriene. Acțiunea este ușoară și nu provoacă adaptare sau antibioretistență. Fitoterapeutice în nefrologie pot fi clasificate în următoarele grupe: preparatele vegetale tabletate (Cyston, Șililingtong, Kanefron), preparatele vegetale combinate (ceai renal), preparatele vegetale cu acțiune preponderent antiinflamatorie (ex. muguri de pin (*Turiones Pini*), frunze și rădăcini de nalbă mare (*Folium et Radix Althaea*) etc.), preponderent bacteriostatică (ex. hreanul (*Cochlearia armoracia*), cimbrul (*Thymus vulgaris*) etc.), preponderent diuretică (ex. frunzele de urzică (*Folium Urticae*), coada calului (*Herba Equiseti*), mătasea de porumb (*Stygmata Maydis*) etc.). În PNC, în special în acutizare, **nu se recomandă** plantele medicinale cu efect iritant asupra epiteliului sistemului uropoietic: pseudofructe de ienupăr (*Fructus Juniperi*), frunzele de merișor (*Folium Vitis-idaea*), frunzele de afin (*Folium Myrtilli*).

În cadrul acutizărilor PNC se exercită **managementul stărilor de urgență** (ex. hiperpotasemia, edemul pulmonar, criza hipertensivă, șocul toxico-septic). În tratamentul șocului toxico-septic sunt importante următoarele direcții: suplinire volemică (soluții coloidale, ex. dextransii, albumină, hidroxi-etilamidon, sau cristaloide, ex. clorura de sodiu 0,9% sau glucoză 5%), administrarea medicamentelor vasoconstrictoare (Norepinefrină, Dopamină, Fenilefrină), glucocorticosteroizilor (Hidrocortizon sau Prednisolon) și efectuarea antibioticoterapiei.

**Tratamentul chirurgical** se efectuează în secțiile specializate de urologie sub tratament antibacterian. Indicațiile pentru intervenții chirurgicale în PNC în acutizare sunt complicațiile purulente (paranefrită, pionefroză, abces renal,

carbuncului renal), iar în PNC în remisiune – corecția malformațiilor congenitale, precum și afecțiunilor dobândite asociate cu dereglările pasajului urinar.

### **Profilaxie și screening**

**Screening-ul** presupune evidențierea grupelor de risc, evaluarea prezenței actuale sau anamnestice a tabloului infecției urinare (disurie, piurie etc.). În grupele de risc cu prezența anamnetică sau actuală a manifestărilor clinice sugestive pentru PNC depistate la nivelul medicului de familie se efectuează următoarele investigații: analiza generală de urină, analiza generală de sânge, creatinină. Dacă suspjecția este susținută, pacientul se trimite pentru consultație la internist, nefrolog, urolog.

**Profilaxia primară** presupune identificarea pacienților din grupurile de risc și informarea lor despre pericolul PNC, corecția chirurgicală (după indicații clinice) a anomaliilor congenitale ale sistemului uropoietic, a dereglărilor de tranzit urinar posttraumatice, postchirurgicale sau de altă natură (ex. nefrolitiază), utilizarea bine argumentată a medicamentelor cu efect imunodepresiv, compensarea adecvată a maladiilor somatice grave (ex., diabet zaharat), tratamentul vezicii urinare neurogene, administrarea antiagreganților și fitoterapiei respective la pacienții din grupele de risc după ITU acute suportate.

**Profilaxia secundară** include tratamentul profilactic antibacterian (ex. după manoperele diagnostice endoscopice, postcoital ș.a.), terapia cu antiagregante și cu plante medicinale. Se recomandă o limitare maximă a administrării medicamentelor potențial nefrotoxice. Este importantă exercitarea tratamentului medicamentos sau chirurgical al factorilor de risc al PNC. Pacienții se informează despre necesitatea adresării timpurii după consultația nefrologului/urologului, pentru eficientizarea măsurilor terapeutice aplicate. Prevenirea progresării BCR poate fi realizată prin intermediul strategiilor nefroprotectoare descrise în capitolul respectiv. De asemenea, este recomandabilă prevenirea și tratamentul complicațiilor PNC (cardiovasculare, uremice, septice).

**Evoluție și prognostic.** În general, prognosticul pielonefritei cronice este favorabil cu excepția cazurilor de pielonefrită cronică secundară pe fundalul urolitiazii, diabetului zaharat și stărilor de imunodeficiență. În majoritatea cazurilor IRC se dezvoltă peste 10-20 de ani după debutul maladiei. Prezența factorilor de risc al bolii cronice de rinichi contribuie la o progresare mai rapidă a maladiei, precum și recidivele frecvente ale infecției urinare. Se disting două variante de evoluție a pielonefritei cronice: complicată și necomplicată. Evoluția necomplicată cuprinde evoluția subclinică (latentă; lipsesc acutizările după debutul maladiei), evoluția fără acutizări (lipsa de acutizări timp de 2 ani), evoluția cu acutizări periodice (până la 3 acutizări pe an), evoluția cu acutizări frecvente (recidivantă) (timp mai puțin de 3 luni între acutizări). Evoluția complicată include cazuri de complicații septico-purulente (ex. abces renal), complicații cardiovasculare (ex. HTA), diminuarea funcției renale (IRC și complicațiile ei).



## 29.5. TRATAMENTUL INFECȚIILOR TRACTULUI URINAR

- Regim – în funcție de starea pacientului și activitatea procesului.
- În acutizare – regim la pat.
- Dieta – în lipsa complicațiilor (HTA, BCR) este fiziologică.

### **Tratamentul antibacterian**

În alegerea medicamentului antiinfecțios, trebuie respectate câteva principii:

1. Să posede un spectru cât mai limitat la agentul infecțios izolat din urină;
2. Să se elimine predominant prin urină sub formă de metaboliți activi;
3. Să nu precipite în urină, indiferent de pH;
4. Să fie bine tolerat;
5. Să producă cât mai puțină rezistență microbiană.

**Tratamentul antibacterian** (vezi capitolul „Principiile de tratament în nefrologie”).

### **Criteriile eficacității tratamentului antibacterian**

- Precoce (48-72 ore): dinamică pozitivă – scăderea febrei, intoxicației, ameliorarea funcției renale, urina sterilă peste 3-4 zile.
- Tardive (14-30 de zile): dinamică stabilă – lipsa recidivelor febrile timp de 2 săptămâni după tratament antibacterian, uroculturi negative după 7 zile de la tratament cu antibiotice.
- Finale (1-3 luni): lipsa recidivelor după 12 săptămâni de tratament antibacterian.

### **ITU: Tratament de dezintoxicare**

- Rehidratare orală:
  - apă plată;
  - suc de afine, căpșuni;
  - Rehidron – în caz de deshidratare.
- Terapia infuzională 500 ml – 1 litru:
  - Soluție fiziologică, soluție de glucoză ș.a.
- Enterosorbenți:
  - Polifepan 1 ling 3ori în zi;
  - Cărbune activat până la 15 pastile pe zi;
  - Enterosgel 1 lingură de 3 ori în zi.

### **Tratamentul ITU**

- Antiagreganți:
  - Acid acetilsalicilic 75-125 mg în zi, 7-14 zile;
  - Pentoxifilin 100 mg de 3 ori în zi, 7-14 zile;
  - Dipyridamol 75 mg de 3 ori în zi, 20 de zile.
- Spasmolitice – în dureri lombare, dereglare a urodinamicii
  - Drotaverin 2% 2 ml de 3 ori în zi, i.m., 7-14 zile

- Papaverină 2% 2 ml de 2 ori în zi, i.m., 7-14 zile

**ITU. Fitoterapie - Suplimentar la tratamentul de bază**

- Kanefron - 2 pastile de 3 ori în zi, 1 lună;
- Ciston - 2 pastile de 3 ori în zi, 1 lună;
- Șilintong - 3 pastile de 3 ori în zi, 2 luni;
- Fructe (afine, căpșuni, măceș);
- Pătrunjel (iarba, semințe, rădăcini);
- Struguri;
- Frunze de mure.

**ITU. Tratament balneo-sanatorial:**

• Este indicat în caz de remisiune clinică și de laborator îndelungată, cu funcție renală păstrată și fără hipertensiune arterială severă (Cahul, Truskaveț, Karlovy Vary).

**Profilaxia ITU**

1. Asanarea focarelor cronice de infecție.
2. Igiena intimă riguroasă.
3. Consum de lichide în cantități suficiente.
4. Evitarea supraumplerii vezicii urinare (golire la necesitate).
5. Lenjerie intimă comodă.
6. Profilaxia constipațiilor.
7. Folosirea săpunurilor cu pH neutru în toaleta organelor genitale.
8. După act sexual e necesară golirea vezicii urinare cu toaleta ulterioară a organelor genitale.
9. Schimbarea frecventă a absorbantelor în menis.



Nefropatiile glomerulare (NG) sunt boli renale **bilaterale**, de etiologie variată în care se afectează exclusiv sau predominant glomerulii.

Nefropatiile glomerulare se clasifică după mai multe criterii (Fig. 30.1):

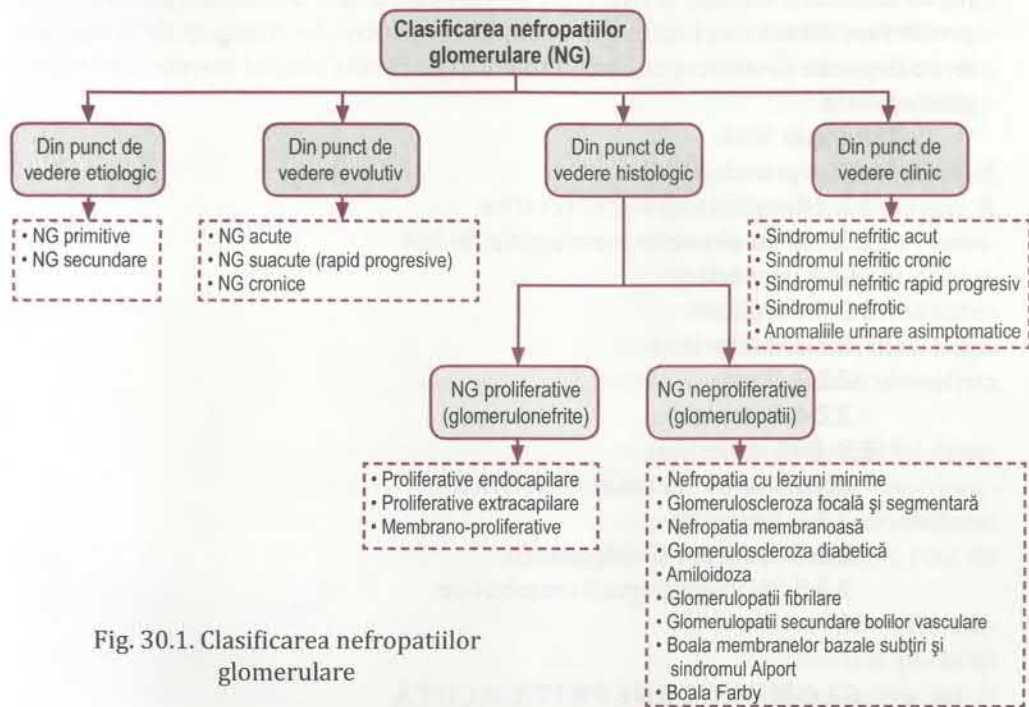


Fig. 30.1. Clasificarea nefropatiilor glomerulare

La **examenul patologic**, NG pot fi descrise în modul următor:

- La analiza tuturor glomerulilor:
  - Dacă sunt afectați >50% de glomeruli, procesul se consideră *difuz* sau *generalizat*;
  - Dacă sunt afectați doar câțiva glomeruli (<50%), procesul se consideră *focal*.
- La analiza unui glomerul individual:
  - Dacă sunt afectate toate structurile din glomerul – NG *globală*;
  - Dacă sunt afectate doar unele structuri sau zone din glomerul – NG *segmentară*.
- *Proliferativă*
  - Numărul mărit de componente celulare din glomerul.

- *Sclerotică*

- Numărul mărit de componente noncelulare în glomerul.

- *Membranoasă*

- Îngroșarea peretelui capilarelor glomerulare, cauzată de obicei de depozitarea de complecși imuni.

### 1. Nefropatii glomerulare acute (NGA)

NGA reprezintă un grup de afecțiuni cu etiologie variată, care se manifestă clinic prin **sindrom nefritic acut** (oligurie, hematurie, proteinurie, cilindri hematici, edeme, HTA). NGA se caracterizează anatomo-patologic prin proliferare difuză sau localizată a celulelor endoteliale, mezangiale și epiteliale, cu depozite de anticorpi, complement și fibrină la nivelul membranei bazale glomerulare.

#### **Etiologia NGA:**

1. NGA primitive
  - 1.2. NG membrano-proliferative
  - 1.3. NG cu depozite mezangiale de IgA
2. NGA secundare
  - 2.2. Infecțioase
    - 2.2.2. Bacteriene
    - 2.2.3. Virale
    - 2.2.4. Parazitare
  - 2.3. Boli de sistem
    - 2.3.2. Lupus eritematos sistemic
    - 2.3.3. Vasculite
    - 2.3.4. Sindrom Goodpasture
    - 2.3.5. Microangiopatii trombotice

## 30.1. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ

Glomerulonefrita poststreptococică (GNPS) reprezintă prototipul nefropatiilor glomerulare acute.

**Incidența.** GNPS este o boală ce afectează în primul rând copiii; cea mai mare incidență este la copii, însă este predispusă întreaga grupă de vârstă între 2 și 40 de ani. Este rară în țările dezvoltate.

**Factori determinanți.** Factorul etiologic principal este streptococul, mai precis acele maladii anterior contractate, dezvoltarea cărora este legată de o infecție streptococică. Cele mai frecvente boli de etiologie streptococică care precedă dezvoltarea GA sunt considerate infecțiile inelului rinofaringian (anginele și amigdalitele cronice, otitele, mastoiditele, sinuzitele, bronșitele ș.a.). Pe locul II se plasează scarlatina, urmată de caria dentară și infecțiile streptoco-



cice cutanate. Se dezvoltă așa-numita GA poststreptococică. Apariția mai frecventă a GA se constată la infectarea organismului cu streptococul  $\beta$ -hemolitic tip XII din grupa A. Conform datelor contemporane, în majoritatea cazurilor dezvoltarea GA este condiționată de sușele „nefritogene” ale streptococului  $\beta$ -hemolitic, care conțin proteina M. GA poststreptococică reprezintă 60-80% din glomerulonefritele. Proprietățile antigenice ale streptococului  $\beta$ -hemolitic sunt determinate de proteinele M, R și T, produsele vitale ale streptococului (streptolizina O și S, streptokinaza, streptohialuronidaza, endostreptozina ș.a.). S-a constatat că formarea anticorpilor este produsă de anumite sușe de streptococi din grupa A (12, 25, mai rar-1, 4, 18, 42, 55, 57, 60) și asocierile lor. Sușa 12 este cauza mai frecventă a unor epidemii moderate ale glomerulonefritei. Cauza proprietăților nefritogene ale streptococului  $\beta$ -hemolitic totuși rămâne neclară. Se presupune, că ea este cauzată de sensibilitatea streptococului către acțiunea de liză a bacteriofagilor.

În calitate de agent etiologic este definit și stafilococul, pneumococul, enterobacterii. Au apărut date despre rolul etiologic al virusului hepatitei B, care condiționează în special dezvoltarea nefritei membranoase. Sunt cunoscute cazuri de îmbolnăvire cu GA și după alte infecții virale (rujeolă, mononucleoza infecțioasă, herpes) și adenovirale. Este confirmată posibilitatea dezvoltării GA în leptospiroză, rickettsioză, bruceloză, tuberculoză, lues. După etiologie aceste cazuri de îmbolnăvire sunt atribuite către glomerulonefrita infecțioasă imună.

Este posibilă dezvoltarea nefritei după administrarea (în special repetată) a serurilor și vaccinilor. Ea poate fi cauzată de o idiosincrazie sau hipersensibilitate față de un șir de substanțe chimice și preparate medicamentoase, polen de plante, venin de insecte. Această grupă de glomerulonefrite este de origine neinfecțioasă imună.

În unele maladii de sistem, de asemenea, se pot dezvolta GN (LES, sindromul Goodpasture, crioglobulinemia mixtă ș.a.). La 15-20% din pacienți factorul etiologic nu este stabilit veridic (GA idiopatice). Însă ca rezultat al investigației clinice minuțioase, la 2/3 din ei sunt depistate focare de infecție cronică, în special amigdalita cronică.

Influența **factorilor favorizanți** asupra dezvoltării bolii de regulă se explică prin provocarea disfuncțiilor imune, ce duc la răspuns imun inadecvat față de diverse antigene exo- și endogene. Astfel de factori sunt:

- **Vârsta** tânără, cu incidența maximă între 15-20 ani. Din cauza răspunsului imun ineficient, boala practic nu se dezvoltă la copii până la vârsta de 4 ani și foarte rar la persoanele de vârstă înaintată. Însă GA se întâlnește și la vârste înaintate, deseori fiind cauza decesului.

- **Sexul.** Glomerulonefritele se întâlnesc mai frecvent la bărbați de vârsta tânără (raportul bărbați : femei circa 2 : 1), fapt explicat prin stimularea formării anticorpilor și proliferarea endoteliului glomerular de androgeni, pe când estrogeni au un efect inhibitor.

• **Condițiile climatice.** În perioada rece a anului, la umezeală se creează condiții favorabile pentru dezvoltarea mai frecventă a bolilor infecțioase, scade reactivitatea imună a organismului. În acest aspect un exemplu elocvent poate fi glomerulonefrita „de tranșee”, frecvent întâlnită în perioada celui de al II-lea Război Mondial. Disfuncții imunitare pot provoca hipovitaminozele, asocierea altor infecții, vaccinările, injecții de preparate ce conțin proteine native, intoxicațiile, intervențiile chirurgicale.

• **Regimul alimentar.** Denutriția, avitaminozele, carentele proteice agravează evoluția bolii.

• **Efortul fizic.** Agravarea evoluției bolii poate fi provocată de efortul fizic, prin provocarea micșorării fluxului sanguin renal din cauza redistribuției circulației sanguine și formării în exces a deșeurilor metabolice, care necesită excreția lor de către rinichi bolnavi.

• **Ereditatea.** Influența factorului ereditar este discutabilă. Se presupune o predispoziție familială către infecțiile streptococice „nefritogene”. Unii autori indică o frecvență crescută a GA la persoanele cu antigenele HLA Bw35, sau scăderea A3, sau disocieri între CW și DR3.

### Patogenie

- Teoria agresiunii microbiene directe:
  - susține agresiunea directă a germenilor asupra capilarelor glomerulare.
- Teoria patogeniei vasculare:
  - Teoria capilaritei difuze explică apariția îndeosebi pe baza elementelor clinice: apariția bruscă a edemului, apariția edemului pulmonar acut, fragilitatea capilară crescută. Examenle histologice nu au confirmat însă leziunile capilare.
  - Teoria spastico-ischemică susține că fenomenul inițial nu ar fi leziunea inflamatorie glomerulară, ci un spasm vascular generalizat, cu predominantă la nivelul vaselor renale. Angiospasmul ar fi singurul care explică HTA, paloarea bolnavului, spasmul vaselor retiniene, sindromul eclamptic. Cercetările efectuate nu au confirmat angiospasmul.
- Teoriile agresiunii toxice
  - Teoriile agresiunii toxice directe:
    - acțiunea directă a toxinelor streptococilor asupra parenchimului renal;
    - la nivelul rinichilor se produce un conflict între toxinele microbiene și antitoxine, care lezează rinichiul.
  - Teoria agresiunii toxice prin intermediul sistemului nervos vegetativ:
    - consideră că toxinele streptococice pot provoca GN dacă irită SNV și îndeosebi pe cel de la nivelul faringelui.
- Teoriile imunologice (Fig. 30.2):
  - Existența intervalului de latentă între episodul infecțios acut și apariția leziunilor renale;



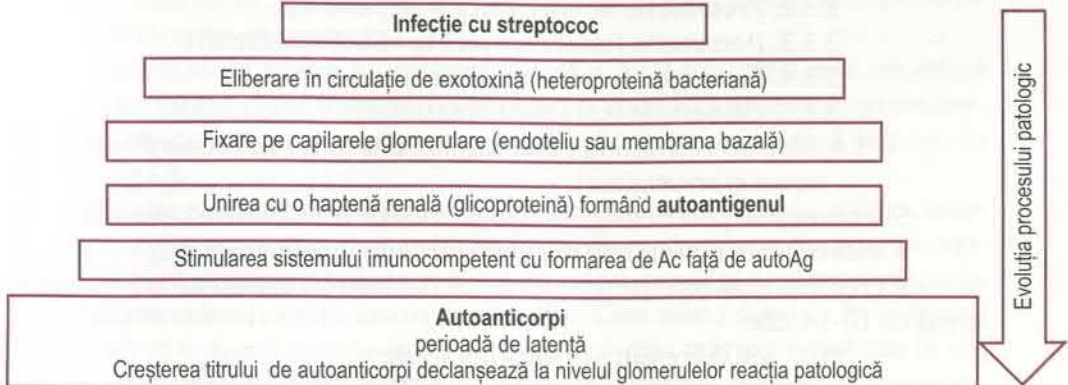


Fig. 30.2. Schema patogeniei GNAPS

- caracterul abstract și netransmisibil al bolii renale;
- coexistența frecventă a altor manifestări alergice;
- modificările bacteriologice și serologice: eozinofilie crescută, titrul ASLO crescut, scăderea complementului seric, prezenta complexelor imune circulante în 95% din cazuri;
- existența frecventă a unei crioglobulinemii

**Clinica.** Poate varia de la hematurie microscopică asimptomatică până la *sindrom nefritic acut*.

#### **Evoluția bolii**

1. Debutul bolii – în  $\frac{2}{3}$  din cazuri se face printr-o infecție acută la nivelul căilor aeriene superioare: amigdalite, otite, sinuzite, laringite, bronșite. Mai rar tabloul clinic este al unei scarlatine sau reumatism articular acut.
2. Faza de latență – are durată variabilă (1-2 săptămâni), este dominată de astenie fizică.
3. Perioada de stare – debutul real al bolii cu dureri lombare (din cauza tumefierii renale ca rezultat al inflamației), febră, frison, cu **dezvoltarea** sindromului nefritic acut:
  - 3.1. sindromul edematos – edem alb, moale, pufos, nedureros, inițial la pleoape, față și maleole pentru ca treptat să se generalizeze – cauza de bază este retenția primară a sodiului, ca rezultat al modificărilor inflamatorii în glomeruli.
  - 3.2. HTA instalată acut (HVS absentă, FO normal), cu valori moderate și risc de apariție a EPA și encefalopatiei hipertensive (1/4 din cazuri) – din cauza retenției acute a sodiului și a apei cu creșterea volumului sanguin circulant și a volumului-bătaie;
  - 3.3. sindromul urinar – caracterizat prin:
    - 3.3.1. Oligurie;

3.3.2. Proteinurie nonnefrotică (<3g/24ore);

3.3.3. Hematurie (macroscopică la >50% din cazuri);

3.3.4. Leucociturie inferioară hematuriei;

3.3.5. Cilindrurie (cilindrii hematurici).

3.4. IRA, cu retenție azotată importantă (creșteri semnificative ale ureei și creatininei).

Sunt esențiale pentru diagnosticul prezumtiv următoarele semne clinice:

- Antecedente nefrologice negative (absența unei nefropatii);
- Prezența unei infecții streptococice (faringo-amigdaliene, cutanate) în urmă cu 10-14 zile.

- titrul ASLO crescut sau anti-DNA-aza;

- exsudat faringian – streptococ betahemolitic grupa A;

- Complement seric scăzut, total (CH50) și fracțiunile C1 și C4;

- Ecografia evidențiază rinichi măriți de volum cu lărgirea zonei parenchimatoase, care este ușor hipocogenă.

- Reducerea ratei filtrării glomerulare la cazurile cu IRA.

În cursul evoluției GNAPS biopsia renală este indicată în următoarele situații:

- GNAPS cu oligurie sau anurie;

- GNAPS cu IRA care nu revine la normal în 4 săptămâni;

- Persistența HTA peste 4 săptămâni;

- Persistența unui sindrom nefrotic peste 4 săptămâni;

- Absența normalizării valorilor complementului seric după 8 săptămâni.

- **Microscopia optică** evidențiază glomeruli măriți de volum, proliferarea celulelor endocapilare

- (endotelială și mezangială), infiltrate cu polimorfonucleare, depozite de fibrină (humps) pe versantul extern al MBG.

- **Microscopia electronică** evidențiază proliferarea celulelor glomerulare și depozite electrono-dense în spațiul subepitelial și în mezangiu.

- **Imunofluorescența** evidențiază în mod constant C3 și IgG sub formă granulară, subepitelial, de-a lungul MBG.

**Tabloul clinic.** Boala reprezintă mai multe perioade: de infecție sau debutul bolii; 2) de latentă și 3) de stare.

**Debutul bolii.** Bolnavul prezintă inițial o infecție, cel mai frecvent situată la nivelul căilor respiratorii superioare (angine, otite, sinuzite, bronșite, laringite). La unii se constată o afecțiune cutanată, sau/și mai rar reumatism articular acut. Este destul de important rolul infecțiilor dentare, infecțiilor streptococice cutanate.

**Perioada de latență** durează aproximativ 1-4 săptămâni, fiind dominată de astenie. În această perioadă are loc formarea anticorpilor, a CI, după care apar simptomele clinic. Apariția simptomelor în interval mai mic de 1 săptămână pledează pentru o acutizare a glomerulonefritei cornice. Însă exis-



tă cazuri când GA se dezvoltă după câteva luni de infecție, producând momente dificile în factorul etiologic.

**Perioada de stare.** În evoluție clasică a maladiei, când este un debut acut, cu un tablou clinic manifest, este posibilă stabilirea unei legături evidente cu o infecție streptococică precedentă cu 1-3 săptămâni până la primele semne ale GA.

Printre semnele subiective pe primul plan se evidențiază cefaleea, astenia, fatigabilitatea, inapetența, palpitațiile cardiace, dispneea, durerile în regiunea lombară și precardiacă, uneori – micțiuni frecvente și dureroase, oliguria, modificarea culorii urinei, apariția edemelor. Câte odată durerile în regiunea lombară pot fi destul de intensive, ce se explică prin mărirea rinichilor în volum, mărirea presiunii intrarenale și extinderea capsulei renale.

La *inspecție* se observă paliditatea tegumentelor, edem facial și suborbital sau paraorbitale, acrocianoză, respirație profundă frecventă, dificilă. În cazuri grave pacienții ocupă o poziție forțată, șezândă sau semișezândă cauzată de insuficiența cardiacă.

Primul semn care atrage atenția pacientului sunt edemele. Edemele nefritice se caracterizează prin apariția rapidă (uneori în decursul a câtorva ore sau zile) și suprafața mare de răspândire (pe față, trunchi, membre); în unele cazuri ele pot fi însoțite de dezvoltarea ascitei, hidrotoracelui, hidropericardului. Sindromul edematos este unul din cele mai frecvente și recente sindroame ale GA. El se întâlnește la 70-90% din pacienți. În alte cazuri se întâlnesc așa-numitele edeme „oculte”, ce nu se determină la palpare. În majoritatea cazurilor, edemele dispar repede (în decursul a 10-14 zile).

Alt sindrom destul de important, ce se instalează precoce în GA este cel hipertensiv și se întâlnește la 70-80% din pacienți. Manifestarea acestui sindrom este diferită, dar mai frecvent se observă o hipertensiune moderată, cifrele maxime atingând 140-160 mm Hg, iar cele minime – 95-110 mm Hg. Mai rar cifrele pot să atingă nivelul de 220-230 și 115-130 mm Hg și mai mult. În cazul unei evoluții favorabile a maladiei, tensiunea arterială se normalizează în decursul a 2-3 săptămâni. Persistența ei un timp mai îndelungat este un semn prognostic nefavorabil.

Patogenia sindromului hipertensiv în GA este complicată și nu este definitiv determinată. Rolul de bază în apariția lui mulți cercetători îl atribuie măririi volumului sângelui circulant și debitului cardiac. În cazuri grave, se constată o mărire importantă și constantă a rezistenței vasculare periferice, ce demonstrează importanța sistemului renină-angiotensină-aldosteron în geneza hipertensiunii.

Un semn caracteristic în evoluția clasică a GA este bradicardia, care de obicei este asociată hipertensiunii. Ea se observă chiar din primele zile ale maladiei, în special la tineri, durează 1-2 săptămâni, uneori mai mult. Asocierea bradicardiei, HTA și edemelor este un criteriu foarte important de diagnostic diferențial între edemele renale și cardiace care, de obicei, sunt însoțite de tahicardie.

Varianta *monosimptomatică* se caracterizează prin prezența hipertensiunii arteriale în formă hipertensivă, a edemelor în cea edematoasă și hematuriei accentuate în cea hematurică pe fundalul modificărilor obligatorii ale sedimentului urinar.

Forma *polisimptomatică* evoluează de obicei printr-un sindrom nefritic acut, care se caracterizează prin:

- Proteinurie neselectivă, mai rar selectivă, mai mică de 3g/24 ore. Proteinuria se explică prin dereglarea reabsorbției în tubii proximali din cauza blocului enzimatic, majorarea permeabilității în tubii proximali din cauza blocului enzimatic, majorarea permeabilității membranei bazale (proteinurie neselectivă), lezarea podocitelor (proteinurie selectivă).

- Hematurie microscopică sau macroscopică. Asocierea cilindrilor hematoci este un argument sigur al originii glomerulare a hematuriei. Urina este tulbure, spumoasă, datorită proteinuriei sau roșietică, datorită hematuriei.

- Leucociturie de origine inflamatorie glomerulară și tubulointerstițială. Predomină limfocitele.

- Edeme, consecința oliguriei și retenției de sodiu.

- Scăderea filtrației glomerulare cu retenția de sodiu și produși azotați în sânge.

- Prezența unui sindrom hipertensiv moderat fără modificări ale fundului de ochi, fără semne de hipertrofie ventriculară stângă.

Durata persistenței unui sindrom variază. Inițial, de obicei, dispar acuzele la astenie, fatigabilitate, cefalee. Din datele obiective primar dispar edemele, care la 1/3 din pacienți sunt prezente circa 2 săptămâni; la restul – în decursul primei luni de observație. Un timp mai îndelungat persistă hipertensiunea arterială – circa 6 luni și sindromul urinar – până la un an din momentul îmbolnăvirii. Deci maladia în varianta sa tipică de evoluție are un caracter ciclic, ce se caracterizează prin instalarea rapidă a tuturor sindroamelor cu diminuarea lor succesivă.

Prezența formei *nefrotice* impune în toate cazurile excluderea GC, ce se poate efectua numai morfologic. Această formă presupune prezența sindromului edematos și urinar, cu proteinurie peste 3,5 g/24 ore, hipo-, disproteinemie, hipoalbuminemie, hiper- $\alpha_2$ -globulinemie, sindrom dislipidemic. Examenul morfopatologic poate releva leziuni de glomerulonefrită membranoasă.

Forma *frustă* se caracterizează prin prezența numai a modificărilor în urină, rareori poate fi o HTA ușoară tranzitorie, edeme paraorbitale moderate. Dar toate aceste semne sunt tranzitorii, nu determină tabloul clinic și, de obicei, sunt autolichidate. Are, în general, o evoluție favorabilă, deși unele cazuri pot evolua spre cronicizare.

În GA cu *simptome extrarenale* sau GA fără proteinurie și hematurie sunt prezente: focarul infecțios, semnele clinice de hipertensiune arterială și edemele, sindromul inflamator biologic și cel imunitar (fracția  $C_3$  scăzută), dar lipsesc proteinuria și hematuria.



**Diagnosticul paraclinic.** Modificările în sângele periferic în GA nu sunt specifice. La debutul maladiei, în special la prezența edemelor și hipervolemiei, se poate depista o anemie moderată, cauzată în special de hemodiluție. În prima fază a maladiei, poate fi o leucocitoză ușoară ( $9,0-12,0 \times 10^9/L$ ) cu limfopenie. Frecvent poate fi constatată eozinofilia. Mărirea VSH până la 20-50 mm/oră se poate observa în termene diferite ale maladiei și în anumită măsură oglindește activitatea procesului patologic.

Conținutul proteinei totale în serul sangvin în majoritatea cazurilor este în limitele normale și numai în cazul prezenței unor edeme pronunțate și a proteinuriei se poate constata o hipoproteinemie ușoară tranzitorie, ce se explică prin hemodiluție. La pacienții cu GA în cazul asocierii sindromului nefrotic, nivelul proteinei totale poate să scadă până la 60 g/l și mai mult. Disproteinemia se manifestă prin micșorarea moderată a concentrației albuminelor și mărirea concentrației globulinelor, în special alfa-1 și alfa-2, mai rar gama. Ca urmare coeficientul albumine/globuline se egalează sau este mai mic decât 1,0. În unele cazuri, se determină apariția proteinei C-reactive, creșterea acizilor sialici, concentrației ASL-O, antistreptokinazei (ASK), anti-streptohialuronidazei (ASH), hiperlipidemie moderată tranzitorie. O azotemie neînsemnată (cu nivelul ureei până la 9-10 mmol/l) se întâlnește numai la pacienții cu oligurie, o perioadă scurtă de timp și, odată cu mărirea diurezei, revine la limita normală. În cazul unei evoluții fulminante a GA se poate instala o micșorare temporară a filtrației glomerulare, reabsorbția apei este păstrată sau crescută. Ionograma sanguină denotă hiperpotasemie în caz de insuficiență renală acută, hiponatriemie de diluție, acidoză. Se remarcă nivelul crescut CIC, fracția  $C_3$  scăzută, activitatea hemolitică a  $CH_{50}$  scade. Mai pot fi scăzuți și alți factori complementari:  $C_{19}$ ,  $C_2$ ,  $C_4$ , properdina. Crioglobulinele circulante sunt crescute. Sunt posibile următoarele tulburări de coagulare: crește nivelul fibrinogenului, factorului VIII, produselor de degradare a fibrinei.

Urina este de culoare întunecată, având un aspect roșietic. Densitatea relativă nu este modificată sau este puțin majorată. Conținutul proteinei în urină de obicei nu depășește valoarea de 2g/24 ore, cu excepția variantei nefrotice a GA, unde proteinuria depășește 3,5 g/24 ore. Hematuria este un simptom frecvent întâlnit și poate fi microscopică sau mai rar macroscopică. Hematiile din urină prezintă un dismorfism eritrocitar. Sunt prezenți cilindri eritrocitari, leucocite cu predominarea limfocitelor, cilindri leucocitari. Testul Neciporenko evidențiază hematurie. Examenul fundului ocular relevă semne hipertensiunii arteriale (arterele îngustate cu traiect ondulat, venele pletorice, semnele Salus I-III, în cazuri grave - edemul discului nervului optic, infiltrate flocoase). Examenul ecografic relevă ambii rinichi măriți de volum, cu creșterea indicelui parenchimos. La radiografia renală de ansamblu de asemenea evidențiază ambii rinichi măriți în volum. Urografia intravenoasă se efectuează în special cu scopul diagnosticului diferențial.

**Diagnosticul pozitiv**

- Debut acut mai frecvent cu un sindrom nefritic acut, mai rar nefrotic;
- Lipsa în antecedente a unor simptome caracteristice unei glomerulopatii;
- Hipertensiunea arterială moderată fără hipertrofia ventriculului stâng și modificări de tip sclerotic ale arterelor retiniene (examinarea fundului ocular);
- Prezența unui sindrom nefritic acut precedat de o infecție streptococică cu 1-4 săptămâni;
- Dovezi bacteriologice privind infecția streptococică precedentă (ASL-O crescută);

- VSH, fibrinogen, proteina „C”-reactivă crescută;
- $C_3$ ,  $CH_{50}$  micșorate, CIC crescute;
- Micșorarea filtrației glomerulare;
- Radiologic, ecografic dimensiuni renale mărite;
- Absența semnelor altei boli generale sau de sistem;
- Biopsia renală specifică pentru GA poststreptococică.

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu următoarele maladii: GC, pielonefrită acută sau cronică în acutizare, amiloidoza renală, maladii cardiace, maladii de sistem ale țesutului conjunctiv cu afectarea rinichilor, vasculita hemoragică, nefrolitiază, tuberculoza sau tumora renală.

**Complicațiile GNA poststreptococice**

- Injurie renală acută – complicație gravă a GNA;
- Insuficiența cardiacă – anunțată de trecerea de la bradicardie la tahicardie;
- Edemul pulmonar acut;
- Hemoragia cerebrală – mai ales la vârstnici;
- Eclampsia cu crize convulsive;
- Infecții – pneumonii, infecții urinare, cutanate.

**TRATAMENTUL**

## 1. Regim igienico-dietetic:

- 1.1. repaus la pat în perioada edemelor, HTA și hematuriei.
- 1.2. regimul dietetic normocaloric, hipoproteic în caz de retenție azotată
- 1.3. aport hidric/24 ore = diureza + 700 ml.

## 2. Tratamentul etiologic:

- 2.1. Penicilină cristalină 500 000 UI la 4-6 ore administrare i.m. timp de 14-21 zile.
- 2.2. Eritromicină 500 mg la 6 ore la adult, respectiv 40 mg/kg corp/zi la copil, pentru o perioadă de 7-10 zile.

## 3. Tratamentul simptomatic:

- 3.1. diuretic (când este prezent sindromul edematos și HTA din GNA); se folosesc cu precădere diuretice de ansă: Furosemid, Torasemid sau Acid etacrinic; se evită diureticele antialdosteronice: Spironolacton, Amilorid și Triamteren.



### 3.2. Medicație hipotensivă:

- 3.2.1. diuretice de ansă;
- 3.2.2. blocante ale canalelor de calciu: Amlodipin 10mg/zi, Nifedipin 4x10 mg;
- 3.2.3. inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: Enalapril 2x10mg/zi, Perindopril 2x5mg/zi;
- 3.2.4. inhibitori adrenergici cu acțiune centrală: Clonidin 3x 1 tab. de 0,150 mg/zi, Rilmenidinum de 1mg, 1cp/zi.

### 4. Tratamentul profilactic:

- 4.1. Profilaxia bolii: Se face prin tratarea infecțiilor streptococice cu Penicilină 500 000 UI administrată la 4-6 ore, 14-21 zile.
- 4.2. Profilaxia complicațiilor - constă în tratarea cât mai precoce și mai corectă a bolii.
- 4.3. Profilaxia recăderilor se face prin prelungirea tratamentului până la vindecarea GNA.

**Evoluția.** Evoluția GNA poststreptococică este variabilă depinzând de virulența germenilor, reactivitatea organismului, precocitatea instituirii și corectitudinea tratamentului. Modalități evolutive:

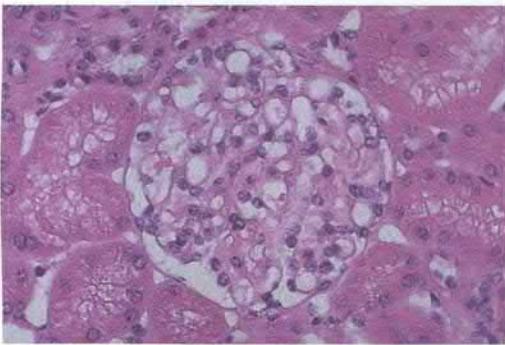


Fig. 30.3. Glomerul normal

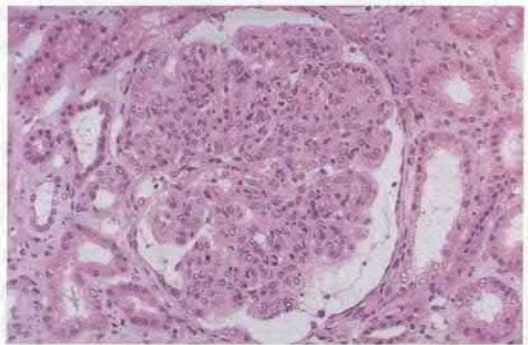


Fig. 30.4. GNA poststreptococică

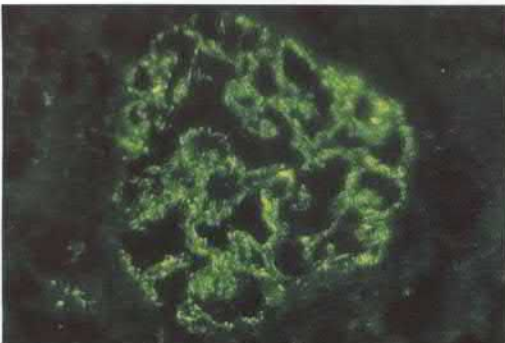


Fig. 30.5. GNA poststreptococică - IF



Fig. 30.6. GNA poststreptococică  
Microscopie optică

1. **Vindecare** – 3-6 luni (rapidă) până la 1 an.

2. **Cronicizare** – cu persistența semnelor clinice și biologice sau acestea dispar pentru o perioadă de timp; după mai mulți ani reapar semnele GNC.

3. Evoluție rapid progresivă cu tabloul clinic al GN rapid progresive.

**Factorii care influențează prognosticul sunt:**

- vârsta – prognosticul este mai sever la adulți decât la copii;
- sexul nu influențează semnificativ prognosticul;
- sindromul nefrotic (proteinurie > 3,5 g/zi) este un element de prognostic nefavorabil;
- hematuria – se pare că pacienții cu hematurii macroscopice recidivante au un prognostic favorabil;
- HTA necontrolată accelerează insuficiența renală și expune la complicații vasculare;
- tipul histopatologic – reprezintă elementul fundamental în aprecierea prognosticului.

### 30.2. | GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ

Glomerulonefrita rapid progresivă este caracterizată histologic printr-o proliferare intensă extracapilară, cu formare de semiluni epiteliale în spațiul urinar având o evoluție rapidă spre BCR cu progresare accelerată spre stadiul terminal.

Ele pot fi clasificate, din punct de vedere etiologic, în:

1. GNRP primitive (idiopatice);
2. GNRP secundare.
  - 1.1. GNRP secundare produse de agenți infecțioși:
    - 1.1.1. GNRP difuză acută poststreptococică.
    - 1.1.2. GNRP din endocardita bacteriană subacută.
    - 1.1.3. GNRP din abcese viscerele.
    - 1.1.4. GNRP produsă de virusul hepatic B și C.
    - 1.1.5. GNRP din infecțiile cu mioplasme.
    - 1.1.6. GNRP din histoplasmoză.
  - 1.2. GNRP secundare din bolile de sistem:
    - 1.2.1. Lupusul eritematos sistemic (LES) – frecvent la femeile tinere glomerulonefrita este prin manifestare clinică a LES.
    - 1.2.2. Sindromul Goodpasture (Ac anti-MBG cu hemoragie pulmonară).
    - 1.2.3. Purpura Henoch-Schönlein.
    - 1.2.4. Crioglobulinemia mixtă (IgG/IgM) din hepatita C.
    - 1.2.5. Policondrita recidivantă.
    - 1.2.6. Carcinoame (plămân, vezică urinară, prostată).
    - 1.2.7. Limfoame.



### 1.2.8. Vasculitele sistemice:

1.2.8.1. Poliangiita microscopică (ANCA+).

1.2.8.2. Granulomatoza Wegener (ANCA+).

1.2.8.3. Sindromul Churg-Strauss.

### 1.3. GNRP secundare produse de medicamente.

1.3.1. Alopurinol.

1.3.2. Rifampicin.

1.3.3. Penicilamin.

1.3.4. Hidralazin.

**Patogenia GNRP.** În funcție de mecanismele patogenice implicate în producerea GNRP, se descriu trei tipuri principale de GNRP:

1. Tipul I – GNRP cu Ac anti MBG

2. Tipul II – GNRP prin complexe imune; în circulație se formează CIC care se depun la nivelul MBG sau se pot forma CI *in situ*.

3. Tipul III – GNRP pauciimună sau GNRP asociată cu vasculita include pacienți cu anticorpi ANCA pozitivi fără semne de vasculită sistemică.

#### **Manifestările clinice**

- debut brutal, prin hematurie macroscopică, edeme moderate, febră, cefalee;

- debut cu aspect de purpură reumatoidă – purpură palpabilă, colici abdominale, artralгии, melenă;

- debut insidios – descoperire întâmplătoare a unei proteinurii, hematurii sau HTA;

- debut în doi timpi – inițial proteinurie, apoi se descoperă boală cronică de rinichi cu evoluție rapidă;

- disfuncția renală este, prin constanța și gravitatea sa, trăsătura determinantă a GNRP:

- în general, se observă oligurie, care apare la 3-5 săptămâni după primele simptome, urmată de vasiconstant de anurie;

- există și cazuri de disfuncție renală cu diureză conservată;

- edemele sunt rare, discrete;

- caracterul adesea normal al TA este de subliniat față de gravitatea disfuncției renale. O HTA ușoară apare rareori. Răsunetul său rămâne moderat, așa cum demonstrează FO.

#### **Examinările paraclinice**

##### **În urină:**

- hematuria microscopică rareori macroscopică, de tip glomerular (hematii dismorfice);

- proteinuria este de tip glomerular neselectiv; rareori este prezent sindromul nefrotic;

- produșii de degradare ai fibrinei sunt crescuți;

- sedimentul urinar este „telescopat” cu cilindri eritrocitari, granuloși și chiar leucocitari. GNRP este nefropatia cu cel mai „bogată” sediment urinar.

**Explorări sanguine**

• afectare funcțională renală, frecvent cu valori crescute ale ureei, creatininei și a acidului uric seric. În toate cazurile ureea serică crește rapid, atinând 200mg% în 2-4 săptămâni scăderea rezervei alcaline și hiperkalemie;

- cresc IgA, IgG,  $\gamma$ -globulinele;
- complement seric normal în 90% din cazuri;
- Ac anti-MBG, CIC, ANCA;
- VSH, fibrinogen, proteină C reactivă – crescute;
- anemie, leucocitoză.

**Examenul histologic**

• La puncția biopsie renală – proliferare epitelială (semiluni) în peste 60% din glomeruli.

**TRATAMENTUL**

1. Regim igienico-dietetic și tratament simptomatic similar celui din GNA poststreptococică.

2. Tratamentul patogenetic:

1.1. Corticoterapie

1.1.1. puls terapie cu Metilprednisolon 7-15 mg/kgc/zi (max. 1g/24 ore), timp de trei zile consecutiv, urmată de

1.1.2. Prednison 1 mg/kgc/zi cu scădere treptată a dozei.

1.2. Imunosupresoare: Ciclofosamid 2-3 mg/kg corp/zi p.o., zilnic sau i.v. în doză de 500-700 mg/m<sup>2</sup>, o dată pe lună, 6-12 luni.

1.3. Plasmafereza se efectuează în asocieră cu terapia patogenetică (cortizon + imunosupresoare) în GNRP cu Ac anti-MBG. Se folosesc 4 l plasmă pe zi sau la 2 zile, folosind albumină 5% ca lichid de înlocuire.

**Evoluția** GNRP este nefavorabilă spre boală cronică de rinichi. Prognosticul este rezervat, în absența unei terapii agresive.

**Complicații**

- Injurie renală acută;
- Boală cronică de rinichi stadiul terminal;
- Edem pulmonar acut;
- Complicații ale tratamentului corticosteroid, imunosupresor.

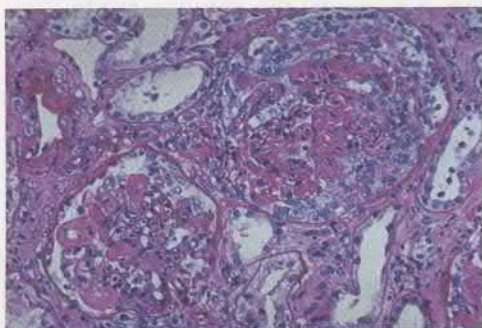


Fig. 30.7. Glomerulonefrita rapid progresivă



### 30.3. | NEFROPATII GLOMERULARE CRONICE

Glomerulonefritele cronice (GNC) sunt boli renale bilaterale cu evoluție de peste 2 ani, determinate de leziuni localizate predominant la nivelul glomerulilor renali.

**Epidemiologie.** În funcție de etiologia GN cronice, predomină cele primitive, fără un agent cauzal identificat, acestea constituind 70-80% din totalul NG cronice. La pacienții cu BCR în stadiul 5, GN cronice reprezintă cea mai frecventă nefropatie de bază.

**Manifestări clinice.** În GN cronică se poate observa următoarele sindroame:

- sindrom nefritic cronic;
- sindrom nefrotic;
- anomalii urinare asimptomatice (hematurie și/sau proteinurie).

#### Clasificarea histologică a NG primitive

1. Glomerulopatia cu leziuni minime.
2. Glomerulopatia cu scleroză segmentară și focală.
3. Glomerulopatia membranoasă (nefropatia membranoasă).
4. Glomerulonefrita cronică proliferativă mezangială:
  - 4.1. Cu depozite de IgA și C3 (nefropatia cu IgA);
  - 4.2. Cu depozite de IgM și C3.
5. Glomerulonefrita cronică membrano-proliferativă.

Nu există o corelație strânsă între modificările histologice în rinichi și manifestările clinice în cadrul nefropatiilor glomerulare. Totuși, o anumită interrelație între tablourile histologic și cel clinic poate fi observată (vezi Tab. 30.1).

Tabelul 30.1.

#### Interrelații clinico-histologice în NG cronice

Forma clinico-biologică	Tipul histologic
- sindrom nefritic cronic sau - anomalii urinare asimptomatice (hematurie și/ sau proteinurie)	<i>NG cronice proliferative</i> - GNC proliferativă mezangială: ▪ cu depozite de IgA (nefropatia cu IgA) ▪ cu depozite de IgM și C3 - GNC membrano-proliferativă
- sindrom nefrotic (SN)	<i>NG cronice neproliferative</i> - Glomerulopatia cu leziuni minime - Glomerulopatia cu scleroză segmentară și focală - nefropatia membranoasă

**Caracteristica clinică a variantelor morfologice.** În funcție de tabloul histologic, GNC se divizează în două grupuri:

1. GNC cu leziuni predominant proliferative (GNC proliferative difuze sau focale, GN proliferative mezangiale (segmentare), GN mezangiocapilare sau membranoproliferative, GN cronice nespecifice);

2. GNC fără leziuni proliferative (GN cu leziuni minime, GN membranoasă, GN focală și segmentară, sindromul Alport, boala membranelor bazale subțiri, numită și hematuria benignă familială, boala Fabri, glomerulonefrita imunotactoidă).

**Glomerulonefrita cronică idiopatică proliferativă, mezangială cu depozitele de IgA și complement (nefropatia IgA, sinonime: boala Berger, GNC varianta hematurică)** – este una dintre cele mai frecvente forme ale GNC (constituie aproximativ 30% din GNC primitive). Predomină la bărbații tineri. Morfologic, se caracterizează prin proliferare mezangială cu infiltrație monocitară, cu depozitari mezangiale predominant de IgA și fracția C3 complementară. Boala se dezvoltă prin formarea CIC cu implicarea disfuncției imunității celulare. Tabloul clinic este foarte caracteristic și se manifestă prin macrohematurie recidivantă. Alte simptome extrarenale, de obicei, lipsesc. Însă, poate fi disurie, dureri lombare, febră, hipertensiune arterială. În cazul când boala apare pe fundalul unei infecții, mai frecvent cu localizare respiratorie, este necesar de menționat apariția hematuriei din primele 7 zile sau imediat după ea. Hematuria masivă se menține 1-7 zile, apoi brusc trece în microhematurie. Examenul obiectiv pune în evidență paloarea tegumentelor. Edemele, de obicei, lipsesc. Organele interne – fără devieri patologice. În sânge se constată o anemie hipocromă moderată, VSH crescut. Examenul urinei pune în evidență o eritrociturie periodică, uneori leucociturie moderată. Sindromul nefrotic se poate dezvolta în 5-6%.

Diagnosticul diferențial al glomerulonefritei Berger se impune cu alte boli în care apare hematuria: purpura Schönlein-Henoch, varianta hematurică a GNC la pacienții cu etilism cronic, ciroza hepatică, boala Crohn, sindromul Sjögren, adenocarcinom, în special cu localizare la nivelul tractului gastrointestinal, spondilita anchilozantă, para proteinemii, sindrom Reiter, tuberculoză.

Boala Berger este una dintre cele mai favorabile forme ale GNC. Poate surveni însănătoșirea completă în decursul câtorva ani. IRC se dezvoltă rar și progresează lent.

**Glomerulonefrita cronică idiopatică proliferativă cu depozite mezangiale de IgM.** Denumirea explică aspectul histologic al acestei forme. Se întâlnește mai frecvent la adolescenți și adulți. Expresia clinică este sindromul nefritic sau nefrotic. Spre deosebire de boala Buerger, are evoluție și prognostic mai puțin favorabile. Frecvent (la 50% dintre pacienți) se constată cortico-rezistentă sau cortico-dependentă. În aceste cazuri, nu sunt efective nici citostaticele. Insuficiența renală evoluează către stadiul terminal aproximativ în 10 ani.

**Glomerulonefrita cronică idiopatică proliferativă mezangială cu depozite mezangiale de IgA și IgG.** Clinic, evoluează cu un sindrom nefritic. La unii bolnavi se asociază proliferări extracapilare segmentare, care agravează



evoluția bolii. Insuficiența renală la bolnavii fără proliferări extracapilare progresează lent.

**Glomerulonefrita cronică idiopatică membrano-proliferativă (mezangio-capilară).** Caracteristica histologică este îngroșarea capilarelor cu proliferarea celulelor mezangiale cu caracter difuz neuniform cu sinteză și depozitari electronodense. În funcție de localizarea depunerilor electronodense, se deosebesc trei tipuri electronomicroscopice:

- Tipul I – depozitele electronodense sunt situate subendotelial, mai rar mezangial și au aspect granular;

- Tipul II – „boala depozitelor dense”, depozitari nodulare sau fuziforme în lamina densa a MBG;

- Tipul III – unii nefrologi îl consideră ca o variantă a tipului I cu depozitari subendoteliale și subepiteliale.

Pe lângă varianta primitivă a GNC membrano-proliferative se întâlnesc și forme secundare, într-un grup larg de boli (LES, purpura Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixtă, carcinoame, abcese viscerale, endocardita infecțioasă, în cadrul complicațiilor imune după infecții streptococice, în hepatita B și C, candidoză, sarcoidoză ș.a.). De obicei, boala se întâlnește la persoanele cu vârstă cuprinsă între 8-50 ani. La debut se manifestă printr-o macrohematurie tranzitorie, care este primul semn clinic, în special la tineri. Sindromul nefrotic cu edeme masive se atestă în 60-80%, hipertensiunea arterială – în 30-40%. Sindromul nefritic cronic persistă la 30% dintre pacienți. Prognosticul este considerat nefavorabil. Remisiunile spontane sunt rare. Rezultatele tratamentului cu corticosteroizi și citostatice sunt modeste. Bolnavii ajung în stadiul uremic al IRC în 5-10 ani. La unii pacienți se constată o evoluție rapid progresivă a insuficienței renale.

**Glomerulonefrita cronică proliferativă difuză idiopatică.** Este o formă rar întâlnită, de obicei cu cauză necunoscută. Unii pacienți indică în antecedente suportarea unei endocardite infecțioase, nefropatia gravidelor, infecții recidivante streptococice. Manifestările clinice sunt variate: sindrom nefritic persistent cu proteinurie neselectivă, microhematurie sau sindrom nefrotic persistent sau cu recidive frecvente, hipertensiune arterială, frecvent cu evoluție severă, rezistentă la tratament. Au o evoluție nefavorabilă. Sindromul nefrotic este rezistent la tratamentul cu corticosteroizi și Ciclofosamidă. Insuficiența renală progresează la ½ din bolnavi în 5 ani către stadiul terminal.

**Glomerulonefrita cronică nespecifică.** Reprezintă un grup fără caracter specific histologic și etiopatogenetic. Modificările morfologice au caracter focal-segmentar, sunt combinate leziunile proliferative cu îngroșarea MBG, lezarea capilarelor glomerulare, capsulei Bowman. Au un debut frecvent insidios, manifestând o HTA moderată sau prin modificări în urină (proteinurie minimală sau moderată, microhematurie persistentă). Unii pacienți se adresează la etapa insuficienței renale cronice. Boala are o evoluție lentă. Insuficiența renală se dezvoltă după 10-25 ani.

**Glomerulonefrita cu leziuni minime (GNLM) neproliferative.** Denumirea este în discordanță cu manifestările clinice fulminante și se bazează pe modificările neînsemnate, depistate numai prin microscopia electronică. Microscopia optică și imunofluorescență sunt puțin informative. Se dezvoltă mai frecvent la copii, rareori la maturi. Reprezintă 20-25% din totalul glomerulonefritelor la adulți. Vârstele cele mai vulnerabile pentru GNLM la copii sunt între 2-15 ani, la adulți – între 40-60 de ani. Mai frecvent se îmbolnăvesc bărbații. GNLM secundare se întâlnesc după vaccinare, în polinoze, după înțepături de albină, paraneoplazice (carcinoame, boala Hodgkin, după infecții respiratorii, după administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene). Mecanismul de producere a GNLM nu este pe deplin cunoscut. Rolul principal se atribuie imunității umorale și celulare T, hipersensibilității de tip imediat (caracteristică bolnavilor cu alergii). Se discută apariția unei clone de limfocite T ce elimină o limfokină, care neutralizează sarcina electrică negativă a MBG și devine permeabilă pentru proteine. Prin aceasta se explică proteinuria severă. Semnul de bază al modificărilor histologice din această formă este distrucția (și dispariția) insulelor mici (pedicule) ale podocitelor pe fundalul tumefierii focale, îngroșării MBG. La microscopia imunofluorescentă lipsesc modificări patologice ce ar indica componentul autoimun în patogenia bolii. Astfel, se discută dreptul de a include această boală în cadrul glomerulonefritelor.

Modificările clinice sunt determinate de prezența sindromului nefrotic tipic care, deseori se dezvoltă acut și evoluează fulminant. În analiza sângelui este caracteristică hipoalbuminemia, hiperlipidemia, VSH crescut. La toți pacienții este prezentă proteinuria masivă (mai mult de 3 gr/ 24 ore), de obicei, selectivă, lipiduria (cilindri acoperiți cu lipide), cilindri hialinici. Uneori, în special la maturi, poate fi determinată hematuria. Evoluția bolii: pot fi remisiuni spontane în 25%, dar după tratamentul cu Prednisolon pe o perioadă de 3 luni se pot obține remisiuni până la 95%. Insuficiența renală cronică este rară. GNLM este o formă cu prognostic bun, durata de supraviețuire după 10 ani constituie 93-98% pentru copii și 90% pentru adulți.

**Glomerulonefrita cronică membranoasă (GNCM).** Reprezintă 10-15% din totalul GNC primitive, mai frecvent întâlnită la adulți cu vârsta între 30-60 de ani. În 70-80% dintre cazuri, etiologia maladiei rămâne necunoscută. GNCM secundare se pot dezvolta în carcinoame (cu localizare pulmonară, gastrică, rinichi, glande mamare), LES, sindromul Sjögren, limfoame, hepatita B, malarie, lues, sub acțiunea medicamentelor (Captopril, săruri de aur, antiinflamatoare nesteroidiene, anticonvulsive ș.a.). Mecanismul patogenetic de dezvoltare este prin CIC. Morfologic se caracterizează prin îngroșarea difuză a MBG, datorate unor depozitari subepiteliale continue sau cu aspect de spic, MBG devenind asemănătoare cu „roata dințată”. Prin microscopia imunofluorescentă se apreciază depuneri de IgG, C3. Tabloul clinic se caracterizează prin debutul lent cu remisiuni spontane frecvente. Semnele clinice precoce sunt manifestările sindromului nefrotic: edeme care se dezvoltă treptat, însă la etape diferite apar



practic la toți pacienții. La  $\frac{1}{3}$  dintre ei se asociază HTA. Însă poate evolua numai prin proteinurie izolată. Proteinuria este, de obicei, neselectivă. Examenul urinei constată: hematurie, leucociturie, cilindurie neînsemnată. Prezența sindromului nefrotic este confirmată prin hipoproteinemie, micșorarea coeficientului albumine/globuline, hipercolesterolemie, VSH crescut, proteinurie peste 3 gr/ 24 ore.

GNC membranoasă are evoluție lent progresivă, se atestă remisiuni spontane în 15-30%. Tratamentul cu CS și citostatice cu efecte controversate, luând în considerație remisiunile spontane.

**Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS).** Se întâlnește mai frecvent la copii, constituie 15-20% din cazurile sindromului nefrotic idiopatic. Microscopic se apreciază afectarea doar la o parte din glomeruli (caracter focal) și a unor anse (caracter segmentar). Se antrenează preponderent glomerulii localizați juxtaglomerular și segmentele adiacente ale capsulei Bowman. GSFS secundară poate fi provocată de unele intoxicații, alergeni, infecții, nefropatia de reflux, nefrectomia unilaterală, sindromul Alport. GSFS se poate asocia altor variante morfologice ale GNC la etapa formării glomerulosclerozei. Unii morfologi consideră GSFS o variantă morfologică nespecifică care se asociază altor forme. Mecanismul patogenetic este necunoscut. GSFS poate fi un exemplu al progresiunii glomerulosclerozei sub influența dereglărilor hemodinamice (hiperfiltrație și hipertensiune glomerulară). Mediatorii fibrogenezei se consideră factorul de creștere și transformare  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), factorul activării plachetare și angiotensina II.

Manifestarea clinică cea mai frecventă este sindromul nefrotic (60-70%) sau proteinuria neselectivă izolată. În majoritatea cazurilor, evoluția bolii este nefavorabilă din cauza rezistenței la tratament atât cu corticosteroizi, cât și cu citostatice. În decurs de 1-15 ani evoluează spre insuficiența renală cronică.

**Glomerulonefrita fibrilară imunotactoidă (GNFI).** Diagnosticul morfologic se poate constata numai prin microscopia electronică care pune în evidență depozite fibrilare mezangiale. Prin microscopia optică se pot aprecia unele modificări nespecifice: proliferarea mezangială, îngroșarea pereților capilarelor glomerulare până la proliferări extracapilare cu formare de semiluni. Microfibrilele din depozitățile mezangiale cu dimensiunile  $\leq 30$  nm sunt depuse haotic, pe când cele cu diametru  $\geq 30$  nm sunt repartizate în mănunchiuri paralele, formând niște structuri microtubulare, numite „tactoizi”. Prin imunofluorescență, în structura microfibrilelor se apreciază imunoglobuline, C3, fibronectină. Microfibrilele se aseamănă cu amiloidul, însă nu se colorează cu roșu de Congo.

GNFI poate fi idiopatică sau secundară (LES, vasculitele sistemice, limfom non-Hodgkin, paraproteinemiile, adenocarcinomul gastric, infecția cu virusul hepatitei C ș.a.). Mecanismul patogenetic este considerat imun, însă nu este pe deplin caracterizat modul de depunere a componente plasmatice în glomeruli cu formarea depozitelor fibrilare.

Tabloul clinic este dependent de factorul etiologic. În forma idiopatică sunt prezente semnele sindromului nefrotic sau o proteinurie izolată moderată. Sunt afectați mai frecvent bărbații în vârstă de 40-50 ani. Prognosticul este nefavorabil. Tratamentul cu corticosteroizi, citostatice și plasmafereză este puțin eficient. După 4-5 ani de la debutul bolii se instalează insuficiența renală terminală.

**Tablou clinic.** GNC se caracterizează prin polimorfismul tabloului clinic. Manifestarea sindroamelor maladiei depinde de forma sa clinică, evoluția și starea funcțională a rinichilor. Evoluția GNC are un caracter ondulat cu perioade de acutizare și remisiune. Durata și gradul manifestării acutizărilor și remisiunilor la unul și același pacient poate fi diferit. În acutizarea maladiei, în majoritatea cazurilor, tabloul clinic al GNC este analogic celui GNA, însă, dacă acutizarea este cauzată de o infecție, manifestările clinice apar peste 1-3 zile cu edeme, hipertensiune arterială, se agravează sindromul urinar. În alte cazuri, acutizarea se manifestă numai prin creșterea proteinuriei, hematuriei și cilindriuriei. Poate fi dereglată funcția renală. În perioada de remisiune, semnele clinice și evoluția GNC sunt dependente de forma clinică a maladiei. În funcție de formele histologice, se poate constata că în grupul GNC cu leziuni proliferative predomină sindromul nefritic, proteinuria sau hematuria izolate, pe când în GNC neproliferativă se constată mai frecvent sindromul nefrotic. Excepție face GNC mezangiocapilară. În GNC neproliferative sindromul nefrotic este pur în varianta cu leziuni minime și impur în cea membranoasă, GSFS. În lipsa posibilității biopsiei renale poate fi aplicată clasificarea variantelor clinice după E.M. Tareev.

**Forma latentă** (sindromul urinar izolat) se manifestă numai printr-un sindrom urinar moderat cu lipsa semnelor extrarenale ale maladiei. Proteinuria în 24 ore, în majoritatea cazurilor, nu depășește 3,0g. Este caracteristică o eritrociturie neînsemnată (5-10, mai rar 30-50 eritrocite în câmpul de vedere) și cilindriuria. Edemele lipsesc, uneori se observă numai o pastozitate paraorbitală, uneori la gambe. TA se menține constant la nivel normal, din care motiv lipsesc semnele clinice, radiologice și ECG ale hipertrofiei ventriculului stâng și modificările fundului ochiului. Apariția edemelor, hipertensiunii arteriale și creșterea sindromului urinar sunt posibile doar în perioada acutizării maladiei. Asocierea hipertensiunii se observă în perioada IRC, când nivelul TA devine din ce în ce mai înalt și stabil, iar apariția edemelor este posibilă în urma asocierii insuficienței cardiace. În această formă a GNC, probele funcționale renale rămân nemodificate timp îndelungat (uneori 20-30 de ani). Din toate formele clinice, aceasta are un prognostic cel mai favorabil. Totuși, în lipsa acuzelor caracteristice, edemelor și hipertensiunii arteriale, diagnosticul precoce al GNC cu sindrom urinar izolat este dificil. Deseori diagnosticul se stabilește numai în stadiul IRC.

**Forma nefrotică** GNC se întâlnește mai rar decât cea latentă. Semnele caracteristice sunt proteinuria masivă (mai mult de 3,0-3,5 g/24 ore), hipo-



și disproteinemia, hiperlipidemia și edemele. Pierderea proteinelor cu urina constituie 5-10-15-30 g/24 ore; se elimină nu numai albuminele, dar și globulinele. Hipoproteinemia, care în majoritatea cazurilor este cauzată de o pierdere considerabilă a proteinei cu urina, poate avea un grad diferit de manifestare. Nivelul proteinei în ser la majoritatea pacienților este de 60 g/l și mai jos, în special pe contul micșorării de albumine. Concomitent cu hipoalbuminemia, deseori, se poate depista și hipogamaglobulinemia. Poate fi observată mărirea nivelului globulinelor alfa și beta. Prin micșorarea conținutului de albumine, într-o anumită măsură, se explică și hiperlipidemia.

Alt semn important al formei nefrotice de GNC sunt edemele. Anume acest semn, mult timp, era considerat principal în clinica sindromului nefrotic. Edemele însă pot lipsi la pacienții tratați cu corticosteroizi. Totuși, la majoritatea bolnavilor cu GNC cu sindrom nefrotic edemele sunt manifeste, răspândite, uneori cu instalarea ascitei, hidrotoracelui, hidropericardului. În multe cazuri ele sunt destul de rezistente la cea mai intensă terapie diuretică, se mențin uneori luni și ani, periodic scad și cresc. Și, numai cu dezvoltarea IRC, edemele încep treptat sau brusc să se micșoreze și să dispară, creând o impresie falsă de ameliorare a stării; concomitent se micșorează proteinuria.

Fata pacienților cu forma nefrotică a GNC este edematic; pe membre, în regiunea lombară, abdominală apar edeme importante de consistență păstoasă, după comprimare rămâne timp îndelungat godeul.

Tegumentele sunt palide, reci, uscate, deseori cu descuamare; în edemul gambelor și tălpilor pot să apară fisuri prin care se elimină lichid edematos, provocând macerarea tegumentelor, uneori ulceratii trofice care sunt porți de pătrundere a infecției. Bolnavii sunt inhibați, hipodinamici, acuză fatigabilitate, astenie, sensibilitate la frig. Este caracteristică oliguria.

TA de obicei este în limitele normei, deseori micșorată, uneori poate fi o hipertensiune tranzitorie, cauzată de acutizarea bolii. La apariția IRC, nivelul TA se mărește considerabil și devine constant. Pulsul este rar. Zgomotele cordului sunt atenuate. Pe ECG se depistează micșorarea voltajului și semne de distrofie a miocardului. Conținutul în ser al ureei, azotului rezidual, creatininei, filtrația glomerulară și funcția de concentrare în perioada de compensare a IRC sunt în limitele normei. În urină, în afara proteinelor, se depistează un număr important de cilindri, în special hialinici, care se întâlnesc la debutul maladiei, ulterior granuloși și ceroși. Eritrociturie lipsește ori este neînsemnată (până la 5-15 în câmpul de vedere).

În **forma hipertensivă** a GNC semnul de bază este hipertensiunea arterială și sindromul urinar moderat pronunțat, edemele lipsesc. Hipertensiunea este cauzată de creșterea rezistenței vasculare periferice. Posibil, are loc ciclul precoce de mărire a nivelului natriului ce duce la hipertensiune arterială.

Proteinuria de obicei nu depășește 1 g/l, eritrociturie lipsește sau este în limitele de 3-5-10 eritrocite în câmpul de vedere, cilindrii hialinici sunt solitari. La unii pacienți se depistează pastozitate pleoapelor, fetei și gambelor.

La acutizarea maladiei aceste semne cresc. Este caracteristic creșterea TA chiar la debutul IRC, când maladia se manifestă clinic prin poliurie, nicturie, dereglarea acuității vizuale, stomatită, hemoragii, pericardită sau semne de insuficiență cardiacă.

Despre supraîncărcarea inimii stânga ne vorbește șocul cardiac mărit, deplasarea limitelor matității relative ale cordului spre stânga, accentul zgomotului II la aortă, ritmul de galop, bronșita de stază, astmul cardiac ș.a.

Odată cu evoluția maladiei, hipertensiunea arterială devine din ce în ce mai înaltă și rezistentă. TA se mărește moderat (160/100-180/110 mm Hg), însă în unele cazuri ea poate fi mărită considerabil (200/115-250/120 mm Hg).

Bolnavii acuză cefalee, dureri în regiunea precardiacă, deseori de tip anginos. La examenul obiectiv se constată hipertrofia miocardului ventriculului stâng (percutor), obiectivizate radiologic și ECG. Se auscultă accentul zgomotului II pe aortă, deseori suflul sistolic la baza și apexul cordului. Pe ECG, în special la cei cu anamneză îndelungată, în afara semnelor de hipertrofie se depistează semne de supraîncărcare, ischemie a miocardului ventriculului stâng, dereglări de ritm (extrasistolie, încetinirea conductibilității intraventriculare ș.a.).

La fundul ochiului, ca și în hipertensiunea arterială esențială, se determină îngustarea vaselor retinei, semnul de încrucișare, hemoragii, neuroretinopatie ș.a.

Prognosticul acestei forme de GNC este relativ benign. Până la instalarea uremiei, acești pacienți trăiesc 10-30 de ani, dacă nu survin alte complicații (cardiace, vasculare).

Forma **hematurică** a GNC se caracterizează prin hematurie masivă și rezistentă și proteinurie ușoară în lipsa edemelor, hipertensiunii arteriale. Hematuria poate atinge un grad important, poate fi macrohematurie.

Forma **mixtă** este o asociere a sindroamelor nefrotic și hipertensiv. Pentru această formă sunt caracteristice semnele sindromului nefrotic (proteinuria masivă, hipo- și disproteinemia, hipercolesterolemia, edemele) și hipertensiv (nivelul înalt al cifrelor TA, modificările vaselor retinei, hipertrofia ventriculului stâng etc.).

Prognosticul acestei forme este cel mai nefavorabil comparativ cu alte forme clinice de GNC. Longevitatea vieții este de 3-8 ani.

## TRATAMENTUL

### Dietă:

- hipoproteică (0,8-0,9g/kgc/zi) la pacienții cu RFG sub 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,
- hiposodată (la pacienții cu edeme și/sau HTA);
- hipolipidică (care se asociază cu dislipidemie izolată sau SN).

**Tratamentul patogenic** are ca scop lichidarea leziunilor membranei bazale și mezangiului, inhibarea proceselor de eliberare a mediatorilor inflamației și a activării sistemului kininic, coagulării intravasculare.



Tactica terapeutică este determinată, în primul rând, de sindroamele clinice predominante, evoluția clinică, gravitatea bolii, activitatea procesului inflamator, varianta morfologică, bolile concomitente. În lipsa diagnosticului morfologic, corticoterapia este indicată în sindromul nefrotic pur, cu un efect favorabil și cu un efect mai puțin pronunțat în varianta mixtă, când sindromul nefrotic este asociat cu hipertensiunea arterială. HTA limitează tratamentul cu steroizi, fiind cunoscută acțiunea lor hipertensivă.

Tratamentul cu *glucocorticoizi* este indicat în:

1. Forma nefrotică a GNC cu durata până la 2 ani, rezultate mai bune sunt obținute în cazul recidivelor rare ale sindromului nefrotic, mai nefavorabile – la persistența neîntreruptă a activității nefritei;

2. Forma latentă a GNC (cu sindrom urinar izolat) cu durata mai mult de 2 ani cu proteinurie masivă și tendința spre dezvoltarea sindromului nefrotic.

Glucocorticoizii sunt mai eficienți în următoarele variante morfologice ale GNC: glomerulonefrită cu leziuni „minime”, glomerulonefrita membranoasă, mezangială cu depozite de IgA, cu sindrom nefrotic sau evoluție rapid progresivă, mezangiopilară cu sindrom nefritic prelungit sau sindrom nefrotic. Aceste preparate sunt eficiente în varianta hipovolemică a sindromului nefrotic cu activitate mare a reninei plasmatică.

Glucocorticoizii au un efect minimal în glomerulonefrita proliferativă membranoasă, glomeruloscleroza focală și segmentară, GNC fibrilară imunotactoidă. Mecanismul de acțiune al corticosteroizilor constă în mărirea activității fibrinolitice, activarea sistemului chininei, inhibarea secreției aldosteronului, ameliorarea hemodinamicii intrarenale, stoparea proceselor autoimune, normalizarea permeabilității membranelor. Doza inițială adecvată de Prednisolon este de 1 mg/kg corp, în formele fibroplastice cu efect minimal.

Citostaticele sunt eficiente în aceleași forme morfologice ca și corticosteroizii și, de asemenea, în varianta mezangiopilară și focală segmentară, în care efectul de la Prednisolon este minimal. Medicația citostatică este orientată spre inhibarea sintezei acizilor nucleici, provoacă supresia imunității celulare și umorale, deprimă formarea de anticorpi prin inhibarea proliferării limfocitelor B.

Indicații pentru administrarea citostaticelor:

1. Lipsa efectului de la tratamentul cu corticosteroizi sau corticodependența;

2. Activitatea înaltă a procesului inflamator;

3. Apariția complicațiilor după tratamentul cu corticosteroizi, din cauza cărora se impune sistarea tratamentului;

4. Prezența contraindicațiilor în tratamentul cu corticosteroizi.

Sunt folosite următoarele citostatice: antimetabolice (Azatioprin 1,0-2,5 mg/kg), alchilizante (Ciclofosfamida 1,5-2 mg/kg corp) și Ciclosporin. Ulterior se recomandă o doză de susținere, care constituie  $\frac{1}{2}$  sau  $\frac{1}{3}$  din cea precedentă

în decurs de 6-12 luni. Pentru micșorarea efectelor adverse, citostaticele se recomandă a fi administrate în asociere cu Prednisolon (20-30 mg/24 ore).

La tratarea formelor severe ale variantei nefrotice a GNC se recomandă puls – terapia cu doze mari de Ciclofosfamidă (10-20 mg/kg în perfuzie unică) în asociere cu 1000 mg de Metilprednisolon 3 zile la rând i/v, perfuzie.

#### **Tratament simptomatic:**

1. Medicație hipolipemiantă (statine) dacă dieta hipolipidică nu controlează dislipidemia;

2. Medicație diuretică pentru controlul edemelor;

3. Medicație antihipertensivă (TA „țintă” <130/80 mmHg), de preferat cu IECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA), care au și efecte antiproteinurice;

4. Medicație anticoagulantă pentru prevenția evenimentelor tromboembolice (embolie pulmonară, tromboză de vena renală) la pacienții cu hipoalbumemie severă (<2,5 mg/dl).

### **30.4. | NEFROPATIA IgA**

Nefropatia IgA (boala Berger) este cea mai frecvent întâlnită glomerulonefrită primară din lume, afectând 1,5% din populație. Nefropatia IgA, de obicei, se manifestă cu hematurie în decada a 2-a și a 3-a a vieții. De obicei este idiopatică, dar nefropatia IgA poate apărea în asociere cu purpura Henoch-Schönlein, ciroză alcoolică, maladii gastrointestinale (boala celiacă, boli inflamatorii intestinale) și cu boli ale pielii și articulațiilor (spondiloartropatie, dermatită herpetiformă, psoriazis).

Deși anterior nefropatia IgA se consideră o boală relativ benignă, în prezent se știe că 30-50% din pacienții cu nefropatie IgA vor evolua o BCR severă în timp. Restul pacienților vor avea remisiune sau va persista o hematurie/proteinurie ușoară.

**Patogenia.** Majoritatea anticorpilor IgA (IgA1 și IgA2) sunt produse de celulele plasmatică și circulă liber prin plasmă până sunt metabolizate de ficat. În nefropatia IgA, moleculele IgA1 anormal glicozilate care au o tendință crescută de agregare și formare de complexe, se depozitează în mezangiul glomerular. Aceste depozite sunt întâlnite la 3-16% din indivizii sănătoși fără vreo patologie renală, ce ne sugerează că doar depozitele de IgA nu sunt suficiente pentru provoca boala. Depozitele de IgG și C3 pot contribui la severitatea bolii.

Legarea IgA față de receptorii mesangiali Fc duce la activarea celulelor mezangiale, care la rândul lor duc la producerea factorilor de creștere plachetari și a altor citokine. Aceste citokine vor cauza proliferarea celulară, sinteza de matrice, recrutarea celulelor inflamatorii și leziuni locale. Infecțiile, în special ale mucoaselor, și hipersensibilitatea sunt considerați precipitanți ai bolii.



Însă se pare că pacienții cu nefropatia IgA mai degrabă au un răspuns imun IgA aberant, și nu depinde de vreun antigen specific.

### **Simptoame și semne**

- Deseori se manifestă ca anomalie urinară asimptomatică, în special hematurie microscopică
- Hematuria poate fi macroscopică, în special după o infecție a tractului respirator superior
- Proteinuria este frecventă, însă în doar 15 depășește 3g/zi;
- Hipertensiunea arterială este frecventă și greu de controlat;
- Nefropatia IgA poate să se manifeste cu glomerulonefrită rapid progresivă.

### **Investigații de laborator**

- Analiza de urină
  - Micro-sau macrohematurie dismorfice, cu cilindri hematici.
- Creatinina serică mărită, rata filtrării glomerulare scăzute.
- IgA seric mărit 30-50%.
- Biopsie renală.

### **Biopsia renală**

- **Microscopie optică:** proliferarea celulelor mezangiale și creșterea matricei mezangiale (poate fi focală sau difuză) (Fig. 30.8).
- **Imunofluorescența:** confirmă depozite mezangiale de IgA cu C3. Pot fi și depozitari de IgG și IgM (Fig. 30.9).
- **Microscopia electronică:** depozite mezangiale lângă membrana bazală glomerulară.

### **TRATAMENTUL**

#### **1. Pacienții cu risc scăzut**

- 1.1. RFG normală.
- 1.2. Hematurie microscopică sau episodic macroscopică.
- 1.3. Proteinuria <500 mg/zi.
- 1.4. TA normală.

***Nu necesită tratament specific, doar urmărire periodică (creatinina serică, TA, analiza urinară).***

#### **2. Pacienții cu risc mediu**

- 2.1. Vârsta înaintată.
- 2.2. RFG normală sau doar ușor scăzută.
- 2.3. Proteinuria >500mg/zi.
- 2.4. Hipertensiune arterială.

***Tratament nonimunosupresiv pentru a reduce TA și proteinuria:***

- Ca prima linie de tratament se recomandă un IECA, iar dacă nu poate fi tolerat BRA;

- Dacă TA este normală, însă este prezentă proteinuria, se recomandă IECA.

#### **3. Pacienții cu risc înalt**

- 3.1. Rezistenți la tratament, iar progresarea către BCR terminală este frecventă.
- 3.2. Proteinurie semnificativă  $>1\text{g/zi}$ .
- 3.3. Proteinuria nu răspunde la tratament cu inhibitorii enzimei de conversie.
- 3.4. Semiluni la biopsie.
- 3.5. Leziuni histologice semnificative, ca glomeruloscleroza, au un pronostic nefavorabil, indiferent de tratament.

**Tratamentul nonimunosupresiv la fel ca la pacienții cu risc mediu.**

**Tratamentul imunosupresiv se administrează în asociere cu tratamentul non-imunosupresiv.** Tratamentul optim este incert din motivul că lipsesc studii adecvate.

- Corticosteroizi –  $0,5\text{ mg/kg/zi}$ ;
- Ciclofosamidă  $2\text{ mg/kg/zi}$  – rezervat doar în cazurile grave;
- Micofenolat mofetil.

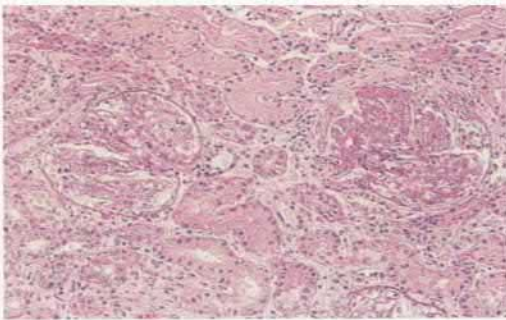


Fig. 30.8. Nefropatia IgA cu hipercelularitate mezangială și endocapilară

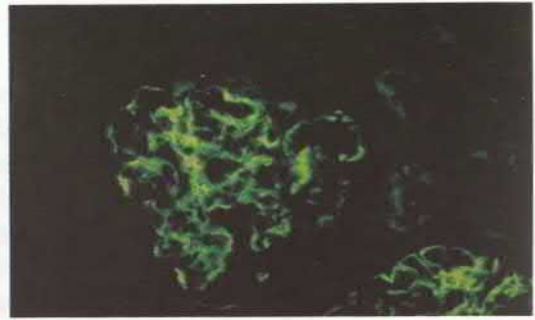


Fig. 30.9. Colorare granulară cu IgA în mezangiu și în pereții câtorva capilare glomerulare



Insuficiența renală acută (IRA) este cauza a circa 4 mil. de decese anual. Deoarece IRA este o stare patologică polietiolologică cu patogenie complexă, în majoritatea cazurilor lipsește tratamentul etiologic, iar administrarea timpurie a tratamentului patogenetic necesită un diagnostic diferențial dificil. Leziunea renală acută (AKI – acute kidney injury), care necesită tratament de substituție a funcției renale, constituie 6% din spitalizări în terapie intensivă. La aproximativ 2/3 din toți pacienții spitalizați există factori de risc pentru dezvoltarea AKI și a formei ei cele mai grave – IRA.

#### Definiții

**Insuficiența renală acută (IRA)** este o alterare rapidă a funcției renale care duce la retenția azotată, dereglări hidroelectrolitice și acido-bazice (definiție patogenetică). Primă definiție de consens (conferința Acute Kidney Injury Network (AKIN), Amsterdam, 2005), care corespunde principiilor medicinei bazate pe dovezi, sugerează utilizarea termenilor de **leziune renală acută** sau **injurie renală acută** (acute kidney injury – AKI) în loc de insuficiență renală acută, și rezervarea termenului „insuficiență renală acută” numai pentru cazurile cele mai grave ale AKI.

**Leziunea renală acută** este definită ca un sindrom patologic complex, polietiolologic, care se caracterizează clinic printr-o creștere bruscă, pe parcurs a mai puțin de 48 de ore, a creatininei serice cu  $26,5 \mu\text{mol/l}$  ( $0,3 \text{ mg/dl}$ ) (valori absolute) sau cu 50% (valori relative) față de concentrația ei inițială; și/sau oliguria documentată (diminuarea diurezei sub  $0,5 \text{ ml/kg/oră}$  timp de mai mult de 6 ore).

**Insuficiența renală acută** este definită ca o creștere rapidă a creatininei serice de 3 ori peste valorile inițiale sau ca o creatininemie peste  $360 \mu\text{mol/l}$  ( $\approx 4 \text{ mg/dl}$ ) asociată cu o creștere absolută cu cel puțin  $\approx 45 \mu\text{mol/l}$  ( $\approx 0,5 \text{ mg/dl}$ ) asociată sau nu cu oligoanurie. Debitul urinar nictemeral sub  $0,25\text{-}0,5 \text{ ml/kg/oră}$  sau diureza nictemerală sub 500 ml definește starea de **oligurie**. **Anuria** se caracterizează prin diureza nictemerală sub 50 ml.

#### Epidemiologie

Incidența anuală a AKI este până la 500 cazuri la un milion de populație în țările economic dezvoltate. IRA (AKI st. III) se întâlnește cu incidența anuală de 50-100 la un milion de populație. Incidența IRA variază semnificativ în funcție de circumstanțele clinice în care această complicație gravă a mai multor boli a fost studiată, precum și de criteriile clinice și de laborator, utilizate pentru stabilirea diagnosticului de IRA. În cazul IRA prespitalicești, incidența

IRA prerenală atinge 70%, IRA renale – 25%, iar IRA obstructive – 5%. În IRA intraspitalicească IRA prerenală constituie cca 50% cazuri, IRA renală – 40% și IRA postrenală – cca 10%. La pacienții cu IRA dezvoltată în terapie intensivă, incidența IRA prerenală nu întrece 25-30%, iar IRA renală mixtă – constituie în jur de 70%.

Între anii 1979-2013, în Centrul de Dializă și Transplant renal al IMSP Spitalul Clinic Republican s-au aflat la tratament prin dializă 644 de pacienți cu IRA cu un raport bărbați : femei de 2:1. În sec. XXI incidența IRA supuse dializei s-a dublat, populația afectată îmbătrânind în medie cu 10 ani, ponderea pacienților cu IRA prerenală s-a micșorat de 2 ori cu o majorare simultană a contribuției IRA renale și o creștere asociată a letalității. Printre cauzele IRA a crescut ponderea relativă a nefritelor tubulointerstițiale acute, sepsisului și intervențiilor chirurgicale, s-a micșorat numărul de cazuri de IRA cauzată de patologie ginecologică și dizelectrolitemii.

**Clasificare.** IRA se clasifică conform următoarelor principii: etiologic, patogenetic, evolutiv, severității afectării funcției renale, prezentei BCR în antecedente, numărului de sisteme simultan afectate. Deoarece există sute de patologii, care pot condiționa dezvoltarea IRA, și în același timp nu este totdeauna posibil de a preciza cauza concretă, **clasificarea etiologică** are o aplicabilitate clinică limitată. Valoarea ei clinică constă în efectuarea tratamentului etiologic în faza de debut și, eventual, în continuare. În special, în caz de IRA prerenală, corecția medicală timpurie a factorului cauzal poate preveni dezvoltarea IRA clasice cu toate complicațiile ei.

## Clasificarea patogenetică

### 1. Cauze prerenale:

#### 1.1. Depleția volumului intravascular:

- hemoragii;
- pierderi digestive (vărsături, diaree);
- pierderi renale (diuretice, diabet insipid, cetoacidoză diabetică);
- pierderi cutanate (arsuri, transpirații excesive, hipertermie).

#### 1.2. Scăderea debitului cardiac:

- miocardite, pericardite, boli valvulare;
- hipertensiune pulmonară, tromboembolism pulmonar;
- vasodilatație sistemică (septicemii cu gramnegativi);
- medicamente antihipertensive, anestezice;
- sepsis, insuficiență hepatică, șoc anafilactic.

#### 1.3. Vasoconstricție renală:

- preglomerulară (sepsis, sindrom hepato-renal, hipercalcemie, AINS inhibă secreția de prostaglandine);
- postglomerulară IECA în stenoza de arteră renală, antagoniști ai receptorilor de angiotensină.

### 2. Cauze renale intrinseci:



**2.2. Afectarea vaselor renale mari** (tromboze, embolii, disecție, vasculite);

**2.3. Afectarea glomerulară** (glomerulonefrite rapid progresive, vasculite, rejet de grefă) și microvascularizarea renală (sindrom hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică).

**2.4. Necroza tubulară acută:**

- ischemică (scăderea perfuziei renale – stadiul avansat al mecanismelor prerenale);
- toxică (exogene: antibiotice, antineoplazice, substanțe de contrast, endogene: acid uric, rabdomioliza).

**2.5. Nefrita interstițială acută:**

- alergică (antibiotice, AINS);
- infecțioasă (virale, bacteriene, fungice);
- infiltrativă (leucemii, limfoame).

**3. Cauze postrenale:**

**3.1. Obstrucția intrarenală**

3.1.1. Acid uric:

- liză tumorală rapidă (chimioterapie în boli limfo-, mieloproliferative, tumori solide)
- hipermetabolism celular (crize convulsive);
- hiperproducție primară de acid uric (deficit genetic de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază).

3.1.2. Oxalat:

- doze mari de vitamina C;
- intoxicația cu etilenglicol.

3.1.3. Medicamente: Aciclovir, Indinavir, Metotrexat, quinolone, sulfamide.

3.1.4. Paraproteine: mielom multiplu, gamapatii monoclonale.

**Starea arenală** este determinată după nefrectomie bilaterală sau a unicului rinichi congenital/postchirurgical. Dacă creșterea rapidă a valorilor creatininei și, în special, ureei, sunt condiționate de hipermetabolism proteic, fără nicio afectare renală asociată, la pacienții cu diureză păstrată, atunci este diagnosticată „**uremie prin hiperproducere**” (**pseudouremie**).

Evaluarea **nivelului și dinamicii creșterii creatininei serice, a valorilor și duratei oliguriei** sunt criterii independente, care determină severitatea IRA și triajul pacienților, inclusiv necesitatea aplicării metodelor de epurare extrarenală. Aceste criterii determină **stadiul IRA conform severității** (Tab. 31.1.).

Anterior de clasificarea AKIN, se folosea și clasificarea RIFLE. Actualmente, pentru gradarea IRA, este folosită clasificarea KDIGO.

Este importantă definitivarea **IRA izolate** sau **IRA în cadrul insuficienței poliorganice**. În ultimul caz, este semnificativ agravat prognosticul pacienților. Dezvoltarea **IRA pe fundal de BCR** evident crește riscul apariției

IRC terminale în comparație de **IRA** manifestată la pacienți **fără patologie nefrologică anterioară**. Diagnosticarea **fazei evolutive** este importantă pentru determinarea conduitei corecte. Clasic sunt evidențiate patru faze evolutive:

Tabelul 31.1.

## Clasificarea AKIN a IRA (Amsterdam, 2005)

Stadiul	Modificările creatininemiei serice (timp de 48 de ore)	Diureza
I	Creșterea cu $>26,5 \mu\text{mol/l}$ ( $0,3 \text{ mg/dl}$ ) sau de 1,5-2 ori	$<0,5 \text{ ml/kg/oră}$ $> 6$ ore
II	Creșterea de 2-3 ori	$<0,5 \text{ ml/kg/oră}$ $> 12$ ore
III	Creșterea $> 3$ ori sau valorile absolute $>360 \mu\text{mol/l}$ ( $4 \text{ mg/dl}$ ) asociate cu o creștere recentă $>45 \mu\text{mol/l}$ ( $0,5 \text{ mg/dl}$ )	$<0,3 \text{ ml/kg/oră}$ $> 24$ ore

**1. Debut** (acțiunea factorului etiologic),

**2. Oligoanurie** (manifestare clinică a IRA; uneori IRA evoluează fără oligoanurie, în special, în caz de stimulare diuretică sau de afectare preponderent tubulară);

**3. Poliurie** (diureză  $>3 \text{ l/24 ore}$ , fără diuretice) și

**4. Reconvașcență (vindecare)** (restabilirea funcției renale).

#### Formularea diagnosticului

În diagnostic sunt obligatoriu evidențiate **forma etiopatogenetică** (prerenală, renală, postrenală, eventual cu indicarea cauzei nemijlocite a IRA) și **faza evolutivă** (debut, oligoanurie, poliurie, reconvașcență). **Severitatea** IRA (stadiul conform clasificării AKIN, 2005) este menționată numai în fază de debut sau oligoanurie. După diagnosticul de IRA se menționează complicațiile ei, apoi sunt enumerate maladiile asociate și complicațiile lor conform regulilor convenționale. Codul IRA, conform CIM-10, este N17. Mai jos sunt câteva exemple de diagnostic:

1. *Insuficiență renală acută prerenală (șoc septic), faza de oligoanurie, stadiul II (AKIN, 2005).*

2. *Insuficiență renală acută renală (nefrită acută postmedicamentoasă, cauzată de Gentamicin), faza de poliurie. Hepatita toxică acută.*

3. *Insuficiență renală acută postrenală (nefrolitiază cu bloc a unicului rinichi pe dreapta), faza de reconvașcență. Pielonefrita cronică secundară (calculoasă) a unicului rinichi pe dreapta. Starea după ureterolitomie pe dreapta. BCR st. III (KDOQI, 2002).*

**Patogenie.** Patogenetic în dezvoltarea IRA pot participa trei mecanisme principale: micșorarea perfuziei renale; afectarea renală directă de procese patologice infecțioase, ischemice, autoimune, alergice, precum și de intoxicații exo- și endogene; creșterea presiunii în sistemul uropoietic cu refluxul intra-



renal. Micșorarea perfuziei renale este, de obicei, bruscă, semnificativă (reducerea irigației renale cu peste 50%) și are o durată de peste 30-60 min. Dezvoltarea IRA postrenale, de asemenea, presupune apariția bruscă a blocului infrarenal și persistența lui peste 24 de ore, iar în majoritatea cazurilor – chiar peste 72 de ore. În caz de bloc infrarenal unilateral, funcția rinichiului contralateral poate fi alterată reflector. Persistența necorijată a IRA pre- și postrenale condiționează ischemia parenchimului renal cu asocieri în continuare a IRA renale propriu-zise.

Oligoanuria este cauzată atât de deficitul funcției glomerulare, cât și de blocul tubular cauzat de descuamarea epiteliului celular. IRA fără oligoanurie se determină la pacienții fără necroză tubulară, când factorul patologic provoacă numai distrofiile tubulare. Severitatea stării pacienților este condiționată de intoxicația uremică (rolul principal îl are nivelul ureei serice, responsabilă de complicațiile neurologice, gastrointestinale și tegumentare), hipervolemie (anasarcă, HTA rezistentă, ICC, edemul pulmonar și cerebral), dereglările coagulării sanguine, tulburările metabolice (hiperpotasemie, acidoză metabolică) și infecțiile secundare.

Dezvoltarea poliuriei după oligoanurie este legată cu particularitățile recuperării tubulare. Celulele stem renale se localizează la nivelul tubului proximal, iar restabilirea funcțiilor tubulare începe după apariția epiteliului tubular nou, care migrează distal. Simultan lumenul tubular este „curățit” de către macrofagi. Deoarece inițial se restabilește permeabilitatea lumenului tubular, iar funcția celulelor tubulare se normalizează mai târziu, se dezvoltă poliurie (celulele tubulare nou-formate sunt puține și insuficient maturizate și nu pot să asigure reabsorbția adecvată a lichidului filtrat). Restabilirea completă a funcțiilor renale poate dura 3-12 luni după debutul IRA. Ruptura membranei bazale glomerulare sau membranei bazale tubulare previne procesele reparative și astfel de nefroni se sclerozează.

**Morfopatologie.** Tabloul morfopatologic variază în funcție de etiologia și patogenia IRA. Formele cele mai grave ale IRA corelează cu dezvoltarea necrozei tubulare acute (ex. intoxicații exogene, nefrite tubulointerstițiale) și necrozei corticale acute (ex. hipoperfuzie importantă renală brusc dezvoltată). La pacienții cu **IRA prerenală**, în cazuri reversibile modificările morfopatologice lipsesc sau se dezvoltă distrofia tubulară. În cazuri complicate (IRA prerenală necorectată la timp) se asociază tabloul morfopatologic al IRA renale. Manifestările morfopatologice ale **IRA renale** variază în funcție de compartimentul nefronului preponderent afectat de procesul patologic. Pot fi depistate leziunile endoteliului glomerular și distrofiile tubulare (în cazuri mai grave – necroza corticală sau tubulară acută, corespunzător), obstrucția tubulară cu cilindri, pigmenti, diferite cristale. Pe parcursul a câteva zile se dezvoltă procesul inflamator glomerular sau tubulointerstițial acut manifestat prin infiltrate celulare leucocitare (polimorfonucleare), limfocitare, monocitare, plasmocitare, eozinofile pe fundalul edemului; relativ rar – supurație (tubii) sau proliferarea mezan-

giului și epitelului capsulei glomerulare. Leziunile vasculare cuprind distrofia, apoptoza, proliferarea endoteliului, infiltratul inflamator în peretele vascular, stenoza/tromboza/embolia vasculară, semnele sindromului CID. În caz de **IRA postrenală**, modificările patologice sunt specifice cauzei de obstrucție infrarenală. Sunt frecvent întâlnite hidrocalicoza, hidronefroza, fibroza sistemului calice-bazinete. Afectare tubulointerstițială secundară se manifestă prin distrofiile și necrozele tubulare, dezvoltarea infiltratului polimorfonuclear.

**Tabloul clinic** evoluează în câteva stadii (Tab. 31.2).

Tabelul 31.2.

#### Stadiile evolutive ale IRA

Stadiu IRA	Durata	Manifestări clinice
Preanurică	1-5 zile	Manifestările bolii care a cauzat IRA
Oligoanurică	1-3 săptămâni (media 10-14 zile)	Oligoanurie, hiperhidratare, HTA, azotemie, dizelectrolitemii, dereglări acido-bazice, anemie
Restabilire diureză (poliurică)	1-10 zile	Poliurie, dehidratare, dizelectrolitemie, dereglări acido-bazice
Recuperare funcție renală	3-12 luni	Restabilirea funcțiilor renale: metabolică, endocrină, hemopoietică

Stadiul de **debut** este relativ scurt, de obicei până la 24 de ore. În această fază evolutivă, funcționarea renală poate fi stabilizată și, ca rezultat, IRA este uneori reversibilă. Deoarece în tabloul clinic predomină manifestările maladiei de bază, în acest stadiu diagnosticul pozitiv al IRA este cel mai greu de stabilit și astfel este solicitată o supraveghere dinamică atentă a pacienților din grupele de risc. Manifestările clinice și paraclinice coincid cu prezentarea clinică a bolilor ce reprezintă cauza IRA.

Stadiul de **oligoanurie** se caracterizează prin dezvoltarea oliguriei sau anuriei, iar în tabloul clinic la manifestările maladiei cauzale se asociază sindromul uremic acut. Clasic, durata acestei faze este până la 4 săptămâni. Conform recomandărilor ADQI (2004), IRA se complică cu IRC terminală la distanță de 3 luni după debut. Gradul de recuperare a funcției renale în majoritatea cazurilor este invers proporțional cu durata fazei de oligoanurie. Reducerea debitului urinar poate lipsi sau poate fi minimă în caz de stimulare diuretică sau diferite tubulopatii.

Precizarea debutului și evoluției IRA ca complicație a maladiei de bază reprezintă scopul principal în colectarea **anamnezei** pacienților cu IRA în fază de oligoanurie. **Acuzele** pacienților caracterizează statutul volemic, modificările debitului urinar și aspectul urinei, manifestările sindromului uremic. De asemenea, trebuie precizate acuzele caracteristice pentru patologia de bază și complicațiilor ei.



Hipovolemia intravasculară, întâlnită în special la pacienții cu IRA prerenală, se manifestă prin sete, xerostomie, oligurie, pierderi hidrice extrarenale excesive în antecedente (ex. poliurie, diaree, transpirații). Odată cu instalarea oligoanuriei, se dezvoltă hipervolemia intravasculară, fapt ce condiționează apariția edemelor periferice, creșterea ponderală, dezvoltarea dispneei. La o reducere progresivă a debitului urinar se asociază modificările proprietăților urinei: urină hiper Cromă, brună, piuria, macrohematurie (ex. în litiază urinară), prezenta incluziunilor patologice în urina eliminată.

Sindromul uremic acut cuprinde acuzele secundare afectării diferitelor organe și sisteme neurologice (somnolență și alte dereglări ale conștiinței, cefalee, tulburările ritmului somn-veghe, slăbiciune generală, fatigabilitate sporită), digestive (anorexie, greață, vomă, dureri abdominale), cardiovasculare (edeme, dispnee, cefalee și dureri precordiale secundare HTA, edem pulmonar), metabolice (acidoza – dispnee), tulburări ale coagulării sanguine (epistaxis, hemoragia gastrointestinală, manifestări ale sindromului CID), dizelectrolitemii (hiperkalemie – miastenie, disritmii, risc de asistolie). Este sporit riscul dezvoltării infecțiilor secundare.

**Examenul fizic** este inițial orientat la **stabilirea cauzei potențiale a IRA** în baza anamnezei și acuzelor acumulate (ex. melenă în hemoragie gastrointestinală superioară masivă, semnele de strivire musculară în *crush syndrome*, manifestările locale ale degerăturilor, arsurilor, semnele șocului, sindromul nefritic/ nefrotic în glomerulonefrite, colică renală în nefrolitiază etc.). În continuare este importantă aprecierea **statutului volemic, funcției a sistemului cardiovascular și respirator**.

Hipovolemia se manifestă prin turgor cutanat redus, mucoasele uscate, lipsa transpirațiilor axilare, presiune jugulară redusă, tahicardie/hipotensiune posturală (la trecere în ortostatism FCC > 10/min, TA sistolică scade >20 mm Hg). Semnele caracteristice pentru hipervolemie cuprind edemele periferice, distensia venelor jugulare, apariția celui de-al treilea zgomot cardiac, edeme periferice, edemul pulmonar incipient, efuziunile pleurale etc. Hiperkalemia se manifestă prin micșorarea sau abolirea reflexelor, slăbiciunea musculară, bradicardie și blocaje. Acidoza metabolică duce la hiperventilație și diferite tipuri de respirație patologică în cazuri severe (ex. respirație Kussmaul). Sindromul uremic în caz de uremie avansată (ureea > 35 mmol/l la vârstnici, > 45 mmol/l la adulți) se complică cu dereglările cunoștinței, de la somnolență până la comă uremică. Dereglările cognitive, ale memoriei și alte semne de astenizare se dezvoltă la pacienții cu valorile ureei de circa 2 ori mai mici.

În evaluarea **sistemului renourinar** se determină prezența sindromului algic local (regiunea lombară, traiectul ureterelor, vezica urinară), se apreciază semnul Giordano, se evaluează volumul diurezei pe parcursul ultimilor 6, 12 și 24 ore. Semnele obiective ale **reacției inflamatoare generalizate (SIRS)** includ febră, frisoane, hipertranspirație. Se apreciază manifestările locale ale

eventualelor focare infecțioase. În funcție de patologia de bază pot fi prezente sindroamele patologice corespunzătoare.

Există anumite **particularități ale prezentării clinice IRA** în funcție de **fază evolutivă și varianta patogenetică**. În faza de **debut** predomină manifestările patologiei de bază pe fundalul dezvoltării progresive a oligoanuriei și creșterii rapide a nivelului de creatinină și uree. În faza de **oligoanurie** predomină manifestările sindromului uremic acut. În IRA prerenală manifestările patognomonice lipsesc. În IRA renală afectare glomerulară se manifestă printr-un sediment urinar activ, proteinuria  $> 1$  g/24 ore, păstrarea funcției tubulare normale în unele cazuri și oligoanurie. Testarea serologică și la toxine permite uneori precizarea cauzei IRA. În caz de afectare preponderent tubulară, se determină sedimentul urinar activ, proteinuria  $< 1$  g/24 ore, funcția tubulară este grav afectată (ex. izostenuria, FE Na $^{+}$   $> 1\%$ , FE Ureea  $> 35\%$ ), sunt prezente oliguria sau anuria. În caz de afectare preponderent interstițială, sedimentul urinar este ca în afectarea tubulară. Frecvent se asociază manifestări alergice. Printre cauzele principale de obicei se numără antiinflamatoarele nesteroidiene, antibioticele și diureticele. În caz de IRA renală cu afectare preponderent vasculară, sedimentul urinar întrunește trăsăturile caracteristice pentru afecțiunile glomerulare, tubulare și interstițiale. La o parte din pacienți examenul clinic suspectă, iar cel paraclinic și imagistic confirmă prezența afectării vasculare în diferite regiuni de vascularizare. IRA postrenală se manifestă prin sindromul obstructiv și colica renală. Imagistic este confirmat bloc infrarenal și în majoritatea cazurilor este precizată cauza lui, se determină hidronefroză sau ureterohidronefroză secundară. Este caracteristică asocierea infecției urinare.

În evaluare dinamică a pacienților cu IRA instalată este important de a monitoriza statutul volemic, valorile tensionale și frecvența contracțiilor cardiace, diureza nictemerală, evoluția manifestărilor maladiei de bază (sepsis, nefrolitiază, sindromul hepato-renal, intoxicație exogenă etc.). Se recomandă evaluarea factorilor, ce pot agrava evoluția IRA (ex. hipo- sau hipervolemie, administrarea preparatelor potențial nefrotoxice etc.), aprecierea semnelor severității sindromului uremic (asterixis, convulsii, dereglările conștiinței, grețuri, vomă, pericardită uremică etc.), monitorizarea dinamică a dezvoltării și evoluției complicațiilor eventuale ale IRA. Zilnic se evaluează statutul nutrițional (aportul de proteine, potasiu și fosfați, sare de bucătărie, aportul hidric și caloric, necesitatea inițierii, continuării sau suspendării alimentației parenterale) și se apreciază corectitudinea managementului medicamentos (adăugarea medicației nefroprotectoare, patogenetice și simptomatice, suspendarea celor neesențiale, ajustarea dozei sau intervalelor de administrare).

**Stadiul de restabilire a diurezei** (poliuriei) din punct de vedere clinic poate fi divizat în două faze consecutive: diureza precoce, caracterizată prin creșterea progresivă a diurezei pe fundalul persistenței sindromului uremic, și faza poliuriei, când diureză crește  $> 3$  l/zi și poate atinge 5-20 l/24



ore. Această fază durează de la câteva zile până la câteva săptămâni și se termină cu restabilirea diurezei nictemerale normale. În caz de IRA complicată cu BCR, faza de restabilire a diurezei lipsește sau este de scurtă durată. În această perioadă, crește riscul deshidratării pacienților, dezvoltării trombozelor periferice și infecțiilor, în special a tractului urinar. Este sporit și riscul hipokalemiei, pierderile potasiului în majoritatea cazurilor solicitând restabilire medicamentoasă.

**Stadiul de reconvalescență (recuperare, vindecare)** durează 3-12 luni. Începe după sistarea poliuriei și se termină odată cu revenirea funcției renale la normă. Timp îndelungat pot persista diminuarea filtrației și reabsorbției, ceea ce indică necesitatea respectării unui regim dietetic, medicamentos nefroprotector, uneori acordarea grupei de invaliditate care corespunde gradului de deteriorare a funcției renale în urma IRA suportate. Dereglările funcțiilor glomerulare și tubulare pot fi confirmate prin probe speciale (Reberg, Zimnitski, testul de acidificare a urinei, testul de concentrare a urinei) și testarea electroliților și enzimelor tubulare în urină.

Interpretarea datelor furnizate de **examinările de laborator** la pacienții cu IRA ajută în determinarea cauzei și mecanismului patogenic de dezvoltare a acestei patologii, și permit diagnosticarea timpurie a complicațiilor insuficienței renale acute. Modificările în diferite probe de laborator la pacienții cu IRA sunt extrem de variate, dar, în unele cazuri, pot reflecta prezența anumitor patologii. De exemplu, sedimentul urinar normal sau microhematurie/leucociturie nesemnificativă sunt caracteristice pentru IRA prerenală. În **sumarul de urină** poate fi depistată hematuria (sindromul hemolítico-uremic, IRA postrenală cauzată de urolitiază), cilindri granuloși (NTA, vasculită, glomerulonefrită, nefrită interstițială acută), cilindri eritrocitari (glomerulonefrită, vasculită, HTA malignă, nefrită interstițială acută), cilindri leucocitari (nefrită interstițială acută, pielonefrită acută/cronică în acutizare severă). Cristalurile cu urați este caracteristică pentru nefropatia gutoasă sau sindromul lizei tumorale. Hiperamilazuria se întâlnește în pancreatita acută, corpi cetonică – în diabetul zaharat și preeclampsie, mioglobinurie – în mioliză posttraumatică sau inflamatorie, urobilinurie în icterul hepatic sau hemoliză masivă. Cuantificarea hematiilor, leucocitelor și cilindrilor în urină este mai corectă și reproductibilă în **proba Neciporenko** în comparație cu analiza generală de urină. Eozinofilia urinei (>5%) (**leucoformula urinei**) se întâlnește în IRA cauzată de boala ateroembolică și nefrita interstițială acută, în special, postmedicamentoasă. **Proteinuria** <1 g/zi: nu este specifică, se întâlnește în majoritatea cazurilor de IRA; proteinuria >3 g/zi este caracteristică pentru nefropatiile neoplazice și glomerulare. Determinarea **filtrației glomerulare** contribuie la depistarea severității IRA în clasificarea RIFLE (2004).

Rezultatele **hemoleucogramei** variază în funcție de eventuala cauză a IRA: eozinofilia se întâlnește în stări și reacții alergice; leucocitoza, în special, neutrofilia cu deviere spre stânga, indică prezența unei infecții bacteriene

sau necrozei; limfocitoza sau monocitoza pot indica prezența infecțiilor virale acute sau cronice în acutizare, tuberculozei. Celulele plasmatice și granulația toxică atestă gradul înalt de intoxicație. Celulele blastice se întâlnesc în hemoblastoze. Anemia poate fi post-hemoragică, toxică sau hemolitică. Creșterea VSH poate fi condiționată de un proces inflamator (infecțios, autoimun), neoplazic sau necroza tisulară.

**Examenul biochimic** al sângelui obligatoriu include creatinina și ureea (caracterizează severitatea sindromului uremic), glicemia (diabetul zaharat), sodiul, potasiul, calciul (total și ionizat), fosforul, magneziul, clorul (gradul dezechilibrului electrolitic cauzat de IRA). Ținând cont de particularitățile patogenezei IRA, este importantă determinarea markerilor sindromului icteric (bilirubina, fosfataza alcalină), citolitic (ALT, AST, LDH, GGTP), indiciilor suferinței pancreatice (amilaza, lipaza) și citolizei (neoplaziile sub chimio- sau radioterapie, guta). Determinarea concentrației metalelor grele în ser este necesară pentru precizarea diagnosticului etiologic în caz de intoxicații exogene. Nivelul sporit al hemoglobinei libere este caracteristic pentru hemoliză, iar mioglobinei – pentru mioliză. Troponine și creatinfosfokinaza MB sunt mai specifice pentru afecțiunile miocardului.

**Testarea imunologică** este necesară pentru precizarea cauzelor posibile infecțioase (virusuri HCV, HBV, HIV/SIDA, lues) și autoimune (proteinograma desfășurată, CIC, populațiile limfocitare, IgG, IgM, IgA, IgE în sânge, CH-50, ASL-O, factorul reumatoid, PCR, LE celule, anti-ADN, cANCA, pANCA). Grupa de sânge (ABO, Rh) se determină pentru efectuarea transfuziilor componentelor sângelui.

În procesul de diagnosticare al sindromului CID și pentru controlul administrării anticoagulanților în cadrul dializei, se utilizează următorii indici ai **coagulogramei** – timpul de coagulare a sângelui, timpul de tromboplastină parțial activat (TTPA), protrombina, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică, antitrombina III, markerii activării intravasculare a coagulării și fibrinolizei – D-dimerii, testul cu o-fenantrolină, numărul de trombocite în sângele periferic. Rezultatele determinării **echilibrului acido-bazic** indică necesitățile de compensare a dereglărilor metabolice, de exemplu, acidoza cu  $\text{pH} \leq 7,2$  poate servi drept indicație pentru substituție renală. Nivelul sporit al **procalcitoninei** corelează cu prezența sepsisului. Concentrația sporită a **lactatului** contribuie la diagnosticul pozitiv și monitorizarea șocului secundar în cadrul IRA.

**Urocultura, hemocultura**, însămânțarea din alte țesuturi și lichide biologice pentru depistarea și evaluarea infecțiilor primare (cauzale) și secundare (complicație a IRA). În caz de tablou clinic suspect, pot fi testate BK prin flotație și prin PCR, efectuată cercetarea bacteriologică/bacterioscopică pentru alte infecții (de ex. yersinioză, salmoneloză etc.).

**Biopsia renală** în IRA se efectuează când este suspectată eventuala prezență a unei glomerulopatii sau nefropatii tubulointerstițiale acute, care necesită administrarea urgentă a tratamentului imunosupresor.



În evaluarea complexă a pacientului renal se aplică diferite **metode imagistice**. **Electrocardiografia** contribuie la evaluarea maladiilor cardiace (ex. infarctul miocardic acut, blocul AV-complet și alte disritmii), precum și de-reglărilor electrolitice (hiperkalemie). Prezența manifestărilor hiperkalemiei pe traseul ECG confirmă rezultatele analizei biochimice. Ecografia reprezintă examenul diagnostic de primă linie în evaluarea unui pacient anuric. În managementul ultrasonografic al pacientului cu IRA sunt apreciate, de asemenea, dimensiunile și structura rinichilor, scheletotopia și viscerotopia lor.

**Ecografia** poate fi de ajutor în diferențierea insuficienței renale acute de cea cronică și în evaluarea caracterului etiopatogenic al IRA (prerenală, renală, postrenală). Dimensiunile renale normale sau, mai ales, mărite pledează pentru o alterare acută a funcției renale, deoarece pentru IRC este caracteristică nefroscleroza cu micșorarea dimensiunilor renale. Rinichii măriți ( $> 11,5 \times 5,5$  cm), cu îngroșarea parenchimului ( $> 2$  cm), creșterea omogenității, ștergerea diferențierii cortico-medulare, majorare în dimensiuni și reducerea ecogenității piramidelor renale sunt caracteristice pentru IRA renală. Dilatarea pielocaliceală și blocul renal atestă prezenta IRA postrenală. În primele zile după debut, în IRA prerenală, rinichii rămân ecografic practic nemodificați. În stadiul de poliurie, dimensiunile rinichilor rămân mărite în stadiul inițierii diurezei, apoi micșorarea lor este treptată și se apreciază simultan cu începutul poliuriei. Regresia modificărilor în stratul cortical întârzie în comparație cu cele din stratul medular. Normalizarea dimensiunilor renale inițial mărite la pacientul în fază oligoanurie, indică, de regulă, un pronostic nefavorabil și reflectă dezvoltarea IRC terminale.

**Dopplerografia vaselor renale** demonstrează hipoperfuzia renală în stările de șoc și identifică cauzele IRA renale cu afectare preponderent vasculară (tromboza venelor renale, stenoza/compresiunea critică a arterei renale, tromboza/embolia arterei renale). Creșterea indicelui de rezistență, modificările formei undei dopplerografice, scăderea vitezelor de flux sangvin, fluxul sangvin retrograd sunt caracteristice pentru IRA. În stadiul restabilirii diurezei, poliuriei și reconvenșenței este caracteristică normalizarea treptată a vitezei diastolice și sistolice, a spectrului dopplerografic în vasele renale. Timpul accelerării crește și astfel forma undei sistolice pe dopplerogramă devine mai obtuză, cu creștere și descreștere mai înceată. Indicii de rezistență, de presiune și sistolo-diastolic se micșorează în caz de evoluție favorabilă a IRA.

**Ultrasonografia abdominală** este utilă în depistarea eventualei cauze a șocului (peritonită, colecții purulente, traume, consecințele intervenției chirurgicale), precum și a formațiunilor patologice cu rol causal pentru dezvoltarea IRA prerenale sau postrenale: în IRA postrenală – procese patologice pelviene/hipogastrice tumorale și inflamatorii, iar în IRA prerenală – ciroză hepatică, disecția aortei. **Ecocardiografia** are utilitate dublă în IRA: diagnosticarea cauzei posibile (infarctul acut de miocard manifestat prin zone hipokinetice, prezența ICC avansate) și depistarea complicațiilor cardiace ale IRA (pericar-

dita uremică, tamponada pericardului, dereglările miocardice ca rezultat al dizelectrolitemiilor). Indicații similare are și **radiografia toracică** care poate diagnostica atât cauza șocului (ex. pneumonia, hemoragia pulmonară, embolismul pulmonar), cât și complicațiile cardiace și respiratorii ale IRA (pericardita, pleurezia, pneumonia secundară). IRM și/sau CT (examinările cu contrast se acceptă numai după indicații vitale) ajută în depistarea formațiunilor de volum abdominale și pelviene (IRA postrenală), evaluarea pacientului după traumatisme abdominale sau politraumă (IRA renală, postrenală și prerenală) și diagnosticare a astfel de complicații ale IRA ca accident cerebrovascular. **Investigațiile de laborator și imagistice de precizare a cauzei IRA se efectuează numai o dată, iar cele, care reflectă evoluția IRA și complicațiile ei, o dată în 1-3 zile (examinări de laborator) sau o dată în 7-10 zile (investigații imagistice).**

**Complicațiile IRA** se clasifică în metabolice, cardiovasculare, respiratorii, gastrointestinale, hematologice, neurologice și infecțioase. **Complicațiile infecțioase** se dezvoltă în toate fazele evolutive ale IRA și cuprind infectarea plăgilor postchirurgicale sau posttraumatice, infecția urinară, infecția de cateter vascular și diferite stări septice. **Complicațiile neurologice** se dezvoltă, în majoritatea cazurilor, în fazele de debut și oligoanurie (dereglări de conștiință, excitație psihomotorie, sindromul convulsiv). Mialgiile, nevralgiile și crampele musculare se manifestă, preponderent, în perioada oligoanuriei și poliuriei.

**Complicațiile hematologice** ca hemoragii, anemie și sindromul CID se înregistrează de regulă în faza de debut și oligoanurie, pe când trombozele vasculare – în faza de poliurie. Dezvoltarea **complicațiilor gastrointestinale** (grețuri, vomă, anorexie, malnutriție, stomatită, gingivită, pancreatită, gastrită, parotită, ulcer gastric și duodenal) este caracteristică pentru perioada de oligoanurie. **Complicațiile respiratorii** includ embolismul pulmonar, pneumonie și sindromul de detresă respiratorie a adultului. **Complicațiile cardiovasculare** de rând cu cele metabolice sunt, probabil, cele mai răspândite la pacienții cu IRA și cuprind: HTA și crizele hipertensive, edemul pulmonar, anasarca și efuziunile intracavitare, disritmiile și infarctul miocardic, diferite forme de șoc și colaps. Aceste complicații se dezvoltă mai des în perioadă de oligoanurie. **Complicațiile metabolice** în faza de oligoanurie includ acidoza metabolică, hiperpotasemia, hiperuricemia. În fază de poliurie pot fi evidențiate hipopotasemia și hiponatriemia.

**Diagnosticul pozitiv** se face conform criteriilor AKIN (2005) (vezi compartimentul Definiții). Semnul esențial al IRA este creșterea bruscă a creatininei serice față de valorile inițiale în prezenta factorilor de risc ai IRA. Prezența oligoanuriei nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de IRA.

**Diagnosticul diferențial.** Inițial, diagnosticul diferențial este efectuat între **cauzele posibile ale IRA**, ceea ce permite administrarea tratamentului maladiei de bază. În continuare este important de diferențiat formele patogenetice ale IRA, ținând cont de particularități de conduită și pronostic al



pacienților afectați. Considerând particularitățile evolutive ale diferitelor forme patogenetice, problema diagnostică principală constă în diferențierea **IRA prerenale și renale** (Tab. 31.3).

Tabelul 31.3.

**Diagnostic diferențial al IRA prerenale și IRA renale**

Indicii	IRA prerenală	IRA renală (NTA)
Sodiul urinar	< 15 mmol/l	> 20 mmol/l
Excreție fracționată de sodiu	< 1%	> 1%
Raportul Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> în urină	< 1/4	> 1/4
Raportul de creatinină în urină/ser	> 20 – 40	< 15 – 20
Raportul de uree în urină/ser	> 8	< 3
Raportul de uree/creatinină în ser	> 20	< 10-15
Excreție fracționată de uree	< 35%	> 35%
Densitatea relativă	> 1,018	< 1,012
Osmolaritatea urinei	>500 mOsmol/kg	<350 mOsmol/kg
Raportul osmolaritatea urinei/plasmei	> 1,5	< 1,1
Sediment urinar	Cilindri hialinici (sau lipsesc)	Cilindri granuloși

Diagnosticul diferențial între **IRA** și **IRC** uneori este o problemă dificilă, mai ales în cazuri când agravarea disfuncției renale poate fi cauzată fie de exacerbare a maladiei de bază, fie de un episod de IRA (situația „IRA pe IRC”). Pentru IRA este caracteristic un debut brusc, iar pentru IRC – o evoluție mai îndelungată, pe parcursul a câteva luni. În caz de IRA pot fi evidențiați factorii de risc respectivi, pe când la pacienții cu IRC sunt prezente semnele caracteristice ale nefropatiilor cronice (edeme, proteinurie, uremie, HTA etc.) și factorii de risc convenționali (vezi capitolul consacrat IRC). Examenul obiectiv al pacienților cu IRC demonstrează semnele sindromului uremic cronic așa ca: paliditatea tegumentelor, malnutriție, pericardită uremică (fără alte acumulări intracavitare), polineuropatie. Pentru pacienții cu IRC nu este caracteristică oligoanuria. Examinările paraclinice la pacienții cu IRA demonstrează o creștere rapidă a uremiei și creatininemiei. Majorarea concentrației serice a ureei este inițial mai rapidă decât a creatininei. Chiar în debut la pacienții cu IRC se determină anemie. Pentru pacienții cu IRC este caracteristică dereglarea metabolismului fosfocalcic: nivelul sporit al PTH, fosfatazei alcaline, hipocalcemia, hipermagnezemia și hiperfosfatemia.

Examenul radiologic pune în evidență semnele osteodistrofiei renale la pacienții cu IRC avansată. Evaluarea imagistică a rinichilor (USG, CT) în caz de IRA demonstrează prezența procesului patologic acut la nivelul renal manifestat, de regulă, prin majorare bilaterală a dimensiunilor renale și creșterea grosimii parenchimului renal. În același timp, rinichii mici, asimetrici, cu contur iregular, cu creșterea ecogenității/densității parenchimului renal care apare și

subțiat, scleroza piramidelor Malpighi și prezența chisturilor renali secundari indică prezența bolii cronice de rinichi.

### Managementul IRA

**Regimul.** IRA st. I (AKIN, 2005), care coincide cu definiția „leziunii renale acute”, poate fi tratată în condiții de ambulatoriu, cu excepția necesității diagnosticului diferențial și de intoxicație exogenă. Dacă IRA st. I (AKIN, 2005) se dezvoltă la pacienții spitalizați, atunci pacienții afectați continuă tratamentul în secția respectivă. IRA st. II-III (AKIN, 2005) solicită spitalizare în secția corespunzătoare a patologiei care a cauzat-o (ex. hemoragie gastrointestinală – chirurgia viscero-abdominală; șoc cardiogen – cardiologie etc.). Este preferabilă spitalizarea pacienților în instituțiile medicale care acordă servicii de dializă. Spitalizarea în secția Nefrologie și/sau Dializă se acceptă numai pentru pacienții cu afectare renală izolată (insuficiența monoorganică). Prezența insuficienței poliorganice și complicațiilor potențial letale ale IRA este indicație pentru transferul pacienților în blocul de terapie intensivă. Regimul la pat este recomandat în fază de debut, oligoanurie și IRA st. II-III (AKIN, 2005), precum și în fază de poliurie, care solicită substituția artificială a funcției renale. În caz de IRA mai ușoară și în lipsa complicațiilor, se permite regimul liber.

**Criteriile de externare și de transfer** ale pacienților după IRA includ normalizarea funcției renale prin care se subînțelege nivelul normal al creatininei serice și ratei de filtrație glomerulară, sistarea poliuriei (diureza <2 l/zi) și controlul condiției patologice de bază. Pacienții se externează sub supravegherea medicului de familie la locul de trai. În caz de trecere a IRA în BCR, pacientul se externează la evidența medicului nefrolog la locul de trai sau se transferă în secția Nefrologie. În caz de persistența patologiei de bază necorijate, se recomandă transferul în secția specializată după profilul respectiv.

**Dieta.** În fază oligoanurică se recomandă limitarea aportului de proteine <0,8-1,0 g/24 ore (cu excepția stărilor catabolice), carbohidrați 3-5 g/kg/zi, alimentație parenterală (dacă IRA persistă timp îndelungat sau este hiper-catabolică). În caz de necesitate a alimentației parenterale, cea din urmă poate fi suplimentată cu alimentație prin sonda gastrică/intestinală. Necesitățile zilnice la pacienți cu IRA variază între 2500 și 3000 kcal (25-30 kcal/kg/zi uneori până la 50 kcal/kg/zi), + 500 kcal la fiecare 1°C al corpului și se compensează cu 50% de glucide ( $\approx$  250 g de glucoză, cu insulină în raportul 1 pe 4 g de glucoză), 30% de lipide (ex. Intralipid 10% – 500 ml) și 20% – proteine (Infezol 100-500 ml) (toate în condiții de dializă). De asemenea, se administrează vitaminele grupei B și acidul ascorbic în doze fiziologice. Se exclud felurile de mâncare condimentate, iuți, acre, sărate în toate fazele evolutive ale IRA: eliminarea substanțelor extractive pe cale urinară contribuie la persistența proceselor inflamatoare în sistemul uropoietic.

În fază de poliurie, recomandările privind aportul energetic, caloric și substanțe plastice rămân similare cu faza de oligoanurie. Suplimentar este necesar de a compensa pierderile lichidiene și de potasiu în urma poliuriei,



ceea ce se realizează prin administrare masivă per os și intravenos de soluții rehidratante, produse bogate în potasiu (fructe, în special uscate) și preparatelor de potasiu (Sol. KCl 4%, 10-100 ml în funcție de severitatea poliuriei). La pacienții în fază de reconvalescență este necesară respectarea prevederilor strategiilor nefroprotectoare medicamentoase și nonmedicamentoase.

**Particularitățile conduitei în funcție de faza evolutivă și forma patogenetică** se concentrează asupra problemelor principale la fiecare etapă de evoluție a IRA. În faza de **debut** este extrem de important tratamentul patologiei de bază, menținerea TA și volumului sângelui circulant. Pentru evidențierea pacienților cu o variantă mai ușoară de IRA poate fi încercată diureza forțată, în special, dacă dializa nu este imediat accesibilă.

În IRA prerenală este importantă corectarea patologiei de bază și complicațiilor ei în primele 24 de ore. Tratamentul se efectuează în secție conform profilului patologiei sau în terapie intensivă. Direcțiile principale ale terapiei includ normalizarea presiunii arteriale și volumului sângelui circulant, ceea ce se realizează prin transfuzii, administrarea dopaminei/norepinefrinei, eventual, în funcție de indicații/contraindicații, se administrează glicozide cardiace, diuretice, aminofilină, antioxidante. La pacienții cu IRA renală o importanță majoră au intervențiile medicale eficiente în primele 8 ore, în caz de intoxicații exogene și în primele 24-72 de ore, în cauze endogene. Tratamentul este acordat în secții de Nefrologie/Dializă sau terapie intensivă. Se instituie tratamentul etiologic sau patogenetic, care de obicei cuprinde steroide, antiagreganți, eventual heparine și citostatice. Diagnosticarea IRA postrenale pledează pentru rezolvarea stării patologice în primele 48-72 ore. Tratamentul se efectuează în secția de Urologie/Oncologie sau terapie intensivă. Înlăturarea obstrucției renale și a căilor urinare reprezintă un pas crucial în managementul IRA postrenale. Măsurile recomandate cuprind cateterizarea vezicii urinare, instalarea stentului ureteral, nefrostomia, înlăturarea chirurgicală sau endoscopică a cauzei blocului infrarenal. Este importantă și administrarea imediată a tratamentului antiinfecțios și antiinflamator.

În faza de **oligoanurie** se continuă tratamentul patologiei de bază, se efectuează dializa la necesitate. Rămâne importantă menținerea tensiunii arteriale, volumului sângelui circulant și coagulării sanguine normale (tendința spre hipocoagulare), combaterea intoxicației uremice prin diferite măsuri de detoxicare, inclusiv hemodializă. În dietă se recomandă o limitare strictă a lichidului și aportului de K<sup>+</sup> (excluderea fructelor), precum și Na<sup>+</sup> (sare de bucătărie). Se recomandă excluderea maximă a nefrotoxinelor și evitarea polipragmăziei.

În faza de **poliurie**, principalele probleme sunt trombozele și infecțiile. Spre deosebire de faza de oligoanurie, se recomandă administrarea sporită de lichide și produse bogate în potasiu. Este importantă prevenirea și tratamentul infecțiilor, trombozelor vasculare periferice și complicațiilor lor. Pacientul poate fi externat după sistarea poliuriei. Pe parcursul perioadei de

reconvalescență, care convențional durează un an, pacientul este evaluat clinic, paraclinic și imagistic (USG renală) la distanță de o lună, 3 luni și 12 luni după externare. Se continuă tratamentul patologiei de bază și se realizează complexul de măsuri nefroprotectoare, inclusiv administrarea IECA, antiagregantelor și fitoterapiei.

Indicațiile pentru transfer în IMSP cu centrul de dializă și de aplicare urgentă a metodelor de substituție a funcției renale se împart în absolute și relative. Indicațiile absolute includ: hiperkalemie (nivelul seric al K >6,5 mmol/l sau K >5,5 mmol/l pe fundalul manifestărilor electrocardiografice ale hiperkalemiei), supraîncărcare cu lichid (edemul pulmonar și HTA rezistente la tratamentul terapeutic, în special în caz de administrare a dozelor adecvate de diuretice), sindromul uremic grav (deregările conștiinței (obnubilare, somn, precomă, comă), convulsii, asterixis, grețuri și vomă incoercibilă, pericardită uremică; de obicei se dezvoltă în caz de persistentă a ureei serice > 40-50 mmol/l pe parcursul a câteva zile), acidoza metabolică (pH <7,2 persistentă în pofida tratamentului cu NaHCO<sub>3</sub> în doze adecvate sau imposibilitatea administrării bicarbonatului din cauza supraîncărcării cu lichid). Indicațiile relative sunt Nivelul sporit de toxine uremice (Ureea >35 mmol/l (>100 mg/dl)), creatinina >890 μmol/l (>10 mg/dl)), Intoxicații exogene (cu toxine dializabile în lipsa indicațiilor absolute) și anurie (>24 de ore).

**Punctele-cheie în selectarea metodei de substituție a funcției renale** includ dializabilitatea agentului toxic, riscul hemoragiei, stabilitatea hemodinamică. Din toate opțiunile accesibile de substituție a funcției renale, hemodializa reprezintă metoda de prima alegere. Dializa cu flux înalt este preferabilă hemodializei cu flux redus (low flux). Dializa cu flux înalt este practic egală cu hemofiltrarea ca eficiență în epurarea majorității substanțelor toxice (chiar și celor considerate anterior „nedializabile”). Dializa peritoneală se recomandă pacienților cu risc înalt de hemoragie și cu hemodinamică instabilă. Dializa peritoneală este preferabilă în intoxicații cu analgezice, barbiturice, Digoxin, Ciclofosamid, Chinin, Metotrexat (în lipsa hemodializei cu flux înalt sau hemofiltrarea). Hemofiltrarea se recomandă pacienților cu instabilitate hemodinamică, HTA rezistentă, perturbări ale metabolismului lipidic. Hemodiafiltrarea (combinarea hemodializei și hemofiltrarea) se recomandă în retenția hidrosalină crescută interdialitic, hipotensiune arterială severă în timpul dializei, HTA volum-dependentă rezistentă, polineuropatie uremică severă, debit scăzut prin cateter intravenos. Hemosorbția se recomandă în intoxicații acute medicamentoase, în intoxicații cu insecticide, ciuperci, alcool metilic. Limfosorbția se recomandă în primele 3 zile de intoxicații exogene.

Cu toate că alte **măsuri de dezintoxicare** au o importanță deosebită în absența accesului la dializă, nu toate metodele cunoscute sunt eficiente. Spre exemplu, administrarea **preparatelor vomitive** (ex. administrare *per os* a siropului din rădăcină de ipeca) nu se recomandă din cauza lipsei evidentei clinice de eficacitate, precum și riscului de aspirație a conținutului gastric. Ad-



ministrarea sorbenților intestinali nu a fost dovedită la distanța de 1 oră după ingestia agentului toxic. Este recomandabilă numai pacienților cu mobilitatea gastrointestinală păstrată în următoarele posologie: cărbune activat 1 g/kg pentru copiii primului an de viață, 25-50 g la copii de 1-12 ani și variază între 25 și 100 g la adulți. **Lavajul gastric și intestinal** are eficiența maximă în primele 1-2 ore după intoxicație, ad maximum – 24 ore. Peste 4-6 ore după ingestia agentului toxic eficiența este îndoielnică și efectuarea procedurii trebuie să fie precedată de o confirmare endoscopică a prezenței agentului toxic în tractul gastrointestinal (fac excepția cazurile de intoxicații cu stupefiante și neuroleptice). La necesitate se aplică un volum mare de lavaj (până la 100 l). **Diareea terapeutică după Alval** (sol.  $MgSO_4$  30% – 200-300 ml intragastric) nu are dovezi clinice de eficacitate în intoxicațiile exogene, este contraindicată în afecțiunile organice ale tractului gastrointestinal. **Diureza forțată** se efectuează sub formă de administrare i.v. a dozelor mari de diuretice de ansă (ex. Furosemid 5-15 mg/kg/zi). Pentru maximizare a efectului diuretic pot fi combinate preparate din diferite grupe. Deoarece diureticele acționează asupra epiteliului din lumenul tubular în IRA este necesară administrarea lor în jet intravenos: administrare în perfuzie continuă nu permite atingerea concentrațiilor adecvate în ansa Henle. Coadministrarea Aminofilinei potențează suplimentar diureza. Simultan se efectuează o rehidratare adecvată. Eficacitatea tratamentului diuretic este dovedită numai în unele intoxicații exogene și insuficiență cardiacă congestivă cu hipervolemie secundară. Nu există nici bază patogenetică, nici dovezi de eficacitate clinică a administrării diureticelor la pacienții cu IRC prerenală cauzată de hipovolemie sau șoc, IRA renală și postrenală de orice etiologie. Astfel, administrarea lor poate fi fundamentată numai în faza de oligoanurie asociată cu hipervolemie în lipsa accesului la dializă. Deoarece diureticele osmotice în condiții de IRA se acumulează și blochează tubii renali, aceste preparate (ex. Manitol), cu excepția soluției de Glucoză 40%, nu se recomandă la pacienții cu IRA decât după indicații vitale în edem cerebral. Administrarea diureticelor poate masca oligoanuria, întârziind diagnosticul corect.

**Tratamentul proceselor patologice principale** în cadrul IRA presupune următoarele direcții: terapie antiinfecțioasă, tratamentul sindromului algic, corecția patologiei autoimune, controlul reacțiilor alergice grave și tratamentul antihipertensiv.

**Tratamentul antibacterian** este, inițial, empiric, apoi bazat pe antibiogramă. Durata minimală de tratament 5-7 zile. În infecție locală ușoară/moderată pot fi administrate formele tabletate (ex. Ciprofloxacina 0,5 x 2 ori/zi sau Claritromicina 0,5 x 2 ori/zi ± Metronidazol 0,5 x 2 ori/zi (germeni anaerobi)). Coci grampozitivi – Cefazolin 3 g/zi. Infecții rezistente la  $\beta$ -lactamice – Amoxicilina + Acid clavulanic (forme tabletate sau parenterale). Infecții cocice grampozitive meticilin rezistente – Vancomicina (0,5-1,0 x 2 ori/zi / zi în perfuzie). Infecții locale grave: Ceftriaxon/Ceftazidim/Cefipim (Ps. aeruginosa) 2 g/zi ± Metronidazol. Sepsis: monoterapia cu Imipenem/Cilastatin (1,0 x

2-4 ori/zi) sau combinația Ceftriaxon/Ceftazidim 4 g/zi + Ciprofloxacin/Levofloxacin 0,8/ 0,4 /zi ± Metronidazol 1 g/zi. Durata tratamentului: dispariția SIRS + 2-3 zile.

**Sindromul algic** este controlat în funcție de severitate: Nimesulid 0,1 x 3 ori/zi → Diclofenac 0,05 x 2-3 ori/zi sau Ketoprofen 0,01 x 2 ori/zi → i.m. sol. Diclofenac 0,075 x 2-3 ori/zi sau sol. Ketoprofen 0,03 x 2 ori/zi → Tramadol 0,1 x 2-3 ori/zi sau i.m. sol. Tramadol 0,1 x 2 ori/zi → combinarea Diclofenac/Ketoprofen + Tramadol → sol. Morfină Clorhidrat 1% - 1 ml x 2-3 ori/zi.

**Tratamentul patologiei autoimune**, care s-a complicat cu IRA: puls-terapie cu sol. Metilprednisolon 0,5-1,5 g/zi i.v. pe 500 ml sol. Clorură de sodiu de 0,9% 3 zile la rând, a doua zi suplimentar 0,8-1,2 g de Ciclofosfamidă i.v. pe 500 ml sol. Clorură de sodiu de 0,9%, apoi continuarea terapiei cu Prednisolon, 1 mg/kgc/zi sau Metilprednisolon 0,8 mg/kgc/zi cu diminuarea treptată a dozei peste 2-3 luni, repetarea pulsurilor de Ciclofosfamidă fiecare lună până la 6 luni, apoi o dată în 3 luni până la 1,5-2 ani, în caz de evoluție favorabilă. La pacienții cu **reacții alergice grave** se administrează sol. Prednisolon 1-2 mg/kg i.v. pe 100-200 ml Clorură de sodiu 0,9% (repetat la necesitate), suplinitură volemică până la realizarea TA medii  $\geq 65$  mm Hg, sol. Difenhidramin 1%, 1 ml sau sol Clorpropamin 2%, 1 ml (repetat la necesitate) cu diminuarea rapidă a dozei de Prednisolon câte 2 comprimate/zi și administrarea simultană a Loratadinei (10 mg/zi) timp de o săptămână.

În caz de salturi hipertensive, se administrează preparatele cu acțiune scurtă (Nifedipin (10 mg), Captopril (25 mg), Metoprolol (50 mg) 1-3 comprimate, timp de 2 ore, inclusiv tratamentul combinat) → Verapamil 0,25 mg sau Metoprolol i.v. 5 mg i.v. (la necesitate repetat) → Azametoniu clorhidrat 5%, 1-2 ml → dializă. În tratamentul HTA persistente - formele retard de Nifedipin (20 mg x 2 ori/zi)/ Verapamil (120 mg x 2 ori/zi)/ Metoprolol (100-200 mg/zi)/ Amlodipin (10 mg/zi) / Lisinopril sau Enalapril (10-20-40 mg în 1 sau 2 prize).

**Managementul stărilor de urgență**, care și reprezintă complicațiile cele mai severe ale IRA, cuprinde combaterea acidozei metabolice severe, hiperpotasemiei, tratamentul edemului pulmonar, terapia edemului cerebral, stoparea hemoragiei gastrointestinale, tratamentul crizei hipertensive, terapia antișoc, combaterea trombozei venoase și embolismului pulmonar.

Tratamentul **hiperpotasemiei** este complex. Se recomandă limitarea aportului de potasiu (<40 mmol/l; de obicei provine din fructe), evitarea suplimentelor de potasiu și diureticelor, economisitoare de potasiu. Se administrează sol. Glucoză 40% - 20-60 ml și Insulină în raportul 1 UI - 4 g de glucoză, sol. Bicarbonat de sodiu 100-200 ml 2,4% i.v., sol. Gluconat de calciu 10% - 10 ml i.v. încet,  $\beta$ -adrenomimetice inhalatorii (ex. Salbutamol 10-20 mg per inhalare sau 0,1-1 mg i.v.). Eliminarea potasiului este stimulată prin administrarea dozelor mari de diuretice de ansă (ex. sol. Furosemid 100-500 mg i.v. în jet, eventual, repetat). Controlul eficacității tratamentului este efectuat zilnic con-



form nivelului de potasiu în sânge ( $\leq 6,5$  mmol/l, în special  $\leq 5,5$  mmol/l) și dispariția semnelor de hiperpotasemie pe ECG. **Acidoza metabolică** poate fi micșorată prin limitarea aportului de proteine ( $< 0,8$  g/kg/zi) și administrarea bicarbonatului de sodiu cu realizarea valorilor bicarbonatului sanguin  $> 15$  mmol/l și pH  $> 7,2$ . Volumul zilnic al sol. Bicarbonatului de sodiu 4% este egal cu produsul formulei  $0,3 \times BE \times \text{masa pacientului}$ . **Creșterea volumului sângelui circulant** se rezolvă prin restricția aportului sării de bucătărie până la 1-2 g/zi - 2-3 zile, restricția consumului de lichide ( $< 1$  l/zi), administrarea diureticelor de ansă, efectuarea dializei/ultrafiltrației. **Edemul pulmonar** este tratat cu ajutorul diureticelor de ansă (ex. Furosemid, Torasemid) (la pacienții cu diureza păstrată), vasodilatatoarelor periferici (nitrații), glicozidelor cardiace (ex. Digoxin, Strofantin), corticosteroizilor (ex. Prednisolon, Dexametazon, Metilprednisolon). Tratamentul **crizelor hipertensive** se bazează pe administrarea diuretic de ansă (ex. Furosemid, Torasemid, Acid etacrinic) (la pacienții cu diureza păstrată), inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ex. Captopril, sol. Enalaprilat i.v.), blocanților canalelor de calciu (sol. Verapamil i.v., Nifedipin),  $\beta$ -adrenoblocanților (sol. Metoprolol i.v., Bisoprolol sau Metoprolol per os). În cazuri rezistente + preparat central/ vasodilatator periferic (Clonidin, nitrații în forme injectabile)). În general, combaterea **edemului pulmonar** constă în inițierea tratamentului prin dializă, în lipsa accesului la acest serviciu pot fi încercate diureticele (Furosemid, Bumetanid), vasodilatatoare periferice (ex. nitrații), corticosteroizi (Prednisolon, Dexametazon, Metilprednisolon), preparatele inotrop-pozitive, antispumante, oxigenoterapie etc.

**Edemul cerebral** poate fi redus prin administrare a diureticelor osmotice (după indicații vitale), sulfatului de magneziu, glucocorticoizilor (Prednisolon, Dexametazon, Metilprednisolon). **Hemoragia gastrointestinală** solicită aplicarea frigului local, foame, administrarea preparatelor antisecretorii (Famotidin, Omeprazol), substituție enzimatică (Creon, Mezim-forte), Somatostatina, suport volemic (soluții coloidale, cristaloide, masă eritrocitară), uneori tratament chirurgical (operație deschisă sau endoscopică). Managementul **șocului** implică suport volemic (soluții cristaloide și coloide), administrarea medicamentelor vasoconstrictoare (Norepinefrină, Fenilefrină), glucocorticoizilor (Prednisolon, Hidrocortizon). În caz de **tromboză venoasă**, se administrează antiagregante (Pentoxifilin, Dipiridamol), anticoagulante directe (Heparină și heparine cu masă moleculară mică) și indirecte (Warfarin), acid acetilsalicilic, antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice. **Embolismul pulmonar** se tratează prin administrarea tromboliticelor (ex. Streptokinaza, Alteplaza), antiagreganților (Pentoxifilin, Dipiridamol), anticoagulanților directe (heparină și heparinele cu masă moleculară mică) și indirecte (Warfarin), acidul acetilsalicilic, oxigenoterapie.

#### Profilaxie și screening

**Screening-ul IRA** presupune cercetarea nivelului de creatinină serică și evaluarea debitului urinar la pacienții din grupele de risc cu semne suspecte

pentru IRA. Complexul de măsuri îndreptate spre realizarea **profilaxiei primare** a IRA cuprinde: evidențierea pacienților din grupele de risc și informarea lor despre riscurile asociate. **Profilaxia secundară** se bazează pe eliminarea/combateră factorilor suplimentari de risc de agravare a IRA, aplicarea tratamentului precoce etiologic și patogenetic al IRA, tratament simptomatic al eventualelor complicații ale IRA. Se recomandă o adresare timpurie la nefrolog/medicului secției de hemodializă pentru eficientizarea măsurilor terapeutice aplicate. Un rol important, atât pentru profilaxie primară, cât și cea secundară, îl au limitarea maximă a intervențiilor iatrogene potențial nefrotoxice, utilizarea tehnicilor nefroprotectoare, precum și prevenirea complicațiilor maladiilor de bază.

**Măsurile nefroprotectoare** se împart în nemedicamentoase și medicamentoase. **Nefroprotecția nonmedicamentoasă** se bazează pe dieta hiposodată, abandonarea fumatului, normalizarea ponderală, compensarea dereglărilor metabolismului glucidic, corecția dietetică a hiperuricemiei și limitarea sau excluderea administrării medicamentelor nefrotoxice. **Nefroprotecția medicamentoasă** presupune administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ex. Lisinopril, Enalapril), blocanților receptorilor angiotensinei II (ex. Losartan, Valsartan), blocanților canalelor de calciu (nondihidropiridinice) (ex. Verapamil, Diltiazem), statinelor (ex. Simvastatin, Atorvastatin). De asemenea, este importantă corecție medicamentoasă a metabolismului glucidic, proteic, lipidic și acizilor nucleici.

**Evoluție și pronostic.** În general, din punct de vedere evolutiv, IRA cuprinde următoarele forme: restabilirea funcției renale în stadiul de debut al IRA (forma „abortivă”, cea mai favorabilă), evoluție clasică a IRA cu stabilirea și parcurgerea tuturor stadiilor (debut, oligoanurie, poliurie, reconvalescență), evoluție atipică fără oligoanurie (IRA nonoligurică), decesul în stadiul de debut sau oligoanurie (mai rar în stadiul de poliurie), trecerea IRA în BCR (uneori în IRC terminală, care solicită substituție continuă a funcției renale).

Astfel de indici importanți ca mortalitatea, necesitatea în dializă și rata cronicizării după IRA suportată sunt influențați de factorii circumstanțiali ca populație afectată, forma patogenetică. Mortalitatea în IRA prerenală și postrenală este în jur de 7-10%, în IRA renală – circa 20-30% și atinge plafulul 70-80% în caz de IRA în cadrul insuficienței poliorganice. Asocierea IRA la pacienții cu insuficiență poliorganică dublează riscul decesului. În IRA prerenală și postrenală „pură” rata revenirii la funcție renală normală atinge 90%, iar în IRA renală sau mixtă 20-30% din pacienți necesită în continuare tratamentul de substituție a funcției renale sau dezvoltă insuficiența renală cronică pre-dializă. Pentru IRA dezvoltată la pacienții cu boala cronică de rinichi (BCR) este caracteristic un risc sporit de trecere a suferinței renale în IRC terminală.



Studiile epidemiologice recente au demonstrat o prevalență sporită cu creștere continuă a bolilor renale cronice (BCR) atât în țările dezvoltate, cât și cele în curs de dezvoltare. Frecvent, BCR are evoluție oligosimptomatică și pacienții se prezintă la specialiști întârziat, cu tabloul clinic manifest al insuficienței renale cronice. Întrucât tratamentul insuficienței renale cronice în stadiul terminal este extrem de costisitor, sistemele naționale de sănătate implementează activ strategiile preventive în domeniul nefrologiei.

**Definiții. Boala cronică de rinichi (BCR)** este definită ca o leziune renală care durează mai mult de 3 luni care se prezintă prin schimbări patologice renale structurale sau funcționale, asociate sau nu cu diminuarea filtrației glomerulare, manifestate prin simptome clinice relevante sau schimbări patologice în urină, sânge sau rezultate patologice ale investigațiilor imagistice. Alt criteriu independent al BCR este diminuarea filtrației glomerulare sub  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  mai mult de 3 luni, indiferent de prezenta patologiei renale. **Insuficiența renală cronică (IRC)** definește complexul de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecința finală a tuturor afecțiunilor renale cronice difuze. IRC este diagnosticată la pacienții cu filtrație glomerulară sub  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  suprafață corporală. **Insuficiența renală cronică terminală** definește stadiul tardiv al insuficienței renale cronice în care, fără tratament de suplینire a funcției renale sau a transplantului renal, supraviețuirea pacientului este imposibilă. Astfel de pacienți au filtrație glomerulară (FG) sub  $15 \text{ ml/min}$ .

**Epidemiologie.** Studiile epidemiologice efectuate în sec. XXI în diferite tari ale lumii demonstrează că de boala cronică de rinichi suferă de la 5% până la 15% din populație. Atât din cauza adresării întârziate, cât și secundar eficacității limitate a măsurilor preventive în anul 2010 pe plan global 2 250 000 de pacienți au fost supuși tratamentului prin diferite metode de substituție a funcției renale. Circa 70% sunt tratați prin hemodializă, aproximativ 7% – prin dializă peritoneală și 23% de bolnavi supraviețuiesc datorită transplantului renal. Majoritatea pacienților cu stadiile avansate ale BCR suferă de patologie renală în cadrul altor maladii: aterosclerozei, hipertensiunii arteriale sau diabetului zaharat. Cel mai mare număr de pacienți cu IRC terminală este înregistrat în Japonia (2000 pacienți/1 000 000 populație). Pentru majoritatea tarilor europene prevalența este 350-800/1 000 000 populație. La finele anului 2013 în Republica Moldova au fost înregistrași 450 de pacienți cu IRC terminală tratați prin dializă în 8 centre specializate, 30 de bolnavi au beneficiat de transplant renal.

**Clasificarea.** În 2002 a fost introdusă clasificarea K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), prima clasificare a patologiei renale cronice, fundamentată de principiile medicinei bazate pe dovezi. Stadiile BCR au fost evidențiate în baza unui registru, care a inclus sute de mii de pacienți și analiza a peste 18 000 de surse bibliografice. În pregătirea recomandărilor au participat câteva sute de specialiști din diferite domenii ai medicinei. Spre deosebire de clasificările precedente, clasificarea K/DOQI presupune conduita dependentă de stadiul pacienților cu BCR. În 2005 clasificarea K/DOQI (2002) a fost recunoscută și recomandată pentru utilizare de către ISN (International Society of Nephrology) (recomandările ambilor societăți au fost practic identice) (Tab. 32.1).

Tabelul 32.1.

**Clasificarea bolii cronice Renale (K/DOQI, 2002)**

Stadiul	Caracteristica	RFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Recomandări
	Prezența factorilor de risc	≥90	Supraveghere, măsuri pentru micșorarea riscului dezvoltării patologiei renale
I	Afectarea renală cu RFG normală sau majorată	≥90	Diagnostică și tratamentul bolii de bază pentru încetinirea ritmului progresării și diminuarea riscului dezvoltării complicațiilor cardiovasculare
II	Afectarea renală cu micșorarea nesemnificativă a RFG	60-89	Aprecierea vitezei progresării
III	Afectarea renală cu micșorarea moderată a RFG	30-59	Depistarea și tratamentul complicațiilor
IV	Diminuarea severă a RFG	15-29	Pregătirea către metodele de substituție
V	Insuficiența renală	<15 sau transfer la dializă	Terapie de substituție renală (la prezența complicațiilor)

O altă particularitate a clasificării K/DOQI a fost introducerea în premieră a factorilor de risc de progresarea a BCR. Printre factorii de risc cei mai importanți s-au dovedit a fi depistați diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și dislipidemia (Fig. 32.1).

Includerea **vârstei** în lista factorilor de risc pentru progresarea BCR este condiționată de faptul că avansarea în vârstă se manifestă prin micșorarea funcției renale cu circa 1% anual, începând de la vârsta de 35-40 de ani. Factorul de risc „rasa” (persoanele de rasa neagră au riscul sporit de 4-8 ori, iar de rasă galbenă și roșie – de 1,5-3 ori mai mare de dezvoltare a IRC terminal față de „caucazieni” („rasa albă”). În lumina cunoștințelor actuale în domeniul acestui factor de risc poate fi interpretat ca manifestare a **predispoziție**



**poligenice**, în același timp **predispoziția genetică monogenică** are un rol important în dezvoltarea unui număr mare de nefropatii ereditare (ex. polichistoza renală, sindrom Fanconi etc.). **Dieta cu conținut sporit de proteine** condiționează sporirea nivelului de aminoacizi în sânge cu hiperfiltrație secundară și hipertrofia nefronilor care, cu timpul, duce la dispariția lor. Se recomandă aportul nocturnal de proteine  $\approx 0,6-0,8$  g/kg/zi la pacienți renali cu funcția relativ păstrată, cu reducere maximă până la  $0,4$  g/kg/zi la pacienților cu IRC terminală înainte de inițierea dializei.

**Deprinderile dăunătoare**, în primul rând fumatul, conform rezultatelor unor studii recente sporesc de 10 ori riscul dezvoltării IRC, care, probabil, se realizează prin hipersimpaticotonie secundară, dereglări oxidative și accelerarea aterosclerozei. De asemenea, se recomandă evitarea consumului cronic de alcool (se dezvoltă nefropatie etilică) și a drogurilor pe calea i.v. (majorează de 2-3 ori riscul infectării și al nefropatiilor secundare cu dezvoltarea IRC terminale). Înțelegerea necesității combaterii **dislipidemie** și **aterosclerozei** a fost demonstrată în studii științifice: aceste condiții patologice promovează dezvoltarea glomerulosclerozei și sclerozei tubulointerstițiale. Se recomandă atât intervenții dietetice, cât și administrarea tratamentului hipolipemiant cu realizarea nivelului LDL colesterolului  $<3,1$  mmol/l ( $<120$  mg/dl) în absența sindromului nefrotic și  $<2,6$  mmol/l ( $<100$  mg/dl) – la prezența ultimului. Normalizarea ponderală cu evitarea simultană a cașexiei favorizează evoluția BCR. **Obezitatea** crește riscul dezvoltării BCR de 2-3 ori, în cazuri extreme ( $>+50\%$  de exces) provocând nefropatie specifică, iar la pacienții cu obezitate mai puțin pronunțată contribuie la progresarea altor nefropatii, prin intermediul fondului ei proinflamator. Combaterea obezității se realizează prin cure dietetice normocalorice (30-35 kcal/kg/zi). Dietele hipocalorice nu se recomandă, luând în considerare înțelegerea BCR ca o stare hipercatabolică.

**Hipertensiunea arterială** este, probabil, cel mai important factor de risc în dezvoltarea și progresarea patologiei renale cronice. Creșterea tensiunii sistemice duce la constricție arterială și ischemizarea parenchimului renal cu activarea sistemului RAA și depresia sintezei prostaglandinelor, majorarea suplimentară a tensiunii arteriale cu închiderea cercului vicios. Rolul primordial în corecția HTA îl dețin optimizarea dietetică, modificările comportamentale și complianța pacientului față de tratamentul medicamentos recomandat (IECA > BRA > BCC nondihidropiridine). Prevalența **DZ** cunoaște o creștere vertiginosă în ultimele decenii, devenind, în majoritatea țărilor, cauza-lider în dezvoltarea IRC terminale. Scopul tratamentului antidiabetic este realizarea normoglicemiei și concentrației hemoglobinei glicozilate  $\leq 6\%$ . Antidiabeticile perorale se administrează în **DZ** de tip II cu funcție renală relativ păstrată. În caz de valori ale filtrației glomerulare  $\leq 60$  ml/min, indiferent de forma diabetului zaharat, se recomandă insulinoterapie. Prevenirea **nefropatiilor toxice** se realizează, în primul rând, prin evitarea toxicității medicamentoase, care în diferite grade este caracteristică pentru majoritatea medicamentelor, eli-

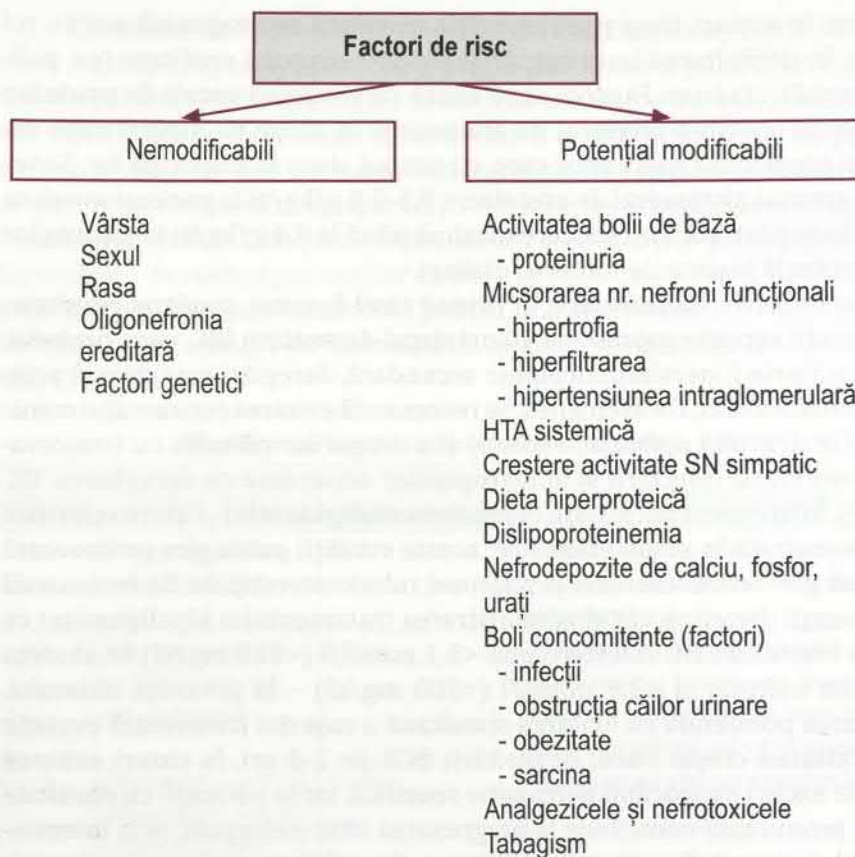


Fig. 32.1. Factorii de risc în progresarea BCR

minate din organism pe cale urinară. Dozele tuturor preparatelor cu calea de eliminare renală se ajustează conform filtrației glomerulare.

**Formularea diagnosticului.** În diagnostic sunt obligator evidențiate **cauza BCR** (formularea conform clasificărilor naționale și internaționale recunoscute; dacă afectarea renală este condiționată de o altă maladie (ex. DZ, HTA, maladiile de sistem, atunci se menționează „nefropatia ... în cadrul ...”), **stadiul BCR** (clasificarea KDOQI, 2002) și **complicațiile IRC**. În caz de IRC terminală, se concretizează **caracterul tratamentului de substituție a funcției renale**. Codul maladiei în CIM-10 – N18. Exemple de diagnostic:

*Glomerulonefrita cronică difuză, sindromul nefrotic cronic. BCR st. III (ISN, 2005). Cardiopatia hipertensivă compensată, ICC CF II NYHA. Encefalopatia mixtă (hipertensivă, uremică) gr. I. Anemia renală gr. I.*

*Nefropatie diabetică st. IV Mogensen în cadrul diabetului zaharat tip II subcompensat. BCR st. IV (ISN, 2005). HTA secundară renală gr. II, risc foarte înalt. Cardiopatia mixtă (hipertensivă, metabolică, ischemică) sub compensată.*



ICC CF III NYHA. Polineuropatie periferică senzorial-motorică (metabolică).

• *Pielonefrită cronică secundară bilaterală, remisiune incompletă. Nefrolitiază renală bilaterală. Colica renală (20.05.2013). Chisturi renale secundare pe dreapta. BCR st. II (ISN, 2005). HTA secundară renală gr. I, risc mediu.*

*Glomerulonefrită cronică difuză (sindromul Alport), sindromul nefritic cronic. BCR st. V (ISN, 2005). Tratament prin hemodializă din 02.2010. Anemia mixtă (renală, carențială, posthemoragică) gr. II. Boala minerală osoasă renală gr. II. Gastrita erozivă cronică, acutizare.*

**Etiologie.** Pe parcursul ultimelor decenii, am asistat la o schimbare esențială a ponderii diferitelor cauze ale BCR. Diabetul zaharat a devenit cauza principală în majoritatea țărilor industrial dezvoltate, fiind răspunzător pentru 25-50% din cazurile de IRC terminală. Hipertensiunea arterială drept cauză a IRC terminale după o creștere rapidă pe parcursul anilor 80-90' s-a stabilizat la nivelul 15-20% din cazuri. Ambele patologii sus-menționate sunt asociate cu ateroscleroza accelerată și dezvoltarea nefropatiilor ischemice, evidențiate în unele studii ca entitate importantă în dezvoltarea disfuncției renale la pacienți dializați. Glomerulonefritele primare sunt în descreștere nesemnificativă, iar cele secundare s-au majorat ca incidență, în total fiind depistate la 10-20% din pacienții cu IRC terminală. Creșterea ponderii glomerulonefritelor secundare este condiționată de majorarea incidenței suferințelor reumatologice. Incidența nefritelor tubulointerstițiale și pielonefritei cronice după o stabilizare pe parcursul anilor '70-'80 este din nou în creștere, preponderent din cauza majorării numărului de nefropatii medicamentoase (5-15% cazuri de IRC terminală). Pondere nefritelor interstițiale printre pacienții cu BCR ușoară este mult mai mare, ajungând până la 60-70%. Malformațiile congenitale în sistemul uropoietic și bolile renale ereditare acum sunt mai rar înregistrate datorită programelor special organizate de screening prenatal și consultare genetică (cca 5-7% din pacienți cu IRC terminală). Nefrolitiază, tumorile, traumatismele sistemului reno-urinar și alte patologii sunt responsabile pentru un număr relativ mic al cazurilor de IRC terminală. La circa 10-15% din pacienți factorul etiologic primar nu poate fi precizat.

**Patogenie.** Patogenia BCR reprezintă un proces complex în care interacționează procesele patologice specifice cauzei nefropatiei și cele generale pentru toate afecțiunile renale. **Aspectele specifice ale patogeniei BCR** se schimbă în funcție de caracterul patologiei de bază (infecțioasă, metabolică, autoimună, distrofică, toxică, alergică, oncologică, posttraumatică, vasculară etc.), precum și de structurile renale preponderent afectate (vase – arterite, tromboze și embolii ale arterelor renale, tromboză venoasă; glomeruli – afecțiuni imunoinflamatorii, ereditare, metabolice; tubii – distrofie și necroză tubulară (postinfecțioasă, toxică, imună) frecvent asociate cu edem interstițial; sistemul colector – dereglările eliminării urinare în urma malformațiilor congenitale, neoplaziilor, litiazei, traumatismelor etc.). Rezecțiile chirurgicale (factorul iatrogen) afectează toate structurile renale parenchimatose. În acest

context, este necesar de menționat că pentru majoritatea nefropatiilor este caracteristică implicare în anumită perioadă evolutivă a tuturor structurilor renale și astfel diferențierea proceselor patologice după elementele morfologice preponderent implicate are o utilitate clinică limitată. Totuși, tratamentul patologiei de bază și controlul exacerbărilor ei periodice reprezintă calea cea mai eficientă de prevenire a progresării BCR, evitând pierderile ireversibile de parenchim renal funcțional și potențarea deficitului funcției renale. **Rolul patogenetic al patologiei de bază** este major în BCR st. I-II, egalând cu cel al proceselor patologice generale începând cu BCR st. III. La pacienții cu BCR st. IV-V din punct de vedere patogenetic pe prim-plan ies **procesele patologice generale**, care influențează progresarea BCR indiferent de patologia de bază.

În baza progresării BCR stau două **procese patologice generale**: hiperfiltrația glomerulară și reabsorbția consecutivă a excesului de substanțe filtrate. Cu timpul, aceste procese devin dezadaptive: se micșorează funcționalitatea filtrului glomerular suprasolicitat și se dezvoltă modificările distrofice în epiteliul tubular. Dezadaptarea nefronului este condiționată de acțiunea directă a componente filtratului glomerular, efectul substanțelor biologice active sintetizate ca răspuns la suprasolicitarea nefronului și de cerințele energetice sporite ale aparatului tubular (reabsorbția reprezintă un proces energetic dependent). Secundar, o parte din filtratul glomerular penetrează în mezangiul glomerular și țesutul interstițial peritubular, realizând un efect profibrotic. În consecință, se dezvoltă scleroza glomerulară și fibroza interstițială cu reducerea funcției nefronului afectat. Pierderea parenchimului renal contribuie la hiperfuncția nefronilor restanți cu suprasolicitarea lor consecutivă și cu închiderea cercului vicios autoîntreținut.

**În BCR se dezvoltă deficitul funcțiilor renale, care este nespecific și progresează neomogen, fiind influențat atât de trăsăturile caracteristice ale patologiei de bază, cât și de particularitățile personale ale pacientului.** Manifestările patologice corespund caracterului și gradului de insuficiență funcțională respectivă. Multitudinea funcțiilor renale alterate rezultă în tabloul clinic extrem de complex. Afectarea funcției de excreție este importantă ca urmare a acumulării produselor finale ale metabolismului proteic, ceea ce condiționează dezvoltarea sindromului uremic cronic cu repercusiuni toxice corespunzătoare. Afectarea funcțiilor de excreție, reabsorbție și secreție duce la diferite dizelectrolitemii, în special, la hiperpotasemie și hipernatriemie. Incapacitatea excreției ionilor de hidrogen provoacă dezvoltarea acidozei metabolice. Eliminarea insuficientă de lichid contribuie la hipervolemie cronică care se complică cu HTA, ICC și edeme generalizate. Reducerea sintetizării eritropoietinei, precum și sensibilitatea redusă a receptorilor lui periferice condiționează dezvoltarea anemiei normocromă, normocitară. Inhibiția celei de a doua hidroxilare a vitaminei D împreună cu afectarea transportul transmembranal al calciului și fosforului cauzează dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar și osteodistrofiei renale.



Deteriorarea elaborării prostaglandinelor și endotelinei afectează reglarea sistemelor de coagulare și fibrinoliză. Deoarece rinichii, prin intermediul sistemului RAA, sintezei prostaglandinelor și chininelor exercită funcțiile trofice asupra cardiomiocitelor, endoteliul și media vasculară, în IRC se dezvoltă cardiopatie uremică, se accelerează ateroscleroza și apare scleroza Monkenberg. Întrucât rinichii elimină sau scindează un număr mare de hormoni (insulina, glucagon, prolactina, hormonii gastrointestinali ca GIP, VIP, gastrina etc.), la pacienții uremici se dereglează metabolismul glucidic, este afectată reglarea sferei sexuale, lactației, precum și funcția trofică, digestivă și motorică a tractului gastrointestinal. Intoxicația uremică, dereglările gastrointestinale și starea generală proinflamatorie condiționează dezvoltarea malnutriției și cașexiei.

Conform recomandărilor KDOQI (2002), din punct de vedere etiopatogenic, se evidențiază trei grupuri de factori: de susceptibilitate, de inițiere și de progresare. **Factorii de susceptibilitate** majorează riscul dezvoltării și agravării patologiei renale, dar nu sunt suficienți pentru inițierea și progresarea a leziunilor renale: vârsta înaintată, antecedentele familiale de BCR, greutatea mică la naștere, antecedentele personale (intervenții chirurgicale pe rinichi, episoade de IRA, patologii ereditare și malformații congenitale), neoplaziile, expunerea la factori nefavorabili ai mediului, nivelul socioeconomic și educațional redus.

**Factorii de inițiere** a bolii cronice de rinichi sunt capabili de sine stătuitor să declanșeze procesul patologic la nivelul renal, având astfel rol etiologic (vezi compartimentul „Etiologie”). Însă, probabilitatea dezvoltării patologiei renale este determinată de factorii de susceptibilitate prezenți la pacientul concret. Rolul **factorilor de progresare** constă în accentuarea suplimentară a severității leziunilor renale, accelerând astfel progresarea insuficienței renale cronice. Factorii principali sunt: proteinurie considerabilă ( $\geq 1,0$  g/zi) și, în special, sindromul nefrotic ( $\geq 3,0$ - $3,5$  g/zi), HTA (TA  $\geq 140/90$  mm Hg), hiperglicemie ( $\geq 5,5$ - $6,0$  mmol/l), dislipidemie (LDL colesterol  $\geq 120$  mg/dl). Alți factori de risc ca vârsta, predispoziția genetică, aportul sporit de proteine, obezitatea, deprinderile dăunătoare, administrarea preparatelor nefrotoxice. Factori din alte grupe (de susceptibilitate și de inițiere), de asemenea, sunt capabili să agraveze leziunile renale. Există un număr de factori neconvenționali ai progresării BCR, inclusiv: nivelul socioeconomic și educațional redus (sunt asociate cu diminuarea adresabilității după serviciile medicale, complianța redusă la tratament, frecvența sporită a infecțiilor asociate), hiperhomocistemie, anemia, hiperuricemia ș.a.

### Morfopatologie

Caracterul morfologic complex și multitudinea funcțiilor renale, rolul lor esențial în menținerea homeostazei condiționează dezvoltarea unui număr mare de maladii renale primitive și secundare supuse unor clasificări complicate. Din punct de vedere practic, cea mai utilă este clasificarea bolilor renale

în funcție de procesul patologic de bază: anomaliile congenitale și ereditare structurale, procesele patologice distrofice (inclusiv HTA, maladiile ereditare și metabolice), maladiile inflamatorii (inclusiv infecțiile și inflamația autoimună), neoplaziile, bolile vasculare și traumatismele (inclusiv intervențiile chirurgicale pe rinichi).

În majoritatea cazurilor, dezvoltarea IRC este asociată cu nefroscleroză care se manifestă prin reducerea dimensiunilor renale, iar suprafața renală devine micronodulară cu capsula greu detașabilă. Secundar modificărilor renale dimensionale se produce deformarea sistemului calice-bazinet, indiferent de patologia renală de bază. De asemenea, BCR cu o durată de peste 5-10 ani este frecvent asociată cu chisturile renale secundare, uneori multiple bilaterale (rinichiul este normal sau redus în dimensiuni spre deosebire de polichistoză renală). În caz de glomerulonefrită cronică, dimensiunile renale rămân neschimbate chiar în IRC avansată. Dimensiunile puțin mărite ale rinichilor cu IRC terminală sunt caracteristice pentru amiloidoză, sindromul paraneoplazic și nefropatie diabetică. Dimensiunile renale mari sunt caracteristice numai pentru cazuri de polichistoză renală și hidronefroză. Pielonefrita cronică și urolitiaza se manifestă prin deformarea sistemului calice-bazinet la etapele inițiale ale maladiei, dezvoltarea hidrocalicozei și hidronefrozei (în bloc infra-renal). La secțiune renală stratul cortical de la cel medular nu se diferențiază, parenchimul renal apare subțiat, uneori neuniform.

Microscopic se determină scleroza glomerulară și tubulointerstițială cu unii nefroni funcțional hipertrofiați. Se determină distrofia epitelului tubular și modificări glomerulare specifice patologiei în cauză. În funcție de caracterul patologiei de bază se schimbă și caracterul infiltratului celular, care este mai sărac și preponderent limfocitar în afara acutizării nefropatiilor inflamatorii. De asemenea, este caracteristică asocierea aterosclerozei arterelor renale, lobulare și segmentare, arterioscleroza arterelor mai mici și scleroza Monkenberg la nivelul mediei arterelor musculare.

#### **Tabloul clinic**

Diagnosticul pozitiv al BCR, IRC și IRCT este stabilit conform recomandărilor KDOQI (2002) și ISN (2005) expuse în compartimentul „Definiții”. **Anamneza** pacienților include precizarea prezenței factorilor de risc, caracteristica patologiei renale existente (debutul și evoluția patologiei renale, în special, când s-a dezvoltat și cum a evoluat proteinuria, HTA și IRC). În cadrul **examenului clinic** este evaluată patologia de bază, sunt apreciați factorii de progresare ai BCR, manifestările sindromului uremic, statutul volemic și starea de nutriție. În continuare este examinată prezența complicațiilor IRC și este revizuit tratamentul.

Modificările patologice clinice și paraclinice pot fi grupate în **sindroame nefrologice primitive, secundare și sindromul uremic cronic**, care reflectă deficitul funcției renale, indiferent de cauza etiologică. **Sindroamele nefrologice primitive** sunt specifice pentru anumite afecțiuni ale aparatului uropo-



ietic și cuprind: sindromul urinar izolat (ex. pielonefrită cronică), sindromul nefritic (ex. glomerulonefritele cronice difuze), sindromul nefrotic (ex. boala schimbărilor minime, nefropatia membranoasă, nefropatia diabetică, amiloidoza renală), sindromul hematuric (ex. boala Berger, urolitiază, tuberculoza renală), sindromul algic, modificările debitului urinar (de volum, de conținut) și modificările micțiunii (se dezvoltă în caz de asociere a patologiei urologice). **Sindroamele nefrologice secundare** sunt caracteristice evoluției complicate a suferințelor renale și maladiilor asociate și includ sindromul hipertensiv, sindromul răspunsului inflamator de sistem, sindromul dereglărilor imune, manifestările caracteristice ale maladiilor asociate și complicațiile maladiilor asociate și ale suferinței renale.

**Particularitățile prezentării clinice ale BCR** includ polimorfismul clinic secundar, varietățile manifestărilor bolilor de bază, tendința spre agravarea semnelor și simptomelor existente odată cu progresarea maladiei și faptul că avansarea severității BCR este asociată cu predominarea semnelor IRC asupra semnelor patologiei de bază. Tabloul clinic al BCR evoluează simultan cu reducerea filtrației glomerulare. În BCR st. I predomină manifestările patologiei de bază. La astfel de pacienți este esențială diagnosticarea și monitorizarea acutizărilor patologiei de bază, evaluarea prezentei factorilor de risc. În funcție de maladie, manifestările clinice includ diferite sindroame nefrologice primitive și secundare. Suplimentar la manifestările înregistrate în BCR st. I la pacienții cu BCR st. II se apreciază o reducere clinic nesemnificativă a funcției renale, care nu se normalizează în timpul remisiunii patologiei de bază. În BCR st. III la manifestările clinice sus-menționate se adaugă dezvoltarea frecventă a complicațiilor cardiovasculare și semnelor de ateroscleroză accelerată. Pentru BCR st. IV sunt caracteristice manifestările clinice ale modificărilor hormonale, hidroelectrolitice și uremice ușor-moderate. În BCR st. V se manifestă sindromul uremic complet.

**Uremia** reprezintă un sindrom clinico-biologic polimorf, care cuprinde manifestările disfuncțiilor organice multiple, secundare deficitului funcției renale instaurate în cadrul bolii cronice de rinichi sau unei IRA cu evoluție nefavorabilă. Acuzele caracteristice pentru sindromul uremic reflectă modificările patologice în statusul general (pierdere în greutate, malnutriție), sindromul anemic (slăbiciune generală, fatigabilitate sporită, performanță de muncă scăzută, sensibilitate sporită la frig), patologie cardiovasculară (cefalee preponderent occipitală, și dureri precordiale, asociate cu creșteri ale valorilor tensionale, astmul cardiac nocturn paroxistic, dureri de tip angor pectoral la efort fizic (CYCI), dureri compresive precordiale la schimbarea poziției (pericardită)). Modificările statusului volemic se pot manifesta prin acuzele caracteristice fie pentru hipovolemie intravasculară (sete, xerostomie, oligurie, pierderi hidrice extrarenale excesive în antecedente (poliurie, diaree, hipertranspirații)), fie pentru hipervolemie intravasculară (edeme periferice, creștere ponderală, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă). Afectarea respiratorie este reflectată

prin acuze la dispnee, tuse cu eliminări ne semnificative sau fără eliminări. Uremia provoacă acuze care indică afectarea tractului gastrointestinal: hipo- sau anorexie, disfagie, greață, vomă, diaree, constipații. Prezența osteodistrofiei renale este asociată cu acuze la osalgii, mialgii, artralгии, care sunt agravate la efort, apariția calcinozei metastatice a țesuturilor moi. Afectarea sistemului nervos în cadrul intoxicației uremice este susținută clinic prin acuze la iritabilitatea sporită, imposibilitatea concentrației, prurit, parestezii, nevralгии, dereglări ale cunoștinței, defectul cognitiv.

Pacienții cu IRC prezintă un șir de acuze din partea sistemului reno-urinar: oligurie (uneori anurie) sau poliurie, nocturie, urină slab colorată; rar – sindromul algic lombar, macrohematurie. După inițierea dializei volumul urinei se micșorează progresiv, diureză restantă atinge 100-150 ml/zi la 6-12 luni și practic dispare la 2-3 ani. Cel mai mult diureza restantă persistă la pacienții cu polichistoza renală. De asemenea, există diferite acuze specifice patologiei de bază și complicațiilor ei.

#### Examenul obiectiv

Eliminarea resturilor azotate prin tegumente condiționează dezvoltarea **dermatozei uremice** manifestate prin prurit. Un astfel de pacient arată palid cu o nuanță gălbuie-pământie caracteristică, pielea lui este uscată, deseori cu leziuni de grataj, secundare pruritului. **Sindromul anemic** este prezent practic la toți pacienții uremici (numai pacienții cu polichistoză renală fac uneori excepție), este secundar sintezei insuficiente a eritropoietinei și deficitului absorbției de fier, la dezvoltarea lui contribuind și dereglările coagulării cu hemoragii secundare. Examenul obiectiv demonstrează paliditatea tegumentelor, dispnee și tahipnee. Acțiunea complexă a uremiei și anemiei contribuie la dezvoltarea **neuropatiilor periferice**. Cercetarea sistemului nervos periferic evidențiază hipoestezie și senzații de arsură, simetrice, preponderent în regiunile distale. Poate fi raportat așa-numitul „sindrom al picioarelor neliniștite”. Este caracteristică dezvoltarea neuropatiei vegetative cu inversarea ritmurilor biologice, hipotensiune ortostatică, tulburări ale micțiunii și ale tranzitului intestinal.

**Encefalopatia uremică** în testarea neurologică se manifestă prin tulburări de memorie și cognitive, somnolență sau iritabilitate sporită, incapacitate de concentrare sau obnubilare până la comă, în cazuri depășite. Scările psihologice determină frecvent prezența depresiei și anxietății. Persoanele apropiate pacientului pot raporta sindromul apneei în somn. Pentru **hiperpotasemie** este caracteristică reducerea amplitudinii sau chiar abolirea reflexelor tendinoase. **Hipocalcemia**, la o parte din pacienți, se manifestă prin simptomatologie caracteristică: convulsii (tetanie), semnul Trousseau, semnul Chvostek. Hipocalcemia îndelungată afectează tegumentele: unghiile devin sfărâmicioase, carii dentare multiple, pielea uscată, iar părul – aspru. **Acidoza metabolică** clinic se prezintă prin dispnee, tahipnee și respirație patologică de tip Kussmaul (în cazuri avansate).



Deregările **metabolismului fosfocalcic** sunt cauzate, în primul rând, de activarea insuficientă a vitaminei D3 la nivel renal și hiperparatiroidia secundară. Formele osteodistrofiei renale cuprind: osteomalacia (hipovitaminoza D cu diminuarea metabolismului osos și mineralizare defectivă), osteita fibrozantă (hiperparatiroidism cu creșterea activității osteoblastelor și osteoclastelor) și osteodistrofia renală mixtă (suprapunerea hiperparatiroidismului și hipovitaminozei D). Manifestările clinice ale deregărilor în sistemul metabolismului fosfocalcic cuprind: calcinoza tisulară în focare, calcifilaxia, ruptura depozitelor de calcinat cu eliminarea lichidului alb nonpurulent vâscos, sindroame de compresie a nervilor periferici de către acumulările de calcinat. Complicațiile osteodistrofiei renale se clasifică în musculo-scheletice (fracturi patologice, microfracturi, depuneri de calcinat, deformările oaselor lungi, cutiei toracice, coloanei vertebrale) și extraosoase (agravarea sindromului anemic, calcificările cordului, vaselor periferice, calcificări metastatice în țesuturile moi). Calcifilaxia reprezintă arteriolopatia uremică calcifiantă, cu dezvoltarea necrozelor severe asociată cu un sindrom algic pronunțat. Hiperfosfatemia secundară provoacă prurit, confirmat de semne de grataj, și sindromul cronic al „ochiului roșu”.

Ca urmare a scăderii evidente a imunității se dezvoltă **infecții secundare**, în special respiratorii (pneumonii) și urinare cu prezentare clinică respectivă. Sindromul uremic se caracterizează și prin **inflamație generalizată** manifestată clinic prin malnutriție, uneori prin cașexie.

**Hiperhidratarea** este o consecință importantă a IRC, asociată de obicei cu activizarea sistemului RAA. Hiperhidratarea condiționează dezvoltarea HTA, ICC și a edemului pulmonar, iar în cazuri mai ușoare se manifestă prin edeme periferice. În cazuri depășite se înregistrează anasarca.

**Afectarea cardiovasculară** la pacienții renali este mult mai frecventă decât în populația generală. HTA este severă, deseori are o evoluție malignă și solicită administrarea simultană a mai multor preparate antihipertensive. **Cardiomiopatia uremică** se manifestă prin hipertrofia ventriculului stâng cu disfuncția lui diastolică, hipertensiune pulmonară secundară, dilatația atriilor și ventriculului drept, fibroză/calciroză și insuficiență valvulară, pericardită uremică și insuficiență cardiacă congestivă, care se manifestă prin tabloul clinic corespunzător. În caz de ateroscleroză accelerată, se apreciază sindroamele clinice în funcție de bazinul arterial afectat (cerebrovascular, ocular, cardiac, renal, intestinal sau al extremităților), fiind caracteristică o afectare multiregională. **Cardiopatia ischemică** este deseori refractară la medicație antiischemică clasică ca urmare a acțiunii cumulate a mai multor factori proischemici. Disautonomia face ca prezentarea angorului pectoral să fie atipică, cu predominarea semnelor respiratorii, neurologice sau abdominale asupra sindromului algic clasic. Aritmiile sunt mai frecvente la pacienții cu hiperpotasemie (bradicardie, bloc) și hipocalcemie/hipercalcemie (aritmii ventriculare).

Ca urmare a creșterii eliminării resturilor azotate prin tractul gastro-intestinal, precum și disbacteriozei secundare, se dezvoltă o **gastroenteropatie uremică** asociată cu diminuarea absorbției substanțelor energetice și plastice, inclusiv a vitaminelor și fierului, cu hipovitaminoze și anemie fierodeficitară secundară. Examenul clinic determină dureri epigastrice și periorombilicale, precum și alte semne caracteristice gastroduodenitei cronice, pancreatitei cronice și sindromului colonului iritat. Malnutriția se dezvoltă la pacienții cu IRC avansată. La pacienți renali, mai frecvent ca în populația generală, se întâlnesc infecțiile cronice virale hepatice B și C, cu manifestările clinice respective.

Afectarea **sistemului reproductiv** se complică cu dezvoltarea amenoreei și impotenței, care uneori pot fi parțial corectate prin administrarea preparatelor anabolice și corecția anemiei. Sarcina în IRC avansată finalizează, de obicei, cu avort spontan în termen mic. În IRC ușoară sarcina este posibilă, însă prezintă un risc sporit atât pentru mamă cât și pentru făt, este frecventă nașterea prematură cu un nou-născut hipotrofic. În IRC, medie sarcina este expres nonrecomandabilă, fiind asociată cu morbiditate maternă și fetală înaltă, se rezolvă prin operație cezariană în termen de 34-37 săptămâni. În majoritatea cazurilor IRC se agravează pe parcursul sarcinii și solicită inițierea hemodializei în ultimul trimestru al gravidității sau în scurt timp după naștere.

#### Evaluarea paraclinică

**Sumarul de urină** la pacienții cu BCR reflectă caracterul etiologic, stadiul (acutizare/ remisiune) și gravitatea afectării funcției renale. În caz de IRC avansat, este caracteristică reducerea densității relative a urinei și apariția proteinuriei  $<1$  g/zi (de obicei  $<0,3$  g/zi) indiferent de maladia de bază. Cu toate că **hemoleucograma** nu conține semnele specifice pentru BCR, în IRC avansată se determină anemie normocromă normocitară. Creșterea cvasiconstantă a VSH-ului se explică în cadrul sindromului inflamator general, este caracteristic pentru pacienți uremici. **Examinările biochimice ale sângelui** demonstrează creșterea nivelului de creatinină, uree, acid uric și dizelectrolitemii (hiperpotasemie, hipernatriemie, hipo- sau hipercalcemie, hiperfosfatemie, hipermagnezemie). Majorarea nivelului de  $\alpha$  și  $\beta$  globuline, creșterea concentrației proteinei C-reactivă, precum și altor indici ai fazei acute de inflamație sunt generate de starea proinflamatorie generală. Alte modificări ale **analizelor biochimice**, modificările patologice în **probele imunologice** și în **coagulograma**, sunt specifice, de regulă, maladiei de bază și complicațiilor ei.

**Aprecierea funcției renale** se efectuează în baza nivelului de creatinină serică ( $<115$   $\mu\text{mol/l}$ ) (relativ specific, însă la pacienți cu patologie musculară asociată poate reflecta manifestările patologiei extrarenale) și concentrația ureei ( $<8,2$   $\text{mmol/l}$ ) (relativ nespecifică, de ex. poate fi mărită în caz de infecții acute, traumatisme, intervenții chirurgicale, hemoragii,



administrarea corticosteroizilor, diureticelor, dietă bogată în proteine). Filtrația glomerulară poate fi calculată după clearance-ul de creatinină, indicele ureei (nu este suficient de specific), innulină (se utilizează numai în studii științifice, este o substanță care se filtrează complet și practic nu se reabsoarbe). Valorile normale  $\approx 90-120$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Filtrația glomerulară poate fi determinată utilizând proba Reberg, sau estimată utilizând formulele de calcul Cockcroft-Gault, MDRD sau CKD-EPI. Proba Reberg presupune colectarea urinei timp de 24 de ore, determinarea volumului nictemeral de urină, cantității creatininei eliminate și concentrația creatininei serice. În continuare, filtrația glomerulară (FG) se calculează după o formulă specială.  $FG = U_{creat} \times V$  (debit urinar) /  $P_{creat}$ . FG poate fi apreciată cu ajutorul <sup>99m</sup>TcDTPA sau <sup>151</sup>Cr EDTA/Iotalamat, i.v., scanare timp de 30 min. Calcularea clearance-ului de creatinină poate fi realizată prin intermediul formulelor speciale, ex. Cockcroft-Gault: Clearance-ul creatininei = [(140 - vârstă (ani) x greutate (kg))] / creatinina plasmatică (μmol/l). Rezultatul se înmulțește cu coeficientul de corecție egal cu 1,24 (bărbați) și cu 1,04 (femei). Valorile normale ale FG conform acestei formule sunt 75-115 ml/min pentru femei și 95-145 ml/min pentru bărbați. Astăzi mai frecvent se utilizează formula MDRD 4 ( $RFG \text{ (ml/min/1,73m}^2) = 186 \times (\text{creatinina serică în mmol/l / 88.4})^{-1,154} \times \text{vârsta (ani)} - 0,203 \times 0,742$  pentru sexul feminin x 1,21 pentru afroamericani). Ecuația MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study) subestimează RFG în stadiile 1-2 ale BCR. Calculatoarele pot fi accesate la adresa <http://mdrd.com/>. Cea mai recent validată formulă de calculare a RFG estimate este formula CKD-EPI, care poate fi accesată online.

Evaluarea **funcției tubulare** a rinichilor se efectuează prin intermediul unui număr mare de teste specifice, care sunt, în general, mai puțin utilizate în practica medicală. Testul de acidificare a urinei testează capacitatea renală de a excreta ionii H<sup>+</sup> (după administrarea capsulelor de clorură de amoniu 0,1 g/kg timp de 6 ore pH trebuie să devină <5,4), iar într-o acidoză preexistentă - pH 5,4 a primei urine de dimineață - funcția normală (ITU intercurentă afectează rezultatele testului). În testul de concentrare a urinei pacientul sistează aportul de lichide, ceea ce duce la creșterea osmolarității urinare cu diminuarea consecutivă a debitului urinar. Trebuie să fie realizată osmolaritatea urinei >700 mOsm/l. Testul se întrerupe la hipotensiune arterială în timpul examenului (<90/60 mm Hg) și/ sau scăderea masei pacientului >5%. Uneori este utilă calcularea excreției fracționate de electroliți, aprecierea eliminării de β-microglobulină și enzimelor urinare. Proba Zimnitki constă în determinarea volumului și densității urinare în 8 probe consecutive colectate fiecare 3 ore timp de o zi. Pentru IRC este caracteristică nicturia (predominarea volumului nocturn de urină (20.00-8.00) asupra celui diurn (8.00-20.00)) și hipoizostenuria (densitatea urinei scăzută în toate probele (de obicei <1,012 g/cm<sup>3</sup>)).

**Examenul microbiologic** este esențial pentru precizarea prezenței infecției tractului urinar și orientarea tratamentului antibacterian. Se efectuează microscopia directă cu diferite colorații (obligatoriu – colorația după Gram; pentru bacilul Koch – BAAR etc.) și urocultură cu microscopia și testarea ulterioară a antibiogrammei. Această investigație de laborator nu aduce datele specifice BCR sau IRC. Este importantă efectuarea hemoculturii cu determinare ulterioară a antibioticosensibilității în caz de suspectarea sepsisului de cateter.

**Ultrasonografia abdominală și reno-urinară** convențională în IRC se utilizează pentru monitorizarea evoluției nefropatiei cronice, diagnosticul maladiilor asociate, evaluare și monitorizare a complicațiilor IRC. USG abdominală se utilizează în evaluarea caracterului și volumului efuziunilor peritoneale, precum și a poziției cateterului Tenkhoff la pacienții aflați la dializă peritoneală.

**Doppler-ul vascular** se aplică pentru evaluarea complicațiilor vasculare, inclusiv a modificărilor aterosclerotice. Studiul dopplerografic este util și în determinarea locului de efectuare a fistulei arteriovenoase pentru asigurarea accesului pentru dializă. Examenul dopplerografic vascular se utilizează și pentru evitarea complicațiilor la instalarea cateterelor venoase centrale biluminale (abord temporar pentru hemodializă).

**Semnele ultrasonografic** comune nefropatiilor cronice difuze cuprind: diminuarea dimensiunilor renale, creșterea ecogenității parenchimului renal, diminuarea diferențierii corticomedulare, sporirea indicelui de rezistentă în arterele interlobare, arcuate și interlobulare (subsegmentare) peste 0,7. Fluxul sangvin renal se micșorează preponderent din contul stratului cortical și celui medular, devine neomogen și mozaic. Ecografia relevă și modificările caracteristice pentru anumite patologii renale: formațiunile hiperecogene cu con de umbră (nefrolitiază), hidronefroză (bloc infrarenal), chisturi renale (BCR complicată cu IRC), rinichi măriți cu parenchim îngroșat (amiloidoza renală) etc.

**Ecocardiografia** se folosește la evaluarea complicațiilor cardiace ale IRC. **Examenul ecografic** este util și în determinarea densității osoase, precum și a leziunilor articulare secundare IRC (osteodistrofiei renale). **Examenul electrocardiografic** demonstrează prezența cardiopatiei mixte (uremice, hipertensive, ischemice) și confirmă prezența hiperpotasemiei. Semnele electrocardiografice ale hiperkalemiei includ: prezența undelor T ascuțite înalte (dereglări de repolarizare) (hiperkalemie ușoară); lărgirea și aplatizarea undei P, uneori până la dispariție completă, și alungirea segmentului PR (paraliză atrială progresivă) (hiperkalemie moderată, 6-7 mmol/l); complexul QRS prelungit și deformat, blocul atrioventricular sau al ramurilor fasciculului His, bradicardia (hiperkalemie severă).

**Urografia intravenoasă** se efectuează numai la pacienții cu BCR st. I și II cauzată de pielonefrită cronică și dereglările congenitale sau dobândite



ale eliminării de urină. La bolnavii cu BCR st. III poate fi uneori efectuată numai urografia i.v. prin perfuzie după indicații stricte (ex. preoperatoriu). Investigațiile cu contrast (urografia i.v., coronarografia etc.) sunt contraindicate la pacienții cu BCR st. IV și V (predializă), iar efectuarea lor la pacienții cu BCR st. III trebuie să fie bine fundamentată, deoarece această investigație imagistică poartă un risc sporit de nefrotoxicitate și, efectiv, de scădere bruscă a funcției renale.

**Scintigrafia renală dinamică** este utilă pentru determinare a caracterului dereglărilor eliminării urinare, precum și a funcției renale, ceea ce este important, în unele cazuri, în determinarea tacticii terapeutice și chirurgicale.

Cu toate că **tomografia computerizată** abdominală reprezintă standardul de aur în evaluarea structurilor renale, indicațiile ei în IRC sunt limitate. De asemenea, examenul tomografic sau IRM se recomandă pacienților cu complicații de focar din partea sistemului nervos (accidente cerebrovasculare, anevrisme vasculare la pacienții cu polichistoza renală/boala polichistică etc.). **Radiografia toracică** este utilă în determinarea prezenței, gravității și evoluției cardiopatiei uremice, pericarditei uremice, insuficienței cardiace congestive, edemului pulmonar, pneumoniilor comunitare și intraspitalicești. Această investigație imagistică este utilă și pentru evaluarea poziției cateterului venos central bi-luminal, precum și a complicațiilor posibile în timpul și după instalare.

**Biopsia renală** este efectuată cu scopul obținerii fragmentelor de țesut renal cu examenul lor histologic ulterior pentru evaluarea prognostică și alegerea strategiei de management. Indicații principale: sindrom nefrotic steroid-rezistent (4 săptămâni de tratament nereușit), suspexie la glomerulonefrita rapid progresivă și insuficiență renală de geneză neclară (biopsia în BCR st. IV este riscantă, iar în BCR st. V expres nu se recomandă). Contraindicațiile către biopsia renală includ unicul rinichi, HTA severă necontrolată, dereglările în sistemul de coagulare cu risc înalt de hemoragie și IRC terminală.

**Complicațiile BCR și IRC** se clasifică în funcție de sistemul sau tipul de metabolism afectat. Complicațiile IRC se împart în acute și cronice: HTA renală și criza hipertensivă (hipervolemie, activarea sistemului RAA), osteodistrofia renală și tetania (hipocalcemie, hiperfosfatemie), gastroduodenita cronică și hemoragia gastrointestinală superioară (intoxicație uremică și coagulopatia) etc. Complicațiile cardiovasculare includ ateroscleroza generalizată, boala coronariană, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă congestivă, edemul pulmonar, pericardita uremică, disritmiile, calcificările vasculare și cardiace. Printre complicațiile infecțioase se regăsesc infecții banale recurente, infecții cu germeni condiționat patogeni, reactivarea și persistența infecțiilor virale cronice, infecția de cateter (pacienții dializați). Complicațiile neoplazice cuprind carcinomul renal, cancerul gastric și de

colon. Chisturile renale secundare și nefroscleroza reprezintă complicațiile renale principale. Complicațiile osteoarticulare includ osteodistrofia renală (forma sclerotică și osteoporotică) și fracturile patologice (vertebrale compresive, colului femural etc.). Afectarea tractului gastrointestinal în cadrul intoxicației uremice se manifestă prin gastroduodenită uremică, ulcer gastric, ulcer duodenal, anemie B<sub>12</sub>-deficitară, anemie fier-deficitară, anemie folat-deficitară. Manifestările neurologice ale uremiei includ: encefalopatie uremică, sindromul Pickwick, polineuropatia periferică senzorială. Anemie renală (normocitară normocromă), leucopenie, imunodeficiență secundară reprezintă complicațiile hematologice ale suferințelor renale. Complicațiile endocrine includ: hiperparatireoza secundară, dereglările scindării de insulină, hipotiroidia, deficitul de somatomedine (dereglările creșterii la copii uremici) și dereglările metabolismului hormonilor sexuali (impotența, reducerea libidoului). Dereglările metabolice includ hipocalcemie, hiperfosfatemie, hipercalcemie, hiperpotasemie, hipernatriemie, hipermagnezemie, acidoza metabolică. Afectarea tegumentelor se manifestă prin dermatitele și mucozitele uremice.

**Diagnosticul diferențial.** Se efectuează între BCR și IRA (vezi capitolul „Insuficiența renală acută”), între cauzele BCR și stadiile BCR (Tab. 32.1).

#### **Conduita terapeutică**

**Managementul stadial al pacienților cu BCR** este complex și multidisciplinar și se caracterizează prin adăugare consecutivă a măsurilor diagnostice și metodelor de tratament. Educația este esențială în ameliorarea complianței pacientului, precum și în creșterea eficienței măsurilor aplicate. Pentru pacienții cu BCR st. I și II este esențială determinarea, monitorizarea și corecția factorilor de risc, precum și tratamentul patologiei de bază (terapia etiologică și patogenetică: antibiotice, imunosupresive, normalizarea dereglărilor metabolismului). De asemenea, este necesară implementarea profilaxiei secundare a BCR. Pacienții cu BCR st. III necesită abordare multidisciplinară, fiind necesară adaptație socială (pacienții își pierd progresiv vitalitatea) și tratamentul complicațiilor cardiovasculare ale BCR, semnificativ mai frecvente decât în populația generală la astfel de pacienți (antaterosclerotic, antihipertensiv, combaterea edemelor). În caz de BCR st. IV-V se adaugă tratamentul dereglărilor hormonale cauzate de disfuncția renală (metabolismului fosfocalcic, glucidic, anemiei), normalizarea metabolismului hidroelectrolitic, acido-bazic, lichidarea deficitelor de vitamine și microelemente, tratamentul acidozei metabolice. Pacienții sunt pregătiți pentru tratamentul de substituție a funcției renale.

**Regimul** pacienților cu BCR. Se recomandă evitarea suprasolicităților psihice și fizice. Începând cu BCR st. III poate fi acordată grupa de invaliditate, nu se recomandă lucrul în condiții care solicită efortul fizic și/sau psihic sporit, deplasări la distanțe mari, precum și lucrul pe timp de noapte. Spitalizările de urgență au indicații individuale, specifice maladiilor, care



condiționează nefropatia, precum și în caz de dezvoltare a complicațiilor IRC (ex. hiperpotasemie, criza hipertensivă etc.). Spitalizările programate se efectuează conform recomandărilor maladiilor cauzabile. La pacienții hipertensivi și/sau cu IRC poate fi recomandată abordarea următoare: BCR st. III și/sau HTA gr. I – o dată pe an, BCR st. IV și/ sau HTA gr. II – 2 ori pe an, BCR st. V (predializă) și/sau HTA gr. III – până la 3 ori pe an. Începând cu BCR st. III, pacientul obligatoriu trebuie să se afle la evidenta nefrologului. În timpul vizitelor de control bolnavii efectuează obligatoriu analiza generală de sânge, de urină, determină nivelul de potasiu, natriu, calciul, fosfor, creatinină și uree, eventual, ecografie renală. Alte investigații imagistice și de laborator pot fi recomandate în funcție de patologia în cauză. Pacienții, care se află la tratament prin hemodializă, de obicei, efectuează tratamentul ambulatoriu, vizitând centrele de dializă de 2-3 ori pe săptămână și efectuând ședințele de hemodializă timp de 4 ore.

**Dieta. Scopurile dietoterapiei** la pacienții cu IRC: prevenirea malnutriției, limitarea acumulării toxinelor uremice, evitarea dezvoltării dereglărilor metabolice, caracteristice pentru uremie și menținerea funcției renale restante. Se limitează **aportul de proteină** până la 60 g/zi (IRC ușoară, RFG 40-60 ml/min); până la 40 g/zi (IRC moderată, RFG 15-30 ml/min); până la 20 g/zi (IRC severă, RFG  $\leq$ 15 ml/min, în cure limitate de 1-2 luni cu alternanța cu dieta cu un conținut de proteine mai puțin restrâns). Aportul redus de proteine este asigurat de proteine animale, care conțin toți aminoacizii esențiali. În caz de necesitatea unui aport sporit de proteine (ex. la copii, postoperatoriu sau în alte stări hipercatabolice) suplimentul de proteine trebuie să fie de origine vegetală (ex. soia). **Aportul caloric** suficient (30-35 kcal/kg/zi), asigurat de **carbohidrați** ( $\approx$ 5-7 g/kg/zi), de **lipide** (0,7 g/kg/zi) (în special, a acizilor grași polinesaturați). La pacienții cu BCR st. IV-V se limitează produsele cu conținut înalt de potasiu (ex. fructe), cupru, zinc, fosfații (lactate, ouă), preparatele ce conțin aluminiu cu necesitatea administrării suplimentare a vitaminelor (toate, cu excepția vitaminei A). La pacienții hipertensivi se ajustează aportul sodiului și apei prin limitarea cantității sării de bucătărie ( $<$ 5 g/zi).

La pregătirea alimentelor se recomandă metode de prelucrare chimică și termică moderată. Carnea și peștele se recomandă fierte. Temperatura bucatelor este obișnuită. Crește numărul meselor (până la 6) cu diminuarea volumului fiecărei mese. În caz de acutizare a suferinței renale, precum și în BCR avansată să recomandă limitarea condimentelor, felurilor de mâncare iuți, acre, puternic sărate din cauza acțiunii iritante asupra căilor urinare în timpul eliminării, precum și a provocării disfuncțiilor gastrointestinale.

**Tratamentul medicamentos** al pacientului uremic poate fi divizat în următoarele compartimente: **direcții principale** (se aplică la toți pacienți cu IRC), **rezolvarea problemelor speciale** (în funcție de factorul etiologic și complicațiile instalate ale BCR) și **tratamentul simptomatic** (nu influențează

evoluția BCR ca atare, însă influențează favorabil calitatea vieții pacienților renali).

**Directiile principale** în managementul BCR: tratamentul patologiei de bază, combaterea deprinderilor dăunătoare, normalizarea indicelui masei corporale, abordare multidisciplinară (obligatoriu în caz de RFG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), supraveghere regulată (RFG/10 (luni), ex. în caz de RFG = 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> - vizita la medic fiecare 60/10 = 6 luni), normalizarea valorilor TA (valorile-țintă: TA ≤135/85 mm Hg (proteinuria ≤1 g/l); TA ≤125/80 mm Hg (proteinuria >1 g/l)), realizarea proteinuriei <0,3-0,5 g/zi, limitarea sării de bucătărie <5 g/ zi, păstrarea rezervei renale (diferite tehnici nefroprotectoare), aportul de proteine ≈0,8/kg/zi, excluderea medicamentelor nefrotoxice (regula generală de ajustare a medicamentelor cu calea principală de eliminare renală: ½ de doză la RFG ≤50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ¼ de doză la RFG ≤10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), inițierea substituției renale la pacienții cu RFG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Directiile specifice de tratament:** efortul fizic dozat, tratamentul antianemic (valorile-țintă: hemoglobina serică >110 g/l, indicele saturației transferinei >20%, feritina >100 ng/ml), tratamentul dereglărilor toleranței de glucoză (valorile-țintă: normoglicemie, hemoglobină glicozilată <6%), combaterea hipoalbuminemiei (valorile-țintă: albumina serică >35 g/l), tratamentul edemelor și realizarea masei uscate, tratamentul hipocalcemiei și hiperfosfatemiei (valorile-țintă: calciul seric - 2,0-2,5 mmol/l, fosfații serici <1,4 mmol/l), tratamentul hiperkalemiei (valorile-țintă: kaliul seric <5,5 mmol/l), terapia acidozei (valorile-țintă: pH sanguin normal, BE >22), tratamentul dislipidemiei (valorile-țintă: nivelul normal de colesterol general, LDL-colesterol și trigliceride), statusul nutrițional normal (valorile-țintă: IMC normal, aportul caloric 30-35 kcal/kg/zi), tratamentul neuropatiilor și depresiei.

Aparte se evidențiază **tratamentul pacienților în stările de urgență** și substituția funcției renale. De asemenea, volumul măsurilor terapeutice și profilactice este determinat de stadiul bolii cronice de rinichi.

În caz de **hiperpotasemie** veridică (confirmată prin ECG) se recomandă o ședință de hemodializă de urgență. În inaccesibilitatea dializei se recomandă limitarea aportului de potasiu (<40 mmol/l; preponderent se află în fructe și produsele procesării lor). Administrarea fixatorilor intestinali de potasiu, sol. Glucoză 40%, 20-60 ml i.v. și sol. Insulină în raportul 1 UI la 4 g de glucoză, sol. Bicarbonat de sodiu 200 ml 2,4% i.v. (regula generală: volumul NaHCO<sub>3</sub> = 0,3 x masa (kg) x BE), sol. Gluconat de calciu 10%, 10 ml lent i.v., inhalajia β-adrenomimeticele (ex. Salbutamol, 10-20 mg per inhalare sau 0,1-1 mg i.v.), administrarea diureticelor de ansă (ex. Furosemid, în jet, 2-10 mg/kg/zi). Controlul este efectuat conform nivelului de potasiu în sânge (≤ 6,5 mmol/l, în special ≤ 5,5 mmol/l) și dispariția semnelor de hiperpotasemie pe ECG.



În tratamentul **edemului pulmonar** este indicată efectuarea de urgență a hemodializei. Tratamentul medicamentos constă în limitarea strictă a aportului de lichid, excluderea sării de bucătărie, administrarea diureticilor de ansă (dacă diureza restantă > 500 ml) (ex. Furosemid, în jet, 2-10 mg/kg/zi), vasodilatatorilor periferici (ex. nitrații i.v.), glicozidelor cardiace cu durată scurtă de acțiune (dacă lipsesc semne de hiperkalemie), corticosteroizilor (ex. Prednisolon, 0,5-2 mg/kg/zi), antispumante, oxigenoterapie, în lipsa anemiei – efuzii de sânge.

La pacienții uremici cu **edem cerebral** se recomandă o ședință de hemodializă de urgență. Opțiunile terapeutice includ soluții hiperosmotice, sulfatul de magneziu, steroizii. În caz de **hemoragie gastrointestinală** se recomandă aplicații reci local, foame, antisecretorii, antienzimatice, normalizarea volumului sângelui circulant, tratament chirurgical (operație deschisă sau endoscopică). În **șoc** este necesară suplینire volemică, administrarea medicamentelor vasoconstrictorii și corticosteroizilor. Tratamentul **crizelor hipertensive** este complex. Regula generală: primul preparat antihipertensiv este de scurtă durată și se administrează *per os* sau *sublingual*, la ineficacitate – repetare la 30-60 min., apoi al doilea preparat peroral după același model, la ineficacitate – introducere intravenoasă a celui de al treilea preparat, care, de asemenea, poate fi repetat la necesitate. Formele tabletate recomandate includ: Captopril (25 mg), Nifedipin (10 mg), Metoprolol (50 mg), Clonidin (0,15 mg), iar cele injectabile: Verapamil (soluție 0,25 mg, 1 ml), Metoprolol (50 mg, 5 ml), sol. Azametoniu clorhidrat (5%, 1 ml), Furosemid (40 mg, 2 ml) (la pacienții cu diureză restantă, în special >500 ml/zi).

Pacienților cu **HTA stabilă** se recomandă modificarea stilului de viață (excluderea încălțărilor regimului) și dieta (excluderea stimulentele, limitarea lichidului și sării de bucătărie), normalizarea masei ponderale. Regula generală: în HTA gr. I se începe cu monoterapie, iar în HTA gr. II și III se recomandă de inițiat biterapia. La ineficacitatea dozelor maxime terapeutice, se adaugă al treilea preparat din altă grupă medicamentoasă. Preparatele diuretice și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt cel mai frecvent utilizate la etapa inițială. Alte grupe de diuretice decât cele de ansă sunt ineficace începând cu RFG <30 ml/min. Referitor la preparatele cu efect de reținere a potasiului (IECA, BRA II, Spironolacton) este important de menționat că acestea pot fi administrate la pacienții cu BCR st. IV-V, care simultan sunt sub tratament cu diuretice de ansă. IECA recomandați sunt Enalapril, Lisinopril și Ramipril (5-20 mg x 1-2 ori/zi), BCC nondihidropiridine – Verapamil-retard (80-160 mg x 2 ori/zi), Diltiazem-retard (120 mg x 2 ori/zi), BCC dihidropiridine – Amlodipin (10-20 mg/zi), Lerkanidipin (10-20 mg/zi) (în 1-2 prize), Nifedipin-retard (20 mg x 2 ori/zi). β-adrenoblocantele cel mai des administrate sunt Metoprolol-retard (50-200 mg/zi în priză unică sau în două prize) și Bisoprolol (5-20 mg, în 1-2 prize). În caz de HTA rezistentă se adaugă preparatele centrale, care

acționează asupra receptorilor I<sub>2</sub> (Moxonidin, 0,2-1,0 mg/zi) sau receptorilor I<sub>2</sub> și α<sub>2</sub> (Clonidin, 150-450 μg/zi).

β-AB, BCC și nitrații reprezintă 3 grupe principale de **remedii antiischemice** la pacienții renali. β-adrenoblocantele (ex. Bisoprolol, 2,5-10 mg/zi, Metoprolol, 25-100 mg/zi) se utilizează atât pentru profilaxia, cât și pentru tratamentul acceselor de angină pectorală, mai ales în tratamentul combinat antihipertensiv și antiischemic. Nu se recomandă β-adrenoblocante lipofile (majorează riscul depresiei). Nitrații de scurtă durată (ex. Nitroglicerina) sunt utilizați în tratamentul acceselor de angor pectoral. Nitrații de durată lungă (ex. Nitrosorbid, 5-40 mg/zi), blocanții canalelor de calciu (ex. Diltiazem, 60 mg x 2-3 ori/zi, Verapamil, 40-80 mg x 2-3 ori/zi, Amlodipin, 5-10 mg x 1-2 ori/zi, Nifedipin-retard, 20 mg x 2 ori/zi) sunt mai eficienți în tratamentul anginei pectorale vasospastice și se utilizează în tratamentul antiischemic și antihipertensiv combinat. Prevenirea complicațiilor cardio-vasculare poate fi realizată prin administrare continuă de antiagregante: Acid acetilsalicilic (75-300 mg p.o. o dată pe zi/ în 2 zile) sau Ticlopidin (250 mg x 2 ori/zi). Referitor la tratamentul chirurgical al CYCI este necesar de menționat că aplicarea by-pass-ului coronarian este superioară plastiei cu balon la pacienții dializați, deoarece este asociat cu rata mai mică de recidive, care survin peste mai mult timp.

Cu toate că pacientul cu **cardiopatie uremică** poate beneficia de vitaminoterapie, administrarea adaptogenelor și preparatelor metabolice (ex. Carnitin, Trimetazidin etc.), eficacitatea lor la momentul actual nu a fost confirmată în trialuri internaționale. Tratamentul principal al **pericarditei uremice**, obligatoriu confirmat ecocardiografic, constă în efectuarea dializei. În efuziune pericardică refractară, cu volum >250 ml sau în caz de semne ale tamponadei cardiace se recomandă puncția pericardului cu introducerea locală a corticosteroizilor. Rar este necesară pericardectomie sau fenestrarea pericardului.

Tratamentul **dislipidemie** (20-70%) include măsuri dietetice, administrarea statinelor, fibraților și excluderea cauzelor de dislipidemie iatrogene. La cei cu colesterolul total >200 mg/dl (>6 mmol/l) este necesară micșorarea aportului de lipide în aportul caloric, până la 30% (acizii grași saturați – până la 10%) și aportului zilnic de colesterol până la 300 mg. Statinele (Simvastatin, Atorvastatin etc.) inhibă sinteza colesterolului și dispun de acțiune antiinflamatorie. Fibrații inhibă absorbția lipidelor din intestin, ameliorează activitatea sistemului fibrinolitik și hemostaza. Administrarea asociată cu statine sporește riscul dezvoltării miozitei, în special la persoane cu funcție renală afectată. Acidul acetilsalicilic 75-300 mg/zi (la pacienți fără semne de hemoragie) reduce riscul rupturii plăcii aterosclerotice. Valorile țintă ale tratamentului: colesterolul total <5,0 mmol/l, LDL-colesterol <3,0 mmol/l, trigliceride <2,3 mmol/l și HDL-colesterol >0,9 mmol/l.

**Anemia** la pacienții cu IRC predialitică (BCR st. IV și V) este cauzată de reducerea sintezei eritropoetinei, sensibilitatea redusă a receptorilor față



de eritropoietină, hemoragiile cronice și acute, carența de fier și vitamine, la pacienții dializați se mai adaugă hemoliza în timpul dializei și pierderea sângelui restant în filtrele de dializă. Ca rezultat, tratamentul antianemic solicită o abordare complexă. Terapia anemiei la pacienții renali necesită administrarea eritropoietinei, preparatelor de fier, vitaminelor, care participă în formarea hemoglobinei, precum și tratamentul altor cauze de anemie secundară. Pentru pacienții deja dializați, este necesar de optimizat tratamentul de substituție a funcției renale. Indicații pentru inițiere a tratamentului antianemic se bazează pe valorile hemoglobinei, care atestă prezența anemiei: <115 g/l la femei; <135 g/l la bărbați în vârstă ≤70 de ani și <120 g/l la bărbați în vârstă >70 de ani. Eficacitatea tratamentului se apreciază peste 4 luni după începutul tratamentului în baza realizării concentrației hemoglobinei >110 g/l. În același timp, feritina serică trebuie să fie în intervalul 200-500 μg/l, saturația transferinei între 20-40% și rata eritrocitelor hipocrome <6% (EBPG, 2004; NICE, 2006).

Formele disponibile de **eritropoietină** sunt Eritropoietina-α (Eprex®, Ortho-Biotech), Eritropoietina-β (Neorecormon®, Roche), Eritropoietina-ω, Darbepoietină (Aranesp®, Amgen) și Eritropoietina-β pegilată (Mercera®, Roche). Eritropoietina-α și -β se recomandă de inițiat de 3 ori pe săptămână (Darbepoietina – o dată pe săptămână), ceea ce permite ajustarea flexibilă a dozei în funcție de răspunsul pacientului și reacțiile adverse eventuale. Dozele inițiale sunt de obicei 5-20 UI/kg/săptămână. După realizarea valorilor-tintă, Eritropoietina-α și -β poate fi administrată o dată pe săptămână, iar Darbepoietina – o dată în 2-4 săptămâni. Eritropoietina-β pegilată poate fi administrată o dată în 2 săptămâni – o dată pe lună și se recomandă pacienților cu valorile stabile ale hemoglobinei. Dozele de susținere sunt în limita 2,5-10 UI/kg/săptămână. Dacă realizarea valorilor-tintă a hemoglobinei solicită administrare a dozei de eritropoietină >20,000 UI/săptămână, atunci anemie este considerată rezistentă. Administrarea eritropoietinei la pacienții cu BCR st. I-IV nu are dovezi de eficacitate. La pacienții dializați eritropoietina crește calitatea vieții, nu și longevitatea.

Majoritatea pacienților cu BCR st. III-V suferă de **deficit de fier**. În BCR st. III-IV se preferă administrare orală de fier, iar începând cu BCR st. V se recomandă cu administrare parenterală. Deoarece pentru pacienții cu IRC sunt caracteristice carențele multiple, administrarea preparatelor combinate (ex. Fersinol) bolnavilor renali este mai bine fundamentată în comparație cu populație generală. Preparatele de fier cu administrare orală: Sulfat de fier (65 mg de fier elementar/tab), Fumarat de fier (66 sau 100 mg de fier elementar/tab.) și complexul polizaharatului de fier (50 mg/comprimat sau 100 mg/5 ml sirop de fier elementar). Doza recomandată zilnică de fier elementar p.o. este 150-200 mg/zi. Habitual, durata tratamentului este de 3 luni pentru normalizarea depozitului de fier (1 tab x 3 ori/zi), apoi se administrează 1 tab/zi ca profilaxie. Pacienților cu BCR st. V predialitică (facultativ)

și BCR st. V dializă (obligatoriu) se recomandă administrarea preparatelor de fier i.v. Preparatele de fier recomandate pentru administrare intravenoasă: fierul asociat cu dextrane (în ultimul timp se utilizează formele micromoleculare de dextran – CosmoFer, Vitaline), fierul asociat cu sucroză (Venofer, conține 100 mg de fier, Syner-Med). De obicei, se administrează în cure care conțin 500-1000 mg de fier fiecare 6-12 luni.

Un număr mare de **carențe existente** în IRC avansată argumentează măsurile de corecție a lor. Mai multe preparate au un efect dovedit în studii clinice. Vitamina B<sub>12</sub> se administrează în caz de anemie macrocitară 500-1000 γ (0,5-1 mg) s.c., 10 zile, cu repetarea o dată în 6 luni. Acidul folic se administrează în doză de 5 mg/zi, timp de 2 săptămâni, la pacienții cu deficitul dovedit direct (acidul folic în ser <20 μg/l) sau indirect (tabloul clinic sugestiv). Tratamentul corticosteroid în anemie hemolitică – Prednisolon 0,5 mg/kg, o lună cu scăderea treptată a dozei cu 2,5-5 mg/săptămână, cu suspendarea sau administrarea dozei de menținere (de obicei circa 5 mg/zi). De asemenea, există un număr de preparate antianemice cu efect confirmate de mici studii deschise (ex. sol. Cârniți 10%, 5-10 ml dizolvată în 200 ml clorură de sodiu 0,9%, 5-10 perfuzii). Eritrocitele spălate sau masă eritrocitară izogrupică se recomandă de urgență la pacienții cu hemoglobină <50 g/l și pot fi administrate la un de nivel al hemoglobinei sub 70 g/l. Deoarece transfuziile sângelui și componente lui poartă riscul de transmitere a infecțiilor virale, reacții alergice, reacții pirogene, sensibilizarea față de aloantigene (împiedică transplantul pe viitor), se recomandă limitarea transfuziilor sanguine la pacienții cu IRC. În funcție de cauza anemiei poate fi necesar și tratamentul chirurgical: lichidarea cauzei de hemoragie cronică/ acută simptomatică (ex. ulcer gastric sau duodenal rezistent la tratament medicamentos), splenectomie (hipersplenism cu hemoliză secundară) sau paratiroidectomie (adenomul paratiroid izolat).

Tratamentul analgezic și antibacterian corespund celor discutate în capitolul „Pielonefrita cronică”. Regula generală a **terapii analgezice** este administrarea consecutivă a preparatelor în funcție de puterea de acțiune analgezică (Acetaminofen/inhibitori COX2 → AINS/derivații Metamizolului → analgezice opioide) și de calea de introducere (per os/per rectum → intramuscular → intravenos). La necesitate acțiunea analgezică poate fi fortificată prin administrarea medicamentelor, care micșorează sensibilitatea organismului uman la stimulii dureroși (ex. sedative).

**Tratamentul antibacterian** se efectuează, de regulă, empiric cu antibiotice cu spectru larg de acțiune până la obținerea rezultatelor examinărilor culturale. În combinarea preparatelor se recomandă utilizarea remediilor bactericide din diferite grupe cu diferite mecanisme de acțiune. Preparatele cu efect nefrototoxic cunoscut se acceptă numai după indicații vitale. Este recomandabilă respectarea schemei generale: 1-2 preparate perorale (SIRS), 1 preparat parenteral ± 1 preparat peroral (SIRS + infecție dovedită), 2 pre-



parate parenterale (sepsis sever, șoc septic, focarul purulent cunoscut). Se recomandă profilaxie antibacteriană i.v. la pacienții cu cateterele venoase centrale și asocierea preparatelor antifungice în curele îndelungate.

**Dereglările metabolismului calciu-fosforic** la pacienții renali sunt cauzate de hidroxilarea insuficientă a vit.D3 în rinichi și de hiperparatireoza secundară. Aceste schimbări patologice devin clinic manifeste începând cu BCR st.IV, iar cu timpul duce la dezvoltarea osteodistrofiei renale. Valorile-țintă ale indicatorilor metabolismului fosfo-calcic includ: calciul – 2,0-2,2 mmol/l, fosfații <1,7 mmol/l, produsul calciu-fosforic <4,5 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> și PTH <3-5 N (N <16,2 pmol/l). Abordarea complexă a tratamentului dereglărilor metabolismului fosfo-calcic la pacienții renali presupune administrarea fixatorilor de fosfor și preparatelor vit.D3 activate/ calcimimetice, iar în cazuri depășite – tratamentul chirurgical (paratiroidectomia). Acest tratament micșorează riscul complicațiilor cardiovasculare, osteomalaciei, fracturilor patologice, calcificărilor metastatice somatice și viscerale.

Începând cu BCR st.IV este importantă limitarea aportului de fosfor și normalizarea aportului de calciu (≈1,5-2 g/zi). Fixatorii (chelatorii) de fosfor (*phosphate binders*) trebuie administrați îndelungat în timpul meselor sau cu 5-10 minute înainte de mâncare. Eficiența lor depinde foarte mult de complianța pacientului. Cel mai frecvent se utilizează fixatorii de fosfor bazați pe calciu: Carbonat de calciu, se administrează 0,5-1 g (1-2 tab) x 3-4 ori/zi și Acetat de calciu (este mai eficace), 0,5-1 g (2-4 tab) x 3-4 ori/zi. Fixatorii de fosfor bazați pe aluminiu au aplicare clinică restrânsă din cauza riscului dezvoltării osteodistrofiei dinamice: Hidroxid de aluminiu, 1 caps. (0,475 de aluminiu) x 3-4 ori/zi. Fixatorii fosfaților fără calciu și aluminiu (mult mai scumpe, cu eficiență practic similară, dar cu tolerabilitate sporită, eventual dispun de un efect cardioprotector): Hidroclorura de sevelamer (Renagel®, Renvela®), inițial 1-4 comp. (0,8 – 1 tab.) fiecare masă și Carbonat de lantan (ex. Fosrenal®) 1 tab. x 3-4 ori/zi. Această grupă de preparate poate fi administrată pacienților cu depuneri de calciu în țesuturi. Ultimul timp sunt testați fixatorii de fosfor bazați pe fier. Vitamina D în organismul uman petrece 3 activări consecutive prin hidroxilare, în piele, rinichi și ficat, fiecare activare majorând activitatea biologică a moleculei de 10 ori. Doza inițială a preparatelor vit.D3 se ajustează după realizarea valorilor-țintă și în continuare – o dată în 1-3 luni. 1α-hidroxivitamina D (Hidroxicolecalciferol, α-calcidiol) se recomandă în doză de 1-4 μg/zi și este mai puțin activ decât 1α,25 dihidroxivitamina D (Dihidroxicalciferol, Calcitriol), administrat în doză de 0,5-2 μg/zi timp îndelungat. Calcimimeticele reprezintă grupa de preparate medicamentoase recent introduse în tratamentul osteodistrofiei renale. Ele blochează receptorii sensibile la calciu și ca rezultat reduc sinteza PTH și dezvoltarea hiperparatireozei independent de nivelul incipient de calciu și fosfați. În cazuri individuale și în experiment aceste medicamente reduc calcinoza

tisulară. Costul înalt al tratamentului limitează implementarea lor practică. Se administrează o dată pe zi: ex. Cinacalcet, câte 30 mg/zi.

Cu toate că cauza **intoxicației uremice** la momentul actual nu este definitiv cunoscută (substanțele potențial implicate sunt ureea, metil- și dimetilguanidina, creatinina și creatina, acidul guanidin-succinic, aminele alifatiche, urații, unele peptide, derivații aminoacizilor aromatici), rolul major al ureei este recunoscut. Din punct de vedere patogenetic intoxicația uremică poate fi minimizată la pacienții cu dieta hipoproteică cu conținut diminuat de aminoacizi aromatici. Compensarea aportului insuficient de aminoacizi esențiali poate fi realizată prin administrarea preparatelor de ketoaminoacizi, actualmente disponibile numai în formă tabletată (ex. Ketosteril), soluțiile fiind excluse recent din producție. Astfel de preparate se administrează continuu și acționează prin reintroducerea în metabolism a resturilor azotate, a căror grupe nitrice intră în reacție cu ketoaminoacizii cu transformarea ultimilor în aminoacizii simpli. Doza obișnuită este 1 tab/10 kg/zi. Se administrează în timpul meselor. Diferiți sorbenți intestinali (ex. Carbolen, 5 tab x 3 ori/zi) și diureticele de ansă sunt capabile să majoreze eliminarea resturilor azotate.

Rinichiul ocupă un loc important în realizarea **echilibrului acido-bazic** prin eliminarea activă a ionilor  $H^+$  în schimbul celor de  $Na^+$ , urmată de reabsorbția ionilor  $HCO_3^-$  cu restabilirea rezervei tamponului de hidrocarbonat. Rinichiul are un rol esențial în funcționarea tamponului de amoniac, sintetizat în tubii renali din glutamină. Acidoza metabolică se manifestă începând cu BCR st. IV. Acidoza metabolică poate fi compensată prin administrarea sol.  $NaHCO_3$  de 4%. Un ml de Sol.  $NaHCO_3$  conține 1 mmol/L  $NaHCO_3$ . Volumul soluției se calculează după formula:  $V \text{ (ml)} = 0,3 \times m \text{ (kg)} \times \text{deficitul BE}$ . Valorile-țintă BE sunt  $>20$ .

Normalizarea **metabolismului bazal**, care este diminuat la pacienții cu IRC, secundar inhibiției pompei celulare de  $Na^+/H^+$ , este foarte importantă pentru pacienți renali (tendința spre hipotermie). Astfel, pacienții renali trebuie să evite suprarăcirea și să fie suficient de cald îmbrăcați pe timp rece. De asemenea, este importantă elaborarea unei diete cu evitarea cașexiei asociate cu diminuarea aportului proteic și compensarea cerințelor energetice ale organismului prin aportul sporit de carbohidrați ușor digerabili. În unele cazuri, se administrează preparate anabolice nonsteroidiene (ex. Inozin, tab. câte 0,2; 1-2 tab. x 3 ori/zi) sau steroidiene (ex. sol. Retabolil 5%, 1 ml, i.m., săptămânal, nr.5). Grupa preparatelor adaptogene (ginseng, aralia etc.), de asemenea activează metabolismul bazal. Acestea activează procesele anabolice în organism, ameliorând în același timp intoxicația uremică, precum și adaptarea socială.

În managementul **anorexiei** este importantă excluderea cauzei organice (ex. cancer gastric, infecția cronică etc.), instituirea tratamentului antianemic, cu vitamine hidrosolubile, tratamentului antidepresant în caz de



depresie. Preparatele cu efect antianorexice includ Megestrol (40-400 mg/zi), Dronabinol (2,5-5 mg x 2-3 ori/zi) și adaptogene. Tratamentul se administrează timp de 10-14 zile. **Depresia** este diagnosticată la 10-50% pacienți cu IRC și este asociată cu reducerea complianței la tratament și riscul sporit de suicid. Opțiunile de tratament nemedicamentoase includ terapia cognitivă, de grupă, de suport, încercarea de reintegrare în societate. În majoritatea cazurilor, este necesară intervenția medicamentoasă. Pe prim-plan sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei. Durata minimă a tratamentului este ≈4-6 săptămâni. Medicamentele recomandate: Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Cetalopram. Inhibitorii selectivi ai captării norepinefrinei (Venlafaxin, Bupropion hidroclohid), se utilizează cu mare precauție din cauza eliminării preponderent renale. Inhibitorii monoaminoxidazei trebuie evitați la pacienții dializați.

Managementul **dereglărilor somnului** la pacienții cu IRC (≈50%) este complex și include tratamentul antianemic, Zaleplon, Zolpidem sau Zopiclon (tulburările adormirii), benzodiazepine (Diazepam, 5-10 mg înainte de somn) (somn cu întreruperi frecvente). Managementul **slăbiciunii generale** și **fatigabilității sporite** constă în instituirea tratamentului antianemic, anti-depresant, administrarea adaptogenelor naturale (ceai, cafea, cacao, ciocolată, ginseng, aralia etc., sub controlul TA și ritmului somn-veghe), precum și a remediilor psihostimulante (ex. Metilfenidat, se administrează câte 5-10 mg dimineața și la amiază, timp de 2-4 săptămâni).

Terapia simptomatică a **neuropatiilor periferice** include tranchilizante și sedative (preparate vegetale, derivații benzodiazepinelor), vitamine din grupa B ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$  și  $B_{12}$ ), administrarea acidului lipoic și controlul glicemic mai riguros la pacienții cu neuropatie diabetică. Neuropatiile dureroase se tratează cu antidepressive triciclice (Amitriptilin, Nortriptilin – sunt relativ frecvente efectele adverse), inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (Paroxetin), Fenitoin (cu precauție la pacienți diabetici), Carbamazepina, antagoniștii N-metil-D-aspartatului (ex. Dextrometorfan, Ketamin), derivații opioizi (Tramadol în doza zilnică 100-400 mg; Oxiconon și Morfina sunt la fel eficiente, există riscul dependentei și adicției). În polineuropatiile difuze a fost determinată eficiența înaltă a preparatului Levodopa în doza de 300 mg/zi.

Tratamentul **disautonomiei** (dereglarea generalizată a activității sistemului nervos autonom) este o problemă complexă. Enteropatia condiționează staza conținutului intestinal (constipație inițială) cu disbacterioză și diaree secundară. Tratamentul primar include antibiotice (Ampicilină, Tetraciclină, Metronidazol într-o cură scurtă, doze ajustate conform FG). Remediile anticolinergice și Clonidin sunt eficiente în controlul diareei. Gastropareza a demonstrat o evoluție mai favorabilă în caz de alimentație frecventă cu porții mici, ușor digerabile, cu conținut redus al lipidelor. Metoclopramid și Cisaprid sunt eficiente la majoritatea pacienților. Midodrina

ajută în hipotensiunea ortostatică, inter- și intradialitică (1-10 mg x 3 ori/zi). Sindromul de apnee în somn se tratează cu Teofilină (se preferă preparatele-retard, 0,2-0,5 înainte de somn) sau Modafinil. Impotența răspunde la tratament cu preparatele vasoactive de tip Sildenafil. În cistopatie (vezica neurogenă) sunt eficiente procedurile fizioterapeutice și preparatele parasimpatolitice ca Betanehol.

**Crampele musculare** sunt cauzate de obicei de deficitul energetic și miopatia toxică. Se recomandă Carnitin, 10 ml x 1-2 ori/zi per os sau 5 ml/zi i.v. timp de 5-10 zile. De asemenea, efectul pozitiv poate fi realizat de Vitamina E, care se administrează în doză de 400 UI (1 caps.)/zi, timp de 2-4 săptămâni. **Pruritul** în IRC (5-10%) este cauzat de xeroza tegumentară, hiperfosfatemie, acțiunea toxinelor uremice (neuropatie senzorială periferică), reacții alergice. În tratament se utilizează diferite remedii medicamentoase. Gabapentina se administrează în doză de 100-300 mg/zi sau Carbamazepina – în doză de 250-500 mg/zi, inițial cu ajustarea ulterioară a dozei. Printre H<sub>1</sub>-histaminoblocante se preferă cele de generația a 2-a (Claritin: comprimate a câte 10 mg, 1-2 comp./zi). Cărbune activat sau alt enterosorbent, 6-8 g/zi între mese. Tiosulfat de sodiu se administrează sol. 30%, 10 ml i.v. x 1-2 ori/zi. Un efect benefic poate fi realizat prin prelucrarea pielii cu raze ultraviolete, aplicarea locală a cremelor cu efecte de umezire și plasmaferază.

**Tratamentul de substituție a funcției renale.** Sunt disponibile metode de substituție artificială și nativă (fiziologică). Metodele principale de substituție artificială a funcției renale cuprind: hemodializa, hemofiltrarea, hemodiafiltrarea, dializa peritoneală intermitentă/continuă, dializa peritoneală automatizată. Transplantul renal izolat sau combinat reprezintă metoda de substituție nativă a funcției renale. În cadrul substituției artificiale a funcției renale se utilizează următoarele procese fizice: difuziunea (gradientul de concentrație între două medii împărțite de membrana semipermeabilă), ultrafiltrarea (secundară gradientului de presiune aplicat asupra permeabilelor), convecția (treccerea substanțelor dizolvate în lichidul supus ultrafiltrării) și osmoza (se datorează gradientului osmotic). Toxinele uremice și alte substanțe sunt înlăturate din fluxul sanguin prin difuziune (toate metodele de substituție artificială a funcției renale) și difuziune + convecție (hemodiafiltrare). Eliminarea lichidului suplimentar din organismul pacientului este efectuat prin ultrafiltrare (hemodializă, hemofiltrare, hemodiafiltrare) și prin osmoză (dializă peritoneală).

Pacienții cu RFG 15-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (BCR st. IV) trebuie să fie **pregătiți** pentru **inițierea tratamentului de substituție a funcției renale**. Substituția renală la astfel de pacienți este numită „preemptivă” și este asociată cu creșterea supraviețuirii și calității vieții. Se recomandă pacienților cu DZ și glomerulonefrită rapid progresivă. Implementarea pe larg a acestei abordări este limitată de costurile asociate. Pacientul trebuie să fie informat despre opțiunile accesibile de substituție a funcției renale, avantajele și dez-



avantajele lor, indicațiile și contraindicațiile lor specifice. După alegerea metodei de substituție renală optimală se recomandă antrenarea și asigurarea complianței pacientului. În funcție de metoda selectată, se recomandă evaluarea diagnostică corespunzătoare (ex. pentru transplant renal) sau pregătirea accesului vascular (formarea FAV cu 1-6 luni înainte de inițiere a hemodializei) sau peritoneal (instalarea cateterului Tenkhoff cu 2 săptămâni înainte de începutul dializei peritoneale). Suportul psihologic și ajustarea condițiilor de muncă/de studii este un factor important pentru integrare socială optimală a pacientului cu IRC sub dializă.

**Indicațiile pentru inițierea tratamentului cronic de substituție a funcției renale** sunt în general determinate de valorile RFG:  $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  - indicație relativă;  $<5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  - indicație absolută. În caz de RFG  $5-15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  inițierea tratamentului de substituție a funcției renale este influențată de particularitățile individuale ale pacientului, posibilitățile reale ale centrelor de dializă și prezența anumitor complicații ale IRC terminale rezistente la tratament medicamentos aplicat: **intoxicație uremică** (encefalopatie uremică (edem cerebral, comă, convulsii, ataxie, somnolență), hiperexcitabilitate musculară, dereglările necorijabile ale coagulării, intoleranță digestivă majoră, pericardită), **dereglări biochimice** (uree  $\geq 50-60 \text{ mmol/l}$ , creatinină  $\geq 1500-2000 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ,  $\text{Na} \geq 160$  sau  $\leq 20 \text{ mmol/l}$ ,  $\text{K} \geq 6,5 \text{ mmol/l}$  (cu confirmare pe traseul ECG),  $\text{pH} \leq 7,2$ ), **hipervolemie** (HTA severă necorijabilă, decompensarea insuficienței cardiace congestive, edem pulmonar). **Contraindicațiile absolute:** alergia la heparină și la heparine cu masa moleculară mică, imposibilitatea accesului vascular și TA sistolică  $\leq 80 \text{ mm Hg}$ . **Contraindicațiile relative:** neoplazii, boli psihice majore, sindroame hemoragice congenitale sau dobândite (ex. hemofilia), maladiile somatice decompensate (insuficiența cardiacă decompensată, insuficiența pulmonară severă, hemoragia cerebrală recentă, ulcer digestiv hemoragic, ciroza hepatică, tuberculoza pulmonară, infarctul miocardic recent).

#### **Profilaxie și screening**

Măsurile **profilaxiei primare** includ, în primul rând, evidențierea pacienților din grupele de risc și diagnosticare timpurie a patologiei renale. De asemenea, este importantă și informarea pacienților privind riscul sporit de dezvoltare a IRC cu încurajarea adresării la medicul-nefrolog cu eficientizarea măsurilor terapeutice aplicate: tratamentul precoce etiologic (dacă există) și patogenetic al maladiilor renale și de sistem, prevenirea acutizărilor lor. Combaterea factorilor modificabili de risc al dezvoltării și progresării IRC (7 din 9 oficial recunoscuți) reprezintă o abordare preventivă convențională la pacienții renali.

Mijloacele principale de **tratament nefroprotector** cu efect dovedit se divizează în nemedicamentoase și medicamentoase. Strategiile nefroprotectoare nonmedicamentoase cuprind: dieta hiposodată, abandonul fuma-

tului, normalizarea masei corporale, normalizarea dereglărilor metabolice (hiperglicemie, hiperuricemie) prin măsuri dietetice și limitarea administrării medicamentelor nefrotoxice. Strategiile nefroprotectoare medicamentoase includ: administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, tratamentul cu blocanți ai receptorilor de angiotensină, recomandarea BCC nondihidropiridine ale canalelor de calciu, administrarea statinelor, precum și normalizarea dereglărilor metabolice (hiperglicemiei, hiperuricemiei ș.a.) prin corecție medicamentoasă corespunzătoare. La pacienți cu IRC deja instalată este importantă evitarea expunerii la frig și a infecțiilor intercurrente, respectarea dietei și regimului hidric, evitarea supraefortului fizic și emoțional.

**Profilaxia secundară** presupune continuarea tratamentului etiologic și patogenetic, medicamentos, nemedicamentos și chirurgical individualizat, cu prevenirea dezvoltării sau progresării complicațiilor IRC și a maladiilor asociate. La pacienții cu BCR st. IV-V este importantă selectarea individualizată a metodei de substituție a funcției renale și aplicarea ei la pacienți cu IRC terminală compensată.

**Screening-ul** în BCR este orientat la diagnosticul pozitiv și evaluarea evoluției stadiale ale BCR. Măsura principală a screening-ului este determinarea nivelului creatininei plasmatice cu calcularea RFG (formulele Cockcroft-Gault, MDRD4 etc.). Proba Reberg oferă posibilitatea de determinare mai corectă a filtrației glomerulare, mai ales la pacienții cu BCR st. III-V. Suplimentar este evaluată prezența semnelor clinice de uremie. La pacienții cu BCR st. III se recomandă testarea creatininei plasmatice cel puțin o dată în 6 luni, cu BCR st. IV – o dată în 3 luni, cu BCR st. V – lunar. La pacienții cu RFG 5-15 ml/min sunt suplimentar evaluate semnele clinice sugestive (intoxicație uremică, acidoza metabolică, hiperkalemie, hipervolemie etc.) pentru inițierea timpurie a tratamentului de substituție a funcției renale. RFG <15 ml/min reprezintă o indicație absolută pentru tratamentul de substituție a funcției renale. La pacienții cu nefropatii rapid progresive sau cu riscul înalt de dezvoltare a IRC terminale se recomandă testarea creatininei plasmatice cel puțin o dată pe lună sau mai des până la stabilizarea procesului patologic renal.

**Prognosticul.** Progresia BCR cu reducerea consecutivă a filtrației glomerulare și deficitul corespunzător al funcțiilor renale este sporită la pacienții hipertensivi, obezi, vârstnici, cu maladii ereditare, pacienții, care au deprinderile dăunătoare (fumatul, consumul cronic de alcool, administrarea intravenoasă a drogurilor), bolnavii cu dislipidemie, dietă bogată în proteine, administrarea cronică a medicamentelor cu potențial nefrotoxic. Un rol important îl are prevenirea și tratamentul adecvat al acutizărilor nefropatiilor izolate și în cadrul proceselor patologice cu afectare multisistemică. De exemplu, glomerulonefrita rapid progresivă poate condiționa dezvoltarea IRC terminale timp de câteva luni chiar la pacienții cu funcția renală inițial normală.



Numărul deceselor cauzate de IRC pe plan global s-a mărit de la 400.000 în 1990 până la 735.000 în 2010. Pentru pacienții cu BCR sunt caracteristice 3 cauze majore de mortalitate: maladiile cardiovasculare (circa 65%), infecțiile (cca 25%) și neoplaziile (cca 7%). Riscul dezvoltării evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu IRC este mărit de 10-100 ori, complicațiilor infecțioase de 5-20 de ori și neoplaziilor de 5-10 ori comparativ cu populația sănătoasă. Factorii independenți de risc letal la pacienții cu IRC includ tulburările metabolismului calciu-fosforic (nivelul de fosfor, produsul fosfo-calcic și concentrația PTH), dereglările aportului substanțelor plastice și energetice (malnutriție, nivelul de albumină plasmatică) și starea inflamatorie cronică (nivelul sporit al proteinei C-reactive).

Transplantul renal aduce cel mai mare aport în ameliorarea calității vieții și longevității. Din măsurile de substituție a funcției renale rezultatele cele mai bune se înregistrează în hemodializă și dializă peritoneală automatizată, efectuate acasă. Indicii discutați la pacienții tratați prin dializă peritoneală și hemodializă sunt practic egali. Dintre metodele accesibile de hemodializă este preferabilă dializa cu flux mare (*high-flux*).



## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85-9.
2. Babiuc C., Tagadiuc O., *Nefrologie clinică*. Chișinău, 2013
3. Bell G.J., Fessler B. J., Brigdes S. L. Jr. *Oxford Textbook of Vasculitis* (third edition), 2014. 690 p.
4. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
5. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 44 (2014):253-263.
6. Callaghana M.H., Parkesa M.J., Felsona J.T. et al. Clinical assessment of effusion in knee osteoarthritis – A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 45(2016):556-563.
7. Florea L., Mititiuc I., Covic M. Infecțiile tractului urinar, în *Nefrologie. Principii teoretice și practice*, sub redacția Covic A., Demiurg, Iași, 2011, p. 433-438.
8. Gewitz M.H., Baltimore R.S., Tani L.Y. et al. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Endorsed by the World Heart Federation*. *Circulation*. 2015;131:1806-1818. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000205.
9. Hernandez-Rodriguez J., Alba M.A., Prieto-Gonzalez S., Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *Journal of autoimmunity*. 2014; 48-49:84-89.
10. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 4, April 2012, p. 465-474. DOI 10.1002/acr.21596.
11. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel



- Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013; 65:1-11.
12. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
  13. Karl Skorecki, MD, FRCYC(C), FASN , Glenn M. Chertow, MD, Philip A. Marsden, MD, Maarten W. Taal, MBChB, MMed, MD, FCYC(SA), FRCYC and Alan S. L. Yu, MD, Brenner and Rector's. *The Kidney*, Volume 2, 10th Edition, Elsevier, 2016.
  14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, *Kidney International Supplements*, vol. 2, issue 2, 2012, p. 209-217.
  15. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney International Supplements*, vol.3, issue 1, 2013, p. 19-62.
  16. Kowal-Bielecka Otylia, Fransen Jaap, Avouac Jerome, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2016-2099.
  17. Landewé R., van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:47.
  18. Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L. et. al. Classification of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Vasculitides // *Arthr & Rheum*. Vol. 64, No. 10, October 2012, p. 3452-3462.
  19. Lukas C., Landewé R., Sieper J., Dougados M. et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24.
  20. Mercieca C, Landewé R, Borg AA. Spondylarthropathies: Pathogenesis and Clinical Features. *EULAR Textbook on Rheumatic Disease*. Ed. Bijlsma JWJ, 2012, p.255-275.
  21. Merkel P, Mahr A. *Vasculities in Rheumatology*, edited by Marc C. Hochberg, 6th edition, Mosby-Elsevier, 2015, p.1271-1368.
  22. Mircescu G., *Glomerulopatiile*, București, Editura Medicală, 2016, p. 15-81.
  23. Ursea N., *Tratat de nefrologie*. În 3 volume. București, 2006.
  24. Nakajima H., Matsuzawa Y. Introduction of the new guideline for the management of hyperuricemia and gout with special reference to its policy. *Nippon Rinsho*. Japanese J Clin Med 2003;61(Suppl. 1):442-9.
  25. Ramiro S., van Tubergen A., Stolwijk C. et al. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Anky-

- losing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? *Arthritis Research & Therapy* 2013;15:R14.
26. Segall L., Covic A., Nefropatii glomerulare. În *Nefrologie. Principii teoretice și practice*, sub redacția Covic A., Demiurg. Iași, 2011, p. 167-229.
  27. Sieper J., Carron P., van der Bosh F. Spondylarthropathies: Treatment. *EU-LAR Textbook on Rheumatic Disease*. Ed. Bijlsma JWJ, 2012, p.276-300.
  28. Sieper J., van der Heijde D., Landewé R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8.
  29. Steddon S., Ashman N. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*, second edition. New York, Oxford University Press, 2014, p. 1-86.
  30. Steen V.D: *Systemic sclerosis in Rheumatology*, edited by Marc C. Hochberg, 6th edition, Mosby-Elsevier, 2015, p.1153-1223.
  31. Van der Heijde D., Dougados M., Davis J. et al. ASSESSMENT in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America Recommendations for Conducting Clinical Trials in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52: 386-394.
  32. Ward M.M., Deodhar A., Akl E.A. et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):282-98.
  33. Webb R.E., Grant C., Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ* 2015;351:h3443 doi: 10.1136/bmj.h3443.
  34. Yates M., Watts R., Bajema M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 0:1-12. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133. <http://ard.bmj.com/content/early/2016/06/23/annrheumdis-2016-209133.full.pdf+html>
  35. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for calcium pyrophosphate crystal associated arthritis. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2010.
  36. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
  37. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
  38. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence



- following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99.
39. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II. Management. *Ann Rheum Dis* 2011;70:638-41.
40. Zochling J., van der Heijde D., Dougados M. and Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis - *Ann Rheum Dis* 2006;65:422-432.

# REUMATOLOGIE ȘI NEFROLOGIE

(manual)



MD-2049, mun. Chișinău, str. Mircești 8/1, of. 112  
MD-2049, mun. Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111  
tel.: 022 22 04 94; fax. 28 81 78  
GSM: 0 699 04 555; 0 795 29 555