

# **Compendiu** **Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv**

## **Compendium** **of Diffuse connective tissue diseases**

**Autor coordonator**

**Lucia Mazur-Nicorici**

Profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

Departamentul Medicină Internă, Disciplina Cardiologie

Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

**Impressum**  
**Chișinău 2023**

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 5 din 08.04.2022

### **Referenți:**

Daniela Bartoș - doctor în științe medicale, profesor universitar, UMF ”Carol Davila”, București, România

Ninel Revenco - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

*Cartea este destinată medicilor, medicilor rezidenți și secundarilor clinici și a fost elaborată la solicitările parvenite din partea doctorilor. Indubitabil lucrarea poate fi folosită de studenții progresivi cu titlul de material opțional la studierea temelor pe durata studiilor superioare de licență*

Redactor: Sârbu Valentina

Machetare computerizată: Șișchina Olesea

Editura „Impressum” SRL, MD-2043, mun. Chișinău, str. Hristo Botev, 9

Tel.: +373 22 568 470, +373 68552259, e-mail: impressum@bk.ru

№ comenzii: 155 din 15.03.2023

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

*Compendiu Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv. Compendium of Diffuse connective tissue diseases / Autor coordonator Lucia Mazur-Nicorici; Universitate de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” al Republicii Moldova – Chișinău : Impressum, 2023. – 314 p. – 100 ex.*

ISBN

© Lucia Mazur-Nicorici

© Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova



## Cuvânt înainte

**Mazur-Nicorici Lucia**

Bolile autoimune sistemice reprezintă o gamă largă de maladii înrudite. Ele dereglează sistemul imunitar, atacă autoantigenele și conduc la inflamații cronice și leziuni multiorganice. Unele din acestea prezintă, după simptomatologie, consecințe și destrucții ireversibile.

Eterogenitatea afectării multisistemice, particularitățile paraclinice și, nu în ultimul rând, potențialul crescut de morbiditate, mortalitate și dizabilitate, transformă aceste afecțiuni într-o provocare pentru orice medic implicat în tratarea lor. Complexitatea maladiilor sistemice explică necesitatea abordării lor cu echipe multidisciplinare din care fac parte reumatologul, medicul intern, pneumologul, nefrologul, cardiologul, gastroenterologul și alții. Chiar dacă, în comparație cu alte boli din patologia umană, bolile sistemice sunt rare, ele necesită, din cauza potențialului lor de lezare organică, diagnostic și tratament precoce. În felul acesta se pot evita unele repercusiuni ale bolii asupra pacientului, familiei și sistemului de sănătate. Rolul reumatologului în acest sens este crucial.

Cartea cuprinde cele mai recente progrese științifice în domeniu și ultimele ghiduri de tratament naționale și internaționale. De asemenea, lucrarea aduce în discuție, cu ajutorul specialiștilor din diverse domenii - echipa de monitorizare a pacienților cu maladii sistemice, o serie de aspecte practice, sub forma unor întrebări și răspunsuri încadrate în interviuri.

## Cuprinsul

<b>N/r</b>	<b>Tematica</b>	<b>Autori</b>	<b>pag</b>
	Autori colaboratori		5
	Prefață	Cobeț Valeriu	7
1.	Istoria descoperirii și dezvoltării bolilor difuze ale țesutului conjunctiv	Minodora Mazur	8
2.	Epidemiologia, gender, etnia, factorii mediului	Elena Ciobanu Cătălina Croitoru	32
3.	Lupusul eritematos sistemic	Lucia Mazur-Nicorici, Ricard Cervera, Maria Garabajiu,	43
4.	Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv	Lucia Mazur-Nicorici, Camelia Diaconu, Virginia Șalaru	85
5.	Sclerodermia sistemică	Lucia Mazur-Nicorici, Ninel Revenco, Maria Garabajiu	97
6.	Miopatiile inflamatorii idiopatice	Natalia Loghin - Oprea, Ninel Revenco, Marina Sangheli, Pleșca Svetlana	120
7.	Sindromul Sjogren	Elena Samohvalov, Alexandra Grejdieru, Liviu Grib	145
8.	Polimialgia reumatică	Victoria Sadovici	172
9.	Policondrita recidivantă	Codrina Ancuța, Cristina Pomîrleanu	188
10.	Paniculita	Alexandra Grejdieru, Elena Panfile	201
11.	Comorbiditățile și multimorbiditatea în lupus	Virginia Șalaru	214
12.	Prevenția eventualelor tromboze sau hemoragii în maladiile sistemice	Sanda Buruiană	223
13.	Nutriția în maladiile reumatologice	Elena Bivol	238
14.	Reabilitarea în maladiile reumatologice	Victoria Chihai, Alisa Tăbârță, Anatol Vizdoagă	253
15.	Sarcina în lupus	Irina Sagaidac, Olga Cernețchi	271
16.	Caracteristica stomatologică a bolii	Diana Uncuța, Lucia Mazur-Nicorici	287
17.	Monitorizarea pacientului reumatologic în practica medicului de familie	Virginia Șalaru, Ghenadie Curocichin	298
18.	Interviu cu autorii cărții	Valentina Butnaru	307

## **Autorii colaboratori**

Ancuța Codrina - doctor în științe medicale, profesor universitar, UMF „Gr .T. Popa” Iași, România

Bivol Elena - doctor în științe medicale, șef Departament SCM „Sfânta Treime”

Buruiană Sanda - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Cernețchi Olga – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Cervera Ricard – profesor universitar, Departamentul Boli Autoimune Universitatea Catalonia Barcelona, Spania

Ciobanu Elena - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Chihai Victoria - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Croitoru Cătălina - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Curocichin Ghenadie - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Diaconu Camelia - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, UMF ”Carol Davila”, medic primar medicină internă și cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență București, România

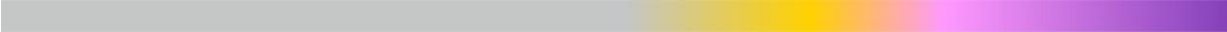
Garabajiu Maria - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Grejdieru Alexandra - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Grib Liviu - doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Loghin-Oprea Natalia - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Mazur-Nicorici Lucia - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova



Mazur Minodora - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Panfile Elena - doctor în științe medicale, Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

Pomârleanu Cristina - doctor în științe medicale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași, România

Revenco Ninel - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Pleșca Svetlana - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Sadovici-Bobeica Victoria - doctor în științe medicale, asistent universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Sagaidac Irina - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Sangheli Marina - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Samohvalov Elena - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Șalaru Virginia - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Uncuță Diana - doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Tăbârță Alisa - doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Vizdoagă Anatol – doctor în științe medicale, asistent universitar, Centrul Universitar de Reabilitare Medicală, director USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Valentina Butnaru - publicistă

## PREFAȚĂ

Bolile difuze ale țesutului conjunctiv excelează printr-o etiologie multifactorială, iar patogenia afecțiunilor inflamator-imune ale matricei extracelulare diferitor organe impune o interfață constituită din mai multe mecanisme cu paterne de acțiune paracrină și endocrină pe un fundal genetic periclitat. Din cohorta celor peste 100 de afecțiuni ale țesutului conjunctiv o parte pot fi moștenite sau cauzate de factori de mediu și condiții nefavorabile controlului homeostaziei generale, sau sunt de geneză necunoscută, fapt ce în contiguitate cu patogenia intricată și simptomatologia versatilă îngreunează diagnosticul precoce. Totodată, strategia terapeutică a acestora în propensiunea de alegere a terapiei personalizate solicită consolidarea unui algoritm de predictorii clinici și paraclinici cu utilitate certă diagnostică și prognostică. Astfel, oricare item cu încărcătură informațională la noima acestor abordări este importantă, solicitată și salutară. Acest compendiu vine către un public medical mare, interdisciplinar din partea unui colectiv de autori autohtoni, profesioniști de mare calibru în diferite domenii ale medicinei, în care sunt aduse la apel într-o manieră comprehensivă și academică aspecte istorice, epidemiologice, etiopatogenetice, clinice, paraclinice, terapeutice și de reabilitare ale unor maladii severe și dificile, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, maladia nediferențiată a țesutului conjunctiv, sclerodermia, miopatiile inflamatorii idiopatice, boala Sjögren, polimialgia reumatică, paniculitele. Valoarea conceptuală și aplicativă incontestabilă a lucrării constă în faptul, că oricare entitate nozologică expusă cuprinde elemente contemporane ale patogeniei ilustrate prin figuri și scheme sinoptice, ale diagnosticului care cuprinde o paletă largă de markeri clinici și paraclinici iminenți, inclusiv vizavi de diagnosticul diferențiat, precum și ale tratamentului jalonat în funcție de sistemele de organe afectate și exemplificat la conotația fiecărui remediu aplicat. Totodată, lucrarea câștigă sufragii veritabile prin relatarea reperelor de clasificare, diagnostic și tratament acreditate de Ghiduri internaționale, prin micro- și macro-ilustrații ale injuriilor cutanate și epiteliale inerente bolilor difuze ale țesutului conjunctiv, prin evidențierea fațetei comorbidităților și periclitării sistemului de hemostază, precum și printr-o bibliografie selectivă actuală și consistentă.

Prin urmare, Compendiul „Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv” reprezintă fără echivoc un suport important privind conceptul și gestionarea pacientului cu diferite forme ale afecțiunilor țesutului conjunctiv notabil util și holistic pentru reumatologi, medici de familie, doctoranzi, rezidenți, și studenți.

Cobeț Valeriu dr. hab.șt.med., prof.univ.,  
șef catedră Fiziopatologie și fiziopatologie clinică  
USMF „Nicolae Testemițanu”



## Istoria descoperirii și cunoașterii maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv

**Minodora Mazur**

*„Istoria maladiilor sistemice nu este simplu trecutul, ci o hartă a trecutului, desenată dintr-un anumit punct de vedere, pentru a fi utilă la etapa modernă, prezentând povestea unor evenimente, cu glorie sau reproșuri”*



# Istoria descoperirii și cunoașterii maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv

*Minodora MAZUR*

## *Ce sunt maladiile țesutului conjunctiv?*

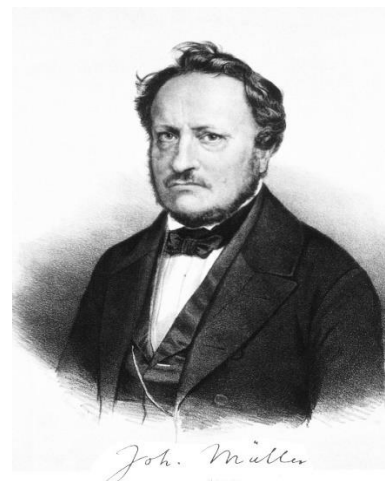
Maladie a țesutului conjunctiv se consideră boala care afectează părțile corpului ce leagă structurile corpului între ele. De altfel, țesutul conjunctiv se dezvoltă din mezoderm, este format din colagen, elastină, substanță bazală și celule - fibroblaști, adipocite, macrofage, mastocite și leucocite. Colagenul este o proteină care se conține în tendoane, ligamente, piele, cornee, cartilaj, oase și vasele de sânge, iar elastina este o componentă cheie a matricei extracelulare, permițând țesuturilor să-și revină forma după întindere sau contractare și se găsește în special în dermă, iar lamina bazală favorizează atașarea și ancorarea celulelor de țesutul conjunctiv subiacent. Termenul de „țesut conjunctiv” a fost introdus în 1830 de Johannes Peter Müller.

## *Cum au fost cercetate aceste boli pe durată?*

De menționat că istoria cercetării țesutului conjunctiv începe pe la finele secolului al XVIII-lea. Pe parcursul ultimilor 50 de ani, progresele extraordinare posibile prin dezvoltarea de noi tehnici de investigare, în special biologia moleculară, imagistica celulară și tisulară, modelarea moleculară au multiplicat considerabil cunoștințele în domeniul cercetării țesutului conjunctiv.



**Figura 1.** Disecția cadavrului  
sec. XVIII, Britania



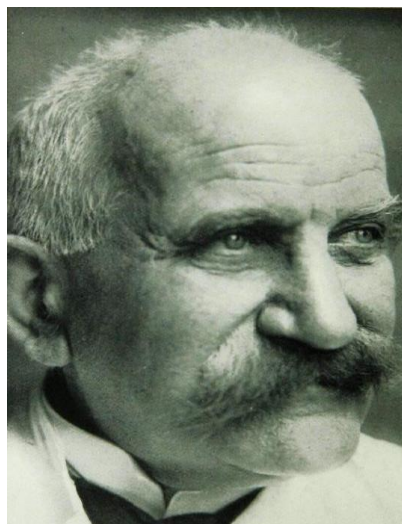
**Figura 2.** Johannes Peter Müller  
(1801 - 1858), Germania.

Müller J.P., fiziolog german și specialist în anatomie comparată, este cunoscut pentru descoperirile sale și abilitatea de a sistematiza cunoștințele. Țesutul era deja recunoscut ca o clasă distinctă în secolul al XVIII-lea. În timpul

iluminismului din sec. al XVIII-lea și apoi în sec. XIX studiul anatomiei umane din Anglia a devenit unul faimos. În 1894 Payne a folosit chinină în tratamentul pacienților cu lupus eritematos și a postulat prezența unei tulburări vasculare. În 1902, Sequira și Balean au relatat observațiile asupra unui lot important de pacienți cu lupus eritematos discoid și sistemic și au oferit detalii clinice și patologice despre o tânără care a murit de glomerulonefrită. În 1904, Jadassohn a publicat o revizuire exhaustivă a lupusului eritematos discoid și sistemic, inclusiv caracteristicile clinice și constatările patologice. Între 1895 și 1904, Sir William Osler a publicat 29 de cazuri de ceea ce a fost numit grupul de boli eritematoase. Contribuția sa majoră a fost să arate că bolile de piele ar putea fi însoțite de o varietate de manifestări sistemice.



**Figura 3.** Sir William Osler (1849-1919) *Părintele medicinei moderne, SUA*



**Figura 4.** Josef Jadassohn (1863-1936) *Dermatolog, Germania*

Cu toate acestea, abia 50 de ani mai târziu a fost modelat conceptul de țesut conjunctiv. Au fost nevoie de încă cincizeci de ani până când să apară cunoștințele biochimice despre macromoleculele matricei extracelulare - în prima jumătate a secolului al XX-lea. Pe parcursul ultimilor 50 de ani, progresele extraordinare posibile prin dezvoltarea de noi tehnici de investigare, în special biologia moleculară, imagistica celulară și tisulară, modelarea moleculară au revoluționat practic cunoașterea în domeniul cercetării țesutului conjunctiv. În 1962, la inițiativa lui Ladislav și Barbara Robert (reveniți din SUA), a fost creată la Paris prima societate numită „Clubul francez al țesutului conjunctiv” (French Connective Tissue Club).



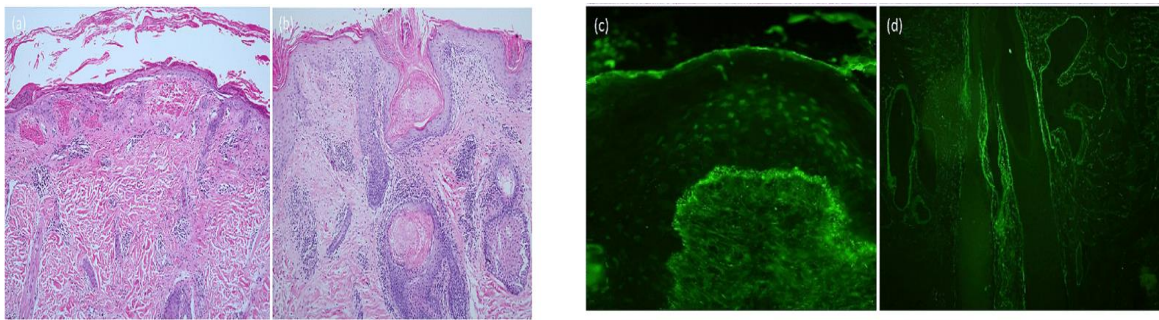
**Figura 5.** Ședința Federației Cluburilor Europene de țesut conjunctiv, 1967, Franța



**Figura 6.** Moritz Kaposi (1837-1902) Austria

Primul consiliu din cadrul clubului a fost format din Albert Delaunay, Suzanne Bazin și Ladislas Robert. În 1967, la inițiativa lui Ladislas Robert (Paris) și John Scott (Manchester), a fost creată „Federația cluburilor europene de țesut conjunctiv”, idee ce a fost adoptată rapid în marile națiuni europene. În 1982 s-a produs transformarea „Cluburilor” în „Societăți”, denumire mai potrivită cu cerințele vremii. În 2008, este întemeiată „Societatea franceză de biologie a matricei extracelulare” (Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire) pentru a promova și dezvolta schimburi științifice între laboratoarele academice, industriale și spitalicești implicate în cercetarea matricei extracelulare.

Precum am menționat, se consideră o maladie a țesutului conjunctiv orice boală care afectează părțile corpului ce leagă structurile corpului între ele. Există multe tipuri de tulburări ale țesutului conjunctiv, cum ar fi bolile congenitale: sindromul Marfan și Ehlers-Danlos; boala mixtă a țesutului conjunctiv și boala nediferențiată a țesutului conjunctiv, boli ale sistemului autoimun, lupusul eritematos sistemic – o boală autoimună majoră a țesutului conjunctiv.



**Figura 7.** Constatări histopatologice și instantanee cu imunofluorescență directă în lupusul eritematos cutanat. Infiltrație perivasculară superficială cu limfocite și vacuolizare bazală (a), infiltrație limfocitară perivasculară și periecrină superficială și profundă (b), depunere granulară omogenă cu colorare nucleară

epidermică (c), depunere perivasculară mai profundă, perifoliculară și periecrină proeminentă (d)



**Figura 8.** Laurent-Théodore Biett (1781-1840), Franța



**Figura 9.** P. Cazenave (1795-1877), Franța

Deși noțiunea de lupus îi aparține lui Hippocrates, în clasificarea revăzută aceasta a fost omisă din întâmplare. Dermatologul Moritz Kaposi a fost primul care a constatat natura sistemică a lupusului eritematos, dar prima descriere clară a lupusului eritematos a fost realizată de către Laurent-Théodore Biett și cu denumirea de eritem centrifugum a fost raportată de studentul său Pierre Cazenave în 1833. În 1846, Ferdinand Ritter von Hebra a descris erupții în formă de disc și a introdus termenul fluture pentru erupția cutanată malară. Noțiunile reumatologie și reumatolog, sunt noi și nu existau acum 100 de ani.



**Figura 10.** F. R. von Hebra (1816-1880) Dermatolog, Austria



**Figura 11.** Ephraim Engelman (1911–2015) Rheumatolog și violonist, SUA

Una din primele paciente diagnosticată cu lupus eritematos – Louisa, nursă de specialitate, enunța la acea vreme: „Ce nenorocire să fii săracă și bolnavă”. Ulterior, în 1868, a scris cartea „Femeia mică (Little women)”, unde a ilustrat viața pacienților îngrijiți de ea, inclusiv cu lupus, devenind apoi scriitoare, bogată și celebră.



**Figura 27.** Louisa May Alcott, 1832-1888



**Figura 28.** Lupus eritematos de W. Bagg (1787-1887) Atlasul Wilson, 1855

Expresia feței la pacienții cu erupții lupice a fost surprinsă de mai mulți pictori, inclusiv William Bagg, care are o serie de picturi în arhiva istorică, inclusiv pentru *Lupusul eritematos*.

### ***Ce organizații se ocupă de cercetarea maladiilor reumatologice?***

În acea perioadă erau relativ puțini medici interesați de bolile reumatologice, nu și de știința reumatologiei. Doctorul Ephraim Engelman, reumatolog la Universitatea din California, San Francisco, își amintește: am fost fondatorul Ligii Internaționale Anti Reumatism – ILAR, de altfel prima organizație dedicată combaterii bolilor reumatice, fondată în 1928 sub îndrumarea dr. - Jan van Breemen.



**Figura 12.** Liga Internațională a Asociației pentru Reumatologi - ILAR

Interesul pentru reumatologie s-a răspândit rapid pe tot continentul american, iar Asociația Americană pentru Studiul și Controlul Reumatismului s-a întrunit la Cleveland, pentru ceea ce ei au considerat prima lor întâlnire oficială în 1934. Acest titlu a fost schimbat în 1937 în Asociația Americană de Reumatism (ARA). În 1985, ARA s-a separat oficial de Fundația pentru artrită, cu care a fuzionat în 1965, și s-a redenumit Colegiul American de Reumatologie.



*Figura 13. Colegiul American de Reumatologie*

La sud, A. Ruiz Moreno, fondatorul Ligii Argentinei Împotriva Reumatismului în 1937, și Prof. Fernando Herrera Ramos, fondatorul omologului său uruguayean în 1939, i-au încorporat în ILAR. În realitate, reumatologia are rădăcini destul de puțin adânci în comparație cu alte specialități de medicină internă, precum cardiologia sau gastroenterologia. Dar atunci când vedeau pacienți cu acuze musculo-scheletice, practicienii nu dispuneau de indicii sau criterii clinice și aveau o cunoaștere limitată a patofiziologiei lor. Sir William Osler a fost cel care a glumit odată că „atunci când un pacient cu artrită intră pe ușa din față, el fuge pe ușa din spate”! La acel moment a fost o mare provocare în definirea „bolilor reumatice”. Definițiile originale sugerau că acestea erau legate de fluxul intern al umorilor anormale. În zilele noastre se folosește un argument - „cunoaștem o boală reumatică când consultăm un pacient cu așa boală. O sută cinczeci de ani de confuzie? Istoria lupusului poate fi eșalnată în trei perioade: clasică, neoclasică și modernă. Hipocrate (460-375 î.Hr.) a fost primul care a descris ulcerele cutanate sub titlul de herpes esthiomenos. Din câte putem spicui din literatură, Herbernus din Tours a fost primul care a aplicat termenul de lupus unei boli de piele în anul 916 d.Hr. Lupus in the classical period (1230-1856), Lupus in the neoclassical period (1872 - 1948), Lupus in the modern era (1948-present). Înțelegerea științifică a reumatologiei ar putea include patru epoci distincte. Prima ar fi Epoca Reumatismului. Următoarea fază a cronologiei a fost epoca descrierii, când clinicienii pricepuți au început să clasifice anumite afecțiuni, fără legătură cu febra reumatică. De exemplu, există lupusul, polimialgia reumatică și artrita reumatoidă. După această perioadă a venit epoca iluminismului, când clasificarea bolilor reumatologice a devenit mai ferm conturată și opțiunile de terapie au trecut dincolo de salicilați și apele spumoase ale stațiunii balneare. Acesta a fost un moment în

care terapia cu sare de aur a apărut ca un tratament cheie pentru artrita reumatoidă, dezvoltarea corticosteroizilor departe peste linia de orizont.



**Figura 14.** Liga Panamericană a Asociațiilor pentru Reumatologie

Liga Panamericană a Asociațiilor pentru Reumatologie (Pan American League of Associations for Rheumatology – PANLAR), fondată în 1943, reunește societățile științifice de reumatologie, profesioniștii din domeniul sănătății care se referă la bolile reumatismale și asociațiile de pacienți reumatici din toate țările din America. În 1941, Dr. Moreno Aníbal Ruiz împreună cu Dr. Ramos Fernando Herrera au înaintat ideea unei ligi regionale ILAR lui Ralph Pemberton, pe atunci președinte al ILAR. În 1942, la cererea lui Pemberton, ARA a acceptat propunerea prezentată de medicii sud-americieni. Un comitet format din medicii Russell Cecil, Robert Osgood, Ralph Boots, Loring Swain, Paul Holbrook și viitorul laureat al Premiului Nobel Philip Hench a dat acordul său final și, la scurt timp după aceea, cu sprijinul medicilor din Canada, Chile, Brazilia și Mexic, a fost deschisă calea către crearea unei societăți care să reunească toți reumatologii de pe continent. Comitetul a sugerat crearea unui consiliu provizoriu pentru a-i redacta statutul, cu Ruiz Moreno ca președinte, Herrera Ramos ca secretar, Richard Freyberg, din SUA, ca vicepreședinte și Wallace Graham, din Canada, ca trezorier. La 31 mai 1944, după doi ani de muncă grea din partea comitetului, a luat ființă Liga Pan-Americană pentru Studiul și Controlul Bolilor Reumatice. Câteva zile mai târziu, numele său avea să fie schimbat în Liga Panamericană Împotriva Reumatismului (PANLAR). Misiunea Ligii este de a stimula, promova și susține cercetarea, prevenirea, tratarea și reabilitarea bolilor reumatismale.



**Figura 15.** Alianța Europeană a Asociațiilor pentru reumatologie

În 1947 a fost creată Liga Antireumatică Europeană (European League Against Rheumatism - EULAR). Grupurile operative ale EULAR reunesc experți în domeniile reumatologiei pentru a facilita schimbul de bune practici și dezvoltarea medicală continuă. Comitetul EULAR stabilește și publică în mod regulat recomandări pentru tratamentul diferitelor afecțiuni reumatismale. Care au fost subiectele discutate în ziua înzăpezită de decembrie, 1957? Au apărut trei teme largi: prima s-a concentrat pe reacțiile serologice care au fost observate la pacienții cu artrită reumatoidă. A doua serie de prezentări a vizat patogeniza lupusului, concentrându-se pe activarea complementului și pe anticorpii antinucleari nou descriși. Al treilea grup s-a concentrat pe discuții asupra metabolismului membranei sinoviale și cartilajului. Fosta Ligă Europeană Împotriva Reumatismului a fost reorganizată în Alianța Europeană a Asociațiilor pentru Reumatologie - EULAR ca și organizație neguvernamentală europeană care reprezintă persoanele cu artrită, profesioniștii din domeniul sănătății și societățile științifice de reumatologie din toate națiunile europene.

Militanții EULAR-lui au fost renumiți cercetători din diverse țări care au dirijat această organizație pe durata 1947 - 1949 Matthieu Pierre WEIL (1884 - 1956), Franța, 1949 - 1951, William Sydney Charles COPEMAN (1900 - 1970), Marea Britanie, 1951 - 1953 Marcel FEROND (1895 - 1975), Belgia, 1953 - 1955 Pedro BARCELO (1910 - 1984), Spania, Eimar Munthe (Norvegia), Eric Bywaters (1910 - 2003), Valentina Nasonova (1923-2011).



**Figura 16.** Eric Bywaters (1910–2003) Reumatolog, Marea Britanie



**Figura 17.** Valentina Nasonova (1923–2011) Reumatolog, Rusia

Actualmente (2022) președinte al EULAR este Annamaria Iagnocco, profesor titular de reumatologie și director al Centrului Academic de Reumatologie de la Universitatea din Torino, Italia. Cu succes activează APLAR (Liga Asociațiilor Asia-Pacific pentru Reumatologie) și AFLAR (Liga Africană Împotriva Reumatismului)





*Figura 18. Liga Asociațiilor Asia-Pacifc pentru Reumatologie*

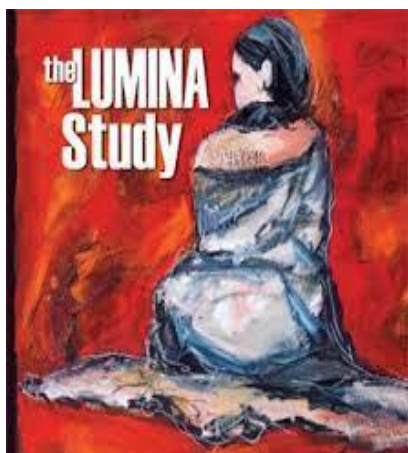


*Figura 19. Liga Asociațiilor Africane pentru Reumatologie*

Se pare că Stanislaus de Seze din Paris a antrenat sau inspirat mai mulți francezi, decât orice alt cercetător în domeniu, să fie interesați de reumatism, precum Jacques Villiaumey, Joel Menkes și Michel Lequesne. Britanicii au preluat „mantaua”, în special Eric Bywaters, Londra, J.H. Kellgren, Manchester și Allan St. John Dixon din Bath, care s-au impus în postura de lideri britanici în domeniul reumatologiei. În unele țări europene, a existat cel puțin un singur medic proeminent – de exemplu, Leon Michotte în Belgia, Nanna Svartz în Suedia și Eimar Munthe în Norvegia. La scurt timp s-a produs traversarea transatlantică, iar în 1949, efectul dramatic al cortizonului a fost descris de Philip Hench în fața a 400 de medici, la o reuniune monumentală a Asociației Americane de Reumatism la Hotelul Waldorf-Astoria din New York, unde Philip Hench și-a susținut lucrarea fundamentală despre efectul compusului E (cortizon) asupra artritei reumatoide. A fost unul dintre punctele de cotitură ale medicinei, de atunci se poate considera că s-a născut „Reumatologia”. De notat reuniunea anuală a Asociației Americane de Reumatism care este precursorul Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology - ACR). Pe de altă parte, reiterăm că prima utilizare a aurului în tratamentul artritei reumatoide a fost operată de Jacques Forestier de la Aix-les-Bains în Franța.

Ulterior domeniul reumatologiei a interesat atât medicii orientați spre cercetare, cât și spre practică. Au existat alte câteva zone de investigare a artritei în Statele Unite — Walter Bauer la Harvard, Dick Freyberg la Michigan, Joe Hollander în Philadelphia, Charley Smyth în Denver, Currier McEwen la NYU, New York, zona de reproducere pentru Joe Bunim și Morris Ziff, și Hench la Clinica Mayo. Unii medici, inclusiv Ralph Boots și Russell Cecil, au început să se specializeze în managementul artritei și reumatismului. A venit și momentul când urmau să fie inventate instrumentele clinice și științifice, ele devenind moderne și utile în cercetare și practica medicală. Specialitatea de reumatologie se aprofundează ca studiu la 1994 când s-a constituit o cohortă de pacienți cu lupus

eritematos sistemic (LES) de descendență hispanică, afro-americană și caucaziană, pentru a cerceta și înțelege relația dintre etnie și această boală autoimună.



*Figura 20. Cohorta LUMINA*



*Figura 21. Graciela Alarcon, profesor Emeritus Universitatea Alabama din Birmingham, SUA*

Cohorta Lupus în Minorități; Natura vs. Hrănire (Lupus in Minorities; Nature vs. Nurture - LUMINA), concepută ca un studiu colaborativ, a vizat determinarea factorilor predictivi ai consecințelor la pacienții cu LES din diferite grupuri etnice.

Pe durata cercetării colaboratorii cohorței LUMINA au studiat: Predictorii mortalității precoce în lupus, Lupusul precoce, Lupusul eritematos sistemic în cohortă multi-etnică: LUMINA XXXV, Anemia bolii cronice în lupus, Factorii predictivi ai activității înalte a bolii în timp. În altă lucrare importantă s-a enunțat: Ce am învățat dintr-o experiență de 10 ani cu cohorta LUMINA? Unde ne îndreptăm? ș.a. Unul din cercetătorii devotați ai studiului LUMINA alături de Uribea A., Gerald McGwin Jr., John D Reveillec, a fost profesorul Graciela Alarcon.



**Figura 22.** Grupul Latino-American pentru Studiul Lupusului - GLADEL

Crearea Grupului Latino-American pentru Studiul Lupusului (Latin American Group for Study of Lupus - GLADEL) s-a produs în 1997, când reumatologii din Argentina și Mexic au conceput inițierea unui studiu asupra lupusului și au extins această idee în alte țări din America Latină, iar în anii care au urmat, GLADEL s-a consolidat progresiv. Un rezumat al punctelor importante ar putea fi publicațiile care descriu multe aspecte ale LES în America Latină, Organizarea congreselor PANLAR, și, inclusiv la Buenos Aires, Argentina „Al 10-lea Congres Internațional de LES” - în 2017 și al 24-lea Congres PANLAR, Miami, SUA - în 2022.

Mai apoi se creează „Cohorta Euro-Lupus”, compusă din 1.000 de pacienți cu lupus eritematos sistemic, care au fost urmăriți prospectiv din 1991. Pacienții au fost adunați de un consorțiu european – „Grupul de Proiect Euro-Lupus”, ca și parte a rețelei promovate de „European Working Party on SLE”, creat în 1990.



**Figura 24.** Studiul Lupusul în Europa



**Figura 25.** Ricardo Cervera (1961- Spania)

Cohorta Euro-Lupus oferă informații actualizate cu privire la caracteristicile morbidității și mortalității LES în deceniul curent, precum și definește mai mulți factori de prognostic clinic și imunologic



**Figura 26.** Academia Lupus

Academia Lupus a fost o inițiativă de educație medicală independentă, non-profit, condusă de un grup de experți recunoscuți la nivel global în lupus. Este finanțat prin mai multe granturi, sponsorizări și taxe de înregistrare a delegaților. Misiunea Academiei Lupus este o inițiativă pe termen lung dedicată îmbunătățirii rezultatelor pacienților în lupusul eritematos sistemic și bolile conexe, oferind un forum educațional interactiv, Academia Lupus este dedicată împărtășirii celor mai bune practici clinice prin diseminarea și discuția cercetării științifice și clinice de vârf.

Studierea lupusului eritematos sistemic în Republica Moldova începe în anii 50 ai secolului XX. Primul studiu extins a inclus circa 200 de pacienți cu lupus a fost efectuat între 2014-2019 cu scopul evaluării impactului medico-social al bolii asupra pacienților cu lupus eritematos sistemic.



**Figura 27.** Logo-ul Studiului LUCIE din Republica Moldova  
(Lupus clinic și impactul economic)



Participare la Congresul China Congresul Internațional în Lupus, Shanghai 2006: Sindromul antifosfolipidic a primit denumirea Sindromul Huges

**Figura 28.** De la stânga prof. G. Huges, Marea Britanie  
Dr. Lucia Mazur-Nicorici, Republica Moldova

**Figura 29.** De la stânga prof. Minodora Mazur, RM  
Profesorul G. Huges,

Din istoria sclerodermiei desprindem că ea reprezintă o afecțiune care presupune și implică unele organe din organism. Referitor la termenul pe care îl folosim astăzi, au existat unele înregistrări ale afecțiunii și ale simptomelor sale caracteristice de-a lungul istoriei, încă din anul 400 î. Hr. Cuvântul sclerodermie provine din cele două cuvinte grecești *skleros* și *derma*, care înseamnă dur sau indurat și respectiv, piele. Termenul a fost lansat pentru prima dată în 1836 de către Giovambattista Fantonetti, care a descris simptomele unui pacient cu piele indurată și diminuarea mișcării articulațiilor, denumită „sclerodermie generală”.



**Figura 30.** *Giovambattista Fantonetti (1791-1861)*  
*Medic, Italia*

Rapoartele timpurii care conțin dovezi ale sclerodermiei și pacienți cu simptome caracteristice acestei afecțiuni datează încă din anii 400 î.Hr. - Hipocrate (460-370 î.Hr.), unde s-a descris starea făcând referire la „pielea îngroșată” care a apărut la persoanele afectate de boală. Unele surse arată că și alți savanți dintr-o perioadă similară au descris o boală cu simptome de piele îngroșată, inclusiv Oribasias (325-403 d.Hr.) și Paulus Agineta (625-690 d.Hr.). Prima descriere detaliată aparține unui medic italian din Napoli - Carlo Curzio și este datată la mijlocul anilor 1700. El a descris simptomele ca „piele tare”, asemănătoare cu lemnul sau

de structura unei piei uscate. Această relatare a fost primită cu un interes considerabil în cercurile medicale, în special de cele din Franța și Anglia. Prevalența bolii este diferită, ex. în Statele Unite, prevalența este de aproximativ 276 de cazuri la un milion de populație, cu o incidență de 20 de cazuri noi la un milion pe an. În ultimii 50 de ani, atât prevalența, cât și incidența afecțiunii par să crească, deși nu este clar dacă acest lucru se datorează creșterii afecțiunii sau performanțelor aduse testelor de diagnosticare. Misiunea Fundației de Cercetare a Sclerodermiei (SRF) este să finanțeze și să faciliteze cercetarea cea mai promițătoare și de cea mai înaltă calitate, care vizează terapii îmbunătățite și, în cele din urmă, găsirea unui remediu pentru sclerodermie.



**Figura 31.** *Fundația de Cercetare a Sclerodermiei*



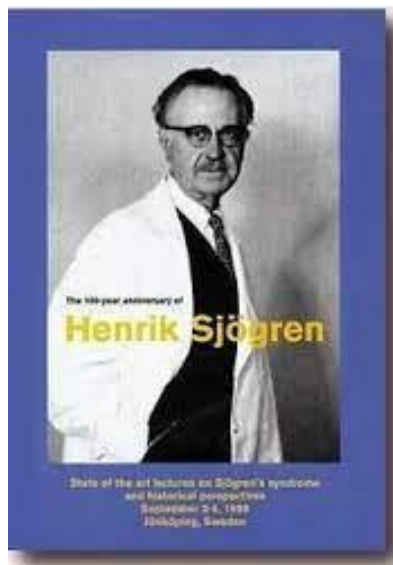
**Figura 32.** *Trialuri și Cercetare a Sclerodermiei în Europa*

Această organizație a fost fondată în 1987 de Sharon Monsky - o pacientă cu sclerodermie, chiar dacă un tratament pentru însănătoșire completă nu avea să vină pe durata vieții sale. Ea și-a propus, totuși, să dezvolte o fundație care să schimbe viața, reunind cele mai strălucite minți din știință și valorificând puterea tehnologiei pentru a accelera progresul cercetării pentru sclerodermie, devenind cel mai mare investitor nonprofit în cercetarea sclerodermiei din Statele Unite. Cercetările recente întrunesc Grupul de lucru European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR), fondat în 2003 pentru dezvoltarea criteriilor revizuite de activitate pentru scleroza sistemică.

EUSTAR organizează Cursul educațional EUSTAR cu referire la scleroza sistemică cu prezență fizică și curs online.

De consemnat figura oftalmologului suedez Henrik Samuel Conrad Sjögren, cel mai bine cunoscut pentru că a descris afecțiunea omonimă - sindromul Sjögren.

Henrik Sjögren a identificat un grup de femei și a corelat triada keratoconjunctiva sicca, xerostomia și poliartrita. În 1871, W.B. Hadden și J.W. Hutchinson au raportat și ilustrat primul caz de uscăciune a ochilor și gură uscată. „Sicca” - un cuvânt latin care înseamnă uscăciune, folosit împreună cu keratoconjunctivita a rezultat cu termenul de keratoconjunctivită sicca, care de acum încolo va defini uscăciunea corneei și a conjunctivei. Manifestarea de triadă a bolii Sjögren este cunoscută și sub denumirea de complex sicca. Boala Mikulicz s-a definit ca și termen în 1888 prin cel care descrie-o în premieră - Johann von Mikulicz-Radecki, afecțiunea fiind referită la subgrupul bolii Sjögren și specificată de volumizarea glandelor parotide, submandibulare și lacrimale. Alte rapoarte despre aceste simptome clasice au fost emise în 1925 de către Gougerot,



**Figura 33.** *Henrik Sjögren (1899-1986), Suedia*

demonstrat că histologic atât boala Sjögren, cât și boala Mikulicz sunt analogice, maladia fiind raportată apoi ca boala Sjögren. Henrik Sjögren a fost atât persoana care a corelat în premieră triada keratoconjunctiva sicca, xerostomia și poliartrita, dar și cea care a oferit sigiliul pentru definirea acestei afecțiuni prin eponimul său, numele tuturor predecesorilor săi fiind substituite. Experiența sa a servit nu doar la definirea bolii Sjögren, el fiind și prima persoană care a dezvoltat recunoașterea grefei corneene. Și-a amalgamat expertiza în mai multe specialități pentru care i s-a acordat o poziție onorifică în societatea de oftalmologie din Australia și consiliul american de reumatism. După ce a fost diagnosticată cu Sjögren în 1983, Elaine Harris a fost frustrată de cât de mult timp i-a luat pentru a identifica simptomele pe care le experimenta, dar și descurajată de lipsa de informații care exista despre boală... Elaine și-a asumat inițiativa de a lansa o organizație care ar putea aduce îmbunătățiri în sprijinul, diagnosticarea, educația și cercetarea pentru Sjögren – constituind în 1985 Fundația Sjögren.



**Figura 34.** *Fundația Sjögren*

Franța, care, de asemenea, a semnalat concomitent cele trei simptome clasice de gură uscată, ochi uscați și poliartrită. Când Henrik Sjögren și-a publicat inițial

lucrarea, acest detaliu a rămas neobservat și lui nu i s-a acordat titlul de docent, iar rolul lui ca și academician oftalmolog a fost subestimat. Abia mai târziu, în 1943, lucrarea sa a fost publicată în limba engleză, moment în care a obținut recunoaștere pentru munca sa și a primit un post de profesor asociat la Universitatea din Gotenberg, în 1961 fiindu-i atribuit chiar titlul de profesor onorific.

Corelația dintre boala Sjögren și bolile limfoproliferative a fost semnalată în 1953 de către medicul englez Morgan. Aceste studii au

În anii 2000 Fundația și-a transferat biroul național la Bethesda, Maryland, gest care a oferit personalului și voluntarilor un acces mai bun la Capitol Hill, precum și la National Institutes of Health. Fundația a găzduit, de asemenea, prima sa Conferință Națională pentru Pacienți la Los Angeles. În 2003 Fundația l-a angajat pe Steven Taylor ca noul său director executiv pentru a deschide astfel o nouă eră pentru Sjögren. Steve a condus Fundația timp de 18 ani. Sub conducerea lui Janet Church, actualul Președinte și CEO al Fundației, Fundația investește anual peste 400.000 USD în inițiativele de cercetare Sjögren și oferă, de asemenea, o serie de alte servicii pentru pacienți. Fundația are misiunea de a sprijini pacienții cu Sjögren prin educație, resurse și servicii, inițiative, advocacy și conștientizare.

***Polimiozita și dermatomiozita - perspectivă istorică.*** La sfârșitul secolului al XIX-lea, polimiozita și dermatomiozita au fost descrise de diferiți oameni de știință. În 1875, Potain a fost primul care a publicat un caz de dermatomiozită documentat în Europa. În 1886, H. Urivericht și E. Wagner au fost primii care au descris polimiozita. Un an mai târziu a urmat articolul lui Jacoby inserat în literatura medicală din SUA. În 1916, Stertz a descris asocierea dintre dermatomiozită și malignitate. De atunci, publicațiile referitoare la polimiozită și dermatomiozită au proliferat din ce în ce mai mult, de altfel, din 1980 și până în prezent au fost publicate circa 1000 de articole. Una dintre cele mai vechi serii bine documentate de 41 de cazuri de polimiozită a fost raportată de către Eaton în 1954. Ulterior, în 1958, Walton și Adams și-au publicat și ei cazurile analizate. Mai târziu - în 1966 Bose și Walton au raportat 89 de cazuri de polimiozită. A mai fost și Carl Pearson cu publicațiile sale din anii 1960 și 1970 despre o serie de modele clinice de polimiozită și dermatomiozită, care au descris probabil cel mai bine și într-un mod cuprinzător toate aceste tulburări. Ceea ce a rezultat treptat din aceste publicații de-a lungul anilor a fost o imagine complexă a polimiozitei și dermatomiozitei, care lua în considerare afectări ale mușchilor striati, cu slăbiciune musculară proximală progresivă, care nu de puține ori au rezultat cu dizabilitate. Diagnosticul depindea, însă, nu doar de manifestările clinice, dar și de creșterea în ser a anumitor enzime musculare, el fiind completat de datele electromiografiei și biopsiei musculare. Răspuns pozitiv s-a înregistrat la doze mari de corticosteroizi, tulburările fiind explicate de prezența unor anomalii ale sistemului imun.

O dificultate recurentă în multe dintre studiile efectuate atunci a fost lipsa unor criterii de diagnostic acceptate uniform pentru polimiozită și dermatomiozită, deoarece erau raportate grupuri eterogene de pacienți, ceea ce făcea comparațiile neargumentate. În 1974, Anthony Bohan și James B. Peter au propus pentru prima dată un set de criterii de diagnostic acceptate rezonabil și cu „limite de încredere” pentru recunoașterea bolii. Aceste criterii de diagnostic au ajutat la definirea



grupurilor de pacienți în studii de populație, precum și pentru a facilita diagnosticarea individuală. La 1975 Anthony Bohan și James B. Peter au fost primii medici care au clasificat polimiozita și dermatomiozita în 5 subtipuri, folosite apoi zeci de ani, în care se includ: Polimiozita idiopatică primară (PM), Dermatomiozita idiopatică primară (DM), DM/PM asociat cu neoplazie, DM/PM juvenilă asociată cu vasculită, DM/PM asociată cu o altă boală de colagen asociată. Până în 1990 au fost descoperiți și descriși șapte autoanticorpi specifici miozitei (MSA). Aceștia sunt autoanticorpi specifici miozitei (MSA) care vizează diferite ribonucleoproteine citoplasmice, inclusiv: Proteina helicaza (Mi2), Particule de recunoaștere a semnalului (SRP), Anti-aminoacil-ARNt sintetaze.



*Figura 35. Anthony Bohan (1900-1988) SUA*

Până în 1990 au fost descoperiți și descriși multipli autoanticorpi specifici miozitei. Aceștia sunt autoanticorpi care vizează diferite ribonucleoproteine citoplasmice și sunt utilizați de Love și colab. pentru a clasifica polimiozita și dermatomiozita. În 1991, Love și colab. a propus o altă clasificare a miozitei inflamatorii idiopatice bazată pe autoanticorpi specifici miozitei (MSA). Grupul de sprijin pentru miozită din Europa oferă suport pacienților și îngrijitorilor prin întâlniri reale, apeluri

și/sau e-mailuri și îi salută pe toți cei care doresc să ia contact cu persoane care se confruntă cu provocări similare din cauza miozitei. Concomitent, MyoNet - Miozita globală este și un proiect de cercetare global multicentric, interdisciplinar privind miozita inflamatorie și miozita. MyoNet este primul proiect european de cercetare multicentric, interdisciplinar privind miozita inflamatorie, care implică neurologi, reumatologi, neuropatologi, reumatologi pediatri și oameni de știință cu experiență în genetică, proteomică, epidemiologie și asistența clinică (coordonator de proiect – profesor Hector Chinoy).



*Figura 36. Myonet - Miozita globală*



*Figura 37. Asociația Miozitelor*

Asociația Miozita (Myositis Association) este o organizație internațională non-profit dedicată ajutorării persoanelor cu miopatii inflamatorii printr-o varietate de programe. Ea oferă educație, cercetare și sprijin comunității miozitei. De asemenea oferă finanțări și granturi de 2 ani pentru cercetarea oricărui tip de miozită mediată imun, inclusiv pentru burse – pentru a sprijini tinerii medici sau angajați în știință, care încep o carieră în cercetarea miozitei în laboratorul unui investigator de miozită consacrat (Nichole Goble – coordonator de program). Înființată în 1993, asociația oferă educație continuă medicilor prin simpozioane, menține o bază de date pentru colaborarea cu oamenii de știință din domeniul medical și finanțează cercetările privind cauzele, tratamentul și eventuala vindecare a miopatiilor inflamatorii.



**Figura 38.** Ernst Wagner,  
(1829-1888) Germania



**Figura 39.** Heinrich Unverricht  
(1853-1912 Germania)

Dermatomiozita a fost descrisă pentru prima dată de Ernst Leberecht Wagner și Heinrich Unverricht, autorii precizând diagnosticarea și clasificarea simptomelor clinice și progresul bolii pe care le-au observat timp de peste trei decenii. Polimiozita/dermatomiozita este cunoscută și ca sindromul Unverricht-Wagner sau Wagner-Unverricht.

### **Paniculita**

Istoria eponimului paniculită a început în 1892, când V. Pfeifer a descris pentru prima dată afecțiunea pielii cunoscută acum sub numele de boala Weber-Christian sau paniculită lobulară idiopatică. În 1925, F.P. Weber a continuat descrierea sindromului, iar Christian Archibald Herter H.A. a subliniat semnificația febrei ca parte a sindromului.



**Figura 40.** *Frederick Parkes Weber*  
(1863 – 1962), Marea Britanie



**Figura 41.** *Christian A.H.*  
(1865 – 1910), SUA

Boala a fost descrisă în premieră de către Frederick Parkes Weber care a fost un dermatolog și autor englez, a practicat medicina la Londra (tatăl său, sir Hermann David Weber (1823–1918), a fost medicul personal al reginei Victoria). Coautor al descrierii paniculitei lobulare idiopatice a fost medicul H.A Christian. Sindromul a devenit cunoscut sub numele de boala Weber-Christian în 1928. Cu o diferențiere suplimentară, bolile similare vor fi distinse de boala Weber-Christian. O analiză asupra a 30 de pacienți ai Clinicii Mayo diagnosticați cu boala Weber-Christian relatează următoarele: „Deoarece au fost descrise forme separate și distincte de leziuni adipoase, credem că eponimul ar trebui abandonat și diagnosticele mai specifice trebuie să considere patogeneza sau cauza afectului.” În acest moment, sindromul Weber-Christian se referă în continuare la cazuri de paniculită nodulară cu semne și simptome sistemice care rămân idiopatice. Ecografia evidențiază o anomalie bine circumscrisă în stratul adipos subcutanat, conținând mai multe zone hipoecogene, pot fi încapsulate de o margine hiperecogenă, dând aspectul unor faguri

Societatea Internațională a Paniculitei Mezenterice (IMPS) este un grup de sprijin online pentru pacienții și membrii familiei persoanelor care suferă de forme rare de paniculită. IMPS are drept scop examinarea clinică, instruirea și cercetarea (Eli D. Ehrenpreis, MD - director asociat pentru cercetare).

Policondrita este o maladie rară numită și policondrită recidivantă. În 1923, R. Jaksch von Wartenhorst a descris un pacient care a suferit un curs de 18 luni de degenerare progresivă a articulațiilor periferice, urechilor externe, septului nazal, canalelor auditive externe, urechii interne și epiglotei. El a numit această afecțiune policondriopatie.



**Figura 42.** Rudolf Jaksch von Wartenhorst (1855 – 1947)



**Figura 43.** Fundația Policondrita Recidivantă

În 1960, Pearson, Kline și Newcomer au analizat 12 cazuri și au extins spectrul clinic al policondritei recidivante pentru a include inflamația neconcurrentă a auriculelor, septului nazal, articulațiilor periferice și laringelui, cu implicarea ocazională a urechii medii și interne, a ochilor, uneori sunt prise cartilajele costale, coloana vertebrală, traheea, bronhiile și epiglota. Ei au observat că, după câteva pusee de inflamație cartilajul este substituit cu țesut conjunctiv fibros.

Crearea Fundației Policondritei Recidivante are misiunea de a facilita conștientizarea, educația și cercetarea pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților și pentru a promova un tratament pentru această boală. Fundația este arenă pentru pacienți, o sursă de sprijin pentru membrii familiei și o forță motrice pentru cercetare și conștientizare care se concentrează asupra acestei boli autoimune debilitante. Descoperim surse de speranță care să se potrivească cu curajul tău (Nancy Linn - Director, avocat al cercetării și filantrop).



**Figura 44.** Nancy Linn



**Figura 45.** David Bammert

Nancy Linn, în 2011, a fost diagnosticată cu policondrită recidivantă. Nancy a produs filmul „Traectoria vieții mele - The Ride of My Life”- un documentar despre lupta ei cu policondrita recidivantă, conceput pentru a propulsa cercetările în căutarea tratamentelor pentru vindecarea acesteia și altor boli autoimune.

David Bammert, Președinte al acestui organism, are 30 de ani de experiență în dezvoltarea sectorului public și privat, inclusiv în dezvoltarea de fonduri, cercetarea donatorilor filantropici, în marketing și recrutare, în promovarea de granturi. El are un istoric dovedit de implicare a donatorilor pentru a promova cercetarea și proiectarea de experiențe educaționale și de advocacy pentru a conecta cercetătorii cu diverse comunități.

Maladia nediferențiată a țesutului conjunctiv (MNȚC) este un termen sugerat de LeRoy EC, acum 50 de ani, pentru a desemna boala autoimună care nu îndeplinește criteriile pentru bolile stabilite, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, dermatomiozita sau sindromul Sjögren. În 1980, LeRoy EC și colab. au propus conceptul sindromului nediferențiat de țesut conjunctiv (SNȚC) pentru a caracteriza sindroamele mixte sau suprapuse. De atunci, nenumărate relatări de



*Figura 46. Marta Mosca, profesor  
Universitatea din Pisa, Italia*

caz, serii de cazuri și studii clinice au folosit criterii variabile pentru a defini SȚCN. O astfel de variație în definiția SȚCN are ca rezultat ambiguitatea rezultatelor studiului și dificultăți în interpretarea constatărilor și emiterea concluziilor. În 1999, M. Mosca și colab. au propus criterii preliminare de clasificare pentru Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv (BNȚC-UCTD), care au devenit din ce în ce mai acceptate și utilizate. Autorii au sugerat definirea cazurilor de BNȚC atunci când semnele și simptomele sunt în concordanță cu bolile țesutului conjunctiv (BȚC), dar care nu îndeplinesc criteriile de clasificare sau de diagnostic pentru oricare dintre LES, SS.

Pentru a îndeplini criteriile pentru bolile nediferențiatele ale țesutului conjunctiv, trebuie să fie prezenți anticorpii antinucleari și o vechime a bolii de cel puțin 3 ani. De altfel, cazurile cu o maladie mai recentă ar trebui să fie interpretate ca fiind o boală a țesutului conjunctiv precoce în proces de urmărire.

## Bibliografie

1. Mathews, M. B. Connective Tissue, Macromolecular Structure Evolution. Springer-Verlag, 1976, Volume 67, Issue 2: 233-233. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(76\)80385-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(76)80385-7).
2. Aterman K. Connective tissue: An eclectic historical review with particular reference to the liver. *The Histochemical Journal*, 1981, nr. 13 (3): 341–396. doi:10.1007/BF01005055. PMID 7019165. S2CID 22765625.
3. Shostak, Stanley. "Connective Tissues", 2012. <https://fasroffice791.weebly.com/blob-connective-tissue.html>;
4. Smith C D and Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988 Apr;14(1):1-14. PMID: 3041483).
5. Smith C D and Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988 Apr;14(1):1-14. PMID: 3041483); <https://www.lupus.org/resources/the-history-of-lupus>).
6. <https://www.eular.org/index.cfm>
7. Uribea América, Gerald McGwin Jr. John D Reveillec, Graciela S. Alarcón. What have we learned from a 10-year experience with the lumina (Lupus in Minorities; Nature vs. nurture) cohort? Where are we heading? *Autoimmunity Reviews*2004, Volume 3, Issue 4, p. 321-329) <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2003.11.005>).
8. <https://www.gladel.org/>
9. Smith C D and Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988 Apr;14(1):1-14. PMID: 3041483); <https://www.lupus.org/resources/the-history-of-lupus>).
10. <https://lupus-academy.org>).
11. Smith Yolanda. Scleroderma sistemică (<https://www.news-medical.net/health/Scleroderma-History.aspx>, 2021); <http://emedicine.medscape.com/article/331864-overview>.
12. Tyndall A, Mueller-Ladner U, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis in Europe: first report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jul;64(7):1107. doi: 10.1136/ard.2005.036038. PMID: 15958775).
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622321>
14. <http://www.sclero.org/scleroderma/history/a-to-z.html>)
15. Carsons SE. Sjogren Syndrome – StatPearls, 2021 - NCBI Bookshelf <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>;
16. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012 Sep; 11(3): 373–374. doi: 10.1007/s12663-011-0303-0);
17. Carsons S. Sjögren’s syndrome. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, editors. *Kelley’s textbook of rheumatology.* 8. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006).

18. Keitel, W.; Wolff, H.-P. (2015). "Erstbeschreiber und Namensgeber der Dermatomyositis". *Zeitschrift für Rheumatologie*. 75 (4): 429–434. doi:10.1007/s00393-015-0008-8. ISSN 0340-1855.
19. Dalakas, Marinos C; Hohlfeld, Reinhard (2003). "Polymyositis and dermatomyositis". *The Lancet*. 362 (9388): 971–982. doi:10.1016/S0140-6736(03)14368-1. ISSN 0140-6736
20. Tiniakou, Eleni; Mammen, Andrew L. (2015). "Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review". *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 52 (1): 20–33. doi:10.1007/s12016-015-8511-x. ISSN 1080-0549.
21. Leclair V, Lundberg IE (March 2018). "New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter". *Curr Rheumatol Rep*. 20 (4): 18. doi:10.1007/s11926-018-0726-4. PMC 5857275. PMID 29550929).
22. Pfeifer V. Über einen Fall von herdweiser Atrophie des subkutanen Fettgewebes. *Dtsch Arch für Klin Medizin* 1892:438–449).
23. Weber EP. A case or relapsing nonsuppurative nodular panniculitis. *Brit J Derm*. 1925. 37:301. Christian HA. Relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis. *Arch Intern Med*. 1928. 41:338.).
24. Distler O, Palitzsch K D, Hoheneutner U, Müller-Ladner U. A 30 year history of panniculitis. *The Journal of Rheumatology* 2000, 27(2):507-509;
25. Pfeifer V. Über einen Fall von herdweiser Atrophie des subkutanen Fettgewebes. *Dtsch Arch für Klin Medizin* 1892:438–449.
26. Weber FP, Gray AMH. Cheonic relapsing polydermatomyositis with predominant involvement of the subcutaneous fat Panniculitis). *Br J Dermatol* 1924;36:544–60. 10.1111/j.1365-2133.1924.tb09152.x
27. Christian H. Relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis. *Intern Med* 1928;42:338.
28. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum*. 1980 , 23(3):341-343.
29. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Sep-Oct. 17(5):615-620.
30. Mosca Marta, Chiara Tani, Sabrina Vagnani et al. *J Autoimmun*, The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. 2014;48-49:50-2. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.019. PMID: 24518855).
31. Cervera Ricard, Abarca-Costalago , Abramovicz D, Allegri F. Lessons from the "Euro-Lupus Cohort". *Ann Med Interne (Paris)* 2002 Dec;153(8):530-536.



## **Epidemiologia maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv**

**Elena Ciobanu**  
**Cătălina Croitoru**

*Epidemiologii vechi nu mor niciodată... ei devin foarte retrospectivi și doar își pierd valabilitatea externă.*

<http://epimonitor.net>



# EPIDEMIOLOGIA MALADIILOR DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

*Elena Ciobanu, Cătălina Croitoru*

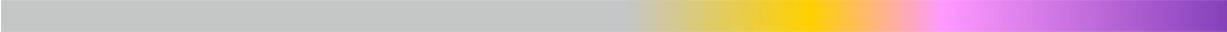
## **Rezumat**

Bolile reumatologice sistemice sunt o cauză majoră de dizabilitate în întreaga lume. Afecțiunile reumatismale cronice implică o povară socială și economică considerabilă asupra tuturor comunităților, și nu doar asupra celor cu o speranță de viață mare. Au fost inițiate mai multe studii epidemiologice pentru a explora impactul rasei, climei, dietei, factorilor economici și al mediului asupra dezvoltării bolilor reumatice sistemice. Sunt vizate în special bolile care sunt cauze importante de morbiditate, mai cu seamă la vârstnici, iar recunoașterea și corectarea factorilor de risc, precum obezitatea, inactivitatea fizică, stresul și fumatul, deschid perspectiva prevenirii acestor boli. Monitorizarea atentă poate rezulta cu o mai bună înțelegere a tendințelor epidemiologice ale acestor boli și la îmbunătățirea datelor statistice globale.

## **Abstract**

Systemic rheumatic diseases are a major cause of disability throughout the world. Chronic rheumatic conditions place a considerable social and economic burden on all societies, and not only on those with a high life expectancy. It was instigated many epidemiological studies to explore the effects of race, climate, diet, economic factors, and environment on the development of systemic rheumatic diseases. Particularly for diseases that are important causes of morbidity, especially in the elderly, the recognition and correction of risk factors, such as obesity, physical inactivity, stress, and smoking, open the prospect of preventing these diseases. Successful monitoring can lead to a greater understanding of the epidemiology of these diseases and to improve global statistical data.

Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv afectează ambele sexe, pot implica orice etnie și se pot produce în orice arie geografică a lumii. De exemplu lupusul eritematos sistemic (LES) este prezent peste tot în lume: incidența globală a LES variază între 1,5 și 11 la 100.000 populație, iar prevalența globală variază de la 13 la 7 mii cazuri la 100.000 populație. Această variație izbitoare a poverii raportate pentru LES se datorează parțial diferențelor inerente în structura populației, cum ar fi distribuția după genul biologic, etnie și expunerile de mediu. Boala pare a fi mai frecventă la populațiile de origine afro-americană, hispanică, asiatică și la americanii nativi, cu rate de incidență și prevalență mai mari decât în populațiile de rasă albă. Cercetările realizate de „California Lupus Surveillance Project” și „Manhattan Lupus Surveillance Program” au permis estimarea incidenței și



prevalenței în rândul hispanicilor și asiaticilor. Aceștia au avut o incidență și o prevalență mai înaltă a LES în comparație cu caucazienii, dar mai redusă decât în populația afro-americană.

Incidența LES în Europa variază între 1,5 și 7,4 la 100.000 populație. Regatul Unit și Ungaria au raportat o incidență de 4,9 la 100.000 populație. Rate mai scăzute ale incidenței au fost raportate în Franța – 3,3 la 100.000 populație, Danemarca – 2,3 la 100.000 populație și între 1,5 și 1,8 la 100.000 - în Estonia. Cea mai înaltă incidență anuală a fost raportată în Grecia – 7,4 la 100.000 populație.

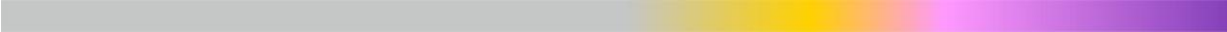
Cele mai înalte rate de prevalență au fost raportate în Italia, Spania, Martinica și în populația afro-caraibiană din Regatul Unit. Deși prevalența LES este mare la persanele de culoare în Regatul Unit, boala este rareori raportată la negrii din Africa, ceea ce sugerează că ar putea exista un factor de mediu declanșator, precum și o bază genetică, caracteristică populației din Regatul Unit.

În Republica Moldova, conform datelor Biroului Național de Statistică, incidența LES ar fi de 94 cazuri, iar prevalența a reprezentat 21,2 cazuri la 100.000 de locuitori.

La nivel mondial, prevalența LES pare să varieze în funcție de rasă. Cu toate acestea, există rate de prevalență diferite pentru persoanele de aceeași rasă rezidente în diferite zone ale lumii. Contrastul dintre ratele scăzute de LES raportate la femeile de culoare din Africa și ratele ridicate la femeile de culoare din Regatul Unit sugerează că există influențe de mediu. În general, femeile de culoare au o rată mai mare de LES decât femeile de orice altă rasă, urmate de femeile asiatice și apoi de femeile albe.

În Statele Unite femeile de culoare au de la două până la patru ori mai multe șanse de a dezvolta LES decât femeile albe. O analiză a LES în țările din regiunea Asia-Pacific a evidențiat variații considerabile în prevalența și ratele de supraviețuire. De exemplu, ratele generale de prevalență au variat de la 4,3 la 45,3 la 100.000, iar incidența generală a variat de la 0,9 la 3,1 la 100.000 în an. Mai mult, asiaticii cu LES prezintă rate mai mari de implicare a rinichilor decât albi, iar implicarea cardiovasculară este o cauză ponderală de deces la asiatici.

Peste 90% din cazurile de LES apar la femei. Raportul femei-bărbați este de 11:1 în timpul anilor fertili. O corelație între vârstă și incidența LES reflectă anii de vârf ai producției de hormoni sexuali feminini. Utilizarea hormonilor exogeni a fost asociată cu debutul și erupțiile lupice, sugerând un rol pentru factorii hormonalți în patogeneza bolii. Debutul LES survine după pubertate, de obicei între 20 și 30 de ani, 20% din toate cazurile fiind diagnosticate în primele 2 decenii de viață. Femeile de vârstă fertilă (15-45 ani) sunt cele mai afectate, iar



picul afectării este cuprins între vârsta de 19-29 ani. Vârsta medie de diagnostic al LES - 48 de ani. Datele privind diferențele de gen între pacienții cu LES arată că bărbații sunt diagnosticați la o vârstă mai înaintată decât femeile. La prepubertate incidența la băieți crește, unul din 5 copii cu LES fiind de sex masculin.

Prevalența LES este cea mai mare la femeile cu vârsta cuprinsă între 14 și 64 de ani. LES nu are o predilecție de vârstă la bărbați, deși trebuie remarcat faptul că la adulții în vârstă raportul femei-bărbați scade. Acest efect se datorează probabil pierderii efectului estrogenului la femeile în vârstă.

Mortalitatea pacienților cu LES este încă inacceptabil de mare, fiind de 2-3 ori mai înaltă decât cea a populației generale. Bolile infecțioase și bolile cardiovasculare sunt în mod constant principalele cauze de deces la pacienții cu LES. În SUA principalele cauze de deces asociate cu LES sunt sexul feminin, reședința în sudul sau vestul țării, vârsta de peste 65 de ani și grupul etnic. În grupurile etnice mortalitatea este de trei ori mai mare decât în populația generală, deși în grupurile etnice decesele cauzate de LES se distribuie inegal. Rata mortalității la pacienții de culoare, la hispanici, asiatici cu LES se atestă mai înaltă decât la pacienții cu pielea de culoare deschisă.

În majoritatea studiilor, boala cardiovasculară este cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu LES din Europa, ea fiind responsabilă pentru 27–52% din decese. Infecțiile sunt incriminate în 15–43% din decese, iar bolile maligne generează 13–33% din decese. Au fost observate și riscuri relativ mai mari de boli cardiovasculare, infecții și boli respiratorii la pacienții cu LES decât în populația generală, în timp ce malignitatea a fost o cauză mai puțin frecventă de mortalitate la acești pacienți comparativ cu populația generală.

Cercetările din ultimele decenii au reușit să evidențieze trendul global al LES. Astfel, ratele incidenței LES au variat între 3,7 și 49,0 la 100.000 în populația Americii de Nord, între 1,5 și 7,4 la 100.000 populație în Europa, 1,4 și 6,3 la 100.000 - în America de Sud și între 2,5 și 8,6 la 100.000 - în Asia. Prevalența LES variază între 48 și 366,6 la 100.000 populație în America de Nord, 29,3 și 210 la 100.000 - în Europa, 24,3 și 126,3 la 100.000 - în America de Sud, 20,6 și 103 la 100.000 - în Asia, 13 și 52 la 100.000 - în Australia și 601,3 și 7.713,5 la 100.000 populație în Africa.

În Europa, aproximativ 1:2.500 persoane sunt diagnosticate cu LES și aproximativ 15% din totalul pacienților cu lupus sunt diagnosticați înainte de vârsta de 18 ani. Debutul LES este foarte rar întâlnit sub vârsta de cinci ani și rar înainte de adolescență. Atunci când LES se manifestă înainte de vârsta de 18 ani, medicii folosesc diferite denumiri: LES pediatric, LES juvenil și LES cu 1/20 debut în copilărie.

LES poate apărea la membrii aceleiași familii. Copiii moștenesc de la părinții lor factori genetici încă neidentificați, care pot predispuce la dezvoltarea LES. Nu toți copiii cu acești factori de risc vor dezvolta neapărat boala, dar aceștia prezintă o probabilitate mai mare de a face LES. De exemplu, un geamăn identic prezintă un risc de 50% de a avea LES, dacă celălalt geamăn este diagnosticat cu LES. Nu există niciun test genetic și niciun diagnostic prenatal disponibile pentru LES.

***Sclerodermia sistemică sau scleroza sistemică (SDS)*** este întâlnită în toată lumea, fără preferințe geografice. Femeile sunt mai frecvent afectate, raportul între femei și bărbați fiind 3-9:1, pacienții de sex masculin au un prognostic mai rezervat, cu o mortalitate mai mare legată de boală și o supraviețuire mai scurtă. Vârsta cea mai afectată este între 30 și 50 de ani, dar modificările inițiale apar, de obicei, la o vârstă mai tânără. Cu debut în copilărie sclerodermia se înregistrează sub vârsta de 10 ani la mai puțin de 2% din toate cazurile.

Incidența și prevalența bolii la nivel global este în creștere. Incidența este de peste 10 populație la 1 milion de populație în an, prevalența este de peste 150 persoane la un milion de populație, letalitatea constituind 1,1-5,3 cazuri la un milion. Incidența estimată a SDS în Statele Unite este de 20 de cazuri la un milion de populație, iar prevalența acesteia a fost estimată la 276 de cazuri la un milion, deși o incidență și prevalență crescută a SDS a devenit evidentă în ultimii 50 de ani.

Incidența și prevalența bolii în Republica Moldova este similară cu cea mondială.

Cu toate că SDS apare peste tot în lume, prevalența sa raportată variază semnificativ în diferite țări: de exemplu, rate de prevalență mai mari sunt raportate în Europa și America de Nord și de Sud decât în Asia de Est. Studiile efectuate în Buenos Aires și Campo Grande au arătat o incidență mai mică decât în cele efectuate în America de Nord (11,9 și 21,2 față de 56 de cazuri noi la un milion de populație). Incidența și prevalența sunt în mod constant mai mari în Europa. Rate ridicate au fost observate și în Suedia. Incidența SDS s-a dovedit a fi substanțial scăzută în studiile la nivel național din Taiwan și Coreea de Sud, sugerând astfel un risc scăzut de îmbolnăvire în zonele asiatice, așa cum s-a raportat anterior în Japonia. În Franța, o prevalență mai mare a SDS a fost observată în Alsacia (228,4 de cazuri la un milion de populație) față de Lorraine (132,2 de cazuri la un milion de populație) și Seine-Saint-Denis (158,3 de cazuri la un milion de populație), sugerând astfel rolul populației și/sau a factorilor de mediu. Obținerea unei estimări exacte a incidenței și prevalenței este dificilă, deoarece SDS este frecvent diagnosticată greșit.

**Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII)** sunt considerate boli relativ rare. În Statele Unite incidența variază între 0,5-8,4 cazuri la un milion de populație și sunt mai frecvente în rândul populației de culoare. Incidența estimată pentru populația de culoare și cea albă pentru polimiozită și dermatomiozită este de 5:1 și, respectiv, 3:1. La nivel internațional, polimiozita este mai puțin frecventă în rândul japonezilor. Incidența estimată a dermatomiozitei este de 9,63 cazuri la un milion de populație, iar a dermatomiozitei amiopatice este de 2,08 cazuri la un milion de populație.

Procesul patologic al MII poate afecta ambele sexe cu predominanța sexului feminin de 2:1. Polimiozita afectează de obicei adulții cu vârste de peste 20 de ani, în special intervalul de vârstă cuprinsă între 45-60 de ani. Polimiozita afectează rar copiii. Deși dermatomiozita este în primul rând o boală a adulților, poate fi observată și la copii, de obicei cu vârste cuprinse între 5-14 ani. Boala poate apare la orice vârstă. Există două vârste pentru vârful de debut: la adulți, vârsta de vârf de debut este de aproximativ 50 de ani, în timp ce la copii, vârsta de vârf este de aproximativ 5-10 ani. Dermatomiozita și polimiozita sunt de două ori mai frecvente la femei decât la bărbați. Nicio condiție nu arată vreo predilecție rasială. Supraviețuirea pacienților cu MII la 5 ani de la debutul bolii constituie circa 95%, la 10 ani – 86.3%.

MII au o prevalență de aproximativ 1:100.000 în populația generală. Un studiu recent efectuat a raportat o prevalență de 8,7:100.000 populație și o incidență de 6-10 la 1.000.000 populație/an. În Republica Moldova date epidemiologice cu referire la acest grup de boli lipsesc.

**Sindromul Sjögren** este răspândit geografic relativ uniform fără preferințe rasiale sau etnice. Poate debuta la orice vârstă, dar mai frecvent afectează femeile în a IV și a V-a decadă a vieții. Raportul femei:bărbați este de aproximativ 9:1 și iar boala este rar remarcată în rândul copiilor.

În Statele Unite, Sindromul Sjögren este estimat ca fiind a doua cea mai frecventă tulburare reumatologică, după LES. Sindromul Sjögren afectează 0,1-4% din populație. Această gamă largă, în parte, reflectă lipsa unor criterii de diagnostic uniforme. Pe plan internațional, studiile comparative între diferite grupuri etnice au sugerat că Sindromul Sjögren este o boală omogenă, care apare în întreaga lume cu o prevalență similară și afectează 1-2 milioane de oameni.

Fenotipul sistemic al Sindromului Sjögren primar este puternic influențat de factori personali (de exemplu, vârsta, sexul, etnia, locul de reședință), conform unei analize realizate de Sjögren Big Data Consortium, în baza unui registru multicentric din cinci continente, pe o cohortă care a inclus 10.007 pacienți (9352

femei, vârsta medie 53 ani) cu scoruri înregistrate ale indicelui de activitate a bolii Sjögren (ESSDAI). Rezultatele au fost următoarele:

- Bărbații au avut un ESSDAI mediu mai mare decât femeile (8,1 și, respectiv, 6,0).
- Pacienții diagnosticați sub vârsta de 35 de ani au avut un ESSDAI mediu mai mare decât cei diagnosticați după vârsta de 65 de ani (6,7 vs 5,6).
- După etnie, cele mai mari scoruri globale ESSDAI au fost raportate la negri/afro-americieni (6,7), urmați de albi (6,5), asiatici (5,4) și hispanici (4,8).
- Pacienții de culoare/afro-americieni au prezentat cele mai înalte frecvențe de probleme legate limfadenopatie, sindroame articulare, de manifestări ce țin de sistemul nervos periferic și central.
- Pacienții albi au prezentat frecvențe majore de afectări glandulare, cutanate și musculare.
- Pacienții asiatici au prezentat frecvențe înalte de afectări pulmonare, renale și hematologice.
- Pacienții hispanici au prezentat frecvențe majore de afectări constituționale.
- Activitatea sistemică a bolii a fost mai semnificativă la pacienții din țările sudice.

Rata mortalității este de aproximativ 1,15%. Printre pacienții cu Sindromul Sjögren incidența limfomului non-Hodgkin este de 4,3% - de 18,9 ori mai înaltă decât în populația generală. Vârsta medie de depistare a limfomului este de 58 ani. Perioada medie de la debutul sindromului Sjögren și dezvoltarea limfomului non-Hodgkin este de 7,5 ani.

**Polimialgia reumatică (PMR)** - la nivel mondial frecvența afectului variază în funcție de țară. În Europa, frecvența scade de la nord spre sud, cu o incidență mare în Scandinavia și o incidență scăzută în țările mediteraneene. În Italia, de exemplu, incidența este de 12,7 cazuri la 100.000 de populație. Un studiu din Regatul Unit a constatat o rată generală de incidență de 95,9 cazuri la 100 000 de locuitori. Într-o revizuire sistematică a dosarelor de caz dintr-o practică mare de asistență medicală primară din Marea Britanie, prevalența PMR la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste a variat între 0,91 și 1,53%, în funcție de criteriile setate pentru diagnostic.

Albii sunt afectați mai mult decât alte grupuri etnice. PMR este raportat doar ocazional la negri. PMR este de două ori mai frecventă la femei. Riscul de a face pe parcursul vieții PMR este de 2,4% pentru femei și 1,7% - pentru bărbați.

În Statele Unite, incidența medie anuală a PMR este de 52,5 cazuri la 100.000 de populație cu vârsta de peste 50 de ani. Prevalența este de aproximativ 0,5-0,7%. Vârsta medie de diagnosticare este de 72 de ani.

La popoarele nord-europene incidența PMR este de 41 până la 113 cazuri la 100 000 de persoane și o prevalență de aproximativ 6 cazuri la 1 000 de subiecți de peste 50 de ani. PMR este neobișnuit la descendenții din Orientul Mijlociu, Asia, Africa și cele de origine hispanica..

PMR este de aproximativ 2-3 ori mai frecventă decât GCA.

**Boala nediferențiată (BN)** este puțin studiată, iar prevalența acesteia poate fi estimată doar prin extrapolarea datelor din serii mici de cazuri. Se estimează că 20-25% dintre pacienții din clinicile de reumatologie pot avea BN.

BN poate evolua într-o boală definită a țesutului conjunctiv la 20 -40% dintre pacienți, în timp ce 50-60% rămân nediferențiați. De la 10 până la 20% dintre pacienți au simptome care în cele din urmă dispar și nu evoluează niciodată într-o boală definită a țesutului conjunctiv.

Un studiu din Statele Unite a raportat că 72% dintre pacienții cu BN erau albi. Două studii italiene și un studiu maghiar nu au reliefat careva caracteristici rasiale ale cazurilor de BN. Prevalența rasială este încă incertă, având în vedere datele limitate disponibile și posibila prejudecată de selecție adoptată în aceste studii.

BN este mult mai probabil să fie diagnosticată la femei. Procentajele raportate de diagnosticare a BN la femei sunt de 78% în Statele Unite, 93-95% în Italia și de 94% în Ungaria.

BN este de obicei diagnosticată la pacienții din a 3-a până în a 5-a decadă de viață. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de debut la copii și vârstnici. Pacienții cu LES care au antecedente de BN sunt diagnosticați cu LES cu aproximativ 6 ani mai târziu decât pacienții cu LES care nu au antecedente de BN.

**Paniculita recidivantă (boala Weber-Christian)** – ambiguitatea care înconjoară boala Weber-Christian versus alte maladii, face dificilă determinarea frecvenței diagnosticului. Este recunoscută a fi o boală rară la adulți, chiar și mai rară la copii. Boala Weber-Christian este o formă mai severă a paniculitei datorită manifestărilor sistemice. Cursul său clinic variază, iar prognosticul depinde de organele afectate, severitatea și de răspunsul la terapie. Paniculita nodulară febrilă poate afecta plămâni, inima, intestinele, splina, rinichii, suprarenalele, chiar și orbitele.

Incidența și prevalența bolii Weber-Christian este necunoscută atât în Statele Unite, cât și la nivel internațional. Mortalitatea și morbiditatea este semnificativă la pacienții cu afectarea organelor viscerale. Cursul clinic al pacienților care prezintă doar manifestări cutanate poate fi caracterizat de exacerbări și remisiuni ale leziunilor cutanate pentru câțiva ani. Nu s-a raportat o predilecție rasială. Boala Weber-Christian este întâlnită mai frecvent la femei între 20 și 60 ani, care cuprind

75% dintre cazuri. Este rară în populația pediatrică, cu o ușoară predilecție pentru fete față de băieți.

***Policondrita recidivantă*** este considerată o boală rară. Incidența anuală în SUA este de 3,5 cazuri la un milion de populație. Policondrita recidivantă se întâlnește cel mai frecvent la albi. Deși tulburarea se atestă la toate rasele, puține date sunt disponibile pentru persoanele de culoare. Policondrita recidivantă nu are predilecție sexuală. Cu toate acestea, s-a sugerat o ușoară predominanță feminină. Deformarea în ș a nasului și a stricturii subglotice sunt mai frecvente la femei. Policondrita recidivanta poate apărea la orice vârstă, dar debutul survine în decada a patra sau a cincea de viață. Nu există nicio relație între vârsta de debut și sex.

### Referințe bibliografice

1. Anastasiou, C. et al. Mortality among hospitalized individuals with systemic lupus erythematosus in the United States between 2006 and 2016. *Arthritis Care Res.* 2020. <https://doi.org/10.1002/acr.24356>
2. Barber, M. R. W., Drenkard, C., Falasinnu, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 2021;17(9), 515–532. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>
3. Barcia-Sixto, L. and Isenberg, D. Systemic lupus erythematosus: causes and manifestations. *Trends Urology & Men Health*, 2020;11: 26-29. <https://doi.org/10.1002/tre.732>.
4. Barnes, Jammie; Mayes, Maureen D. Epidemiology of systemic sclerosis, *Current Opinion in Rheumatology*: 2012;24(2):165-170 doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8)
5. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol.* 2010;146(1):26-30. doi:10.1001/archdermatol.2009.328
6. Bentaleb I, Abdelghani KB, Rostom S, Amine B, Laatar A, Bahiri R. Reactive Arthritis. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020;1-9. doi:10.1007/s40588-020-00152-6
7. Boala Weber-Christian,  
link:<http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=1984;volume=30;issue=1;spage=49;epage=50;aulast=Singh>
8. Boala Weber-Christian,link:[http://www.medicinenet.com/weber-christian\\_disease/article.htm](http://www.medicinenet.com/weber-christian_disease/article.htm)
9. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary



- Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (Oxford). 2020;59(9):2350-2359. doi:10.1093/rheumatology/kez578
10. Curchi M., Deseatnicova E., Agachi S., Rotaru L., Groppa L. Manifestările clinice de debut la pacienții cu lupus eritematos [Onset of clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus]. *Arta Medica*. 2020;76(3):59-62.
  11. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-318. doi:10.1191/0961203306lu2305xx
  12. Furst, D. E., Fernandes, A. W., Iorga, Ș. R., Greth, W., & Bancroft, T. Epidemiology of systemic sclerosis in a large US managed care population. *Journal of Rheumatology*. 2012;39(4), 784–786. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111106>
  13. Groppa, L., Agachi, S., Deseatnicova, E., Rotaru, L., Russu, E., Popa, S., Pascari-Negrescu, A., Cepoi-bulgac, D., & Dutca, L. Sclerodermia sistemică la adult Protocol clinic național, 2018.
  14. Groppa, L., Agachi, S., Pascari-Negrescu, A., Deseatnicova, E., Popa, S., Rotaru, L., Russu, E., & Cepoi-Bulgac, D. Sindromul Sjogren la adult. Protocol clinic național, 2018.
  15. Guerrero LF, Rueda JC, Arciniegas R, Rueda JM. Undifferentiated connective tissue disease in a rheumatology center in Cali, Colombia: clinical features of 94 patients followed for a year. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):1085-1088. doi:10.1007/s00296-011-2234-y
  16. Hahn B. Systemic Lupus Erythematosus. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. McGraw Hill; 2018. Accessed June 05, 2022. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=192284866>.
  17. Hélène Chiffrot, Bruno Fautrel, Christelle Sordet, Emmanuel Chatelus, Jean Sibilia, Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2008;37(4):223-235, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.05.003>
  18. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):15-25. doi:10.1002/art.23177
  19. Hsu, C. Y., Lin, M. S., Su, Y. J., Cheng, T. T., Lin, Y. S., Chen, Y. C., Chiu, W. C., & Chen, T. H. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus

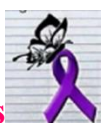
- erythematosus: A nested case-control study. *Rheumatology*. 2017;56(4), 620–628. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew457>
20. Ingegnoli, F., Ughi, N., & Mihai, C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2018;32(2), 223–240. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.005>
21. Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(1):56-61. doi:10.1097/00002281-200401000-00011
22. Lim, S. S. et al. Racial disparities in mortality associated with systemic lupus erythematosus - Fulton and DeKalb Counties, Georgia, 2002–2016. *MMWR*. 2019;68, 419–422.
23. Lupusul Eritematos Sistemic. <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/RO/info/pdf/3/Lupusul-Eritematos-Sistemic>
24. Matteson, E. L., & DeJaco, C. Polymyalgia rheumatica. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(9), ITC65–ITC80. <https://doi.org/10.7326/AITC201705020>
25. Mazur, M., Vertilă, S., Mazur-Nicorici, L., Știrbu, Ana, Â., Șalaru, V., & Loghin-Oprea, N. Miopatiile inflamatorii idiopatice la adult. Protocol clinic național, 2018.
26. Mazur M, Mazur-Nicorici L, Vetrilă S et al. PCN-318 2020 42 p.
27. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity?. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(6):328-332. doi:10.1038/ncprheum0799
28. Nikpour, M., Stevens, W. M., Herrick, A. L., & Proudman, S. M. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2018;24(6):857–869. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.007>
29. Partington RJ, Muller S, Helliwell T, Mallen CD, Abdul Sultan A. Incidence, prevalence and treatment burden of polymyalgia rheumatica in the UK over two decades: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1750-1756. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213883
30. Revenco, N., Crucea, A., Eremciuc, R., Foca, S., Bogonovsci, L., & Grin, O. Scleroderma sistemică la copil Protocol clinic național, 2016.
31. Rheumatology. <https://emedicine.medscape.com/rheumatology>
32. Symmons DPM. Occasional Series: Lupus Around the World Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*. 1995;4(3):176-178. doi:10.1177/096120339500400303



*grija ta salvează vieți*

## Lupusul eritematos sistemic

Lucia Mazur-Nicorici, Ricard Cervera, Maria Garabajiu



### Scrisoare către lupus

*Dragă Lupus,*

*Din cauza ta trăiesc în durere când nu ar trebui să o am, din cauza ta nu voi ști niciodată ce este viața fără medicamente. Nu ți-aș dori nimic rău, dar mulțumesc, m-ai făcut mai puternică decât știam, mi-ai dovedit că sunt luptătoare și supraviețuitoare.*

*Cu sinceritate,*

*Una din milioanele tale victime care va fi bine*

<https://lupusnewstoday.com>

# LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

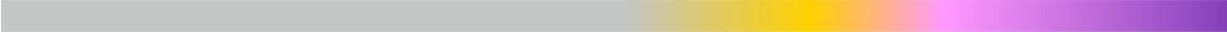
*Lucia Mazur-Nicorici, Ricard Cervera, Maria Garabajiu*

## Rezumat

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cronică cu un impact considerabil asupra sănătății și se numără printre primele 20 de cauze principale de deces la femeile cu vârste cuprinse între 5 și 64 de ani. Epidemiologia lupusului este un domeniu de cercetare provocator, dar care a înregistrat progrese semnificative doar în ultimele decenii. Deși rămân multe întrebări în conturarea unor mecanisme patogenice exacte implicate în dezvoltarea și evoluția bolii, noile rapoarte au avansat cunoștințele privind frecvența, progresia și consecințele maladiei. În lumina descoperirilor efectuate în ultima perioadă, tratamentul maladiei a avansat și țintește mecanisme patogenetice specifice acestei maladii. Diagnosticarea maladiei a devenit mai precisă, dat fiind faptul că detectarea anticorpilor specifici, dar și schițarea profilului genetic al pacienților sunt cercetări tot mai disponibile. Respectând componentele esențiale - diagnosticarea precoce, indicarea tratamentului potrivit în etapa de debut, monitorizarea bolii prin instrumente clinice adecvate - se poate reduce activitatea bolii, se previn complicațiile și, prin urmare, crește durata și calitatea vieții pacienților cu lupus. În capitolul ce urmează am efectuat o trecere în revistă a datelor recente cu referire la aspectele importante în diagnosticarea și monitorizarea pacienților cu lupus eritematos sistemic.

## Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a considerable health impact and is among the top 20 leading causes of death in women aged 5 to 64 years. The epidemiology of lupus is a challenging field of research, but one that has seen significant progress in recent decades. Although many questions remain in delineating the exact pathogenic mechanisms that contribute to the development and evolution of the disease, new reports have advanced knowledge regarding the frequency, progression and consequences of the disease. Click or tap here to enter text. In the light of recent discoveries, the treatment of the disease has advanced and targets specific pathogenetic mechanisms of the disease. The diagnosis of the disease has become more precise, given the fact that the detection of specific antibodies, but also the genetic profiles of patients, is increasingly available. Taking into account the essential components: early diagnosis of the disease, indication of the appropriate treatment at the onset, monitoring of the disease using appropriate clinical tools, the goal is achieved to reduce the activity of the disease, prevent complications and therefore increase the duration and quality of life of lupus patients. In the chapter below, we have



reviewed recent data regarding the important aspects in the diagnosis and monitoring of patients with systemic lupus erythematosus.

### **Premise istorice**

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună sistemică prototipică, caracterizată prin afectare eterogenă, multisistemică și prin producerea unei palete de autoanticorpi. Caracteristicile clinice la fiecare pacient pot să difere mult - de la afectarea ușoară a articulațiilor și a pielii până la afecțiuni majore, care pun viața în pericol.

Istoricul clinic al LES este interesant și zbuciumat. A fost nevoie de peste 150 de ani ca medicii să descrie caracteristicile sistemice implicate. Cuvântul latin lupus, însemnând lup, se utiliza în literatura medicală de specialitate înainte de anii 1200 ca să descrie leziunile cutanate care „mănâncă” carnea. Din cauza incapacității de a distinge herpesul, lepra și cancerul care implică aceste manifestări caracteristice, termenul lupus a fost apoi aplicat leziunilor cutanate în mod nespecific. Lui Rogerius (1230) i s-a atribuit meritul de a diferenția leziunile cutanate din lupus și herpes. Robert Willan, medic britanic, a publicat manualul despre afecțiunile cutanate cu ilustrații color din baza observațiilor sale clinice. El a reușit să identifice prezentările clinice distincte pentru bolile cutanate lupice, lupusul vulgaris fiind printre primele.

Către anul 1872 unul dintre cele trei articole ale lui William Osler (1849-1919) descria o boală denumind-o inițial eritem exsudativ multiform (EEM), au fost relatate și câteva cazuri de lupus în care erau prezente unele simptome extracutanate. Diferite modificări au fost operate vizavi de termenul conferit de Osler pentru lupusul eritematos. În 1908, Kraus și Bohac din Praga au introdus termenul de Lupus eritematos acut pentru a indica prezența atât a simptomelor cutanate, cât și a celor viscerale. Termenul lupus eritematos cronic a devenit un sinonim pentru lupusul discoid. Faptul că leziunile cutanate nu sunt o condiție prealabilă pentru diagnosticul de LES a fost redescoperit în 1936 și accentuat apoi în 1942. În 1952 Brunsting (Minnesota) a introdus noțiunea de LE diseminat (sistemic), iar în anul 1954 Harvey și colab. de la Baltimore au lansat, în cele din urmă, termenul contemporan de lupus eritematos sistemic.

Spre deosebire de lupusul discoid, LES a fost consideratș până în anii 1950, o boală rară. La Spitalul Johns Hopkins, începând din 1936, au fost descoperite cinci cazuri din 7500 de autopsii. Între 1932 și 1938, la Spitalul Universității din Pennsylvania au fost diagnosticate 12 asemenea cazuri. Marea evidență a clientelei de trimitere a Clinicii Mayo a fixat din 1918 până în 1937 154 de cazuri și 132 de cazuri - din 1938 până în 1947. În intervalul 1946-1949 la Spitalul Regional din Los Angeles au fost diagnosticate 11 cazuri de LES, iar în următorii 2 ani au fost diagnosticate alte 44 de cazuri. Dubois a atribuit această creștere utilizării testului

cu celule LE și unei mai bune perspicacități de diagnosticare.[4] Primul studiu al unei populații circumscrise în care rezultatele de caz au inclus înregistrările din ambulatoriu a fost efectuat în New York între 1951 și 1960. S-a constatat că LES are o incidență mai mare în populația afro-americană decât în cea albă, iar prevalența a înregistrat o creștere mai mare decât incidența.[5]

Diferiți factori care influențează prevalența și supraviețuirea în LES au fost puși în discuție de către Merrell și Shulman în 1955 la Baltimore. Tot aceștia au introdus calculul probabilității de supraviețuire prin analiza tabelului de viață. 52% dintre cazurile diagnosticate de Harvey și colab. în perioada 1949-1953 au supraviețuit timp de 4 ani. Măsura în care a crescut ulterior supraviețuirea acestor bolnavi ar trebui atribuită introducerii în 1950 a terapiei cu corticosteroizi. .

### **Epidemiologie**

Ratele globale de incidență a LES variază între 0,3 și 23,7 la 100.000 de ani-persoană, în timp ce ratele de prevalență oscilează de la 6,5 la 178,0 la 100.000.[8,9] Nu există consensus cu referire la modificările în timp ale ratelor de incidență și prevalență a LES. Cu toate acestea, un studiu recent din Marea Britanie a relevat o scădere de 1,8% a incidenței anuale a LES, în timp ce prevalența a crescut de la 64,9 la 100 000 de populație în 1999 la 97,04 - în 2012.[1,10,11]

Variațiile mari ale ratelor de incidență și prevalență a LES reprezintă, probabil, caracteristicile de diferență între pacienții incluși în cercetare, precum vârsta, sexul, etnia/rasa, zona geografică, originea națională, statutul socioeconomic și expunerile la mediul înconjurător. Cu toate acestea, diferențele de identificare a cazurilor (autodeclarate, diagnosticate de medic, includerea serologiei), tipul de studiu și momentul în care a fost efectuat studiul pot explica, de asemenea, aceste diferențe[2, 12].

LES este mai frecvent la femei decât la bărbați, în special la femeile de vârstă fertilă, cu un raport femeie/bărbat de 8-15:1. În cazul lupusului prepubertar și al lupusului cu debut tardiv, raportul este de 2,0-8:1.[13] În cadrul California Lupus Surveillance Project incidența și prevalența standardizate pe vârstă au fost de până la 12 ori mai mari în rândul femeilor (8,6 și, respectiv, 155,6) decât în rândul bărbaților (0,7 și, respectiv, 19,3).[14] Cu toate acestea, ratele de prevalență și incidență tind să fie similare înainte de pubertate, variind semnificativ după aceea, cu un maxim de diferență în timpul anilor fertilității până aproximativ în deceniul șapte de viață, când ratele devin din nou similare.[15] Este de remarcat faptul că vârful de incidență/prevalență în rândul femeilor apar cu aproximativ 10-20 de ani mai devreme decât la bărbați

Maladia se poate dezvolta la orice vârstă, însă vârful de incidență se situează în intervalul de vârstă 24-32 de ani pentru majoritatea pacienților. Lupusul cu debut în copilărie apare mai frecvent în perioada 12-17 ani și reprezintă 10-20%

dintre cazurile de LES, dar poate apărea chiar și la sugari. Din contra, lupusul cu debut tardiv (peste vârsta de 50 de ani) reprezintă 15% din totalitatea cazurilor.[16,17] Se înregistrează diferențe mari în incidența și prevalența LES în funcție de grupul etnic/rasial, cu rate mai mari la non-caucazieni decât la caucazieni. Ratele de incidență/prevalență standardizate pe vârstă în funcție de etnie sunt de 9,3/124,9 la afro-americieni, 4,0/82,8 - la hispanici, 3,8/56,2 la asiatici și 3,6/34,7 - la caucazieni.[17] Conform datelor GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus), s-a constatat cum că lupusul la mexicanii și latino-americieni africani se dezvoltă la vârste mai tinere, cu o frecvență mai mare și cu o severitate mai mare decât la caucazieni.[18]

Având în vedere creșterea frecvenței și a poverii globale a acestei maladii, s-au depus eforturi pentru a identifica factorii genetici și nongenetici care contribuie la apariția și evoluția bolii. În cadrul unui studiu demografic de amploare din Taiwan, riscul relativ pentru LES a fost estimat de 315,9 pentru gemenii pacienților cu lupus, de 23,7 - pentru frați, de 11,4 pentru părinți, de 14,42 pentru descendenți și de 4,44 - pentru soții fără similaritate genetică. [19] Totodată, un studiu de cohortă la nivel național din Danemarca, efectuat în perioada 1977-2013, a stabilit că riscul de a dezvolta maladia a fost unul mai elevat printre rudele de gradul întâi (HR 10,3) decât la rudele de gradul doi sau trei ale pacienților cu LES (HR 3,6).[20] Împreună, aceste observații întăresc cunoștințele anterioare, conform cărora rudele de gradul întâi prezintă risc pentru boală.

Mai mulți factori de mediu pot influența ratele de lupus în întreaga lume. O serie de factori, de la reședința rurală, tipul de alimente și apă ingerate, microbiotica intestinală, expunerea la soare, infecțiile, activitatea fizică și deprinderile nocive ale pacientului, până la etapele de reproducere au fost asociate cu o frecvență mai mare a apariției LES.[1,19]

Dintre factorii puternic asociați cu LES se poate cita fumatul.[21] În special, rezultatele studiului Nurses' Health Study au arătat că, în comparație cu fumătorii care au abandonat definitiv fumatul, fumătorii actuali, în special cei care au fumat >10 pachete de țigări în an, au prezentat un risc crescut de lupus anti-dsDNA pozitiv, în timp ce primii nu au prezentat acest risc.[22] Se mai consideră că un consum moderat de alcool are efecte benefice asupra vaselor și, în consecință, efectul de protecție în lupus. O analiză recentă realizată în două cohorte prospective mari (NHS 1980-2012 și NSH II 1989-2011) a demonstrat o asociere inversă între consumul moderat de alcool și riscul de LES la femei.[23]

Date epidemiologice solide au furnizat dovezi ale rolului siliciului în dezvoltarea lupusului. Rămân, însă, întrebări importante referitor la cantitatea sau durata expunerii, precum și care este mecanismul fiziopatologic implicat.[24] Revizuind alți factori favorizanți în dezvoltarea maladii, este de consemnat

impactul endometriozei confirmate laparoscopic, care s-a dovedit asociată în mod semnificativ cu diagnosticul de LES.[25,26]

### **Patogenia bolii**

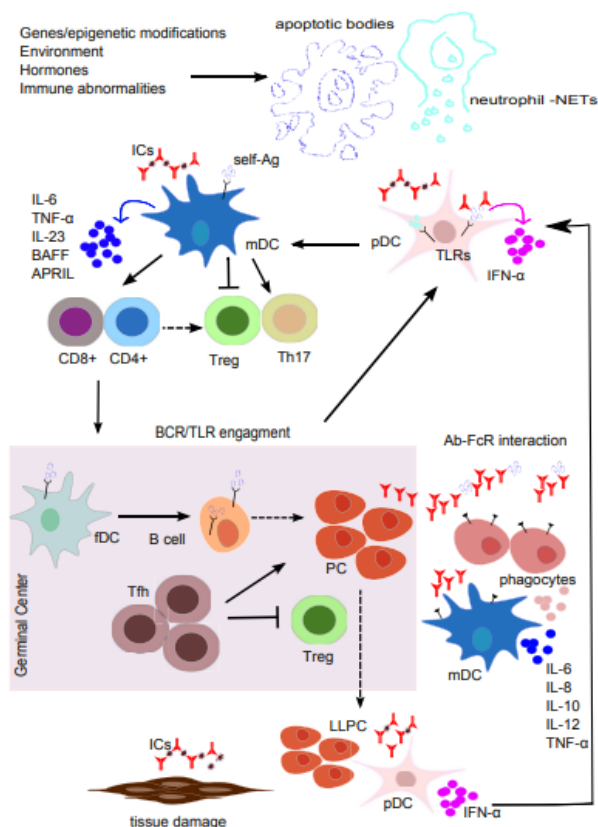
Lupus Foundation of America a etichetat Lupusul eritematos sistemic (LES) drept un "mister crud". Această definiție rezumă atât impactul dramatic al maladiei asupra vieții pacientului, cât și etiopatogenia sa complexă. O caracteristică cheie a LES este prezența răspunsurilor imune patologice, care sunt favorizate de o genetică susceptibilă și de expunerea la agenți provocatori. Genetica are un rol critic în predispoziția bolii. În cele mai multe cazuri, pacienții cu LES moștenesc mai multe gene predispozante care, singure, ar putea să nu prezică boala. În acest sens, anumite variante genetice în lupus sunt comune cu alte afecțiuni autoimune. În cazul LES, genotiparea polimorfismelor de către un singur nucleotid și studiile de asociere la nivelul întregului genom au identificat mai mulți loci de risc și au confirmat asocierile descrise anterior cu alele definite. Mai mult de 60 de regiuni genetice au fost recunoscute ca fiind asociate în mod robust cu boala.[27,28]

Modificările epigenetice permit să se explice parțial lipsa heritabilității genetice. De exemplu, structura cromatinei și metilarea ADN, care sunt sensibile la factorii de mediu, influențează semnificativ expresia genelor. În celulele T CD4+ ale pacienților cu maladie activă s-a observat demetilarea genei perforinei concomitent cu crizele acute, precum și hipometilarea genelor din calea interferonului de tip 1 (IFN-I). [29,30].

Dereglările imune au un rol central în patogeniza lupusului, deoarece multiple procese patologice care implică atât sistemul imunitar înăscut cât și cel adaptiv se consolidează în stabilirea și menținerea inflamației cronice. Stimularea antigenică (Ag) a răspunsurilor imune înăscute și dobândite este produsă de mai multe surse, inclusiv de agenți infecțioși, celule autologe supuse apoptozei sau necroza, care eliberează componente celulare ce formează neoantigene sub influența oxidării, fosforilării și scindării. Răspunsul imun înăscut este caracterizat prin dereglarea proceselor de fagocitoză (apoptoză redusă), activizarea celulelor dendritice mieloide și plasmocitoide cu eliberarea interferonului alfa (IFN $\alpha$ ), conducând la autoreactivitate. Răspunsul imun dobândit, la rândul său, se manifestă prin dereglarea toleranței imune a limfocitelor B și T la diferite etape de maturizare a acestora. Toate aceste mecanisme induc producerea excesivă de complexe imune circulante, de citokine și autoanticorpi precipitanți pe membrana celulară organică, ceea ce rezultă cu inflamație tisulară, alterare organică și manifestarea maladiei. Eterogenitatea proceselor autoimune implicate în patogenia LES definește de fapt varietatea manifestărilor bolii, deseori specifice și pentru alte patologii autoimune, ceea ce complică stabilirea certă și timpurie a diagnosticului maladiei [12].



Apoptoza deficitară, cauzată de o multitudine de evenimente, provoacă eliberarea de antigene nucleare care, la rândul-le, declanșează răspunsuri imune. Activate prin Toll-like receptori (TLR-2), celulele dendritice mioide (mDCs) pot secreta citokine proinflamatorii (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-23), pot prezenta autoantigene nucleare celulelor T, pot induce diferențierea/activarea celulelor T patogene și pot limita activitatea celulelor T reglatorii (Tregs). Acest proces contribuie la activarea celulelor B în centre germinare (GCs). Procesul este susținut de BAFF și APRIL produse de mDCs. Celulele dendritice foliculare (fDC) pot prezenta autoagregate derivate din resturile apoptotice, favorizând maturarea celulelor B și diferențierea lor în celule plasmaticice (PC). Autoanticorpii produși de PC mature formează complexe cu corpuri apoptotici care conțin acizi nucleici circulanți și activează fagocitele și mDC, cu secreția consecutivă de citokine proinflamatorii (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ ). PCs pot migra către țesutul inflammat, unde devin celule plasmaticice cu viață lungă (LLPCs) care produc anticorpi și contribuie la formarea complexelor imune (ICs). Celulele dendritice plasmocitoide (pDCs) migrează către țesutul inflammat - internalizează antigenul și susțin producția de IFN- $\alpha$ . Rezultatul este o activitate crescută a mDC și secreția de citokine, cum ar fi BAFF și APRIL, care susțin proliferarea celulelor B și, prin urmare, formarea de ICs cu leziuni tisulare ulterioare datorate inflamației

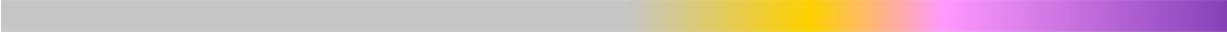


**Figura 47.** Reprezentarea grafică a patogeneiei LES.

Datorita eterogenității mecanismelor patogenetice implicate în procesul autoimun din lupus, maladia este caracterizată de o mare varietate de prezentare a bolii, iar manifestările clinice diferite la pacienți diferiți este una dintre caracteristicile de suport pentru prezumpția diagnostică. Mecanismele patogenetice implicate provoacă stimularea complexelor imune și stimularea producerii de autoanticorpi, care poate fi reperată cu până la 5 ani înaintea debutului clinic al bolii. De altfel, anticorpii determinați la pacienții cu lupus reprezintă încă un aspect al eterogenității maladii, deseori fiind de neexplicat prezența sau absența anticorpilor anti-ADN dublucatenar, cea a anticorpilor contra antigenul nuclear antiextractibil (Sm, Ro, La, RNP), a hipocomplementemiei C3 sau C4, semnăturii interferonului de tip 1 sau a semnăturilor celulelor B sau plasmocitelor, etc., la diferite categorii de pacienți. Studiile efectuate notează relaționarea unor anticorpi specifici cu afectările organice respective, determinate genetic.[2] Așadar, eterogenitatea LES accentuează provocările în diagnosticarea maladii, pentru care este importantă cunoașterea nu doar a varietății de manifestări clinice și paraclinice ale bolii, ci și descifrarea proceselor autoimune implicate, pentru determinarea imunologică corectă și precoce, cu administrarea tratamentului țintit și personalizat la această etapă.

## Diagnosticul și clasificarea LES

Stabilirea diagnosticului maladiei a fost și rămâne o provocare pentru medici, de aceea cu scopul facilitării lui Asociația Americană de Reumatologie (ARA) (actualmente, Colegiul American de Reumatologie, ACR) a fost formulat și validat în 1971 primul set de criterii pentru clasificarea bolii. Criteriile de clasificare au fost revizuite și actualizate pe parcursul deceniilor, în concordanță cu descoperirile în acest domeniu. Cele mai utilizate criterii în studii clinice pe parcursul ultimelor 2 decenii au fost criteriile ACR 1997 și SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012.[33,34]. Totodată, tendința de a îmbunătăți în continuare criteriile de clasificare a maladiei, cu creșterea sensibilității, dar și specificității lor, pentru a reduce timpul de diagnostic al maladiei de la debutul primului simptom atribuit lupusului până la stabilirea diagnosticului clinic a îndreptat vectorul cercetărilor din ultimii ani spre studierea manifestărilor clinice și imunologice de debut ale LES, dar și în primii ani ale bolii.[12] În rezultatul acestor cercetări, echipa multinațională a ACR și EULAR (European League Against Rheumatism) a elaborat criteriile noi de clasificare a LES, care au fost publicate în 2019.[35] Această inițiativă a avut ca scop excluderea maladiilor ce mimează lupusul și concentrarea pe adevărata boală, dar și să promoveze aplicabilitatea în cazul lupusului juvenil și precoce. În proces de validare au fost identificate zece domenii (7 clinice și 3 imunologice), cu totalul de 22 de criterii cu ponderi distincte. Scorul total de 10 puncte sau mai mult permite clasificarea LES (anexa 1). Validarea a oferit o sensibilitate de 96,1% în comparație cu criteriile de clasificare SLICC (cohorta de validare: 96,7%)[33] și criteriile ACR din 1997 (cohorta de validare: 82,8%).[36] Criteriile EULAR/ACR au oferit o specificitate de 93,4% comparativ cu criteriile utilizate anterior (cohorta de validare SLICC: 83,7%; cohorta de validare ACR 1997: 93,4%). Deși rămâne în perspectivă dezvoltarea criteriilor care ar avea o specificitate și sensibilitate de 100%, criteriile deduse sunt o speranță pentru utilizarea lor în raport cu unele categorii de pacienți, dar și pentru realizarea studiilor clinice. Abordarea metodologică în mai multe etape și sistemul de clasificare care rezultă, utilizând anticorpii antinucleari ca și criteriu de intrare și criterii ponderate, grupate ierarhic, constituie o schimbare de paradigmă în clasificarea LES.[37] Simultan, este important de realizat că criteriile de clasificare, deseori utilizate în practica medicală pentru ghidajul asupra diagnosticului maladiei, de fapt, sunt utilizate cu scopul de a defini cohorte de cercetare clinică, având o specificitate sporită.



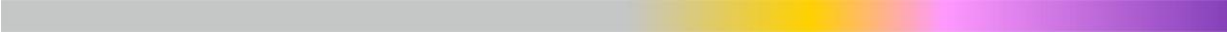
Totodată, diagnosticul rămâne un proces mai subiectiv, bazat pe gândire clinică, dar care ar putea avea o specificitate mai scăzută.

### **Expresia clinică a bolii**

Lupusul eritematos sistemic este considerat cea mai complexă boală autoimună din punct de vedere clinic și serologic, deoarece poate afecta aproape orice organ și prezintă un spectru larg de manifestări. Poate reprezenta o formă ușoară, cu afectare cutanată sau articulară, sau poate fi severă, afectând organe vitale precum rinichii, sistemul nervos central (SNC) sau cordul.[38] Eterogenitatea clinică, serologică, geografică și etnică face din această boală o mare provocare pentru diagnosticare, în special în stadii foarte incipiente, când pot fi prezente doar unele manifestări, inclusiv caracterul de debut - de la acut până la insidios.[39] Apariția treptată a manifestărilor mai puțin caracteristice maladiei îi poate induce în eroare pe medici în ceea ce privește diagnosticul diferențiat, întârziind astfel recunoașterea boli. De altfel, cunoașterea manifestărilor de debut, a celor frecvente, dar și a celor mai puțin caracteristice pentru boală, ar putea accelera stabilirea diagnosticului.[12] Aceasta idee a fost confirmată de către Touma and Cervera și colab, 2019 care au comparat manifestările precoce și tardive într-o cohortă de 1000 de pacienți și au constatat că majoritatea manifestațiilor s-au afișat în primii 5 ani de la debutul bolii. Revizuirea manifestărilor mai frecvent aparente în fazele inițiale ale maladiei este reflectată în anexa 2.

Una dintre cele mai dificile probleme în atribuirea manifestărilor clinice maladiei este definirea momentului de debut al bolii. Timpul de întârziere dintre debutul LES și diagnosticul acestuia, raportat în cohortele majore, se estima de circa 50 de luni până la 1980; de 28 de luni - în perioada 1980-1989; 15 luni - în intervalul 1990-1999 și de 9 luni - după 2000.[12] Această diferență a fost făcută de introducerea testării anticorpilor antinucleari (ANA) și de progresele în cunoașterea maladiilor autoimune de-a lungul timpului.

Variațiile de prezentare clinică a manifestărilor specifice, inclusiv a celor imunologice, permit diferențierea unor tipuri de boală sau a variantelor acesteia din urmă. Pacienții care au autoanticorpi asociați cu LES (de exemplu, ANA pozitiv, anti-dsDNA), dar nu prezintă simptome, pot fi considerați ca având LES preclinic. La pacienții care au afișat anumite manifestări de LES, dar nu îndeplinesc încă criteriile de clasificare, se poate emite diagnosticul de lupus eritematos incomplet (ILE).[40] ILE este considerat un precursor al LES, deoarece 10% până la 60%



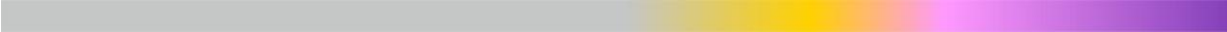
dintre pacienți vor evolua către această afecțiune în decurs de 5 ani de la debutul bolii. Totodată, este importantă diferențierea cu boala nediferențiată a țesutului conjunctiv (UCTD), care se referă la populația cu manifestări clinice ce sugerează o boală specifică a țesutului conjunctiv, dar fără a îndeplini criteriile de clasificarea a bolii.

Un alt aspect reprezentativ pentru lupus este debutul tardiv al bolii peste 50 de ani, fenomen atestat cu o frecvență de 12% până la 18%. Vârsta de diagnostic are un efect puternic de modulare în prezentarea clinică, evoluția, răspunsul la tratament și prognosticul maladiei. Se consideră că din cauza senescentei imunitare vârsta are un efect important asupra expresiei clinice a bolii. Manifestările cutanate și renale sunt mai puțin relevante; utilizarea ciclofosfamidei este mai redusă, iar simptomele sicca, afectarea oculară, pulmonară și cardiovasculară sunt mai frecvente în comparație cu LES ce a debutat precoce. Deși este recunoscut faptul că pacienții cu lupus cu debut tardiv au un nivel mai scăzut de activitate și o afectare mai limitată a organelor majore, unele studii au identificat că înaintarea în vârstă este un factor nefavorabil independent pentru afectare organică și mortalitate.

Important de menționat și unele caracteristici determinate de gender în expresia bolii. Se estimează că pacienții de sex masculin fac o boală mai severă decât cei de sex feminin, afectarea renală, serozita, trombocitopenia și anticorpilor anti-dsDNA sunt manifestări predominante la acești pacienți. Manifestările clinice suplimentare care s-au dovedit a fi mai frecvente în rândul bărbaților cu lupus includ simptome neurologice, cutanate și cardiovasculare; hepatosplenomegalie; febră și pierdere în greutate la debut; hipertensiune arterială și vasculită. Datele raportate de Studiul LUMINA (Lupus in minorities: nature versus nurture), sugerează că la bărbați afectarea organică survine mai devreme, cu predispunerea ulterioară la mai multe complicații ale maladiei..

Varietatea manifestărilor clinice ale bolii este reprezentată de clustere sistemice, precum este sistematizat și în ultimele criterii de clasificare ACR/EULAR 2019. Totuși, precum este prezentat în anexa 1, manifestările incluse în clustere specifice de clasificare a bolii sunt doar cele mai reprezentative, alte manifestări caracteristice, dar mai puțin frecvente, nu au putut fi incluse drept criterii de clasificare din cauza specificității mai scăzute.

**Manifestările constituționale** ale LES precum scăderea ponderală, febra, limfadenopatia, fatigabilitatea sunt cele mai comune fenomene de debut, cu o



frecvență de până la 60 și chiar 80% - în cazul fatigabilității invocate de pacienții cu vechime mai mare a maladiei. Febra este o manifestare frecventă a lupusului activ și este, de asemenea, o cauză frecventă de spitalizare. Limfadenopatia din LES reprezintă o afectare benignă și poate fi observată în orice fază a bolii. Scăderea în greutate este mai frecvent de sub 10% și de fapt precede diagnosticul de lupus. Fatigabilitatea este una dintre cele mai frecvente și adesea cel mai devastator simptom confruntat de către pacienții cu LES. În majoritatea cazurilor, mai mulți factori de confuzie, precum activitatea bolii, tulburările de dispoziție, modelele de somn deficitare, nivelul limitat de mișcare fizică, medicamentele și fibromialgia sunt prezente concomitent. Aceste manifestări au o frecvență înaltă, dar sunt de specificitate scăzută pentru lupus, fiind necesară diferențierea cu alte patologii asociate. Afișarea manifestărilor constituționale în maladia de durată poate sugera acutizarea procesului, o infecție, malignitate sau o altă condiție supraadăugată. Semnele constituționale fiind absente printre criteriile de clasificare a maladiei, acestea nu au fost studiate în toate cohortele mari (anexa 2).

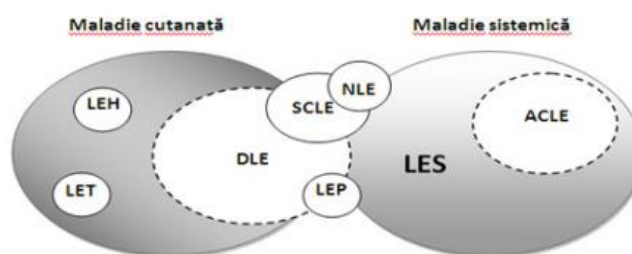
**Implicarea cutanată** dar și expresia leziunilor, conform datelor din literatura de specialitate, poate varia de la manifestări ușoare până la modificări ireversibile precum cicatricii extinse, ulceratii cutanate trenante sau alopecie cicatrizantă. Cu toate că leziunile cutanate nu influențează direct speranța de viață a pacienților cu lupus, acestea cauzează izolare socială, stări depresive, diminuarea calității vieții și a bunăstării generale. Leziunile cutanate la pacienții cu LES sunt polimorfe și variază în intensitate, se instalează la diverse etape ale bolii, fiind prezente până la 93% dintre pacienții cu LES pe parcursul evoluției bolii, în 23-28% de cazuri fiind chiar prima manifestare a maladiei.

Dintre diferitele forme de lupus eritematos cutanat (CLE), lupusul eritematos discoid (DLE) este cel mai frecvent. Mai multe studii au estimat o incidență a CLE subacut (SCLE) de 0,6 la 100.000, paniculita lupică și lupusul bulos (BSLE) fiind prezente în rate mult mai mici - de 0,03 până la 0,06 la 100.000. Leziunile cutanate discoide sunt prezente la cca 30% de pacienți și în circa 10% de cazuri pot reprezenta prima manifestare a bolii. Cea mai frecventă vârstă de debut a DLE se încadrează între 20 și 40 de ani, atât la bărbați, cât și la femei. .

Pe parcursul a mai multor decenii a fost dificil a elabora o clasificare unanim acceptată. Prima clasificare a afectării cutanate acceptată de Colegiul American de Dermatologie a fost cea elaborată de Gilliam și Sontheimer, și fiind revizuită în 1982 este utilizată curent până la momentul actual în practica

medicală. Conform acestei clasificări, leziunile cutanate se divizează în Lupus-specifice (LE specifice) și Lupus-non-specifice (LE-non-specifice), în concordanță cu tabloul morfopatologic. Leziunile LE-specifice se divizează în acute, subacute și cronice.

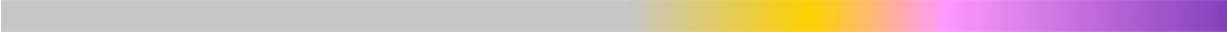
Diagnosticul leziunilor cutanate lupice este complex dar se întemeiază pe 3 piloni: tabloul clinic, investigațiile generale, inclusiv cele imunologice și biopsia cutanată prin analiză histologică și/sau imunofluorescență directă. Diversele manifestări cutanate în cadrul lupusului cutanat se pot regăsi în cadrul LES (figura 2). Multiplele manifestări nespecifice ce pot fi prezente în LES necesită un diagnostic diferențial atent, în special în prezența simptomelor sistemice caracteristice.



**Figura 48.** Tangențele dintre subtipurile de lupus eritematos cutanat și lupusul eritematos sistemic.

*Notă:* LEH – LE hipertrophicus, LET – LE timidus, DLE – discoid LE, SCLE – LE subacut, LEP – LE profundus, NLE – LE neonatal, ACLE – LE cutanat acut, LES – lupus eritematos sistemic

**Manifestările musculo-scheletice** implică articulațiile, mușchii, oasele și structurile de susținere și reprezintă o manifestare frecventă a LES, inclusiv la debutul bolii. Artrita este o manifestare dominantă a lupusului. Criteriile preliminare din 1971 ARA pentru clasificarea LES au definit aceasta ca fiind o artrită fără deformare, care implică una sau mai multe articulații periferice și este caracterizată prin durere la mișcare, sensibilitate, efuziune sau tumefacție periarticulară a țesuturilor moi. Criteriile revizuite din 1982 au crescut specificitatea prin definirea acesteia ca fiind o artrită non-erozivă. Deși doar o mică parte din pacienți dezvoltă eroziuni pe radiografii, îngustarea spațiului articular, subluxația, malalinierea și instabilitatea articulațiilor apar și în cadrul unei artrite relativ ușoare. Artropatia Jaccoud (JA), care constă într-o artropatie progresivă de tip reumatoid a mâinilor și picioarelor, apare la 4 până la 35% dintre pacienții cu lupus. În ultimele decenii, utilizarea din ce în ce mai frecventă a ecografiei



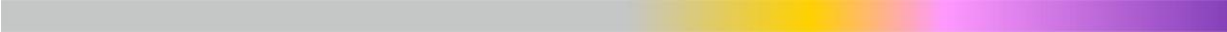
musculo-scheletice (MSUS) cu imagistica Doppler a permis evaluarea articulațiilor și tendoanelor cu detectarea semnelor inflamației locale. Studiile ultrasonografice indică prezența sinovitei în până la 94% din cazurile de artrită lupică, a tenosinovitei - la 28 până la 65%, iar eroziunile se atestă în proporții de 2 până la 41%.

Implicarea mușchilor, adică durerea, sensibilitatea și slăbiciunea musculară sunt manifestări frecvente în timpul exacerbărilor bolii. Slăbiciunea sau, mai rar, sensibilitatea musculară apare în principal pe grupele de mușchi proximali în centură superioară sau inferioară. Miozita sau miopatia inflamatorie cu creșterea enzimelor musculare sau modificări în biopsia musculară se dezvoltă la 5-10% dintre pacienți. Modificările prezente la electromiografie și biopsie pot varia semnificativ, dar nu sunt specifice pentru lupus. Prezența manifestărilor musculare necesită diferențierea de alte patologii, inclusiv miopatii inflamatorii idiopatice sau induse de medicamente (GSC, antimalarice, statine), endocrinopatii și polineuropatii.

Necroza avasculară (AVN) (osteonecroză, necroză aseptică sau necroză ischemică) a oaselor este raportată la 5 până la 52% dintre pacienții cu LES, cu o prevalență mai mare decât cea observată în alte boli. Este o sursă majoră de morbiditate, în special în rândul pacienților tineri cu LES. Terminologia reflectă mecanismele sale patogene în principal vasculare, afectarea inițială fiind descrisă ca întrerupere a alimentării sangvine a epifizei, urmată de hiperemie reactivă și necroză osoasă, ceea ce duce la fracturi subcondrale. Condițiile asociate cu AVN includ traumatisme, medicamente, consumul de alcool și tutun, tulburările metabolice, administrarea de glucocorticosteroizi (GCS), care este cel mai consistent factor risc pentru dezvoltarea necrozei avasculare în lupus.

Osteoporoza cu risc crescut de fractură este o problemă clinică importantă în lupus, prevalența variind între 4,0% și 48,8%, osteopenia - între 1,4 și 68,7%, iar fracturile - între 5,0 și 21,4%, cu implicarea membrelor și coloanei vertebrale. Mai mulți factori contribuie la dezvoltarea osteoporozei în LES, printre aceștia se disting inflamația cronică sau boala activă, tratamentul cu GCS, disfuncția renală, deficiența de vitamina D, insuficiența ovariană, boala tiroidiană concomitentă și medicamente precum anticonvulsivantele. Standardul de aur în monitorizarea pacienților rămâne DEXA osteodensitometria de prevenție.

**Afectarea renală** este prezentă la aproximativ 50% dintre pacienții cu lupus, cu o predilecție pentru anumite grupuri etnice, precum afro-americanii (70%).



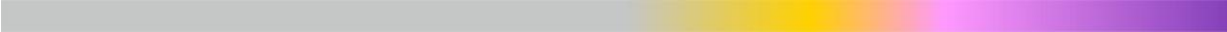
Rinichiul este organul țintă a procesului inflamator. Nefrita lupică este principala cauză de morbiditate și mortalitate. Deși s-au atins progrese semnificative în descifrarea patogeniei nefritei lupice, un număr semnificativ de pacienți dezvoltă insuficiență renală de stadiu terminal, necesitând dializă sau transplant renal.

Proteinuria este primul semn al afectării renale, dar în până la 25% de cazuri poate evolua fără semne clinice de boală renală. Nivelul de proteină în urină de peste 500 mg/24h este asociat cu nefrita lupică histopatologică și prezintă o indicație pentru efectuarea biopsiei renale. Raportul proteină-creatinină poate fi util pentru urmărirea de rutină a proteinuriei. Monitorizarea unor marcheri serologici, precum complementul, anti ADNdc și anticorpii anti-C1q, poate fi utilă în managementul pacienților cu afectarea renală.

Biopsia renală este esențială pentru confirmarea diagnosticului, pentru excluderea cauzelor alternative, pentru evaluarea inflamației active versus leziuni ireversibile, pentru identificarea prognosticului și ghidarea tratamentului. Nefrita lupică este clasificată pe baza corelațiilor clinico-patologice. Clasificarea efectuată de Societatea de Patologie Renală/Societatea Internațională de Nefrologie (Renal Pathology Society/International Society of Nephrology) include 6 clase de afectare renală: nefrită lupică mezangială minimă, nefrită lupică mezangială proliferativă, nefrită lupică focală, nefrită lupică difuză, nefropatie membranoasă și nefrita lupică sclerozantă avansată. Alte afecțiuni renale asociate cu lupusul includ podocitopatia lupică, nefrita tubulointerstițială, boala vasculară (precum microangiopatie trombotică, vasculită sau ateroscleroză) și scleroza glomerulară colapsantă.

Inflamația mediată de autoanticorpi în LES poate provoca afectare cardiacă și pulmonară, de la afectare subclinică la insuficiență fulminantă a organelor. Studii recente au arătat că afectarea cardio-pulmonară este asociată cu cheltuieli imense din partea sistemului medical, are consecințe majore și o mortalitate crescută în rândul pacienților cu lupus. Atât factorii de risc cardiac tradiționali, cât și factorii specifici LES, inclusiv inflamația, integritatea endotelială și activarea sistemului de coagulare, generează evenimente cardiovasculare sau decese cu o incidență aproape dublă la pacienții cu LES. O metaanaliză din 2014 pe 12 studii care au inclus 27123 de pacienți cu LES a remarcat la aceștia un risc triplu crescut de mortalitate prin toate cauzele și, în mod specific, un risc crescut de deces legat de evenimente cardiovasculare. Riscul mai mare de infarct miocardic în LES este, de asemenea, bine cunoscut. Patogeneza aterosclerozei accelerate în LES, deși se cunoaște că este multifactorială, se presupune că este legată în principal de





inflamația sistemică. Utilizarea de glucocorticoizi este cunoscută de a promova ateroscleroza și riscurile de boli cardiovasculare.

Pericardita este cea mai frecventă manifestare cardiacă a LES, cu o prevalență de 16 până la 61%. Afectarea pericardică se poate prezenta ca o patologie asimptomatică, descoperită pe electrocardiogramă (ECG) sau la imagistică, dar poate fi, de asemenea, caracteristica principală de prezentare a LES. Deseori pericardita poate fi complicată de efuzie pericardică. Tamponada cardiacă și pericardita cronică (>3 săptămâni) pot apărea rar la 1,2- 2,5% dintre pacienții cu LES.

Miocardita reprezintă o manifestare rară în cadrul lupusului, cu o prevalență de până la 9%, dar date mai noi sugerează o frecvență mai redusă.. Cardiomiopatia se poate dezvolta în urma miocarditei lupice, dar rareori evoluează spre cardiomiopatie dilatativă (DCM). Factori etiologici importanți în acest caz sunt cei infecțioși și inflamatori, dar și alcoolul, medicamentele (steroizii, HCQ, statinele și colchicina), boala coronariană, vasculita coronariană, boala valvulară, hipertensiunea pulmonară. Endocardita Libman-Sacks (trombotică nonbacteriană) este definită ca leziune valvulară atipică sterilă asociată cu LES și sindromul antifosfolipidic. Regurgitarea valvulară este observată la o rată mai mare la pacienții cu LES și este mai frecventă decât stenoza (25% regurgitare vs 4% stenoză) în LES.

Datele referitor la implicarea pulmonară sunt controversate. Leziunile pulmonare pot fi detectate la autopsie până la 98% dintre pacienții cu LES, pleurita fiind cea mai frecventă manifestare (78%). Din punct de vedere clinic, prevalența este de aproximativ 34%. Pericardită și pleurită împreună constituie majoritatea serozitelor lupice și deseori pot apărea împreună. Pneumonita lupică acută este descrisă ca un proces pulmonar infiltrativ în absența infecției subiacente identificate și se întâlnește de la 1 până la 4% din pacienții cu lupus. În comparație cu pneumonita acută lupică, hemoragia alveolară difuză este la fel de rară (0,5-5,7%) și este asociată cu o rată de mortalitate de până la 80%. Hipertensiunea pulmonară ușoară, subclinică este relativ frecventă, având o prevalență raportată de 0,5-14%, cazurile mai complicate sunt rare. Durerea toracică sau dispneea cu debut acut necesită o evaluare pentru embolie pulmonară la orice pacient cu LES. Tromboembolismul apare în până la 25% dintre pacienții cu LES, dar mai des la pacienții cu AC aFL și este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate.

**Tabelul 1.** Manifestările cardio-pulmonare în LES și metodele de diagnostic recomandate.

<b>Manifestare</b>	<b>Investigații recomandate</b>
Pericardită/efuzie pericardică	ECG
Endocardită	Ecocardiograma (EcoCG) transesofagiană/transtoracică
Miocardită	RMN cardiac Biopsie endomiocardială
Bloc cardiac congenital	ECG, EcoCG fetală
Boală coronariană	ECG, Stress test, Cateterizarea cardiacă
Pleurită/efuzie pleurală	Radiografia cutiei toracice Tomografie computerizată
Pneumonită lupică acută	Bronhoscopie
Pneumonită cronică interstițială	Biopsie pulmonară
Hemoragie alveolară difuză	EcoCG transtoracică
Hipertensiune pulmonară	Teste funcționale pulmonare
Embolism pulmonar	Angiografie pulmonară USG doppler venoasă Scintigrafie de ventilație/perfuzie de tip VQ

**Manifestările neuropsihiatrice** ale lupusului eritematos sistemic (NPSLE-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus) sunt frecvente, variază de la ușoare la severe. Diagnosticul de afectare primară a sistemului nervos în lupus este dificil, deoarece pot apărea atât manifestări focale, cât și difuze și nu există un standard de aur pentru diagnostic. Este necesară prezența argumentelor clinice, de date de laborator și neuroimagistice confirmative pentru a susține diagnosticul. Prevalența manifestărilor NPLES la adult variază de la 4 până la 91%, în funcție de metodologia de studiu. Manifestările maladii variază semnificativ, cele mai specifice fiind reprezentate în criteriile de clasificare ARC, 1999.

Atribuirea evenimentelor lupusului neuropsihiatric este determinată individual, pe baza excluderii, utilizând datele clinice, de laborator și imagistice disponibile. În funcție de rigurozitatea regulilor de atribuire, proporția evenimentelor NP atribuite LES la pacienții nou diagnosticați variază de la 19 la 38%. Tulburările convulsive, boala cerebrovasculară (BCV), stările confuzionale

acute și neuropatiile sunt cele mai frecvente sindroame neuropsihiatrice în lupus. Cu toate că cefaleea și tulburările de dispoziție sunt cele mai frecvente acuze ale pacienților cu afectarea neuropsihiatrică, tulburările convulsive, boala cerebrovasculară, stările confuzionale acute și neuropatiile sunt cele mai frecvente sindroame NP asociate cu LES. Apariția cumulativă a evenimentelor NP crește în timp, însă proporția evenimentelor datorate LES și altor cauze decât LES rămâne aceeași.

**Tabelul 2.** Criteriile NPSLE ACR (1999)

Afectarea sistemului nervos central	Afectarea sistemului nervos periferic:
Meningită aseptică Boala cerebrovasculară Sindrom demielinizant Cefalee Dereglări motorii Mielopatie Convulsii Stări confuzionale acute Anxietate Disfuncții cognitive Dereglări de dispoziție Psihoză.	Polineuropatie inflamatorie acută Neuropatii autonome Mononeuropatii Miastenia gravis Neuropatii craniale Plexopatii Polineuropatii.

**Manifestările gastrointestinale** sunt frecvente la pacienții cu lupus eritematos sistemic, survenind la aproximativ 50% dintre pacienți, cauzând adesea întârzierea diagnosticului în cazul prezentării inițiale a bolii. În timp ce ulcerele bucale și nazale, greața, voma și anorexia sunt cele mai frecvente manifestări, durerea abdominală, diareea și distensia abdominală se prezintă uneori ca simptome ale unor afecțiuni gastro-intestinale severe, care pot rezulta din LES propriu-zis, din infecții sau din complicații ale tratamentului.

**Tabelul 3.** Diagnosticul diferențial al durerii abdominale la pacienții cu LES

Patologii legate de LES	Patologii legate de terapia LES	Etiologie non-SLE
Serozită	Gastrită, duodenită	Gastroenterită infecțioasă
Vasculită/colită intestinală	Ulcer peptic cu/fără perforație	Boală inflamatorie intestinală
Malabsorbție	Pancreatită	Colecistită/colangită
Pseudo-obstrucție intestinală	Sepsis intraabdominal	Pancreatită
Gastroenteropatie cu pierdere de proteine	Enterită infecțioasă	Hepatită virală
Boala ischemică intestinală	Colită infecțioasă	Enterită eozinofilică (rar)
Tromboză mezenterică	Peritonită bacteriană	Boală celiacă (rar)
Tromboza venelor hepatice		Aderențe postchirurgicale
Hepatită		Apendicită
Pancreatită		Diverticulită
Colecistită acalculoasă (rar)		Afecțiuni ginecologice
Enteropatia cu pierderea proteinelor		Ruptura anevrismelor vasculare (rar)

**Anomaliile hematologice** sunt frecvente și diverse în LES și adesea sunt prezente la debutul bolii. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu LES dezvoltă anemie pe parcursul evoluției bolii lor. Cel mai răspândit tip este anemia de boală cronică, în până la 37% de cazuri, urmată ca frecvență de anemia feriprivă. Totodată, anemia hemolitică autoimună, mielotoxicitatea indusă de medicamente și anemia cauzată de insuficiență renală cronică nu sunt mai rar prezente la pacienții cu lupus.

Trombocitopenia definită prin numărul trombocitar  $< 100 \times 10^9/L$  este o manifestare clinică frecventă în LES, variind între 7 și 30% în serii mari. Diferite studii realizate notează prezența trombocitopeniei la debutul LES în până la 50% de cazuri. Gradul de trombocitopenie este puternic asociat cu severitatea complicațiilor hemoragice. Prezența trombocitopeniei în lupus corelează cu o activitate mai mare a bolii, cu morbiditate, acumularea de leziuni organice cumulative și cu mortalitate.

Leucopenia este o caracteristică tipică a LES și poate cuprinde limfopenie, neutropenie sau ambele. Este definită ca un număr de leucocite  $<4000/\text{mm}^3$  la cel puțin două determinări. Prevalența leucopeniei este raportată în 22-41,8% din cazuri, cu o persistență în până la 13% cazuri. Limfopenia, definită ca  $<1500/\text{mm}^3$  de cel puțin două ori, este una dintre cele mai frecvente constatări hematologice în LES, afectând între 15 și 82% de pacienți. Neutropenia este raportată cumulativ de la 20 până la 40% din pacienții cu LES și poate fi prezentă la debutul bolii. Datele de literatura de specialitate nu sunt destul de consistente în ceea ce privește semnificația clinică a leucopeniei în planul riscului de infecție, deși unele studii susțin o asociere nesemnificativă cu apariția infecțiilor.

Maladiile care pot fi referite la afecțiunile hematologice în cadrul LES, dar și independente cu includerea multor altor manifestări sistemice, sunt caracterizate de o frecvență scăzută la pacienții cu lupus în diferite perioade de evoluție a bolii. La acestea se pot referi nosologii cum ar fi purpura trombocitopenică, sindromul hemofagocitar, sindromul Evans și altele.

**Manifestările oftalmologice** pot fi detectate la aproximativ o treime dintre pacienții cu LES și variază de la ochi uscat până la cheratită infiltrativă, sclerită necrozantă, episclerită, vasculită retiniană, neuropatie optică și inflamație orbitală. Pleoapa poate fi implicată în lupusul cutanat, iar motilitatea oculară poate fi afectată de patologia nervilor cranieni sau de miozita orbitală. Cea mai frecventă manifestare oculară este ochiul uscat sau keratoconjunctivita sicca, ca urmare a sindromului Sjogren secundar. Vasculopatia retiniană în pete de vată de bumbac este următoarea după frecvență și anunță consecințe sistemice de alertă. Toxicitatea provocată de antimalarice rămâne scăzută la 2% după 10 ani de utilizare, dar a fost raportată o prevalență de 20% după 20 de ani de utilizare. Totodată, datele unor studii menționează o frecvență de până la 40% a complicațiilor oculare în cazul utilizării hidroxiclorochinei de 1000mg/zi și suscită o atenție deosebită în cadrul tratamentului cu antimalarice. [Click or tap here to enter text.](#)

Cea mai frecventă **afectare otologică** constatată în studiile clinice ale pacienților cu LES este pierderea auzului neurosenzorial, a cărei prevalență raportată variază între 6 și 70% și poate fi lent progresivă sau acută. În afară de pierderea auzului, alte simptome audiovestibulare care sunt adesea asociate cu LES țin de tinitus și vertij.

### **Biomarkerii Lupusului Eritematos Sistemic**

Modelul actual al patogenezei lupusului derivă în mod substanțial din studiile privind biomarkerii și astfel este susținută preocuparea de a dezvolta

biomarkeri noi. În conformitate cu criteriile de clasificare (anexa 1), biomarkerii recomandați spre determinare sunt de două tipuri: cei care anunță inflamația și disfuncția țesuturilor sau a organelor și cei care denotă tulburări imune.

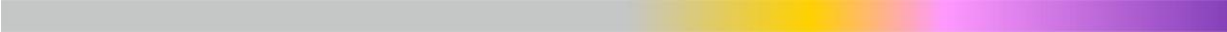
### **Biomarkerii nespecifici de afectare organică în LES**

ANA (Anti Nuclear antibody – Anticorpi Antinucleari) detectat prin imunofluorescență indirectă pe celule HEp-2 a fost considerat de mult timp un biomarker imunologic esențial pentru clasificarea unui pacient cu LES. Prezența titrului ANA de 1:80 sau peste îndeplinește un criteriu obligatoriu - conform criteriilor EULAR/ACR-2019. În cazul în care ANA este pozitiv, trebuie efectuate teste suplimentare. ANA are o sensibilitate ridicată ce variază între 90 și 95% la pacienții cu LES, dar o specificitate relativ scăzută. Un test ANA negativ nu poate exclude diagnosticul de LES. De fapt, până la 30 % dintre pacienții cu lupus examinați în cadrul studiilor clinice pentru noi terapii sunt ANA-negativi. Neconcordanța rezultatelor ANA în LES se poate datora variabilității testelor, care au proprietăți antigenice discrepante, efectele antigenelor nucleare de către celulele HEp-2, variabilitatea rutinelor de laborator sau pragul diferit în judecata pozitivă a acestui marker.

Fracțiunile complementului C3 și C4 sunt utilizate pe scară largă pentru a evalua prezența complexelor imune biologic active și pentru a monitoriza activitatea bolii. Nivelele serice scăzute de C3 sau C4 sunt considerate biomarkeri imunologici în criteriile de clasificare din ultima decadă. Valorile scăzute - atât ale C3, cât și ale C4 - au o pondere mai mare în cadrul criteriilor imunologice ce fac parte din criteriile de clasificare EULAR/ACR-2019.[37] Valorile scăzute de C3 sau C4 împreună cu ANA pozitiv au prezentat o specificitate de 94,3% pentru un diagnostic de LES, în timp ce asocierea simultană a C3 și C4 cu ANA a crescut specificitatea până la 97,6%.

Prevalența Anticorpilor Antinucleozomi (Anti-Nucleosome Antibodies - ANuA) în LES variază între 50 și 100%, și poate fi utilizată atât pentru diagnosticul LES primar cât și al celui indus de medicamente. Sensibilitatea testului ANuA pentru LES este de 61%, iar specificitatea - de 94 la sută. Prezența lui este asociată cu glomerulonefrita și activitatea bolii la pacienții cu LES.

Valorile ridicate ale Vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH), împreună cu nivelurile scăzute ale proteinei C reactive (PCR), reprezintă un semn cheie al inflamației în lupus și pot fi utilizate pentru monitorizarea activității bolii. Nivelurile ESR mai mari de 25mm/ora sunt puternic asociate cu activitatea bolii



LES. Există date indicătoare că valorile VSH și PCR sunt asociate cu prezența serozitei și/sau artritei la pacienții cu lupus.

### **Biomarkerii specifici afectării organice în LES**

Implicarea multiplexelor procese în patofiziologia afectării organice din cadrul LES dictează necesitatea studiilor efectuate pe parcursul deceniilor pentru determinarea căilor cât mai acceptate de către pacienți în evaluarea bolii. Biomarkerii ar urma să difere în diverse manifestări datorită patogenzei și simptomelor clinice. Markerii non-invazivi pentru diagnosticul specific de organ sunt mult mai ușor acceptați de către pacienți în comparație cu biopsia. Markerii de afectare specifică de organ sunt analizați în anexa 4.

Abordările "omice" oferă oportunități de descoperire a unor noi biomarkeri pentru LES, pentru a urmări evoluția bolii cu o sensibilitate și o specificitate mai mare. "Omics", inclusiv transcriptomul (ARNm și celula unică), epigenomul, genomul și metabolomul, au fost utilizate pe scară largă pentru a obține informații despre LES. Variabilitatea biologică este inevitabilă și reprezintă o mare provocare cu care s-au confruntat studiile clinice și, în special, cele "omice". Variabilitatea evaluării este un factor-cheie care afectează studiile cu biomarkeri. De exemplu, mulți biomarkeri pentru LES nu au demonstrat încă o sensibilitate, o specificitate sau o putere de predicție suficiente pentru utilizarea lor clinică, iar acuratețea și reproductibilitatea scăzută a măsurătorilor limitează, de asemenea, capacitatea de utilizare a lor.

### **Tratamentul lupusului eritematos sistemic**

Obiectivele tratamentului LES ghidează o atitudine echilibrată în luarea deciziilor, prin considerarea mai multor aspecte specifice bolii și pacientului, în special profilul individual al manifestărilor organice afișate. Boala în sine provoacă leziuni severe și ireversibile, dar și tratamentul, precum glucocorticoizii sau ciclofosfamida, poate contribui la afectarea organica secundară sau genera efecte toxice substanțiale. Astfel, dezvoltarea unei strategii individuale de tratament este destul de dificilă, provocarea finală fiind reducerea activității bolii și prevenirea afectării organice cauzate de boală sau tratamentul plener al acesteia. Obținerea unei activități a bolii care va fi asociată cu reducerea leziunilor la nivelul organelor a fost impulsul care a ghidat ideea unor propuneri privind starea de activitate scăzută a bolii în lupus (lupus low disease activity state - LLDAS) și definirea remisiunii.

**Tabelul 4.** Indicii țintă ai activității LES

Activitatea joasă a bolii (LLDAI)	Stare de remisiune (DORIS)
SLEDAI-2K $\leq$ 4 - fără implicare organică majoră - fără semne clinice noi	cSLEDAI-2K = 0 - Anti ADN, C3, C4 în normă
PGA $\leq$ 1	PGA $\leq$ 0.5
Prednizon $\leq$ 7.5 mg/zi - doza stabilă de agenți de bază	Prednizon $\leq$ 5 mg/zi - doza stabilă de agenți de bază

Managementul LES este unul complex și depinde de afectările specifice prezente la pacient. Cu scopul sistematizării recomandărilor terapeutice formulate de către EULAR, Grupul Latino-American pentru Studiul Lupusului (GLADEL) și Societatea Britanică de Reumatologie a formulat o serie de recomandări pentru managementul general al LES și afectarea renală, care este o manifestare ce necesită un management specific. Strategiile Societății Britanice de Reumatologie și EULAR se concentrează asupra aspectelor legate de activitatea bolii, în timp ce contribuțiile din partea GLADEL oferă îndrumări cu privire la implicarea organică specifică. Acestea sunt complementare și fac recomandări privind managementul farmacologic al diferitelor manifestări organice. Toate sursele abordează importanța utilizării următoarelor principii: glucocorticoizi, antimalarice, DMARD-uri, imunosupresante, plasmafereză, belimumab, rituximab, abatacept, aspirină în doze mici și anticoagulante.. Ultima revizuire a recomandărilor referitor la managementul lupusului extra-renal este prezentată în anexa 6. [Click or tap here to enter text.](#)

Menținerea calității vieții prin obținerea progresului clinic în timpul fazei de inducție de 6-12 luni, urmată de o fază de menținere care previne deteriorarea ulterioară a organului, este obiectivul primar în tratamentul nefritei lupice. Datele analizei post-hoc din studiile MAINTAIN și Euro-Lupus Nephritis Trials sugerează că proteinuria la 12 luni reprezintă cel mai bun predictor pe termen lung a consecințelor renale (riscul de dezvoltare a bolii renale de stadiu terminal sau dublarea creatinei serice după 10 ani). În conformitate cu aceste date, tratamentul trebuie să vizeze o proteinurie  $<0,5-0,7\text{g}/24$  ore de până la 12 luni (răspuns clinic complet), deși până la 50% dintre pacienții care nu ating această țintă pot avea o funcție renală stabilă pe termen lung. Monitorizarea proteinuriei (cu normalizarea/stabilizarea GFR) este recomandată la fiecare 3 luni, iar o reducere de cel puțin 50% a proteinuriei (reducere parțială a proteinuriei) trebuie să fie evidențiată după primele 3 luni (răspuns clinic parțial) până la 6 luni de tratament. Un exemplu de recomandare oferită de EULAR este reprezentat în anexa 7, unde tratamentul este ghidat de tipul histologic al nefritei, criteriul principal fiind biopsia



renală. Totodată, având în vedere că LES este o boală sistemică, terapia imunosupresoare trebuie să vizeze în acest caz nu doar schema terapeutică pentru nefrita lupică, dar de asemenea, remisiunea sau activitatea joasă a bolii din partea domeniilor extrarenale.

## **Grupele terapeutice principale utilizate în tratamentul pacienților cu lupus**

### ***Antimalarice (Clorochina, Hidroxiclorochina)***

***Hidroxiclorochina*** a fost aprobată pentru utilizare în LES în 1957 și timp de mulți ani aceasta a fost principalul medicament utilizat pentru tratamentul manifestărilor cutanate ale bolii. Tratamentul cu HCQ este benefic pentru multe alte aspecte ale LES, inclusiv pentru anomaliile hematologice. Boala renală activă necesită alte medicamente imunosupresive, dar suplimentarea HCQ la regimurile terapeutice îmbunătățește pronosticul pe termen lung. Utilizarea HCQ a fost corelată cu îmbunătățirea supraviețuirii globale. Din aceste motive strategia "treat-to-target" propune ca terapia cu antimalarice să fie luată în considerare în mod serios la majoritatea pacienților cu LES.

### ***Glucocorticoizii (Prednizolon, Metilprednizolon)***

Corticosteroizii exercită efecte antiinflamatorii și imunosupresoare puternice prin reducerea neselectivă a expresiei citokinelor și a moleculelor de adeziune. Totodată, din cauza mecanismelor de acțiune, preponderent în tratamentul de durată, GCS produc o gamă largă de efecte adverse, care adesea impun reducerea la minimum a utilizării lor și înlocuirea cu imunosupresoare necorticosteroide. Cu toate acestea, dozele de întreținere de 5 mg (echivalent prednizolon) sau mai puțin sunt justificate frecvent pentru menținerea calității vieții pacienților. Prin urmare, strategia de gestionare este cea de a utiliza corticosteroizii ca terapie de tranziție - ca parte a unui regim de inducție sau mai des pentru a trata o acutizare decât în calitatea unui tratament de întreținere.

### ***Micofenolat mofetil***

Micofenolat mofetil un predecesor al acidului micofenolic (metabolitul activ), inhibă inozina monofosfat dehidrogenază, enzima care limitează viteza de sinteză a nucleotidelor de guanozină. Micofenolatul este preparatul de primă intenție în tratamentul nefritei lupice și este utilizat în afectarea cutanată rezistentă, în serozită și pentru unele cazuri de afectare neurologică. Pentru boala renală preparatul are o eficacitate similară cu cea a ciclofosfamidei (mai înaltă la afro-americieni), dar cu un profil de toxicitate mai scăzut și asociat cu un risc mai mic de acutizări pe termen lung comparativ cu azatioprina. Pentru pacienții cu intoleranță gastrointestinală la micofenolat mofetil, micofenolatul de sodiu cu acoperire enterică este o alternativă. Micofenolatul este teratogen, s-au raportat multiple evenimente legate de sarcină și naștere.

### ***Metotrexatul***

Metotrexatul este un analog al folatului, care inhibă purina și sinteza pirimidinei, efecte pentru care este deseori indicat pacienților cu manifestări osteoarticulare și cutanate. Rezultatele studiilor au arătat că medicamentul este bine tolerat, are efect de potențare a GCS și de ușoară scădere activității bolii, cu predilecție pentru afectarea cutanată și articulară. Pentru boala cutanată refractară la tratamentul antimalaric și medicamente topice, metotrexatul demonstrează o eficacitate semnificativă. Metotrexatul, însă, este teratogen și nu poate fi utilizat în timpul sarcinii și lactației.

### ***Ciclofosfamida***

Tratamentul cu ciclofosfamidă (CYC) în LES a fost raportat pentru prima dată în anii 1960, iar studiile au confirmat ulterior eficacitatea acesteia în tratamentul nefritei lupice. Astfel, ciclofosfamida intravenoasă în doze mari (protocolul National Institutes of Health, doza de 0-5-1-0 g/m<sup>2</sup> lunar timp de 6 luni) combinată cu corticosteroizi a fost strategia de alegere pentru lupusul proliferativ și afectarea organică majoră din LES[102]. O toxicitate substanțială s-a găsit corelată cu regimul de dozare înalt și se poate manifesta prin infecții și insuficiență ovariană prematură. Ulterior studiile au raportat că doze mai mici (500 mg la fiecare 2 săptămâni timp de 3 luni) sunt asociate cu mult mai puține efecte adverse, dar cu o eficacitate similară pentru nefrita lupică. [99]. În ciuda schimbărilor din paradigmele de management din ultimii ani, inclusiv apariția terapiilor biologice noi, CYC rămâne o opțiune terapeutică importantă în lupusul cu afectare organică majoră (renală, neurologică, pulmonară).[Click or tap here to enter text.](#)

### ***Azatioprina***

Azatioprina (AZA) - inhibitor metabolismului purinelor - a fost introdusă în medicină în 1957, iar ulterior s-a demonstrat eficiența ei în tratamentul pacienților cu lupus și sindrom nefrotic, în afectarea neurologică, cutanată și articulară având și efect de potențare a steroizilor. Mai recent, s-a demonstrat că AZA este mai puțin eficientă decât MMF pentru menținerea remisiunii NL. Cu toate acestea, AZA rămâne o un capitol important în farmacopeea LES și este deosebit de utilă pentru siguranța sa în timpul sarcinei.

### ***Inhibitori de calcineurină (Tacrolimus, voclosporină)***

Inhibitorii de calcineurină blochează activarea celulelor T prin inhibarea fosfatazei calcineurinei dependente de calciu și calmodulină. Tacrolimus este inhibitorul de calcineurină de elecție în LES care a fost evaluat ca monoterapie și ca parte a unei abordări complexe și s-a demonstrat a fi eficace în tratamentul nefritei lupice în combinație cu MMF dar și în monoterapie. Unele date sugerează eficacitatea tacrolimusului superioară ciclofosfamidei pentru terapia de inducție în nefrita lupică. Cu toate acestea, în prezent nu există date privind rezultatele acestei terapii pe termen lung. De asemenea, tacrolimusul este o opțiune terapeutică în sarcină și poate fi utilizat la nivel topic pentru afectarea cutanată refractară [104].

Voclosporin este un nou inhibitor de calcineurină și are un potențial farmacologic mai mare, o eliminare mai rapidă și o variabilitate mai mică a concentrației sanguine. Studiile asupra acestui preparat sunt în desfășurare, dar de perspectiva [67,105].

### **Biologice (*Rituximab, Belimumab*)**

Rituximab, care are ca țintă celulele B CD20, este utilizat pentru tratarea LES de peste un deceniu. Studiile cu rituximab în LES cu afectarea renală și extrarenală nu au reușit să atingă punctele finale, dar ghidurile publicate și opiniile de consens poziționează rituximabul ca terapie de linia a doua sau a treia în afectarea renală și a SNC. [Click or tap here to enter text.](#) Beneficiile clinice și siguranța rituximabului în lupusul refractar și precoce au fost bine documentate într-un număr mare de studii non-randomizate. Combinația de rituximab și MMF s-a dovedit cu potențial terapeutic, fără GCS, în abrdarea NL [32].

Belimumab este un anticorp monoclonal care se leagă de stimulatorul limfocitelor B (cunoscut și sub numele de factor de activare a celulelor B sau BAFF), ceea ce duce la diminuarea duratei de viață a celulelor B. Indicația aprobată de US Food and Drug Administration pentru acest medicament este pentru pacienții adulți cu LES care au boală activă, sunt seropozitivi și urmează tratament standard (standard of Care, SOC). Belimumab nu este recomandat în prezent pentru utilizare cu CYC sau în asociere cu un alt produs biologic. Cu toate acestea, utilizarea belimumabului după rituximab este în curs de investigare. Belimumab are un debut de acțiune lent, este bine tolerat, cu puține complicații infecțioase.

În prezent mai multe formule sunt în curs de dezvoltare sau în studiu la pacienții cu LES. Silfimumab - o substanță biologică care vizează IFN de tip I a atins punctele finale într-un studiu de fază IIB controlat cu placebo, la fel ca și anifrolumab, care blochează toate tipurile de IFN de tip I și care se află în studii pivotale de fază III. [107] Ustekinumab, un anticorp monoclonal care blochează IL12 și IL-23, aprobat în prezent pentru tratarea psoriazisului și artritei psoriazice, a obținut rezultate primare în cadrul studiului de fază 2. Analiza subgrupurilor a arătat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor cutanate și articulare, ameliorarea C3 și reducerea titrelor de anti-dsDNA [108].

Tratamentul LES este unul complicat și suscită maximă vigilență pentru manifestările clinice și paraclinice și personalizarea tratamentului, chiar dacă există multiple recomandări clinice de management al bolii. Personalizarea atitudinilor pe care le adoptă medicul este necesară pentru rezultate cât mai bune în tratament, atingerea remisiunii sau LDAI, pentru creșterea calității vieții pacienților și prevenirea complicațiilor.

Tabelul 5

**Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2019 .**

<b>Criteriu de includere</b>		
Anticorpi antinucleari (ANA) în titru de 1:80		
- Un criteriu nu trebuie luat în considerare, dacă există o explicație mai probabilă decât LES		
- Prezența unui criteriu cel puțin o dată este suficientă		
- Criteriile nu necesită să fie prezente simultan		
- În cadrul fiecărui domeniu, numai criteriul cu cea mai mare pondere este luat în considerare pentru scorul total		
<b>Domeniu clinic</b>	<b>Criterii</b>	<b>Puncte</b>
Constituționale	Febră	2
	Leukopenie	3
Hematologice	Trombocitopenie	4
	Anemie hemolitică	4
Neuropsihiatrice	Delirium	2
	Psihozis	3
	Convulsii	5
Mucocutanate	Alopecie	2
	Ulcere orale	2
	Lupus cutanat subacut sau discoid	4
Seroase	Lupus cutanat acut	6
	Efuzie pleurală sau pericardiacă	5
Musculo-scheletice	Pericardită acută	6
	Sinovită pe $\geq 2$ articulații sau durere $\geq 2$ articulații asociată cu redoare matinală $\geq 30$ minute	6
Renale	Proteinuria $> 0.5$ g/24 h	4
	Biopsie renală clasa II sau V nefrită lupică	8
	Biopsia renală clasa III or IV nefrită lupică	10
<b>Domeniu imunologic</b>		
Anticorpi antifosfolipidici	Anti-cardiolipinici sau Anti- $\beta 2$ GP1 sau Anticoagulant lupic	2
Complement	Scăzut C3 sau C4	3
	Scăzut C3 și C4	4
Anticorpi specifici	Anti-dsDNA sau Anti-Smith	6
Se clasifică LES în cazul în care se întrunesc 10 sau mai multe criterii de clasificare		

Tabelul 6

**Manifestările precoce în cohorte largi de studiu asupra LES .**

<b>Manifestările LES precoce</b>	<b>Euro Lupus 1993 [110]</b>	<b>LUMINA 2004 [46]</b>	<b>GLADEL 2004 [111]</b>	<b>SLICC 2014 [52]</b>
Cutanate:				
Rash malar	40	22,6	23,6	35,9
Fotosensibilitate	29	32,9	24,5	35,9
Lupus cutanat subacut	3	-	0,7	-
Lupus cutanat cronic	6	2,2	5,3	10,8
Ulcere bucale/nazale	11	16,1	10,5	38,3
Alopecie	-	NA	20,3	-
Artrite	69	32,9	67,3	75,9
Serozite:	17	11,7		28,3
Pleurită			3,6	
Pericardită			2,7	
Nefrită lupică	16	2,9	5,3	30,7
Neurologice:	12	3,7		6,1
Convulsii			1,6	
Polineuropatie			0,3	
Psihoză			0,5	
Cefalee/migrenă			0,2	
Constituționale:		-		-
Fatigabilitate				
Scădere ponderală			13,0	
Febră	36		28,6	
Limfadenopatie	7		4,5	
Sdr. Raynaud	18	-	10,2	-
Livedo reticular	5		-	
Xeroftalmie	-		0,9	
Sindrom Sicca	-		1,5	
Hematologice:		7,3	12,5	66,8
Trombocitopenie	9		5,2	
Leucopenie	-		5,1	
Limfopenie	-		5,9	
Anemia hemolitică	4		2,4	
ANA	96	30,7	-	95,6
Imunologice:		8,8	-	79,4
Anti-dsDNA	78			
AC aFL	24			
Ac anti-Smith	10			
Complementul C3, C4	-	-	-	-

Tabelul 7

**Clasificarea revizuită a leziunilor cutanate, Gilliam și Sontheimer .**

LE-specifice	
Lupus eritematos cutanat (LEC) acut	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ LEC localizat: rash malar, rash în fluture (90-95%)</li> <li>➤ LEC generalizat (morbiliform) (5-10%)</li> <li>➤ Nercoliza toxică epidermală – like (foarte rar)</li> </ul>
Lupus eritematos cutanat subacut	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Anular (42%)</li> <li>➤ Papuloscuamos, psoriasiform (39%)</li> <li>➤ Veziculobulos anular</li> <li>➤ Nercoliza toxică epidermală – like (foarte rar)</li> </ul>
Lupus eritematos cutanat cronic	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Discoid (80-85%), discoid localizat (70%) sau generalizat (30%)</li> <li>➤ Hipertrofic/verucos</li> <li>➤ Profund/paniculat</li> <li>➤ Tumidus/papulomucinos</li> <li>➤ Mucos (oral, nazal, conjunctival, genital)</li> <li>➤ Lupus cutanat cretaceu</li> <li>➤ Lupus discoid lichenoid</li> </ul>
LE-non-specifice	
Patologie cutanată vasculară	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Vasculită (leucocitoclastică, periarterită nodoasă-like)</li> <li>➤ Vasculopatie (leziunile maladiei)</li> <li>➤ Degos-like, atrofie albă secundară)</li> <li>➤ Teleangiectazie periunghială</li> <li>➤ Livedo reticularis</li> <li>➤ Tromboflebită</li> <li>➤ Fenomenul Raynaud</li> <li>➤ Eritromelalgie</li> </ul>
Alopecia non-cicatriceală	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Telogen effluvium</li> <li>➤ Alopecie areată</li> </ul>
Sclerodactilia	➤ Deseori asociată cu artrita reumatoidă și sclerodermia
Noduli reumatoizi	➤ Deseori asociați cu artrita reumatoidă și sclerodermia
Calcinosis cutis	
Leziuni buloase LE-non-specifice	
Urticarie	
Mucinoza papulo-nodulară	
Cutis laxa/anetoderma	
Acantosis nigricans	
Eritema multiformă	
Ulcer a membrului inferior	
Lichen planus	
Fotosensibilitate	
Cretaceu	

Tabelul 8

**Biomarkerii asociați cu afectarea organică specifică**

<b>Ținta</b>	<b>Biomarkeri</b>	<b>Caracteristica</b>
Nefrita lupică (NL)	Anticorpi anti AND-dc	Asociază cu activitatea bolii; specificitate ridicată (96%), sensibilitate diagnostică până la 70%.
	Anticorpi anti Smith	Corelează cu activitatea bolii și cu nefrita; specificitate de 99%, sensibilitate de 5-30%; titrurile ridicate prezic NL silențioasă; sunt predictorii unui pronostic rezervat în NL.
	Anticorpi anti C1q	Titru crescut de anticorpi prezice exacerbările renale cu o sensibilitate de 81-97% și o specificitate de 71% - 95%; corelează cu NL activă, iar absența lui este asociată cu o valoare predictivă negativă de aproape 100% pentru dezvoltarea LN.
	Chemokine (MCP-1, IL-8, RANTES, IP-10, CXCL-16); citokine (TGF- $\beta$ , IL-17, uTWEAK, adiponectină, IL-6, osteoprotegerină); Molecule de adeziune (VCAM-1, ICAM-1). Angiopoetină-like 4; L-selectină; TGF- $\beta$ 1	Au fost evaluați ca potențiali biomarkeri ai LES, dar puțini dintre ei au fost validați independent  Biomarkerii candidați pentru monitorizarea activității bolii în LN.
Afectarea cutanată	Raportul receptorilor Aryl hydrocarbon (AhR ratio)	Asociază cu activitatea LES și poate fi un factor de risc independent pentru leziunile cutanate.
	Anticorpi anti SSA VGLL-3	Asociază cu lupusul cutanat subcut Se consideră predictor în dezvoltarea LES
Afectarea neuropsihiatrică	Anticoagulantul lupic; Anticorpi anticardiolipină; Anticorpi anti- $\beta$ 2-glicoproteina I	Asociate cu manifestările NPSLE; biomarkeri de diagnosticare și management.
	Anticorpii anti-proteină ribozomală (RibP)	Biomarker foarte specific în diagnosticul de LES și asociat cu NPSLE.
	Anticorpii anti-U1 ribonucleoproteină	Asociere posibilă cu NPSLE, se determină în lichidul cefalorahidian (LCR) și serul pacienților cu lupusul neuropsihiatric
	Receptor anti-NMDA	Asociază cu manifestările sistemului nervos central ale NPSLE
Afectarea cardiovasculară	IL-6, 8, 10, TNF- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$ ; MCP-1; IP-10	Se determină în LCR a pacienților cu NPSLE
	Raportul dintre procentul de monocite/limfocite și colesterolul HDL – LHR, MHR	Prezice riscul de boala cardiovasculară la pacienții cu LES, inclusiv la debutul bolii.
	Paraoxonază 1 (PON 1) și HDL	Biomarker cheie al leziunilor endoteliale și aterosclerozei premature în LES; vizați în scop terapeutic pentru prevenirea leziunilor cardiovasculare la pacienții cu LES.
	IgG-anticardiolipin antibodies; E-selectin	Asociază cu afectarea CV în LES și corelat cu activitatea bolii.

Tabelul 9

## Strategia generală de management pentru pacienții cu lupus eritematos sistemic

### *Hidroxiclorochina*

- 6-5 mg/kg cu doza maximă de 400 mg/zi
- Screening ocular, conform ghidurilor

### *Glucocorticoizii*

- Evitarea dozelor mari (>7.5 mg pe zi)/corijarea dozei de GCS în tratamentul de durată lungă, pentru profilaxia evenimentelor adverse frecvente

### Evitarea razelor ultraviolete

- Utilizarea cremelor de protecție solară cu factor de protecție ridicat
- Evitarea razelor directe atunci când este posibil

### *Măsurile de prevenție a patologiei cardiovasculare*

- Acțiuni orientate pe anularea factorilor de risc tradiționali
- Gestionarea greutății
- Renunțarea la fumat
- Gestionarea hipertensiunii arteriale (obiectivul tentat de 120/80 mm Hg, administrarea blocantelor receptorilor de angiotensină II și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei)
- Tratatamentul dislipidemie (statine, cu excepția sarcinii)
- Managementul hiperuricemiei
- Tromboprofilaxia medicamentoasă și nemedicamentoasă în cazul expunerii la factori de risc suplimentari (imobilizare, fractură, spitalizare, intervenții chirurgicale)

### *Vaccinarea*

- Statutul de vaccinare trebuie evaluat și, în mod ideal, actualizat înainte de imunosupresie
- Vaccinul antigripal (inactivat) anual
- De considerat vaccinarea împotriva papilomavirusului uman și a herpesului Zoster

### *Sistemul osteoarticular*

- Screening-ul densității osoase, în special pentru pacienții sub e tratamente cu corticosteroizi

### *Vitamina D*

- Studiile clinice randomizate confirmă beneficiu asupra activității bolii
- Nivelul țintă recomandat între 40 ng/mL și 100 ng/mL

### *Fibromialgie*

- Gestionarea fibromialgiei comorbide, evitând analgezia cu opiacee pentru managementul durerii legate de aceasta

### *Sănătatea reproducerii*

- Pentru femeile aflate la vârsta fertilă, recomandăm utilizarea contracepției și planificarea sarcinii.
- Managementul pacientelor însărcinate în conformitate cu ghidurile publicate

### *Anticorpilor antifosfolipidici (sindromul antifosfolipidic)*

- Depistarea anticorpilor antifosfolipidici
- În cazul pozitivității fără evenimente trombotice, se recomandă profilaxie primară cu aspirină în doze mici și hidroxiclorochina.
- În cazul sindromului antifosfolipidic, se menține anticoagularea pe termen lung cu antagoniștii vitaminei K (se evită anticoagulanțele orale directe)
- la pacientele cu avort spontan recurent: profilaxie primară cu heparină de greutate moleculară mică și aspirină în doze mici în timpul sarcinii



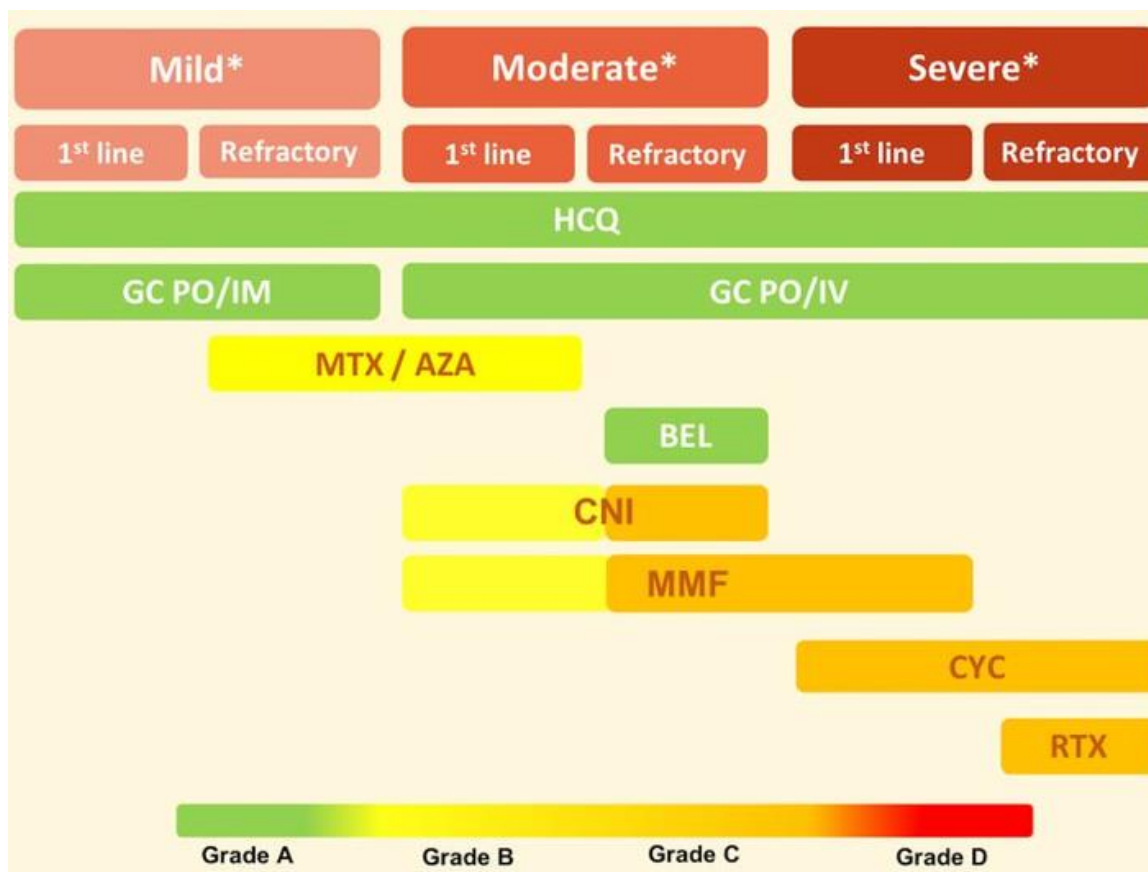


Figura 47

Schema tratamentului farmacologic al manifestărilor extrareanale ale LES propusă de EULAR (SOC – standard of care).

*Notă:* AZA - azathioprine; BEL - belimumab; CNIs - calcineurin inhibitors; CYC - cyclophosphamide; GC - glucocorticoids; HCQ - hydroxychloroquine; IM - intramuscular; MMF- mycophenolate mofetil; MTX - methotrexate; Pre - prednisone; PO - per oals; RTX - rituximab;

\* Activitatea bolii - ușoară (mild), medie (moderate), severă (severe), calculată prin utilizarea indicelui de activitate a bolii BILAG - Grupul de evaluare a Lupusului din Insulele Britanice (British Isles Lupus Assessment Group) și SLEDAI - Indicele de activitate a bolii în lupusul eritematos sistemic (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

Tabelul 10

**Schema de abordare terapeutică a pacienților cu LES și afectare renală, propusă de EULAR.**

Toate clasele	Hidroxiclorochină - până la 5mg/kg (reducerea dozei în boala cronică renală/ nu se indică în prezența contraindicațiilor)
Clasa I sau II	Terapie suportivă Tratament imunosupresiv (proteinuria>3g/zi)
Clasa III sau IV	Faza de Inducție: GCS + MMF GCS + MMF sau AMF  Menținerea: GCS + MMF GCS + AZA 2 mg/kg GCS doze mici (prednison 2.5-5 mg)  Cazuri refractare: Rituximab Inhibitori ai calcineurinei (Ciclosporină, Tacrolimus)
Clasa V	Antiproteinurice + hipotensive în asociere cu blocatori ai receptorilor angiotenzinei II și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei  Faza de Inducție: MMF sau AMF  Alternative: Inhibitorii calcineurinei ±MMF  Menținerea: Continuarea schemei de tratament sau tratament adițional cu inhibitorii calcineurinei în doza cea mai mică
Clasa VI	Terapie suportivă Tratament imunosupresiv (corijarea manifestărilor extrarenale)

Indice: GCS, glucocorticosteroidi; MMF, Micofenolat mofetil; AMF, acid micofenolic; AZA, azatioprină.



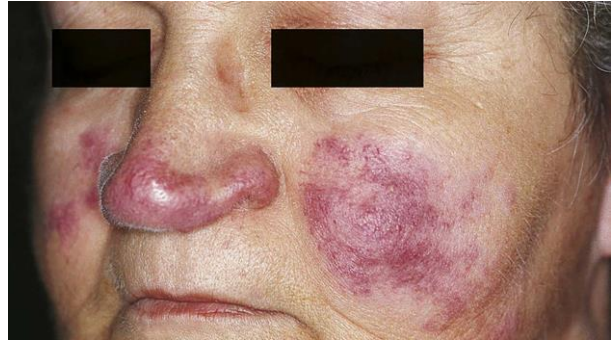
**Figura 48.** Simptomul „fluture”



**Figura 49.** Lupus profundus



**Figura 50.** Eruptii pe față



**Figura 51.** Eruptii pe față și nas



**Figura 52.** Lupus tumidus



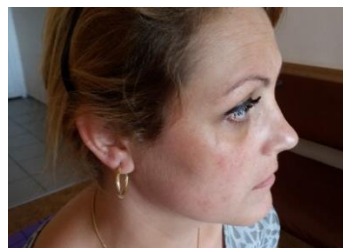
**Figura 53.** Lupus profundus



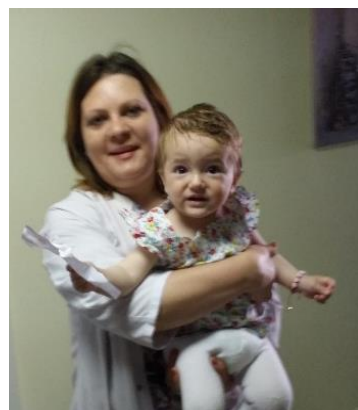
**Figura 54.** Vasculita lupică



**Figura 55.** Afecțiune cutanată. Dinamică pozitivă



**Figura 56.** Discuție cu o mamă ce suportă lupus



**Figura 57** Mama mea este cu lupus



**Figura 58.** Vasculită necrotizantă



**Figura 59.** Alopecie în focar



**Figura 60.** Alopecie difuză



## Ghidul pacientului cu Lupus Eritematos Sistemic

### Date generale

**Lupusul eritematos sistemic, denumit LES sau lupus, este o boală cronică care provoacă o inflamație sistemică ce afectează mai multe organe.** Atunci când este sănătos, sistemul nostru imunitar protejează organismul. În cazul lupusului, sistemul imunitar se atacă pe "sine", adică propriile țesuturi ale pacientului, într-un proces numit autoimunitate. Cel mai des, lupusul debutează la femeile tinere aflate la vârsta fertilă, deși uneori poate debuta în copilărie sau după vârsta de 50 ani, totodată poate apărea și la bărbați. Boala este mai frecventă la unele grupuri etnice, în special la persoanele de culoare și la asiatici, și tinde să fie mai gravă în aceste grupuri. Aproximativ 20% dintre persoanele cu lupus dezvoltă boala în copilărie sau în adolescență.

### Semne și simptome

**Persoanele cu lupus au deseori simptome nespecifice:** febră, oboseală, scădere în greutate și căderea părului, etc. Femeile însărcinate pot avea avorturi spontane. Lupusul se poate acutiza în timpul sarcinii.

- **Manifestări diferite:** erupții cutanate (erupție în formă de fluture pe obraji - denumită rash malar, erupție cutanată roșie cu suprafețe ridicate rotunde sau ovale - erupție discoidă, fotosensibilitate), ulcerațiile nivelul gurii sau în nas, durerea și tumefierea articulațiilor, afectarea pulmonară sau cardiacă, renală, neurologică.
- **Teste de sânge anormale** (anemie, trombocite/leucocite scăzute), anumiți anticorpi anormali: anticorpi antinucleari, anti-ADN bicatenar, anti-Smith sau anticorpii antifosfolipidici.

Acutizările LES variază de la ușoare la grave. **Majoritatea pacienților au momente în care boala este activă, urmate de perioade în care boala este mai mult liniștită - denumite remisiune.** Cu toate acestea, există multe motive de speranță.



## Ghidul pacientului cu Lupus Eritematos Sistemic

### Tratamentul

Tratamente noi îmbunătățesc calitatea vieții și cresc durata de viață a pacienților. **Obiectivele tratamentului sunt de a controla sistemul imunitar hiperactiv și de a induce remisiune, astfel prevenind deteriorarea organelor.**

Opțiunile de tratament includ hidroxiclorochina, corticosteroizi, imunosupresoare și preparate biologice. Toate medicamentele au posibile efecte secundare. Discutați cu medicul dumneavoastră despre beneficiile și riscurile medicamentelor recomandate. Pe baza răspunsului la tratament, medicul dumneavoastră va ajusta terapia pentru a reduce efectele secundare, controlând în același timp lupusul.

! Tratarea LES necesită o monitorizare atentă din partea unei echipe de medici cu experiență. Este foarte important să discutați cu echipa dumneavoastră medicală despre orice îngrijorare pe care o aveți.

### Asistența medicală

Majoritatea persoanelor cu lupus pot duce o viață normală. **O relație bună între medic și pacient este esențială.** Sprijinul familiei și prietenilor vă va ajuta să faceți față acestei boli cronice, adesea imprevizibile.

Învățați cât mai multe despre lupus, medicamentele pe care le luați și la ce fel de progrese să vă așteptați. Luați toate medicamentele așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră și vizitați reumatologul așa cum vă este recomandat pentru a preveni complicații. În așa mod medicului dumneavoastră vă va urmări boala și tratamentul acesteia.



## Ghidul pacientului cu Lupus Eritematos Sistemice

### Abilități de auto-gestiune

**Protejați-vă de soare.** Asigurați-vă că evitați soarele în timpul orelor de vârf, purtați pălărie cu borduri largi și îmbrăcăminte de protecție ce acoperă tot corpul. Utilizați cremă de protecție solară cu SPF înalt.

**Duceți o viață sănătoasă.** Rămâneți activi din punct de vedere fizic, renunțați la fumat și reduceți stresul.

✓ **Dieta echilibrată** va constitui introducerea alimentelor cu un aport crescut de calciu, fier, vitamina B, C, D, omega 3. Consultați medicul înainte a lua suplimente alimentare.

✓ **Controlul greutății.** Nu uitați de dimensiunea porției în farfurie și aportul zilnic de calorii. E ușor să împărțiți farfuria în 3 părți: legume (cel puțin 2 feluri) /carbohidrați (cartof, orez, paste) /proteine (carne, pește, leguminoase) pentru a avea aport echilibrat de nutrienți. Nu ciuguliți între mese, luați gustări sănătoase. Consumați aportul suficient de apă plată.

**Protejați-vă de infecții.** Aveți grijă la măsurile de prevenție a infecțiilor în comunitate (purtarea măștii, spălarea mâinilor, distanța socială). Consultați medicul despre vaccinarea regulată.

**Recunoașteți-vă sentimentele și căutați sprijin.** Viața cu lupus aduce multiple provocări, cărora îi faceți față și este normal să vă simțiți speriat, frustrat, trist și uneori furios. Fiți conștienți de aceste sentimente și căutați ajutor dacă acestea încep să vă afecteze viața de zi cu zi. Cereți sprijinul persoanelor dragi sau a medicilor, inclusiv psihologului.

**Planificarea familiei este importantă.** Consultați medicul în vederea metodelor de contracepție sau planificării sarcinii.

### Referințe:

<https://www.rheumatology.org/portals/0/files/lupus-fact-sheet.pdf>  
<https://www.lupus.org/resources/learn-ways-to-better-manage-your-lupus>  
<https://www.yumpu.com/en/document/view/32300749/fact-sheet-lupus-canada>

## Bibliografia

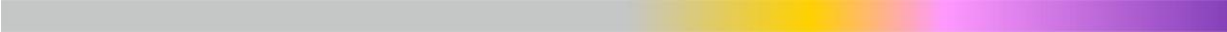
1. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:188–205. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.09.004>.
2. Wallace FACP MACR DJ, Hannahs Hahn FACP MACR B. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 2019.
3. Tsokos GC. *Systemic lupus erythematosus : basic, applied and clinical aspects*. n.d.
4. Dubois EL. The effect of the l. E. Cell test on the clinical picture of systemic lupus erythematosus \*. n.d.
5. Mekkeh M, Shulman E. Original Communications detekmikatiov of prognosis ik chronic disease, illzjstrated by systemic lupus erythematosus. n.d.
6. Albert DA, Hadler NM, Ropes MW. Does corticosteroid therapy affect the survival of patients with systemic lupus erythematosus? n.d.
7. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, Ivanova R, Togizbayev G, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan) *Lupus* 2014;23: 213–219 <https://doi.org/10.1177/0961203313512881>.
8. Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, Sumner L, Posever JO, Choromanski TL, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007-2009. *Arthritis and Rheumatology* 2014;66:2494–502. <https://doi.org/10.1002/art.38720>.
9. Hochberg MC. Prevalence of systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1981-2. *Ann Rheum Dis* 1987;46:664–6. <https://doi.org/10.1136/ard.46.9.664>.
10. Garabajiu M. Caracteristica clinica și serologică a lupusului eritematos sistemic precoce. 2020. *Rezumate* 35 p.
11. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (United Kingdom)* 2013;52:2108–15. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket160>.
12. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 2014;23:1407–11. <https://doi.org/10.1177/0961203314540352>.
13. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis and Rheumatology* 2017;69:2006–17. <https://doi.org/10.1002/art.40192>.
14. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease



- Heterogeneity among “Hispanics.” *Medicine* 2004;83:1–17. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000104742.42401.e2>.
15. Zou YF, Feng CC, Zhu JM, Tao JH, Chen GM, Ye QL, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus and risk factors in rural areas of Anhui Province. *Rheumatol Int* 2014;34:347–56. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2902-1>.
  16. Gergianaki I, Fanouriakis A, Adamichou C, Spyrou G, Mihalopoulos N, Kazadzis S, et al. Is systemic lupus erythematosus different in urban versus rural living environment? Data from the Cretan Lupus Epidemiology and Surveillance Registry. *Lupus* 2019;28:104–13. <https://doi.org/10.1177/0961203318816820>.
  17. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Kreps D, Sparks JA, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses’ Health Study cohorts. *Ann Rheum Dis* 2018;77:196–202. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211675>.
  18. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, Kvaskoff M, Malspeis S, Karlson EW, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses’ Health Study II. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1279–84. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207704>.
  19. Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:683–92. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.176>.
  20. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72:ii56–61. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202351>.
  21. Ferretti C, la Cava A. Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects*, Elsevier Inc.; 2016, p. 55–62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00008-5>.
  22. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet* 2019;393:2344–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X).
  23. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86. <https://doi.org/10.1002/art.34473>.
  24. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2019;71:1400–12. <https://doi.org/10.1002/art.40930>.
  25. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725–1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>.
  26. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of

- Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2019;71:1400–12. <https://doi.org/10.1002/art.40930>.
27. Bourn R, James JA. Preclinical lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:433–9. <https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000199>.
28. Medlin JL, Hansen KE, Fitz SR, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late- versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:691–7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.01.004>.
29. Alarcon GS. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1168–74. <https://doi.org/10.1136/ard.200X.046896>.
30. Ghosh A. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Indian J Rheumatol* 2007;2:156–64. [https://doi.org/10.1016/S0973-3698\(10\)60060-X](https://doi.org/10.1016/S0973-3698(10)60060-X).
31. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. American College of Rheumatology Criteria at Inception, and Accrual over 5 Years in the SLICC Inception Cohort. *J Rheumatol* 2014;41:875–80. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130704>.
32. Santiago M. Jaccoud-type lupus arthropathy: practical classification criteria. *Lupus Sci Med* 2020;7:e000405. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000405>.
33. Skare L.T, Lima Godoi A de, O. Ferreira V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: clinical and serological findings. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58:489–92. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000400022>.
34. Mosca M, Tani C, Carli L, Vagnani S, Possemato N, Delle Sedie A, et al. The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2015;14:10–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.007>.
35. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Antimalarials as a risk factor for elevated muscle enzymes in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:532–5. <https://doi.org/10.1177/0961203315617845>.
36. Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, Jiménez-Herrera EA, León-Vázquez M de la L, Montiel-Jarquín Á, et al. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression. *PLoS One* 2018;13:e0196113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196113>.
37. Xia J, Luo R, Guo S, Yang Y, Ge S, Xu G, et al. Prevalence and Risk Factors of Reduced Bone Mineral Density in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019;2019:1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/3731648>.
38. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* 2019;96:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>.
39. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules* 2021;11:928. <https://doi.org/10.3390/biom11070928>.

40. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, Omedè P, Cerrato E, Barbero U, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1435–41. <https://doi.org/10.1177/2047487314546826>.
41. Gu M-M, Wang X-P, Cheng Q-Y, Zhao Y-L, Zhang T-P, Li B-Z, et al. A Meta-Analysis of Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Immunol Invest* 2019;48:505–20. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1567534>.
42. Costa Pires T, Caparrós-Ruiz R, Gaspar P, Isenberg DA. Prevalence and outcome of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: single-centre cohort analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39:601–5. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/bz64na>.
43. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720X2110730. <https://doi.org/10.1177/1759720X211073001>.
44. di Stadio A, Ralli M. Systemic Lupus Erythematosus and hearing disorders: Literature review and meta-analysis of clinical and temporal bone findings. *Journal of International Medical Research* 2017;45:1470–80. <https://doi.org/10.1177/0300060516688600>.
45. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules* 2021;11:928. <https://doi.org/10.3390/biom11070928>.
46. Wang Y-F, Zhang Y, Lin Z, Zhang H, Wang T-Y, Cao Y, et al. Identification of 38 novel loci for systemic lupus erythematosus and genetic heterogeneity between ancestral groups. *Nat Commun* 2021;12:772. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21049-y>.
47. Pernis AB, Ivashkiv LB. ‘-Omics’ shed light on B cells in lupus. *Nat Immunol* 2019;20:946–8. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0446-6>.
48. Brown MA, Li Z, Cao K-AL. Biomarker development for axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:448–63. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0450-0>.
48. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:1035–40. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.013>.
49. van Vollenhoven RF, Bertias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med* 2021;8:e000538. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>.
50. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:1035–40. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.013>.
51. van Vollenhoven RF, Bertias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an

- 
- international task force. *Lupus Sci Med* 2021;8:e000538. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>.
52. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–45. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.
53. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713–23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>.
54. Durcan L, O’Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *The Lancet* 2019;393:2332–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30237-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30237-5).
55. Jiang Y-P, Zhao X-X, Chen R-R, Xu Z-H, Wen C-P, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis. *Medicine* 2020;99:e22328. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022328>.
56. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–45. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.
57. Garabajiu M. Caracteristica clinică și serologică a lupusului eritematos sistemic precoce. *Rezumat al tezei dșm.* n.d.
58. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules* 2021;11:928. <https://doi.org/10.3390/biom11070928>.



## Maladia nediferențiată a țesutului conjunctiv

Lucia Mazur-Nicorici, Camelia  
Diaconu, Virginia Șalaru

### Mărturie

*Ce straniu, am primit un diagnostic ambiguu - boala nediferențiată a țesutului conjunctiv. Dacă ar fi boală ca boala atunci recunoașterea și conștientizarea adecvată a ei poate m-ar ajuta să-mi gestionez și să-și controlez starea în mod optim. Așa că rămân în așteptare ce s-ar putea întâmpla cu mine, unde va progresa această boală după cum m-au informat doctorii.*

<https://www.hss.edu>

## MALADIA NEDIFERENȚIATĂ A ȚESUTULUI CONJUNCTIV

*Lucia Mazur-Nicorici, Camelia Diaconu, Virginia Șalaru*

### **Rezumat**

Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv este o entitate clinică definită de manifestări serologice și clinice specifice unei boli autoimune sistemice, dar care nu îndeplinește niciun criteriu de boală a țesutului conjunctiv definită, așa ca lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv, sindromul Sjögren, scleroza sistemică, polimiozita, dermatomiozita sau artrita reumatoidă. Patogenia bolii incomplet elucidată, precum și lipsa markerilor imunologici patognomonici determină dificultatea de diagnostic și tratament al acesteia în practica clinică cotidiană.

Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv are de obicei o evoluție clinică ușoară și poate fi gestionată în condiții de ambulatoriu, sub supravegherea medicului reumatolog. Pot fi utilizate multe medicamente, inclusiv antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizi, blocante ale canalelor de calciu, medicamente antimalarice și corticosteroizii sistemici. Prognosticul bolii nediferențiate a țesutului conjunctiv se bazează de obicei pe gradul de implicare a organelor, afectări care în circa 60% din cazuri vor rămâne nediferențiate, iar altele pot progresa într-o boală definită a țesutului conjunctiv. Atât pacienții, cât și practicienii resimt incertitudine cu privire la conduita diagnostică și terapeutică a bolii, ceea ce implică necesitatea continuă în identificarea recomandărilor bazate pe dovezi pentru înțelegerea acestei afecțiuni.

### **Summary**

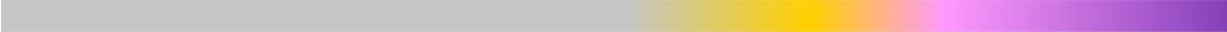
Undifferentiated connective tissue disease is a clinical entity defined as serological and clinical manifestations of systemic autoimmune disease, but not meeting any criteria for a defined connective tissue disease, such as systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, polymyositis, dermatomyositis or rheumatoid arthritis. The incompletely elucidated pathogenesis of the disease, as well as the lack of pathognomonic immunological markers, determine the difficulty of diagnosis and treatment in daily clinical practice. Undifferentiated connective tissue disease usually has a mild clinical course and can be managed on an outpatient basis under the supervision of a rheumatologist.

Many drugs may be used, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, calcium channel blockers, antimalarial drugs, and systemic corticosteroids. The prognosis of undifferentiated connective tissue disease is usually based on the degree of organ involvement, approximately 60% of cases will remain undifferentiated, and others may progress to definite connective tissue disease. Both patients and practitioners feel uncertainty about the diagnostic and therapeutic conduct of the disease, which determines a continued need in identifying evidence-based recommendations for understanding this condition.

**Definiție.** Boala țesutului conjunctiv întrunește de fapt o mare varietate de boli, cu criterii de diagnostic bine stabilite. Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv este o entitate clinică definită prin manifestări serologice și clinice proprii bolii autoimune sistemice. Cu toate acestea, ea nu îndeplinește niciun criteriu de boală a țesutului conjunctiv definit, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv, sindromul Sjögren, scleroza sistemică, polimiozita, dermatomiozita sau artrita reumatoidă [1]. Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv este o afecțiune reumatologică orfană, frecvent întâlnită în practica clinică cotidiană [2]. Termenul „boală nediferențiată a țesutului conjunctiv” a fost folosit pentru prima dată în anii 1980 pentru a identifica persoanele care erau recunoscute ca fiind în stadiile incipiente ale bolii, dar care încă nu îndeplineau criteriile standard pentru o boală definită a țesutului conjunctiv [3]. De notat, că o proporție substanțială dintre acești pacienți fie au rămas „nediferențiați”, fie au intrat în remisiunea bolii și nu au dezvoltat niciodată o boală definită a țesutului conjunctiv. Alte nume folosite pentru a descrie boala unora dintre acești pacienți au fost cele de „lupus latent” și „lupus eritematos incomplet”[4]. Clinicienii pot fi tentați să clasifice fazele incipiente ale altor boli ale țesutului conjunctiv ca și boală nediferențiată, ceea ce reflectă și datele de literatură. Conform acestora, până la 30% din pacienții cu boala nediferențiată a țesutului conjunctiv pot evolua într-o boală definită în câțiva ani de la diagnostic [1].

## ETIOLOGIE

În general, etiologia bolilor autoimune nu este complet înțeleasă. Cu toate acestea, se știe că majoritatea dintre acestea sunt cauzate de o combinație de factori genetici și de mediu. Bolile autoimune se caracterizează prin prezența unei activități spontane și exagerate a sistemului imunitar, care poate conduce la formarea de autoanticorpi, sau prin activarea celulelor T specifice antigenului, care pot viza autoantigene în diferite organe. Bolile autoimune ale țesutului conjunctiv apar atunci când sistemul imunitar vizează țesuturile conjunctive. De asemenea, poate fi declanșată în urma expunerii la anumiți factori de mediu. Exemple de factori de mediu includ expunerea la substanțe chimice nocive, cum ar fi cele găsite în fumul de țigară, poluanții atmosferici aer și lumina ultravioletă [4]. Alte teorii sugerează predispoziția genetică sau riscul de a dezvolta o boală a țesutului conjunctiv, care se declanșează după contactul cu un factor trigger, de exemplu o infecție. Această boală poate avea prezentări diferite și se poate dezvolta rapid sau lent [5].



La etapa actuală se consideră că populațiile de celule T-reglatoare sunt responsabile de declanșarea unei astfel de boli. Când scade numărul acestor celule, încep să apară manifestările bolii, progresarea acestui declin se poate asocia cu transformarea bolii nediferențiate a țesutului conjunctiv într-o boală diferențiată, care are un prognostic nefavorabil [6]. Până la 90% din cazurile de boală nediferențiată a țesutului conjunctiv apar la femei, în special la cele între 32 și 44 de ani, iar majoritatea acestor cazuri nu progresează într-o boală diferențiată a țesutului conjunctiv. Acești pacienți tind să rămână stabili în timp, prezentând doar simptome clinice ușoare cu un singur profil de autoanticorpi [1].

## **FIZIOPATOLOGIE**

Conform datelor de literatură, patogenia bolii nediferențiate a țesutului conjunctiv nu este pe deplin elucidată. Boala afectează diferite categorii de populație, care prezintă semne și simptome diverse precum și diferiți markeri de sânge. Cel mai frecvent sunt menționate predispoziția genetică și factorii declanșatori de mediu (biologici, chimici, fizici). Aceasta determină apoi sistemul imunitar să perceapă incorect propriile celule ale țesutului conjunctiv, ca fiind străine [5].

În general, boala nediferențiată a țesutului conjunctiv, la fel ca multe boli autoimune, se crede că există în faze consecutive. Cu toate acestea, faza inițială poate începe cu ani înainte ca diagnosticul să poată fi stabilit din cauza absenței semnelor, simptomelor și a lipsei biomarkerilor serologici.

În faza ulterioară, autoanticorpii pot fi detectați în ser chiar în absența manifestărilor clinice. Această fază poate fi considerată o fază de interval între detectarea autoanticorpilor și apariția semnelor sau simptomelor și poate varia semnificativ între pacienți [7].

Faza finală se declanșează când încep să apară semne și simptome notabile, ceea ce duce la un diagnostic definitiv. Acești pacienți pot rămâne nediferențiați sau pot evolua mai târziu într-o boală identificabilă a țesutului conjunctiv [1].

Diferiți autoanticorpi sunt asociați cu boala nediferențiată a țesutului conjunctiv, dar nu se știe dacă acești anticorpi sunt cauze sau markeri ai acestei boli [4]. Anti-Ro/SSA și anti-U1-RNP sunt considerați markerii cel mai frecvent detectați în această boală.

Datele recente au identificat o asociere între boala nediferențiată și pneumonia interstițială nespecifică idiopatică. În timp ce doar 20% dintre pacienții cu boală nediferențiată vor dezvolta implicare pulmonară, un procent mare de

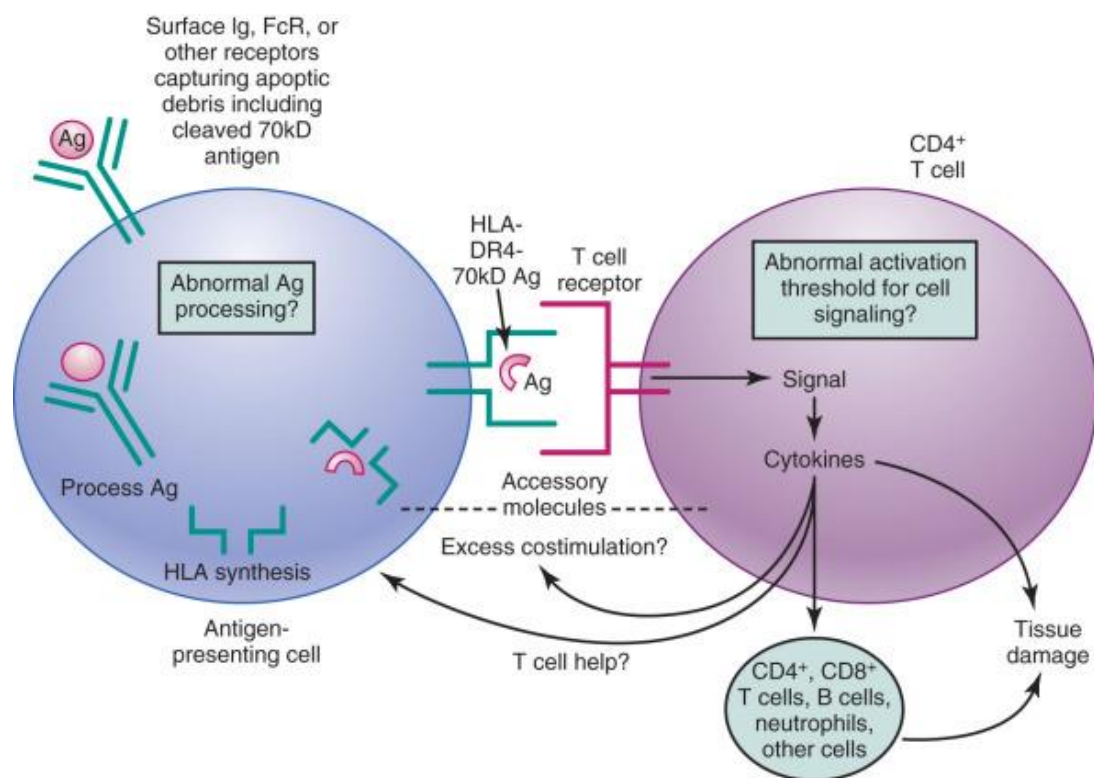


pacienți cu pneumonie interstițială idiopatică nespecifică vor avea boala nediferențiată [8,9].

Pentru a evalua caracteristicile bolii, Szodoray și coaut. au analizat asocierea dintre diferitele celule T imuno-competente și progresia bolii țesutului conjunctiv. Ei au menționat, de asemenea, anumite fenotipuri imune pentru a prezice progresia și diferențierea bolii. S-a constatat că la pacienții cu boală nediferențiată a țesutului conjunctiv este scăzut numărul absolut și relativ al celulelor T reglatoare naturale. În plus, s-a determinat că scăderea numărului de celule T reglatoare naturale este asociată cu progresia bolii nediferențiate a țesutului conjunctiv la o boală diferențiată, ceea ce sugerează că nivelul acestor celule ar putea reprezenta un marker util al progresiei bolii [6].

Disfuncția endotelială a fost identificată la pacienții tineri cu boala nediferențiată manifestată atât prin mecanisme dependente de oxid nitric, cât și prin mecanisme independente.

Vitamina D și influența sa asupra sistemului imunitar a fost un subiect de interes crescând în ultimul deceniu. S-a sugerat o incidență mai mare a autoimunității la pacienții cu deficit de vitamina D. S-a raportat că pacienții cu boala nediferențiată cu niveluri scăzute de vitamina D au o rată mai mare de progresie către boală definită a țesutului conjunctiv [2].



**Figura 61.** Patogenia maladei nediferențiate a țesutului conjunctiv

## CRITERII DE DIAGNOSTIC

În 1999 au fost propuse criteriile preliminare pentru diagnosticul bolii nediferențiate a țesutului conjunctiv. Aceste criterii depind în mod semnificativ de absența oricărei alte boli definite sau majore a țesutului conjunctiv [2,10]. În detaliu, aceste criterii includ următoarele: (1) prezentarea clinică care sugerează o boală definită a țesutului conjunctiv, dar care nu întrunește criteriile acesteia, (2) markeri serologici pozitivi în două evaluări separate, inclusiv anticorpi antinucleari pozitivi și (3) durata simptomelor să fie de cel puțin trei ani [4].

După cum am menționat mai devreme, simptomele pot sugera orice altă boală a țesutului conjunctiv, astfel încât prezentarea poate varia foarte mult de la un pacient la altul. Cu toate acestea, unele simptome pot fi foarte frecvente la majoritatea pacienților. De exemplu, artralgia poate fi prezentă la până la 86% dintre pacienți; diverse leziuni ale pielii, inclusiv livedo, purpura, acrocianoza, telangiectazii și urticaria, pot fi, depistate în circa 37% cazuri. Alte simptome comune includ fenomenul Raynaud (33%), simptomele sicca (30%), simptomele mucocutanate, cum ar fi ulcerul oral (23%) și artrita (22%), febra (15%) și bolile tiroidiene (7% ) [7]. Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv pare să aibă o evoluție clinică ușoară. Se caracterizează prin absența leziunilor sau a implicărilor severe ale organelor, în special la nivelul sistemelor renale și neurologice. Alte simptome minore includ uscarea ochilor sau a gurii, căderea părului și erupții cutanate sensibile la soare. Semnele suplimentare includ leucopenie, anemie, pleurită, pericardită, trombocitopenie, senzații nervoase anormale la nivelul membrelor și pneumonie interstițială [11].

Simptomele constituționale, cum ar fi febra, starea de rău și oboseala, pot fi prezentarea inițială pentru unii pacienți [12].

La această boală, semnele și simptomele fizice pot fi localizate sau difuze și pot implica diverse sisteme de organe, după cum urmează [13]:

- Piele - sclerodactilie, calcinoză, erupție cutanată discoidă, eritem nodos, rash heliotrop, capilare dilatate sau neregulate ale pliului unghial sau noduli subcutanați.
- Ochi – irită, uveită, boală sclero-episclerală sau conjunctivită.
- Plămâni - raluri, revărsat pleural, respirație șuierătoare sau frecare pleurală.
- Cord - cardiomegalie, suflu cardiac, frecare pericardică, aritmii.
- Gastrointestinal - splenomegalie, sensibilitate abdominală sau hepatomegalie.
- Genitale - Erupții cutanate, secreții anormale sau ulceratii.

- Mușchi – slăbiciune musculară proximală, sensibilitate musculară, entezite sau atrofie musculară.

Majoritatea persoanelor cu boala nediferențiată nu dezvoltă leziuni majore de organ (rinichi, ficat, inimă, plămâni, creier) sau o boală care ar pune viața în pericol. Semnul distinctiv al bolii nediferențiate este evoluția sa ușoară și probabilitatea scăzută de progresie către o afecțiune mai gravă [12].

## EXAMINAREA PACIENTULUI

Evaluarea pacientului va include datele despre semne și simptome și asocierea acestora cu factori declanșatori. Examenul fizic se va realiza cu evaluare tuturor sistemelor de organe ( ex. erupții cutanate, artrite, ochi uscat etc).

Testele de laborator vor fi orientate spre identificarea diversilor anticorpi. În mod special se vor evalua anticorpii antinucleari (ANA), deși până la 15% dintre oamenii sănătoși pot avea ANA pozitivi, prezența lor este aproape întotdeauna un semn al unei patologii autoimune. Markerii serologici pozitivi sunt considerați esențiali în criteriile de diagnostic pentru boala nediferențiată a țesutului conjunctiv, astfel încât testele de laborator sunt benefice în diagnostic, în special anti-Ro/SSA și anti-U1-RNP. Alte teste utile în diagnostic includ: hemoleucograma completă, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a eritrocitelor, creatinina serică, analiza urinei cu analiză microscopică, factorul reumatoid și anticorpii antinucleari (ANA) [7].

În unele cazuri pot fi utilizate teste de laborator suplimentare, care includ: componente ale complementului (C3, C4, CH50), creatinkinaza (CK), aldolaza, peptidă citrulinată anti-ciclică (anti-CCP), anti-La/SSB, TSH, anti- Jo1, anti-Smith, anti-Mi2, anti-cardiolipine, anticoagulant lupic, anti-beta-2 glicoproteină 1, Anti-Ku, rapid plasma reagin (RPR), anti-Scl70 (anticorp topoisomereză), anti-cromatină, anti- histonă și vitamina D (25[OH]D3) [7,14].

Examinările imagistice sunt nespecifice, radiografia toracică poate fi normală sau poate prezenta semne de revărsat pleural sau pericardic, hipertensiune pulmonară de lungă durată, cardiomegalie sau boală pulmonară interstițială. Tomografia computerizată a toracelui poate fi necesară în evaluarea bolii pulmonare interstițiale. În plus, ultrasonografia glandelor salivare s-a dovedit a fi un test bun în diferențierea dintre boala nediferențiată a țesutului conjunctiv și sindromul Sjögren [15,16]. În cazul implicării pulmonare suplimentar vor fi necesare: spirometria și capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon, utile în diagnosticarea bolii pulmonare interstițiale. Atunci când pacienții prezintă simptome cardiace, electrocardiografia va fi necesară în detectarea modificărilor ischemice, hipertrofie ventriculară sau deviația axului electric. Testul Schirmer va

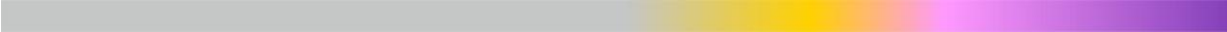
fi utilizat la pacienții cu ochi uscați, datorită sensibilității ridicate, dar poate fi nespecific la pacienții care iau medicamente anticolinergice [17].

Electromiograma (EMG) se va recomanda la pacienții cu mialgie sau creatinkinaza crescută. Ecografia sau RMN-ul articulațiilor vor diferenția eroziunea și modificările specifice altor patologii. În cazul suspjecției de Sindrom Sjogren se va efectua biopsie minoră a glandei salivare. Microscopia capilară la un pacient cu sindromul Raynaud, ar putea identifica ansele dilatate de tipul sclerodermiei care pot detectate atât în sclerodermie, cât și în dermatomiozită. Biopsiile cutanate vor fi efectuate pentru a exclude vasculita, lupusul cutanat, dermatomiozita și sclerodermia. Biopsiile musculare vor fi solicitate atunci când CK este crescută și EMG sau RMN sunt anormale. Biopsiile ganglionilor limfatici, excizional sau aspirat cu ac fin, sunt utile în limfadenopatii, în special pentru excluderea limfomului și sarcoidozei. Biopsia pulmonară poate fi indicată atunci când este detectată boala pulmonară interstițială pentru a se face distincția între pneumonia interstițială obișnuită și pneumonia interstițială nespecifică sau alte pneumonii interstițiale [1,18].

## CONDUITA TERAPEUTICĂ

Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv are de obicei o evoluție clinică ușoară și poate fi gestionată în condiții de ambulatoriu, sub supravegherea medicului reumatolog. Pot fi utilizate multe medicamente, inclusiv antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizi, blocante ale canalelor de calciu și medicamente antimalarice, cum ar fi hidroxiclороchina. Aceste medicamente sunt considerate piatra de temelie a terapiei. În cazurile severe, se pot folosi medicamente imunosupresoare, mai ales când există leziuni sau implicări severe ale organelor. În plus, sunt recomandate cremele de protecție solară la pacienții cu fotosensibilitate.

Corticosteroizii sistemici sunt adesea utilizați pentru a induce remisiunea în caz de erupție. Acestea sunt de obicei prescrise în combinație cu alte medicamente pentru a controla inflamația sistemică asociată cu această boală. Dacă manifestările bolii nediferențiate ale țesutului conjunctiv nu sunt bine controlate cu medicamentele sus-numite sau dacă simptomele sunt severe, agenții imunosupresori sunt tratamentul cheie, așa ca metotrexatul sau azatioprina [13,19]. Hidroxiclороchina, și alte antimalarice sunt de obicei utilizate în caz de erupție cutanată severă sau fotosensibilitate. Aceste medicamente au efecte anti-chemotactice asupra leucocitelor inflamatorii. Ele pot preveni procesarea intracelulară a autoantigenelor. Aceste medicamente sunt de obicei utilizate în combinație cu AINS pentru a controla simptomele articulare, mucocutanate și



constituționale [20]. Hidroxiclorochina este un exemplu comun și poate inhiba chemotaxia neutrofilelor și eozinofilelor, care nu permite activarea sistemelor complementului [21,22].

Blocanții canalelor de calciu, așa ca nifedipina și diltiazem, sunt utilizați datorită efectului lor asupra mușchilor netezi vasculari și scăderea rezistenței vaselor periferice, ceea ce ajută la gestionarea fenomenului Raynaud [23].

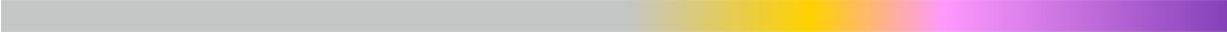
## **DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL**

Deoarece boala nediferențiată a țesutului conjunctiv este considerată un diagnostic de excludere, diagnosticul acestei boli nu trebuie stabilit până când nu a fost efectuată o evaluare comprehensivă. Alte boli ale țesutului conjunctiv trebuie luate în considerare atunci când se evaluează orice pacient care prezintă caracteristici ale acestei boli. Cu toate acestea, caracteristicile bolilor țesutului conjunctiv se pot suprapune; astfel, diferențierea precoce este o necesitate pentru a iniția un tratament adecvat, a monitoriza pacienții și a prezice prognosticul. Cu toate acestea, unele criterii de boală se pot suprapune și pot complica și mai mult diagnosticul la pacienții cu o posibilă boală a țesutului conjunctiv, așa ca [2]:

- Dermatomiozita
- Sindromul antifosfolipidic
- Fibromialgie
- Sclerodermie liniară și fibroză regională
- Lupus eritematos sistemic
- Sindroame de suprapunere
- Boala mixtă a țesutului conjunctiv
- Fenomenul Raynaud
- Polimiozită
- sindromul Sjögren
- Scleroza sistemică
- Artrita reumatoidă
- 

## **PROGNOSTICUL ȘI COMPLICAȚIILE BOLII**

Prognosticul bolii nediferențiate a țesutului conjunctiv se bazează de obicei pe gradul de implicare a organelor. Cu toate acestea, până la 60% din cazuri vor rămâne nediferențiate, iar altele pot progresa într-o boală definită a țesutului conjunctiv. Câțiva factori pot ajuta la prezicerea acestei progresii, de exemplu,



prezența citopeniei la momentul diagnosticului, gradul modificărilor pliului unghial la capilaroscopie și titrele de anticorpi antinucleari [24].

Până la 20% dintre pacienții diagnosticați cu boală nediferențiată a țesutului conjunctiv nu vor progresa niciodată spre o boală definită, iar simptomele lor se vor remite sau se vor diminua. Rata de progresie într-o boală definită a țesutului conjunctiv este cea mai mare în primii cinci ani de la debutul bolii; această rată tinde să scadă în timp, iar pacienții care au progresat târziu către o boală definită par să aibă o evoluție mai ușoară a bolii, cu șanse mai mici de a dezvolta complicații și evenimente adverse. În plus, ratele de supraviețuire la acești pacienți par a fi similare cu cele cu lupus eritematos sistemic și artrită reumatoidă [2].

Complicațiile bolii depind de sistemele afectate, de exemplu leziuni interstițiale sau fibroză pulmonară, cardiomegalie sau tulburări de ritm [25].

Lipsa unei definiții consensuale disponibilă până în prezent, criteriile de clasificare doar provizorii transformă boala nediferențiată într-o provocare pentru medicii practicieni. În absența unor ghiduri adecvate, nu este clar dacă pacienții cu boala nediferențiată a țesutului conjunctiv cu caracteristici similare pentru bolile definite trebuie urmăriți în conformitate cu standardele specifice acestor boli. Ar fi necesară identificarea unor criterii de stratificare a pacienților cu boala nediferențiată, în raport cu riscul de a progresa într-o maladie definită a țesutului conjunctiv. Acești pacienți ar putea fi etichetați în general drept „Boala nediferențiată cu risc pentru ” în raport cu datele clinice, serologice sau alte date disponibile [2].

Un alt aspect important sunt și resentimentele pacienților. Astfel pacienții simt nesiguranță cu privire la denumirea bolii; cuvântul „nediferențiat” îi face să se simtă ca și cum nu ar avea o boală adecvată, ci mai degrabă una care abia în viitor va deveni o boală recunoscută. Acest sentiment are un impact mare asupra calității vieții lor legate de sănătate. Pacienții se pot simți neglijați, deoarece simpla prezență a titrelor de anticorpi antinucleari nu pare să justifice necesitatea unui diagnostic și urmăriri consecvente. Pacienții se referă, de asemenea, la lipsa de informații cu privire la boală și potențialul risc de a dezvolta o altă boală definită a țesutului conjunctiv [2].

Lipsa actuală a ghidurilor disponibile arată în mod clar că boala nediferențiată a țesutului conjunctiv rămâne o necunoscută, astfel că planează posibilitatea ca o boală nediferențiată să progreseze către forme definite, inexistent este și un algoritm cu privire la managementul optim al acestor pacienți. În absența unor studii epidemiologice laborioase și a unei evaluări aprofundate a riscurilor, abordarea individuală ține în continuare de experiența și opinia clinicianului.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mosca M , Tani C , Talarico R , *et al* . Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2011;**10**:256–8.[doi:10.1016/j.autrev.2010.09.013](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.013).
2. Antunes M, et al. Undifferentiated Connective Tissue Disease: State of the Art on Clinical Practice Guidelines. *Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open*. 2018;4(Suppl 1):e000786doi: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000786>.
3. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum*. 1980 Mar;**23**(3):341-3. doi: 10.1002/art.1780230312. PMID: 7362686.
4. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Sep-Oct;**17**(5):615-20. PMID: 10544849.
5. Lupusul eritematos sistemic, ghid esențial, 2011 red. Mazur Minodora p. 158-159
6. Bodolay E, Szegedi G. [Undifferentiated connective tissue disease]. *Orv Hetil*. 2009 May 10;**150**(19):867-872.
7. Szodoray, Peter & Nakken, Britt & Barath, Sandor & Gaál, János & Aleksza, Magdolna & Zeher, Margit & Sipka, Sándor & Szilagyi, Anna & Zold, Eva & Szegedi, Gyula & Bodolay, Edit. (2008). Progressive divergent shifts in natural and induced T-regulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease. *International immunology*. 20. 971-9. 10.1093/intimm/dxn056.
8. Lupusul eritematos sistemic la adult. Protocolul Clinic National PCN-138-2020 p.
9. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev*. 2006 Nov;**6**(1):1-4.
10. Travis, WD, Hunninghake, G, King, TE. “Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia – Report of and American Thoracic Society Project”. *Am J Respir Care Med*. vol. 177. 2008. pp. 1338-1347.
11. Raghu, G, Collard, HR, Egan, JJ. “An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management”. *Am J Respir Care Med*. vol. 183. 2011. pp. 788-824.
12. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb;**26**(1):73-7.
13. Mosca M, Neri R, Bencivelli W, Tavoni A, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum followup of 5 years. *J Rheumatol*. 2002 Nov;**29**(11):2345-9.
14. Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danieli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol*. 1998;**17**(3):195-201.

15. Marwa K, Anjum F. Undifferentiated Connective Tissue Disease. [Updated 2022 Mar 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572061>.
16. González C, Garcia-Berrocal B, Herráez O, Navajo JA, González-Buitrago JM. Anti-nucleosome, anti-chromatin, anti-dsDNA and anti-histone antibody reactivity in systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med*. 2004 Mar;42(3):266-72.
17. Luciano N, et al. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2198-204.
18. Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R. Isotype switching and titer variation of anti-Ro/SSA antibodies over time in 100 patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;26(1):117-20.
19. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology*. 2018 Jun;23(6):600-605.
20. Vaz, C.C, Couto, M, Medeiros, D. "Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients". *Clin Rheumatol*. vol. 28. 2009. pp. 915-921.
21. Koo SM, Uh ST. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *Korean J Intern Med*. 2017 Jul;32(4):600-610.
22. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Jun;4(6):328-32.
23. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med*. 2016 Mar-Apr;113(2):136-40.
24. Yang S, Ni R, Lu Y, Wang S, Xie F, Zhang C, Lu L. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the Immunosuppressant regimens for LIving FETuses (ILIFE) trial. *Trials*. 2020 Sep 09;21(1):771.
25. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016 Feb 24;352:h6819.
26. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists. *Lupus*. 2008 Apr;17(4):278-80.
27. Chernau AK, Leone PM, Swigris JJ. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features and Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Apr;40(2):271-277





## SCLERODERMIA SISTEMICĂ

**Lucia Mazur-Nicorici, Maria  
Garabajiu, Nineli Revenco**

### *Testimoniu*

*Când sclerodermia sistemică a intrat în viața mea, mi-am depășit cea mai mare frică, parașutismul. După ce am fost diagnosticată cu SDS, viața mea s-a schimbat radical și am început să prețuiesc cele mai simple lucruri din viață, cum ar fi să respir și să simt vântul în față! Sincer, nu am lăsat niciodată boala să mă învingă! Gândul meu este că eram deja aici, în această lume cu sclerodermia a intrat în viața mea tot ce am visat mereu să fac, de fapt, am făcut, m-am depășit pe mine însumi. Boala nu mi-a luat nimic, dar mi-a oferit o nouă perspectivă asupra vieții! Mai presus de toate.*

*Eu sunt pasiunea mea, nu boala mea.*

Rute Correira, parașutistă, membru FESCA

# SCLERODERMIA SISTEMICĂ

*Lucia Mazur-Nicorici, Maria Garabajiu, Nineli Revenco*

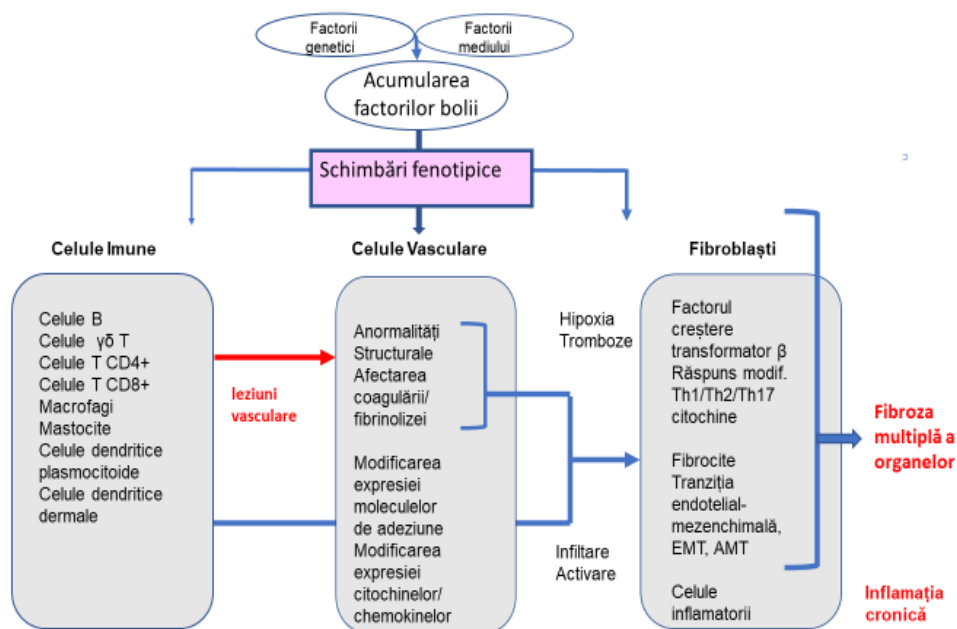
## **Rezumat**

Sclerodermia sistemică – SDS (Scleroza sistemică) este o boală a țesutului conjunctiv de cauză necunoscută, caracterizată prin hiperproducere de colagen normal ce rezultă cu fibroză difuză și anomalii vasculare la nivelul pielii, articulațiilor și organelor interne (în special esofag, tractul gastrointestinal inferior, plămâni, inimă și rinichi). Simptomele comune includ sindromul Raynaud, poliartralgie, disfagie, arsuri la stomac și umflături și eventual încordarea pielii și contracturi ale degetelor. Modificările endoteliale pot declanșa o cascadă de metamorfoze care implică multe alte entități celulare, inclusiv fibroblaste, limfocite T, macrofage și mastocite.. Fibroza este cauzată eventual de citokine profibrotice. Diagnosticul este clinic, dar testele de laborator susțin diagnosticul. Tratamentul sclerodermiei sistemice este unul țintit în funcție de afectarea organică.

## **Abstract**

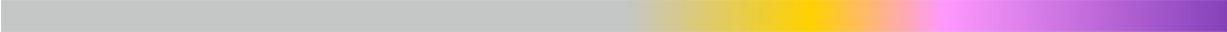
Systemic Scleroderma - SDS (Systemic Sclerosis) is a disease of the connective tissue of unknown cause, characterized by hyperproduction of normal collagen resulting in diffuse fibrosis and vascular abnormalities in the skin, joints and internal organs (especially esophagus, lower gastrointestinal tract, lungs, heart and kidney). Common symptoms include Raynaud's syndrome, polyarthralgia, dysphagia, heartburn and swelling, and possibly skin tightening and finger contractures. Endothelial changes can trigger a cascade of metamorphoses involving many other cellular entities, including fibroblasts, T lymphocytes, macrophages, and mast cells. Fibrosis is possibly caused by profibrotic cytokines. Diagnosis is clinical, but laboratory tests support the diagnosis. The treatment of systemic scleroderma is targeted according to the organic damage.

Scleroderma sistemică (Scleroza Sistemică-SDS) este o boală sistemică a țesutului conjunctiv. Caracteristicile sclerozei sistemice includ tulburări vasomotorii esențiale, fibroză, atrofia ulterioară a pielii, țesutului subcutanat, mușchilor și organelor interne (tubul digestiv, plămâni, inima, rinichii, SNC) și tulburări imunologice.



**Figura 62.** Patogenia sclerodermiei sistemice

Depunerea excesivă de collagen provoacă modificări ale pielii și organelor interne. Mulți factori, inclusiv factorii de mediu, pot induce tulburări ale sistemului imunologic și modificări vasculare. Modificările endoteliale pot declanșa o cascadă de metamorfoze care implică multe alte entități celulare, inclusiv fibroblaste, limfocite T, macrofage și mastocite. La rândul lor, celulele activate secretă o varietate de substanțe, inclusiv citokine și receptori solubili, enzime și inhibitori ai acestora. Aceste substanțe modifică inclusiv compoziția matricei extracelulare precum fibronectina, proteoglicanii și tipurile de collagen I, III, V și VII. Depozițiile excesive de collagen în țesuturi prin hiperproducția sau tulburările în degradare a acestuia sunt o trăsătură caracteristică a sclerozei sistemice. Fibroza cauzată eventual de citokine profibrotice, inclusiv factorul de creștere transformator-beta (TGF-beta), interleukina-4 (IL-4), factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) și factorul de creștere a țesutului conjunctiv. Vasculopatia este legată de TGF-beta și PDGF, în timp ce devascularizarea cutanată asociată cu leziuni poate fi atribuită autoanticorpilor celulelor antiendoteliale. Activarea sistemului imun este de o importanță capitală în patogenia sclerozei sistemice. Celulele T activate de antigen, activate se infiltrează



devreme, se infiltrează în piele și produc citokina profibrotică IL-4. Celulele B pot contribui la fibroză, deoarece deficiența CD19, o moleculă de transducție a celulelor B, are ca rezultat scăderea fibrozei la modelele animale.

În patogenia sclerozei sistemice sunt implicați diferiți factori, inclusiv factori genetici, de mediu, vasculari, autoimuni și microchimerici. O teorie afirmă că antigenele din complexul de histocompatibilitate cu antigenul leucocitar uman (HLA), incluzând HLA-B8, HLA-DR3, și HLA-DQB2, sunt implicați în scleroza sistemică. Unele date sugerează că apoptoza și generarea de radicali liberi pot fi implicate în patogeneza sclerozei sistemice. În scleroza sistemică, organele și sistemele afectate includ pielea, plămâni, inima, sistemul digestiv, rinichii, mușchii, articulațiile și sistemul nervos.

O serie de factori sunt cunoscuți pentru capacitatea lor de a declanșa apariția bolii sau fenomene cu aspect clinic similar (silicon, pesticide, vibrație).

Prevalența sclerozei sistemice în Europa și America de Nord se estimează a fi de 7,2-33,9 cazuri la 100 mii, incidența - de 0,6-2,3 la 100 mii populație, iar raportul femeie-bărbați este de 3-6:1. Scleroza sistemică afectează de obicei la femeile cu vârste între 30 și 40 de ani și apare la bărbații puțin mai în vârstă. În aproximativ 85% din cazuri scleroza sistemică se dezvoltă în intervalul de vârstă 20-60 de ani. Boala se atestă și la copii și la vârstnici, rata mortalității pare a fi în creștere în Statele Unite și Europa; la 1 milion sunt afectate până la 3,08 persoane. Afectarea renală și pulmonară este în principal responsabilă de decesul pacienților cu scleroză sistemică. Hipertensiunea pulmonară definește 12% din decesele cauzate de scleroza sistemică. Fibroza pulmonară și modificările cardiace sunt responsabile pentru 9% din decesele survenite pe fundal de scleroza sistemică, acești pacienți având eminamente și un risc crescut de tromboembolism venos.

Pacientul respectiv poate avea dificultăți de respirație la efort și, ulterior, în repaus sau tuse neproductivă, palpitațiile pot apărea fără durere caracteristică în cavitatea toracică. Pot fi prezente dureri toracice atipice, oboseală, dispnee și hipertensiune arterială, dureri articulare, limitarea mișcării, tumefierea articulațiilor și dureri musculare.

Scleroza sistemică începe ca durere articulară la 15% dintre pacienți. Debutează ca miopatie inflamatorie la 10% dintre pacienți, astenia fiind prezentă la 80% dintre pacienți. Zonele avasculare relevate de capilaroscopie, creșterea scorului Chestionarului de Evaluare a Sănătății-Indexul de Dizabilitate (HAQ-DI) și anticorpii anti-Scl-70 se atestă ca și factori independenți asociați cu ulcerul digital.

## Examinare fizică

Potrivit Colegiului American de Reumatologie (ACR), sclerodermia este specificată de caracteristici (criterii) majore și minore (scleroza sistemică este diagnosticată atunci când un pacient are 1 criteriu major și 2 dintre criteriile minore):

**Caracteristicile majore** includ scleroza cutanată localizată central care afectează brațele, fața și/sau gâtul, cele minore includ sclerodactilia, eroziunile, atrofia vârfului degetelor și fibroza pulmonară bilaterală. Afectarea cutanată are 3 faze: (1) edematoasă, (2) indurativă și (3) atrofică. Pielea devine îngroșată și strânsă. Scleroza sistemică este împărțită în 5 forme: (1) sclerodermia difuză-DSSc, (2) sclerodermia limitată LSSc, (3) formă tranzitorie (dSSc/lSSc), (4) sclerodermie sistemică sine sclerodermie și (5) sclerodermie malignă. Formele principale sunt DSSc și LSSc. Pe lângă caracteristicile anunțate, dSSc este caracterizată de fenomenul Raynaud care precede dezvoltarea modificărilor pielii cu aproximativ 1 an. Fenomenul Raynaud apare la aproape toți pacienții cu scleroză sistemică, adesea ca cel mai precoce semn clinic. Frecarea tendonului, implicarea precoce a plămânilor, rinichilor, sistemului digestiv și inimii, Anticorpi împotriva topoizomerazei I ADN (Scl 70) la aproximativ 30% dintre pacienți și dilatația capilară a pliului unghial și distrugerea capilară

lSSc se caracterizează prin modificări sclerotice ale mâinilor, feței, picioarelor și antebrățelor, în plus față de următoarele caracteristici: modificări atrofice ale nasului și buzelor, amimie facială, telangiectazie ale pielii, implicarea tardivă a plămânilor și dezvoltarea tardivă a hipertensiunii pulmonare, anticorpi anticentromeri la aproximativ 70-80% dintre pacienți, anse capilare dilatate în pliurile unghiei: poate fi utilizată fie videocapilaroscopia, fie dermatoscopia, cu dilatarea capilară, capilarele gigantice și configurația vasculară perturbată vizualizată, Calcificarea cutanată: această constatare variază și poate duce rareori la dezvoltarea rapidă a calcinozei tumorale, calcinoza cutis poate deveni larg răspândită.



**Figura 63.** „Gura mică”



**Figura 64.** Contracturi ale mâinii



**Figura 65.** Ulcere digitale



**Figura 66.** Față în sclerodermie, „chiset”



**Figura 67.** Teleangectazii



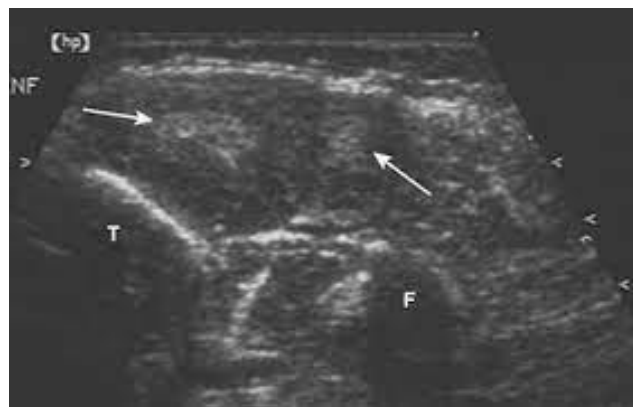
**Figura 68.** Contracturi ale mâinii



**Figura 69.** Calcinoze



**Figura 70.** Calcinoze



**Figura 71.** USG în PM

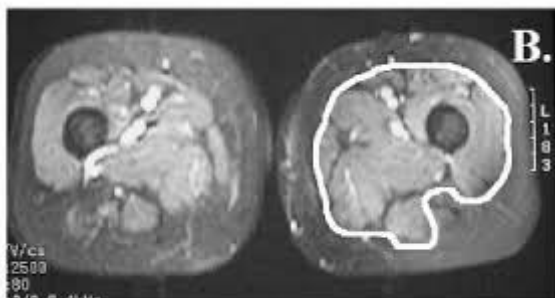


Fig. 1. Exemple de afecțiuni musculare cu RMN (A) Faza de acutizare a bolii

### **Figura 72. RMN în polimiozită (Semantic scholar)**

**Complicații.** Bolile neoplazice pot complica evoluția bolii. Exemplele includ carcinomul mamar, mielomul multiplu, limfomul și cancerul de ovar, esofag, colon sau rect. Pacienții de sex feminin ar trebui evaluați pentru cancer de sân.

**Diagnosticul diferențial** se trasează cu sindromul CREST, cu manifestările dermatologice ale sindromului eozinofilie-mialgie sau eozinofile, cu lichenul mixedematos sau sclerosus.

### **Studii de laborator**

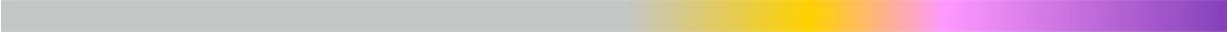
Creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, trombocitopenia, hipergamaglobulinemia, anemia hemolitică microangiopatică, titrele elevate de creatinfosfokinază la pacienții cu afectare musculară, creșterea ureei și a creatininei la pacienții cu afectare renală, proteina C-reactivă s-au corelat invariabil cu activitatea bolii, severitatea, funcționarea pulmonară slabă și supraviețuirea mai scurtă.

### **Studii imagistice**

Radiografiile toracice pot arăta rezultate normale la 5-10% dintre pacienți, chiar și atunci când pacienții prezintă simptome respiratorii. La aproximativ 30-60% dintre pacienți se observă fibroză la nivelul segmentelor bazale ale plămânilor. Ocazional, se observă imagini cu modele difuze de sticlă șlefuită și plămâni în textură de fagure. La pacienții cu desen pulmonar în fagure modificările sunt ireversibile și pot fi o caracteristică importantă a răspunsului pacientului la tratament.

Radiografia osoasă relevă osteopenie generalizată, care afectează cel mai frecvent mâinile. Se observă adesea calcificări intraarticulare.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) și scintigrafia relevă îngroșarea peretilor alveolari și a țesutului intestinal pulmonar, precum și plămâni cu aspect de fagure.



Pot fi descrise modificări ale tractusului gastrointestinal. Scintigrafia esofagului poate dezvălui o constricție a pasajului esofagian. Modificări manometrice esofagiene pot fi observate în timpul examinării invazive. Examinarea tubului digestiv superior trebuie efectuată numai în scleroza sistemică.

În scleroza sistemică se cere a fi evaluată implicarea vasculară cardiacă și pulmonară. Anomaliile cardiace pot fi relevate prin ecocardiografie Doppler. Afectarea compartimentelor cardiace stângi și drepte s-a dovedit a fi adesea prezentă la persoanele cu scleroză sistemică. Disfuncția diastolică este cea mai frecventă constatare cardiacă. Se recomandă depistarea precoce a implicării cardiace și renale inclusiv la pacienți asimptomatici, pentru a evita complicațiile ulterioare. Deoarece implicarea cardiacă este una dintre problemele majore în scleroza sistemică, ar trebui luată în considerare rezultatele evaluării funcției ventriculare, deoarece pare a fi utilă pentru a detecta implicarea cardiacă subclinică la pacienții cu scleroză sistemică ce au valori ecocardiografice normale și viteza Doppler tisulară standard. Deoarece se crede că modificările inițiale ale sclerozei sistemice implică microcirculația, a fost susținută evaluarea acesteia cu ajutorul fluxmetriei laser-Doppler în porțiunea distală a extremității superioare.

Imagistica cu ultrasunete de înaltă rezoluție vizând implicarea pielii la acești pacienți poate fi utilizată pentru a evalua cantitativ grosimea dermică în scleroza sistemică.

### ***Constatări histologice***

În faza indurativă activă anexele epidermice se atrofiază, iar fibrele de colagen din dermul reticular par largi și hialinizate. Se observă o pierdere a spațiului dintre fasciculele de colagen. Celulele mononucleare, mai ales celulele T, formează un infiltrat perivascular variabil în dermul profund și subcutanat. Mai târziu, prevalează modificările sclerotice. Numărul structurilor anexe este redus și se constată o pierdere de strat adipos perianexal.

**Particularitățile bolii la copii.** Scleroza sistemică juvenilă (SSJ) este o boală rară a țesutului conjunctiv, cu etiologie necunoscută. Caracteristicile caracteristice includ fibroza pielii, a țesuturilor subcutanate și a organelor interne, precum și anomalii ale sistemului vascular și imunitar care apar la copiii sub vârsta de 16 ani. Această boală este una dintre cele mai severe afecțiuni reumatologice diagnosticate la copii. SSJ este o tulburare rară a copilăriei, o boală orfană a cărei incidență se spune că este de aproximativ 0,05 la 100 000 de copii. În plus, 5-10% din cazurile adulte de scleroză sistemică apar înainte de vârsta de 16 ani.



Prognosticul depinde de amploarea bolii. Copiii cu forme limitate ale bolii (ex. morfea) au un prognostic bun atât pentru funcționare, cât și pentru viață. Fenomenul Raynaud este cea mai frecventă constatare la momentul diagnosticului și este prezent la aproximativ 75% dintre pacienți. Expunerea la frig sau stresul pot induce vasoconstricție cu paloare episodică și cianoză, urmate de eritem. Alte modificări ale pielii, cum ar fi indurația și sclerodactilia, sunt următoarele cele mai frecvente simptome. Pe lângă modificările pielii scleroza sistemică presupune invariabil și implicarea organelor sau țesuturilor. Această implicare se poate manifesta prin disfagie, reflux gastroesofagian, dispnee, palpitații, artrită, slăbiciune musculară și neuropatii.

### ***Complicații.***

Complicațiile includ calcinoza subcutanată, disfuncția esofagiană până la malnutriție și epuizarea. Hipertensiunea arterială gravă este un indiciu al bolii renale avansate, iar crizele hipertensive apar ocazional.

### **TRATAMENTUL SCLERODERMIEI SISTEMICE**

Sclerodermia este una dintre maladiile reumatologice cu cea mai crescută mortalitate, iar dată fiind heterogenitatea clinică și multiplele necunoscute ale patogeniei bolii, tratamentul acesteia este unul țintit și în funcție de afectarea organică. Cu toate numeroasele progrese din ultimii ani în planul terapiilor vasodilatatoare, niciun tratament aplicat în studii controlate nu a reușit să modifice mortalitatea globală și să influențeze semnificativ evoluția și extensia fibrozei.

Ordonarea programului terapeutic va lua în calcul:

- heterogenitatea clinică a bolii,
- screening-ul periodic pentru decelarea precoce a complicațiilor viscerale și tratamentul prompt al acestora,
- subsetul bolii, stadializarea și severitatea procesului.

Reieșind din recomandările EULAR, terapia optimă a sclerodermiei sistemice (ScS) este o provocare, pe de altă parte boala este rară și eterogenă, afectând multiple organe și sisteme. În epoca medicinei bazate pe dovezi recomandările de tratament țin cont de nivelele de evidență rezultate din studii clinice și /sau opinia experților:

Tratamentul ScS trebuie ghidat în funcție de organul afectat. Tratamentul vasculopatiei digitale, **sindromului Raynaud** și ulcerelor digitale include:

**Inhibitori ai canalelor de calciu** (nifedipină, nicardipină, diltiazem; nivel de indicație A – recomandarea 1). Revizuirea a zece studii clinice randomizate (7 - nifedipină, 1 - nicardipină, 2 - diltiazem) atestă că respectivele preparate reduc

frecvența și severitatea episoadelor ischemice și sunt recomandate ca primă linie de terapie.

**Prostanoizi** (nivel de indicație A – recomandarea 1). Metaanaliza a 5 studii RCT cu iloprost iv, 1 - cu iloprost oral și 1 - cu cisoprost oral evidențiază efectul de reducere a frecvenței și severității fenomenului Raynaud asociat sclerodermiei. Formele orale sunt în general mai puțin eficiente decât cele intravenoase. Dozele aplicate:

- Iloprost i/v : 0.5-3 ng/kg per min, 3-5 zile consecutiv,
- Iloprost oral: 50-150μg - de 2 ori pe zi.

Având în vedere fezabilitatea și costurile, experții recomandă prostanoizii ca terapie de linia a doua, dacă blocanții canalelor de calciu nu au fost eficienți. Ambele grupuri de medicamente pot avea efecte adverse de tip vascular, iar experții recomandă monitorizarea acestora și prudență mai ales la asociere cu alte terapii: nitrati, sartani, antiagregante, anticoagulante etc.

### **Ulcere digitale**

**Prostanoizi** (nivel de indicație A – recomandarea 2)

Prostanoizii intravenos au demonstrat în 2 studii clinice RCT efectele favorabile asupra vindecării ulcerelor, reducând numărul ulcerelor și timpul de vindecare, deci această terapie (mai ales iloprost i/v) trebuie avută în vedere în tratamentul ulcerelor active. Dozele recomandate:

- Iloprost i/v : 0.5-2 ng/kg per min, 3-5 zile consecutiv,
- Epoprostenol i/v, administrat continuu.

- Bosentan (antagonist dual al receptorului de endotelină) (nivel de indicație A – recomandarea 3)

Bosentanul a demonstrat în 2 studii clinice RCT că reduce apariția ulcerelor noi. Efectul este mai semnificativ în ScS difuză decât în forma limitată și la cei cu ulceratii multiple decât la cei cu puține ulcere folosind dozele:

- Bosentan oral 62,5 mg de 2 ori/zi 4 săpt., apoi 125mg de 2 ori/zi, 12 săpt.

Recomandarea este ca terapie de linia a doua, după eșecul inhibitorilor de calciu la pacienții cu ScS difuză și ulcere multiple. Principalele semnale de alarmă sunt legate de hepatotoxicitate și teratogenitate.

- Inhibitorii canalelor de calciu (nifedipina, nicardipina, diltiazem)

Inhibitorii canalelor de calciu au fost mai puțin sistematic studiați în tratamentul ulcerelor secundare sindromului Raynaud, iar argumentele în favoarea utilizării lor în tratamentul ulcerelor active sunt mai puțin robuste, dar toxicitatea lor este redusă, iar utilizarea clinică largă sugerează un profil de siguranță bun.

**Tratamentul hipertensiunii pulmonare (HTP) asociate ScS**

Bosentan, sitaxentan (antagoniști duali ai receptorului de endotelină ERA; nivel de indicație A/B - recomandarea 4 și 5)

Mai multe studii randomizate pentru bosentan, respectiv sitaxentan (studii de înaltă calitate), au evidențiat ameliorarea parametrilor de activitate în HTP asociată ScS sub tratament cu ERA (toleranța la efort, capacitatea de exercițiu, clasa funcțională, unii parametri hemodinamici și supraviețuirea) cu dozele recomandate:

- Bosentan a câte 62,5mg de 2 ori în zi, 4 săptămâni, urmată de 125 – 250 de 2 ori în zi,

- Sitaxentan a câte 100 mg/zi.

În baza rezultatelor fixate ERA sunt recomandați în tratamentul HT pulmonare severe (clasa WHO – III/IV). Având în vedere eficacitatea și toxicitatea lor similară, experții recomandă sitaxentanul ca o alternativă la bosentan. Principalele semnale de alarmă sunt legate de hepatotoxicitate, teratogenitate și reducerea eficacității terapiei contraceptive.

- Sildenafil (nivel de indicație A/B – recomandarea 6).

Un studiu randomizat de înaltă calitate și unul cu număr mai mic de pacienți au determinat ameliorarea parametrilor de activitate în hipertensiunea pulmonară asociată ScS (toleranța la efort, capacitatea de exercițiu, clasa funcțională, parametrii hemodinamici). Dozele recomandate sunt:

- Sildenafil, 25-100 mg de 3 ori în zi.

În temeiul rezultatelor fixate Sildenafil este recomandat în tratamentul HT pulmonare de clasa WHO – II, III, IV). Experții recunosc că datele legate de sildenafil comparativ cu ERA sunt mai puțin concludente și de aceea recomandă sildenafilul la pacienții la care bosentanul a fost inefficient sau este contraindicat.

- Prostanoidi (nivel de indicație A/B – recomandarea 7).

Un studiu RCT și doua studii observaționale cu epoprostenol i/v continuu determină ameliorarea toleranței la efort, capacitatea de exercițiu, clasa funcțională, parametrii hemodinamici și supraviețuirea. Dozele propuse sunt:

- Epoprostenol, i/v continuu: 2 ng/kg per min și crescut conform nevoii și tolerabilității individuale. Pe baza rezultatelor prostanoizii sunt recomandați în clasa funcțională WHO III și IV. Administrarea intravenoasă continuă prin cateter venos central implică un risc crescut de infecții, pneumotorax, hemoragii și este contraindicat la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Întreruperea bruscă a terapiei poate determina recăderea HTP cu pricole fatale. Din acest motive, epoprostenolul i/v continuu se recomandă la pacienți cu HTP severă rezistentă la alte tratamente medicamentoase. Și alți analogi de prostaciclina au fost utilizați în tratamentul ScS.

## **Tratamentul afectării cutanate în ScS**

- Metotrexat (nivel de indicație A - recomandarea 8)

Două studii RCT cu metotrexat (MTX) au demonstrat că acesta îmbunătățește scorul cutanat în ScS difuză precoce. Efectul pozitiv al metotrexatului pe alte organe nu a fost stabilit. Dozele recomandate sunt:

- Metotrexat, 10 – 20mg/săpt. per os sau parenteral.

În baza rezultatelor fixate MTX este recomandat pentru tratamentul afectării cutanate în ScS difuză precoce. Având în vedere eficacitatea demonstrată la grupul menționat și toxicitatea cunoscută (hepatică, pancitopenie, teratogenitatea, toxicitatea pulmonară, etc.), MTX poate fi considerat în tratamentul afectării cutanate difuze precoce. Alte medicamente

- ciclofosfamida CF, micofenolat mofetil MMF, azathioprina AZA, ciclosporina A CyA) au fost utilizate pentru afectarea cutanată, dar eficacitatea lor nu a fost demonstrată pe studii extensive, ci doar în situații individuale.

## **Tratamentul afectării pulmonare interstițiale în ScS**

- Ciclofosfamida (nivel de indicație A recomandarea 9).

Datorită rezultatelor a două studii RCT de înaltă calitate și în pofida toxicității sale cunoscute, ciclofosfamida (CF) este tratamentul pentru afectarea pulmonară interstițială în ScS. CF a ameliorat probele funcționale respiratorii, dispneea și unii parametrii funcționali de calitate a vieții (HAQ, SF36). Dozele recomandate sunt:

- Ciclofosamidă: 1-2 mg/kgc/zi, 12 luni sau 600mg/2/zi, 6 perfuzii la 4 săpt, urmate de azatioprina 2,5mg/kg/zi, 6 luni (dozele și durata pot fi adaptate individual în funcție de condiția clinică și de răspuns). Efectele secundare legate de supresia medulară, teratogenicitate, insuficiență gonadală trebuie avute în vedere. Pe baza rezultatelor CF este considerată pentru tratamentul pneumopatiei interstițiale.

## **Tratamentul crizei renale sclerodermiforme**

- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (nivel de indicație C recomandarea 10). În absența studiilor RCT, experții consideră că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), captopril sau enalapril, trebuie utilizați în tratamentul crizei renale sclerodermiforme. Numeroase cazuri și studii necontrolate au demonstrat efectele favorabile ale utilizării IECA în criza renală, a căror utilizare a ameliorat semnificativ supraviețuirea și au redus nevoia de dializă. Datele publicate se referă mai ales la captopril și enalapril, dar preparate mai noi, nu au motive să nu acționeze similar. Studii RCT în această complicație rară și cu mortalitate înaltă este puțin probabil să se desfășoare.

- Steroizi (nivel de indicație C recomandarea 11).

Patru studii retrospective sugerează că steroizii sunt asociați cu un risc crescut de criză renală sclerodermiformă. Pacienții cu ScS, mai ales difuză cu scor cutanat mare, contracturi articulare și terapie cu steroizi (chiar cu doze mici < 10mg/zi) trebuie cu atenție monitorizați în direcția hipertensiunii arteriale și a funcției renale, deoarece riscă criza renală sclerodermiformă mai mult decât alți pacienți.

### **Tratamentul afectării gastrointestinale din ScS**

- Inhibitorii de pompă protonică (IPP) (nivel de indicație B recomandarea 12).

În pofida absenței studiilor RCT, experții consideră că inhibitorii de pompă protonică (IPP) pot fi utilizați în prevenția bolii de reflux gastroesofagian (GERD), a ulcerelor esofagiene și stricturilor. Nu există studii RCT asupra GERD în ScS, dar există date din RCT și metaanalize despre eficiența acestora în GERD la populația fără sclerodermie.

### **Medicamente prokinetice ( nivel de indicație C recomandarea 13).**

Deși nu există RCT specifice, experții consideră că medicamentele prokinetice pot fi utilizate în tratamentul tulburărilor funcționale dkinetice esofagogastrice (GERD, disfagie, sațietate precoce, balonare, pseudo-obstrucție) în sclerodermie. Unele studii nonrandomizate sau studii necontrolate au demonstrat o ameliorare a simptomatologiei digestive la pacienți tratați cu prokinetice (metoclopramid, domperidonum, levosulpirid, trimebutinum)

- Antibiotice ( nivel de indicație C recomandarea 14).

Deși nu există studii RCT, experții consideră că malabsorbția este datorată suprapopulării bacteriene, iar rotarea antibioticelor poate fi utilă în ScS. Tratamentul curent al suprapopulării bacteriene se bazează pe rotația empirică a quinolonelor, amoxicilinei-ac clavulanic, etc.

## **METODE DE TRATAMENT**

### ***Principii generale***

Tratamentul sclerodermiei urmărește corectarea anomaliilor vasculare, a perturbărilor imune și a fibrozei excesive. Deși s-au făcut progrese remarcabile în domeniul terapiilor vasodilatatoare, terapiile antifibroze rămân încă în stadiul de studiu.

Obiectivele terapiei vasculare au ca scop restabilirea echilibrului între substanțele vasodilatatoare (NO, prostaciline) și excesul de substanțe vasoconstrictoare (endotelina). Terapiile vasodilatatoare sunt reprezentate de

- blocante de calciu (nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem)
- antagoniști ai receptorilor de serotonină (ketanserin, fluoxetin)
- analogi de prostaciline
- antagoniști de endotelină

- inhibitori de fosfodiesterază
- antioxidante (vitamine, ulei de pește)
- antiagregante
- tratament chirurgical ( simpatectomie pentru sindrom Raynaud membre inferioare, microarterioliză radicală pentru ischemie severă digitală, debridări, amputații)

*Corticoterapia* trebuie folosită cu precauție datorită riscului de a induce criza renală sclerodermică și alte complicații vasculoocluzive. Practic singurele indicații sunt tratamentul alveolitei fibrozante și al miozitelor asociate.

*Terapia imunosupresoare* – multiplele modalități folosite pe parcursul timpului fie au fost lipsite de beneficii fie dovezile provin din studii cu un număr foarte mic de pacienți, observaționale sau încă în desfășurare (ciclosporina, mycophenolat, globulina antitimocit, plasmafereza, fotoforeza extracorporeală, imunoablație cu transplant de celule stem). La momentul actual sunt folosite în mod curent Metotrexatul (tratamentul afectării cutanate în formele precoce extensive) și Ciclofosfamida (practic singurul imunosupresor cu beneficii în tratamentul alveolitei fibrozante) .

*Terapia antifibrozanță* – nici unul dintre medicamentele încercate până în prezent nu au adus beneficii semnificative sau au precipitat apariția crizei renale sclerodermice (interferon, relaxina, ciclosporina, D penicilamina, minociclina etc); studiile cu antagonistii de TGF beta considerați terapia antifibrozanță ideală au avut putere statistică limitată. Deși folosiți în mod curent , acidul paraaminobenzoic și piaseledine nu și-au dovedit eficiența în studii clinice controlate.

#### ***Tratamentul afectării cutanate***

- creme hidratante, loțiuni
- antihistaminice (combaterea pruritului din stadii precoce)
- MTX poate încetini progresia leziunilor cutanate în forme extensive dacă este inițiat precoce
- calcificările subcutanate: diltiazem, bisfosfonați în doze mari, colchicina, minociclina; studii recente au dovedit că warfarina nu aduce beneficii; după rezecția chirurgicală de regulă se refac
- telangiectazii – laser cosmetic.

#### ***Tratamentul sindromului Raynaud***

- măsuri generale (interzicerea fumatului, evitarea expunerii la temperaturi scăzute, purtarea de mănuși)
- unguente cu nitroglicerină
- pentoxifilin doze mari 400-1200mg/zi

- blocante de canal de calciu (doze mari tatonate individual în funcție de toleranță)
- antagoniști de serotonină (beneficii suplimentare prin efectul antiagregant)
- formele severe de ischemie pot beneficia și de tratament cu analogi de prostaciclina, antagoniști de endotelina sau inhibitori de fosfodiesterază
- ulcerările cutanate: igiena (de preferat tratare în mediu aseptice), antibioterapie, vasodilatatoare parenteral sau intraarterial, simpatectomie; unele centre specializate recomandă terapia cu oxigen hiperbar

### ***Tratamentul afectării gastrointestinale***

- măsuri generale: mese mici și dese, evitarea clinostatismului postprandial, evitarea alimentelor care pot agrava refluxul gastroesofagian (cafea, mentă, cola, tutun), evitarea alimentelor fierbinți, condimentate
- orală: igienă, tratamente stomatologice regulate, substituenți de salivă
- gastroesofagiană: inhibitori de pompă protonică (doze de 2-3 ori normalul), prokinetice (metoclopramid, domperidon), dilatații endoscopice ale stricturilor
- intestin subțire: cure repetate cu rotirea antibioticelor împotriva proliferării florei de colon (eritromicina – efect suplimentar prokinetic, amoxicilina, ciprofloxacina, tetracicline); în caz de pseudoobstrucție : repaus alimentar, sondă nazogastrică, alimentare parenterală
- intestin gros : constipație (aport alimentar echilibrat, aport suplimentar lichide, laxative), diaree (loperamid, colestiramina, antibioterapie)

### ***Tratamentul afectării musculoarticulare***

- terapie fizică
- AINS de elecție cox2 selective (deși nu există studii controlate la pacienții cu sclerodermie), analgezice, paracetamol,
- miozita inflamatorie: corticosteroizi + metotrexat sau azatioprină.

### ***Tratamentul fibrozei pulmonare***

Fibroza pulmonară reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate de aceea sunt importante evaluările periodice pentru diagnosticarea precoce a alveolitei fibrozante (lavaj bronhoalveolar: neutrofilie, eozinofilie, TC cu rezoluție înaltă: aspect de „ground glass”). Dintre toate schemele terapeutice încercate în tratamentul fibrozei pulmonare cea recomandată în prezent deși beneficiile sunt modeste este cea cu pulsuri lunare de Ciclofosfamida 10-15mg/kg asociate cu corticosteroizi (Prednison 20mg în terapie alternă) timp de un an. E va utilizat protocol de administrare a pulsterapie cu Ciclofosfamidă. De estimat clearance-ul la creatinină prin metodele standard calculând suprafața corpului (m<sup>2</sup>):  $SC = \sqrt{h} \text{ (cm)} \times G \text{ (kg)}/3600$ , Mod de administrare Ciclofosfamidă (CY).

- Doza inițială CY 0.75g/m<sup>2</sup> (0.5g/m<sup>2</sup> de CY dacă clearance-ul la creatinină este mai mic de o 1/3 din valoarea așteptată). Administrați CY în 150 mL soluție salină intravenos în 30-60 min (alternativ: doza echivalentă de CY poate fi administrată oral pacienților foarte motivați și complianți). HLG în zilele 10 și 14 după fiecare tratament cu CY (pacientul trebuie să amâne prednisonul până la efectuarea testelor de sânge pentru a evita leucocitoza tranzitorie indusă de corticosteroizi). Se recomandă de ajustat dozele următoare de CY până la doza maximă de 1 g/m<sup>2</sup> astfel încât să se mențină valoarea cea mai mică a leucocitelor >1500/μL. Dacă valoarea cea mai mică a leucocitelor devine <3000/μL, descreșteți următoarea doză cu 25%. Scăderea sub 1500/mm<sup>3</sup> contraindică pulsul. De repetat dozele de CY lunar (sau la fiecare 3 săptămâni în cazul pacienților cu boală extrem de agresivă) pentru 6 luni (7 pulsuri), apoi la fiecare 3 luni pentru un an după ce remisia este obținută (sediment urinar inactiv, proteinurie <1 g/zi, normalizarea complementului (și ideal și a anti-ADNdc), și fără activitate sau cu activitate minimă lupică extrarenală). Terapia alternativă de întreținere: azathioprină sau MMF pentru 1-2 ani. De prevăzut protejarea vezicii urinare împotriva cistitei hemoragice indusă de CY. Diureza se menține cu dextroză 5% și soluție salină 0.45% (de ex., 2 L la 250 mL/h). În cazul micțiunilor frecvente, continuați administrarea lichidelor orale în doză mare pentru 24 ore. Pacienții trebuie reinternați dacă nu pot menține un aport de lichide adecvat. Dacă se anticipează o diureză dificil de menținut (de ex., sindromul nefrotic sever) sau dificultăți de micțiune (de ex., vezica neurogenă), se recomandă de inserat un cateter urinar cu trei căi pentru irigarea vezicii cu soluție de antibiotice standard (de ex., 3 L) sau soluție salină normală curs de 24 de ore pentru a minimiza riscul de cistită hemoragică.

- Antiemetice (uzual administrate oral)

- Dexametazon 10 mg doză unică plus Antagoniști ai receptorilor serotoninei: granisetron (Kytril) 1 mg împreună cu CY (în mod normal se va repeta doza după 12 ore); ondansetron (Zofran) 8 mg de 3 ori pe zi pentru 1-2 zile.

- Monitorizarea balanței de lichide în timpul hidratării. De crescut diureza dacă pacientul dezvoltă acumulare progresivă de fluide.

### ***Complicațiile puls-urilor cu CY***

Așteptate: greață și vărsături (efect central al CY) în general controlate prin Antagoniști ai receptorilor serotoninei; tranzitoriu subțierea firului de păr (rareori severă la doza de CY ≤1 g/m<sup>2</sup>).

Comune: predispoziție semnificativă la infecții doar dacă leucopenia nu este controlată; dezvoltarea moderată a herpes zoster (risc foarte mic de diseminare); infertilitate (bărbați și femei); amenoree în funcție de vârsta pacientului în timpul



tratamentului și de doza cumulată de CY. La femeile cu risc foarte mare de amenoree persistentă, luați în considerare leuprolide 3.75 mg subcutan 2 săptămâni înainte de fiecare doză de CY. La bărbați, utilizați testosteron 100 mg intramuscular la fiecare 2 săptămâni.

Administrarea intravenoasă are avantajul unei acțiuni mai rapide și al unor efecte secundare reduse pe vezica urinară. Efectele secundare de care trebuie ținut cont sunt :

- constituționale ( slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală)
- gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale)
- dermatologice (alopecie, modificari unghiale)
- hematologice (leucopenie , anemie aplastică)
- genitourinare (cistita hemoragică, fibroza vezicii urinare, insuficiența gonadală)
- neoplazii (carcinom vezică, cervix, vulvar)
- cardiopulmonare (fibroza pulmonară, necroza miocardică)
- metabolice (secreție inadecvată de ADH)

**Tratamentul crizei renale sclerodermice** constă în doze mari de inhibitori ai enzimei de conversie sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină. Scopul este scăderea cât mai rapidă a TA sub 130/80mmHg, de preferat în primele 24ore. La pacienții nonresponsivi se pot asocia hidralazină sau blocante de calciu. În pofida tratamentului, cca 30% dintre pacienți devin dependenți de dializă.

#### **Tratamentul afectării cardiace**

- antiaritmice
- pace maker în caz de tulburări de conducere
- tratament specific insuficienței cardiace
- AINS, cure scurte de corticosteroizi în caz de pericardită

#### **Tratamentul hipertensiunii pulmonare**

- a) măsuri generale (grad de recomandare IIa, nivel de evidență C)
- limitarea efortului fizic
  - evitarea sejurului prelungit la altitudine și zborul în avioane nepresurizate
  - intervențiile chirurgicale care necesită anestezie generală trebuie minuțios analizate
  - sarcina este contraindicată
  - evitarea infecțiilor
  - menținerea unui nivel cât mai constant al hematocritului
  - anticoagularea (grad de recomandare IIb, nivel de evidență C)
  - diuretice (grad de recomandare I, nivel de evidenta C) asociate cu regim hiposodat indicate în caz de insuficiență cardiacă dreaptă

- oxigenoterapia (grad de recomandare IIa, nivel de evidență C) indicată în caz de hipoxemie semnificativă ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) sau la efort
- agenți inotropi și digitalice (grad de recomandare IIb, nivel de evidență C)
  - Dopamina administrată pe perioade scurte poate fi benefică în tratamentul insuficienței cardiace drepte refractare
  - digitalice sunt utilizate în tratamentul insuficienței cardiace drepte și al tulburărilor de ritm supraventriculare
- blocanții de calciu (grad de recomandare Iib, nivel de evidență C)
  - se folosesc doze mari (diltiazem 180-360mg/zi, nifedipina 60-120mg/zi) în funcție de toleranța individuală
  - din nefericire, doar 7-10% răspund la tratament, de aceea înainte de inițierea tratamentului se recomandă test de vasodilatație în cursul cateterismului cardiac (definit ca responder dacă PAPm și rezistența vasculară pulmonară scad cu >20% din valoarea inițială)
- analogi de prostaglandine care determină relaxarea musculaturii netede vasculare, inhibă proliferarea musculaturii netede și au efect antiagregant; sunt rezervați claselor III-IV NYHA de HTAP
  - Epoprostenol (grad de recomandare I, nivel de evidență A)
    - administrat intravenos continuu prin cateter venos tunelizat cu pompa portabilă datorită timpului de înjumătățire foarte scurt,
    - doze progresiv crescânde 2-4 până la 20-40ng/kg /min
  - efecte secundare: hipotensiune, rash, cefalee, diaree, neliniște, dureri osoase, disconfort abdominal, greață, infecții locale, septicemii
    - determină ameliorare hemodinamică, îmbunătățirea capacității de efort, ameliorarea calității vieții și supraviețuirii
  - Trepostinil (grad de recomandare IIa, nivel de evidență B)
    - administrare prin cateter subcutanat
    - doze progresiv crescânde 1,25 până la 22ng/kg/min
    - efecte secundare asemănătoare epoprostenolului
    - determină ameliorare hemodinamică, îmbunătățește capacitatea de efort și indicii de calitate a vieții
  - Iloprost (grad de recomandare IIa, nivel de evidență B, pentru administrare inhalatorie, C - pentru administrare iv)
    - 30 μg/doză, 612 administrări inhalatorii/zi
    - iv, 0,5 până la 2-4ng/kg/min
    - efecte secundare: tuse, cefalee, dureri mandibulare
    - determină ameliorare hemodinamică, îmbunătățirea capacității de efort, crește calitatea vieții

- Beraprost (grad de recomandare IIb, nivel de evidență B) – 4 prize/zi de 80μg

– determină ameliorare hemodinamică, crește capacitatea de efort și calitatea vieții

- anatagoniști ai receptorilor de endotelină

- Bosentan (grad de recomandare I, nivel de evidență A pentru clasa III NYHA, grad de recomandare IIa, nivel de evidență B pentru clasa IV )

– doze între 62,5 și 125mg de două ori/zi

– monitorizare lunară a TGO, TGO

– determină ameliorare hemodinamică, crește capacitatea de efort, îmbunătățirea clasei funcționale NYHA

– se poate asocia analogilor de prostaciline

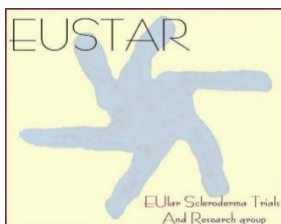
Sitaxentan (nivel de evidență B)

– anatagonist selectiv al receptorilor de endotelină A

inhibitori de 5fosfodiesterază – Sildenafil (grad de recomandare I, nivel de evidență A)

– doze între 25-100mg de 3 ori/zi, cu efecte secundare: cefalee, diaree, dispepsie, congestie nazală.

La pacienții refractari la cele menționate mai sus se recomandă septostomie atrială sau transplant pulmonar. Având în vedere studiile relativ puține și dificultatea de a le desfășura, efectul unor medicamente nu este demonstrat, acestea fiind pe lista problemelor ce necesită rezolvare în viitorul apropiat. De exemplu, sartanii pentru fenomenul Raynaud, steroizii, ciclosporina A, micofenolatul mofetil, azatioprina, transplantul de celule stem - pentru sclerodermie în general, se află pe agenda de lucru întru demonstrarea eficacității, deci unele probleme care încă își așteaptă soluția.



## Ghidul pacientului cu Sclerodermia sistemică

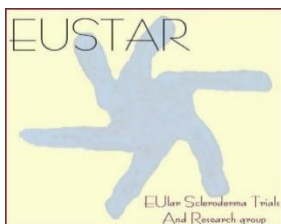
### Date generale

Sclerodermia este o boală autoimună, ceea ce înseamnă că este o afecțiune în care sistemul imunitar al organismului își atacă propriile țesuturi. Sclerodermia poate varia foarte mult în ceea ce privește severitatea, și este clasificată în 2 tipuri: localizată (care implică doar unele părți ale pielii) sau sistemică (care implică pielea și alte organe interne). Forma sistemică poate fi divizată în continuare în boală limitată sau difuză, în funcție de cât de mult este implicată pielea. Boala afectează mai ales femeile cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani. Copiii pot avea o formă juvenilă de sclerodermie în cazuri rare. Deși încă nu există măsuri de vindecare pentru sclerodermie, există tratamente care ajută la gestionarea simptomelor și la îmbunătățirea calității vieții.

### Semne și simptome

**Simptomele sclerodermiei pot varia de la minore până la cele care pun viața în pericol.** Un semn timpuriu și comun al sclerodermiei este modificarea culorii degetelor, numită fenomenul Raynaud. Degetele de la mâini sau de la picioare pot părea roșii, albe sau albastre, în special în timpul vremii reci. Degetele pot fi tumefiate, amorțite, dureroase sau pot dezvolta ulcerații. Numărul de simptome pe care le poate avea un pacient variază foarte mult. Pe lângă fenomenul Raynaud, pacienții pot avea afectarea sistemului digestiv, locomotor, renal, cardiovascular, pulmonar, etc. În funcție de organul implicat, pacienții pot prezenta diferite simptome, inclusiv hipertensiune arterială, dificultăți de înghițire, balonare, constipație/diaree, pierdere în greutate, dificultăți de respirație și dureri articulare.

**Diagnosticul maladiei se bazează pe manifestări clinice prezente și rezultatele investigațiilor** de laborator, inclusiv celor imunologice și instrumentale



## Ghidul pacientului cu Sclerodermia sistemică

### Tratamentul

**Tratamentul sclerodermiei are drept scop ameliorarea simptomelor, menținerea activității joase a bolii, prevenirea complicațiilor.** Pentru scăderea activității boli se iau în considerare agenți imunosupresoare (MMF, AZA, MTX). Alte opțiuni includ CYC, glucocorticosteroizi și rituximab. Alte obiective sunt bazate pe tratamentul afecțiunilor specifice, precum sindromul Raynaud, afectarea cutanată, gastro-intestinală, renală, pulmonară etc. Afectarea organică necesită **managementul multidisciplinar a pacienților cu decizii personalizate de tratament.**

### Asistența medicală

**Numărul vizitelor la medic de familie și/sau reumatolog depinde de forma clinică a bolii, frecvența exacerbărilor și gradul de activitate a maladiei.** După exacerbare și după inițierea sau modificarea tratamentului imunosupresiv/antifibrotic vizitele la medic se fac peste 2-4 săptămâni. Pacienții ce administrează tratament imunosupresiv/antifibrotic necesită o monitorizare continuă în vederea controlului efectelor adverse ale medicației. Pacienții ce administrează tratament per os cu glucocorticosteroizi sunt monitorizați pentru osteoporoză. **Educarea pacienților** referitor la terapia utilizată și metode non-farmacologice de tratament **este de bază** în prevenirea progresiei bolii.

**Abilități de  
auto-  
gestiune**

***Implicarea și educarea pacienților:***

**Conștientizarea problemelor urgente**, cum ar fi criza renală sau simptomele de obstrucție intestinală.

**Fiziokinetoterapie și exerciții fizice regulate** sunt necesare pentru a menține mobilitatea articulară și forța/amplitudinea mișcărilor (inclusiv mușchii feței, gâtului, mâinilor).

**Evitarea tutunului și menținerea greutateii corporale optime**

**Dieta și nutriția:** - Mâncați șase mese mici pe zi. - Mâncați încet, mestecați bine și beți apă la mese. - Mâncatul celei mai mari mese în mijlocul zilei poate ajuta la evitarea arsurilor la stomac. - Ultima priza de mâncare va fi cu 2-3 ore înainte de somn, cu un volum scăzut de alimente.

**Îngrijirea tegumentelor** corespunzător timpului de afară  
Masajul fin a tegumentelor cu utilizarea emolientelor.  
Evitarea săpunurilor deodorante dure; produselor de curățare cu săpun, chimice.

Evitați frigul și traumatismele. Purtați îmbrăcăminte călduroasă, pentru menținerea circulației periferice bune (mâini, picioare). Încercați utilizarea device-urilor pentru încălzirea corpului, mâinilor și tălpilor dacă e cazul (pernuța/tălpița de încălzire, plapuma electrică). În cazul apariției sindromului Raynaud - încălziți ușor corpul, mâinile și picioarele (pielea poate fi amortiță și incapabilă să simtă dacă sursa de căldură este prea fierbinte); folosiți mișcări ușoare ale brațelor sau masaj ușor pentru a ajuta la restabilirea circulației. Nu încălziți tegumentele brusc și cu temperaturi foarte ridicate. Încălziți tot corpul.

**Gestionarea stresului.** Utilizați metode diferite de combatere a stresului (meditații, muzica, dansuri, sau ceea ce vă aduce plăcere)

Discutați cu familia dumneavoastră despre orice sentiment de stres sau depresie, prieteni sau cu un profesionist din domeniul sănătății.

<https://www.selfmanagescleroderma.com/resources.html>

<https://www.versusarthritis.org/media/23102/systemic-sclerosis-information-booklet.pdf>

Referințe:

## Bibliografie

1. Park JS, Park MC, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther.* 2015 Mar 22. 17(1):77).
2. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2005 Mar. 38(2):113-6.
3. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Systemic sclerosis and risk of venous thromboembolism. *Mod Rheumatol.* 2015 Apr 7. 1-17).
4. Hughes M, Allamore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020, Volume16, Issue number 4 : 208-221
5. Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, Chorzelski T, Kumar V, Beutner EH. Scl 70 antibody--a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 1986 Oct. 115(4):393-401.
6. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med.* 1997 Sep. 103(3):242-248.
7. Dogan S, Akdogan A, Atakan N. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Is there any difference between videocapillaroscopy and dermatoscopy?. *Skin Res Technol.* 2013 Nov;19(4):446-9. doi: 10.1111/srt.12067. PMID: 23521585).
8. Aozasa N, Asano Y, Ashida R, et al. Systemic sclerosis with an unusual rapid development of huge calcinosis (tumoral calcinosis). *J Dermatol.* 2011, Volume 38, Issue 8 : 836-838
9. Modak R, Viswanath V. Calcinosis cutis universalis in systemic sclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84:3:353-354. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL\_406\_17. PMID: 29451139
10. Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Apr. 120(4):132-6).
11. Muangchan C, Harding S, Khimdas S, Bonner A, Baron M, Pope J. C - reactive protein (CRP) is associated with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012, 64(9):1405-14. doi: 10.1002/acr.21716).
12. Waszczykowska E, Kukulski K, Sysa-Jedrzejowska A, Dziaukowska-Bartkowiak B, Gierach D, Omulecki A. Evaluation of esophageal passage in selected connective tissue diseases. *J Med.* 1997. 28(3-4):163-174.
13. Arif T, Masood Q, Singh J, Hassan I. Assessment of esophageal involvement in systemic sclerosis and morphea (localized scleroderma) by clinical, endoscopic, manometric and pH metric features: a prospective comparative hospital based study. *BMC Gastroenterol.* 2015 Feb 15. 15(1):24.
14. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan. 67(1):31-36).
15. Johnson SR, Swiston JR, Granton JT. Prognostic factors for survival in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol.* 2008 Aug. 35(8):1584-1590.



## Miopatiile inflamatorii idiopatice

Natalia Loghin-Oprea, Marina  
Sangheli, Svetlana Pleșca

### *Precept*

*Pe lângă provocările fizice, trăirea cu miopatie mi-a afectat viața financiară, emoțională și spirituală, de asemenea suferă relațiile și sexualitatea. Potrivit medicilor și cercetătorilor conștientizarea bolii este o cale către soluționare, dar este nevoie de ajutor. Și acum, pot alege să las miopatia să mă definească, să mă limiteze și să mă eclipseze, sau pot alege să merg mai departe și s-o las în urma mea.*

[www.diva-portal.org](http://www.diva-portal.org)



# MIOPATIILE INFLAMATORII IDIOPATICE

*Natalia Loghin -Oprea, Marina Sangheli, Svetlana Pleșca*

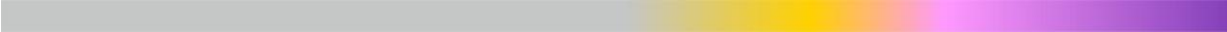
## Rezumat

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) reprezintă un grup eterogen de maladii autoimune rare, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, lent-progresivă, asociate cu dureri articulare și fatigabilitate. Principalele boli incluse sunt dermatomiozita (DM), DM clinic amiopatică (CADM), polimiozita (PM), sindroamele de suprapunere, sindromul antisintetază, miopatia necrozantă mediată imun (IMNM) și miozita cu corp de incluziune (IBM).

Diagnosticul de MII ar trebui luat în considerare la pacienții care prezintă slăbiciune musculară, cel mai frecvent slăbiciune musculară proximală simetrică cu debut treptat. Majoritatea pacienților vor avea, de asemenea, valori crescute ale enzimelor musculare, creatinkinaza fiind cea mai sensibilă și mai frecvent testată. Prezentările extramusculare includ o varietate de manifestări cutanate, boală pulmonară interstițială (BPI), artrită sau fenomen Raynaud. Pot fi prezente și caracteristici ale sindroamelor de suprapunere, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES) sau scleroza sistemică (SSc). Unii pacienții cu CADM și cu sindrom antisintetază se vor prezenta doar cu manifestări extramusculare și fără semne de implicare musculară. Diagnosticul MII, la moment, este efectuat în baza criteriilor ACR/EULAR 2017, care include manifestări clinice, enzime musculare, anticorpi specifici miozitei și rezultatele biopsiei musculare, care e facultativă. MII trebuie diferențiate de alte cauze de slăbiciune musculară proximală și erupție cutanată, inclusiv miopatie hipotiroidiană, distrofii musculare, miopatii metabolice, miopatie indusă de medicamente și LES, printre altele. Tratamentul depinde de subgrupul specific de MII și ar trebui să fie individualizat pentru fiecare pacient. Tratamentul inițial include de obicei glucocorticoizi și agenți care economisesc glucocorticoizi pentru a suprima inflamația musculară. Agenții utilizați în mod obișnuit pentru MII includ metotrexat, micofenolat, azatioprină, imunoglobulină intravenoasă și rituximab. Manifestările cutanate în DM pot justifica o abordare terapeutică diferită.

## Abstract

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of rare autoimmune diseases, characterized by proximal, symmetrical, slow-progressive muscle weakness, associated with joint pain and fatigue. The main diseases included are dermatomyositis (DM), clinical amyopathic DM (CADM), polymyositis (PM), overlap syndromes, antisynthetase syndrome, immune-



mediated necrotizing myopathy (IMNM) and inclusion body myositis (IBM). The diagnosis of IIM should be considered in patients with muscle weakness, most commonly symmetrical proximal muscle weakness with gradual onset. Most patients will also have high levels of muscle enzymes, with creatine kinase being the most sensitive and frequently tested. Extramuscular presentations include a variety of skin manifestations, interstitial lung disease (ILD), arthritis, or Raynaud's phenomenon. Characteristics of overlap syndrome, such as systemic lupus erythematosus (SLE) or systemic sclerosis (SSc), may also be present. Some patients with CADM and antisynthetase syndrome will present only with extramuscular manifestations and no signs of muscle involvement. The diagnosis of IIM is currently done based on the ACR / EULAR 2017 criteria, which includes clinical manifestations, muscle enzymes, myositis-specific antibodies and the results of muscle biopsy, which is optional. IIM must be differentiated from other causes of proximal muscle weakness and rash, including hypothyroid myopathy, muscle dystrophies, metabolic myopathies, drug-induced myopathy, and SLE, among others.

Treatment depends on the specific subgroup of IIM and should be individualized for each patient. Initial treatment usually includes glucocorticoids and glucocorticoid-saving agents to suppress muscle inflammation. Commonly used agents for IIM include methotrexate, mycophenolate, azathioprine, intravenous immunoglobulin, and rituximab. Skin manifestations in DM may warrant a different therapeutic approach.

## **INTRODUCERE**

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) reprezintă un grup eterogen de maladii autoimune rare, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, lent-progresivă, asociate cu dureri articulare și fatigabilitate. Diagnosticul de MII se confirmă prin prezența autoanticorpilor specifici, infiltrate celulare inflamatorii la biopsia musculară și prin leziuni cutanate în caz de dermatomiozită (Lundberg, 2012). Principalele subtipuri ale MII includ dermatomiozita (DM), polimiozita (PM), miozita cu corpi de incluziune (IBM) și miopatia necrotizantă autoimună (IMNM). Variațiile manifestărilor clinice extramusculare, constatările specifice ale biopsiei musculare și anomaliile serologice specifice bolii ajută la distingerea uneia dintre aceste entități de alta.

Din punct de vedere epidemiologic acest grup de maladii este definit ca boli rare, în baza unei incidențe și prevalențe joase, deduse inclusiv din rezultatele studiilor recente care constată că incidența MII variază între 1,16 și 19

cazuri/milion populație/an, iar prevalența oscilează între 2,4 și 33,8 la 100 000 de populație.

În pofida unor cercetări multiple care au identificat procesele patologice prezente în aceste boli, cauza exactă a MII rămâne în continuare necunoscută. Ipotezele recent emise indică implicarea genetică puternică a alelelor clasei II a antigenului leucocitar uman (HLA) în asociere cu unii factori de mediu așa ca infecțiile, expunerea la raze UV, deficiența vitaminei D și anumite medicamente (figura 1). Astfel, mecanismele imune celulare ce includ celulele T CD8 + citotoxice fac contact de la celulă la celulă cu fibrele musculare și își exercită granulele citotoxice cu perforină și granzima B în direcția fibrelor musculare. Rezultatele mai multor cercetări au demonstrat că în cazul PM și IBM aceste celule T se extind clonal în mușchi și că clonele individuale pot fi urmărite de-a lungul anilor prin profilarea receptorilor celulelor T și microdisecția cu captură cu laser. Pe de altă parte, în PM și IBM a fost identificată și o expansiune clonală a celulelor B, ceea ce susține relevanța patogenetică a celulelor B în aceste tulburări. În prezent se crede că, prin secreția locală a unei game de citokine și chemokine pro-inflamatorii, fibrele musculare pot contribui direct la mediul inflamator din mușchi cu atracție și activare locală a celulelor imune care atacă ulterior fibrele musculare. Mediatorii sistemului imunitar înăscut sunt de asemenea observați în miozită, iar expresia receptorilor de tip Toll este prezentă pe sarcolema fibrelor musculare.

## PREZENTAREA CLINICĂ

Cea mai frecventă manifestare a pacienților cu miopatie inflamatorie idiopatică este apariția treptată a slăbiciunii musculare proximale simetrice asociată cu creșteri enzimatică care indică leziuni musculare datorate inflamației, și anume o creștere a creatinkinazei și a altor enzime musculare. Cu toate acestea, clinicianul trebuie să recunoască posibilitatea unui MII chiar și la pacienții fără dovezi de slăbiciune musculară și, de asemenea, o importanță majoră o au constatările clinice, de laborator și histopatologice care disting diferitele boli clasificate ca MII. În plus, nu toți pacienții cu miopatie vor avea niveluri crescute ale creatinkinazei sau ale altor enzime musculare, necesitând astfel alte studii musculare pentru a confirma diagnosticul. Astfel, sunt recunoscute 3 prezentări clinice distincte ale MII:

- *Pacienți care prezintă doar semne de slăbiciune musculară.* Pacienții raportează de obicei un istoric al dezvoltării insidioase sau subacute a slăbiciunii musculare, cu agravare treptată pe o perioadă de câteva luni înainte de a se solicita asistență medicală, ceea ce ajută la distingerea MII de numeroasele cauze ale rabdomiolizei, care este de obicei foarte brusc la debut. Pacienții pot descrie

dificultăți crescând la urcat pe scări, la ridicarea de pe scaun, la transportul alimentelor grele sau la ridicarea copiilor din cauza implicării mușchilor proximali. Polimiozita primară, miopatia necrozantă mediată imun și miozita cu corp de incluziune ar intra în această categorie.

- *Pacienți care prezintă doar semne de boală extramusculară.* Eruptiile cutanate patognomonice sau caracteristice, bolile pulmonare, artrita inflamatorie și fenomenul Raynaud pot fi caracteristicile prezentării unui MII. Manifestările dermatologice sunt foarte variabile și includ papule Gottron și semnul Gottron, eritem roz până la violaceu al pleoapelor (denumit erupție heliotrop), eritem la mijlocul facial care implică pliurile nazolabiale, eritem periungual și anomalii capilare ale pliului unghial, zonele de poikilodermie expuse la soare - semnele „șal” și „gât în V”, eritemul scalpului și descuamarea psoriaziformă, semnul „toc” și calcinoza cutanată, printre multe altele. Pielea hiperkeratozică, fisurată de pe părțile palmare și laterale ale degetelor, denumită „mâinile mecanicului”, este caracteristică sindromului antisintetază. Boala pulmonară include diferite forme de boală pulmonară interstițială. Când este prezentă, artrita inflamatorie seamănă cu artrita reumatoidă (RA). Pacienții pot avea o constelație de manifestări extramusculare, cum ar fi erupția cutanată în combinație cu boala pulmonară interstițială. Pacienții cu DM cutanată în absența implicării musculare sunt denumiți ca având dermatomiozita clinic amiopatică (CADM).

- *Pacienți care prezintă atât boli musculare, cât și manifestări extramusculare.* Această prezentare ar include pacienți cu DM clasic, care au atât manifestări tipice cutanate dermatomiozitice, cât și slăbiciune musculară, pacienți cu sindrom antisintetază și pacienți cu afecțiuni de suprapunere.

Dermatomiozita - pacienții cu dermatomiozită clasică prezintă de obicei slăbiciune musculară simetrică, enzime musculare crescute și manifestări cutanate caracteristice. Pot fi prezenți anticorpi antinucleari (ANA), iar unii pacienți au autoanticorpi specifici DM, cum ar fi anti-Mi-2, printre alții. În special, anticorpii specifici miozitei sunt prezenți la doar 20 până la 40% dintre pacienții cu DM.



**Figura 73.** *Semnul V în MII*



**Figura 74.** *„Măini de mecanic” din arhiva conf. Snejana Vetrilă*



*Figura 75. DM până la tratament*



*Figura 76. DM după tratament*



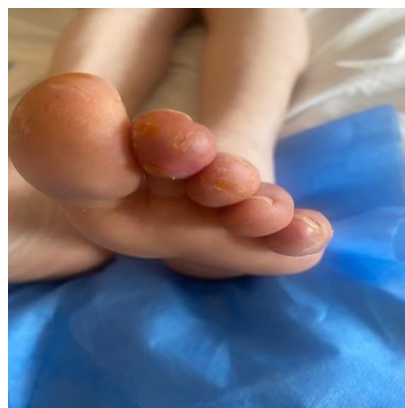
*Figura 77. DM „Ochelari violeti”*



*Figura 78. Erupții pe mâini*

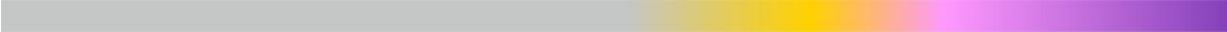


*Figura 79a . DM Livedo reticular*  
Din arhiva conf. Snejana Vetrilă



*Figura 79b . Ulcerații ale degetelor*

Dermatomiozita juvenilă (DMJ) este o boală rară care afectează mușchii și pielea. O boală este definită ca „juvenilă”, atunci când debutează înaintea vârstei de 16 ani. Dermatomiozita clinic amiopatică - Pacienții cu DM clinic amiopatică sunt cei ce se prezintă cu efectări cutanate, dar cărora le lipsesc dovezile clinice de implicare musculară. Chiar în absența unei boli musculare semnificative din punct de vedere clinic, la aceștia se poate dezvolta o boală pulmonară sau o malignitate concomitentă, care va impune un examen adecvat. Un subgrup din



acești pacienți, cei cu „dermatomiozită hipomiopatică”, va manifesta creșteri minime ale enzimelor musculare sau anomalii subtile la studiile musculare în absența oricărei slăbiciuni obiective sau subiective. Asemeni pacienților cu DM clasică, unii pacienți CADM vor avea anticorpi specifici miozitei. Astfel, prezența anticorpilor anti proteină asociată diferențierii melanomului 5 (anti-MDA5) este asociată cu o probabilitate crescută de boală amiopatică, precum și cu un risc crescut de boală pulmonară interstițială.

**Polimiozita** include pacienții ce acuză slăbiciune și prezintă enzime musculare crescute în absența unor constatări cutanate caracteristice DM sunt adesea o provocare diagnostică. Este important ca acești pacienți să fie distinși de alte cauze de miopatie fără erupție cutanată, inclusiv miopatia hipotiroidiană, diferite forme de distrofie musculară și miopatiile metabolice. Toți pacienții care prezintă semne de miopatie fără erupție cutanată trebuie să fie testați pentru hipotiroidism cu teste adecvate ale funcției tiroidiene.

Sindroame de suprapunere (Overlap syndrome) - Miopatia inflamatorie poate apărea de sine stătător sau în cadrul unei alte boli reumatice sistemice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES), scleroza sistemică (SSc; sclerodermia), boala mixtă a țesutului conjunctiv (MCTD), mai rar, artrita reumatoidă (RA) și sindromul Sjögren (SS) în prezența unui anticorp direcționat împotriva uneia dintre mai multe sintetaze de ARN de transfer de aminoacil (ARNt). Constatările clinice includ miopatie inflamatorie și constatări extramusculare, inclusiv boala pulmonară interstițială, „mâinile mecanicului”, artrita inflamatorie și fenomenul Raynaud. Debutul este adesea mai acut decât în DM primar. Implicarea musculară este adesea subclinică sau ușoară. Pot să apară creșteri ușoare ale creatinkinazei care să reprezinte singurul indiciu al implicării musculare. MCTD este definit prin prezența anticorpului anti-ribonucleoproteină (RNP) și prezența unor caracteristici clinice suprapuse ale miopatiei inflamatorii, LES și/sau SSc. Pacienții cu anticorpi anti-PM-Scl manifestă diferite grade de miozită împreună cu fenomenul Raynaud, artrită inflamatorie și SSc.

Miopatia necrozantă mediată imun – clinic, acest grup seamănă cu PM primar, dar amplexarea necrozei musculare și lipsa relativă de infiltrat inflamator observate la biopsia musculară, o deosebesc de PM. A fost demonstrat ca acest tip de miopatie se asociază cu prezența autoanticorpilor anti-3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază (anti-HMGCR), autoanticorpi asociați la particulele de recunoaștere a semnalului (SRP) și antecedente de utilizare a statinelor.

Miozita cu corpi de incluziune - Deși este face parte din grupul de boli MII, IBM are constatări epidemiologice, clinice și histopatologice diferite de celelalte miopatii. IBM afectează persoanele în vârstă, mai frecvent bărbații, are un debut mai insidios și o progresie mai lentă decât celelalte miopatii inflamatorii. Distribuția slăbiciunii tinde să fie distală în extremitățile superioare și mai puțin simetrică. Autoanticorpi împotriva 5'-nucleotidazei citosolice 1A (NT5C1A) sunt prezenți în ser la aproximativ jumătate dintre pacienți. La biopsia musculară se determină infiltrat inflamator endomisial proeminent și fibre musculare cu vacuole și incluziuni marginale.

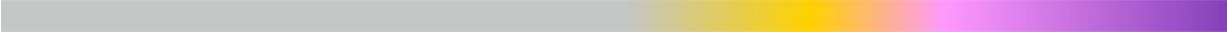
**Constatări de laborator** - anomaliiile de laborator în MII includ dereglări nespecifice care indică inflamația musculară sau boli sistemice sau anomalii serologice specifice caracteristice subgrupurilor specifice de MII.

**Enzime musculare** - Majoritatea pacienților cu MII vor avea o creștere a uneia sau mai multor enzime derivate din mușchi, creatinkinaza, lactat dehidrogenaza (LDH), aldolaza, aspartat aminotransferaza (AST) și alanina aminotransferaza (ALT). Creatinkinaza este cea mai sensibilă enzimă musculară și este cea mai frecvent testată. Nivelurile creatinkinazei variază foarte mult, dar sunt adesea crescute de peste 10 ori peste limita superioară a normalului în boala netratată. Cu toate acestea, nivelurile creatinkinazei pot fi normale la 20% dintre pacienții cu DM, chiar și la acei pacienți cu slăbiciune și inflamație musculară activă din studii și sunt adesea normale sau doar ușor crescute la IBM (adică, mai puțin de 10 ori). Nivelurile creatinkinazei pot fi utilizate pentru a urmări răspunsul la tratament și pentru a detecta recăderea bolii la majoritatea pacienților, dar nivelurile nu se corelează cu severitatea bolii.

**Autoanticorpi specifici miozitei** – Autoanticorpii specifici miozitei sunt asociați cu anumite sindroame clinice din spectrul MII.

Evaluarea pacienților suspecți de MII este facilitată de panourile de teste serologice disponibile la laboratoarele de referință. Acest lucru elimină necesitatea de a comanda numeroase teste individual. Având în vedere că aceste teste sunt pozitive doar la 20 până la 40 la sută dintre pacienți (în funcție de boala specifică), un panou negativ de miozită nu exclude un diagnostic de miozită. Prin urmare, utilizarea gândirii clinice atente bazate pe examinarea pacientului este crucială.

- **Anticorpi antisintetazici** – Această familie de anticorpi este direcționată împotriva sintetazelor ARN de transfer de aminoacil (ARNt). De exemplu, anticorpii anti-Jo-1 este direcționat împotriva histidil-ARNt sintetazei. Anti-Jo-1 este cel mai frecvent anticorp antisintetază și cel mai frecvent anticorp specific



miozitei, care apare la aproximativ 20% dintre pacienții cu MII. Acești anticorpi sunt puternic asociați cu boala pulmonară interstițială, fenomenul Raynaud, artrita și mâini de mecanic.

Anti-Jo-1 și alți anticorpi antisintetază, cum ar fi anti-PL-12, au fost observați la unii pacienți cu boală pulmonară interstițială, care nu au dovezi de miozită. Alți anticorpi antisintetază includ anticorpi la antigenele OJ, EJ, PL-7, PL-12, KS, Zo și Ha. În total, acestea se găsesc la 1 până la 5% dintre pacienții cu MII. Pacienții cu acești alți anticorpi antisintetază pot avea manifestări clinice similare celor cu anticorpi anti-Jo-1, dar s-au observat uneori diferențe, în special în ceea ce privește frecvența miozitei.

- Anticorpul anti-SRP – Particula de recunoaștere a semnalului (SRP) este implicată în translocarea proteinelor nou sintetizate în reticulul endoplasmatic. Anticorpul anti-SRP a fost găsit la aproximativ 5% dintre pacienții cu MII. Biopsiile musculare la acești pacienți arată o miopatie necrozantă cu inflamație minimă, iar manifestările extramusculare sunt rare. Acești pacienți au tendința de a avea boală severă, cu slăbiciune marcată și niveluri foarte ridicate ale creatinkinazei. Activitatea bolii este adesea dificil de controlat complet chiar și cu un tratament imunosupresor adecvat. Totuși, anticorpul anti-SRP nu sunt în întregime specifici pentru IMNM sau PM.

- Anticorpul anti-Mi-2 – Anticorpul anti-Mi-2 sunt direcționați împotriva helicazei implicate în activarea transcripțională. Acestea sunt asociate cu debutul relativ acut al DM, sunt în mod tradițional asociate cu erupții în forma de „șal sau V” și răspund bine la terapie. În plus, pacienții cu DM cu anticorpi anti-Mi-2 tind să aibă un risc mai scăzut de malignitate asociată.

- Anticorpul anti-MDA5 – Acești anticorpi recunosc ARN helicaza codificată de gena 5 asociată diferențierii melanomului (MDA5), o proteină implicată în răspunsul imun înăscut. Inițial, anticorpul anti-MDA5 a fost raportat ca un autoanticorp special pentru DM clinic amiopatică (CADM) și a fost denumit anti-CADM-140; autoantigenul țintă a fost mai târziu recunoscut ca gena 5 legată de diferențierea melanomului (MDA5). Prezența anti-MDA5 este puternic asociată cu boala pulmonară interstițială, incluzând un fenotip rapid progresiv cu morbiditate și mortalitate ridicată. Pacienții cu DM MDA5 tind să nu aibă implicarea musculară, dar adesea au artrită. În plus, există un fenotip cutanat caracteristic care include ulceratii peste papule și semnul Gottron, papule și macule palmare dureroase, ulceratii orale și alopecie necicatricială.



● Anticorpul anti-NXP-2 – Acest autoanticorp împotriva proteinei matricei nucleare 2 (NXP-2), care are un rol în reglarea transcripțională, a fost denumit anterior anti-MJ sau anti-p140. Se asociază cu DM juvenilă cu boală severă, edem și calcinoză. Acest anticorp poate fi asociat cu malignitate la adulți, în special la bărbați, a fost raportat la 11 până la 24% dintre pacienții cu DM.

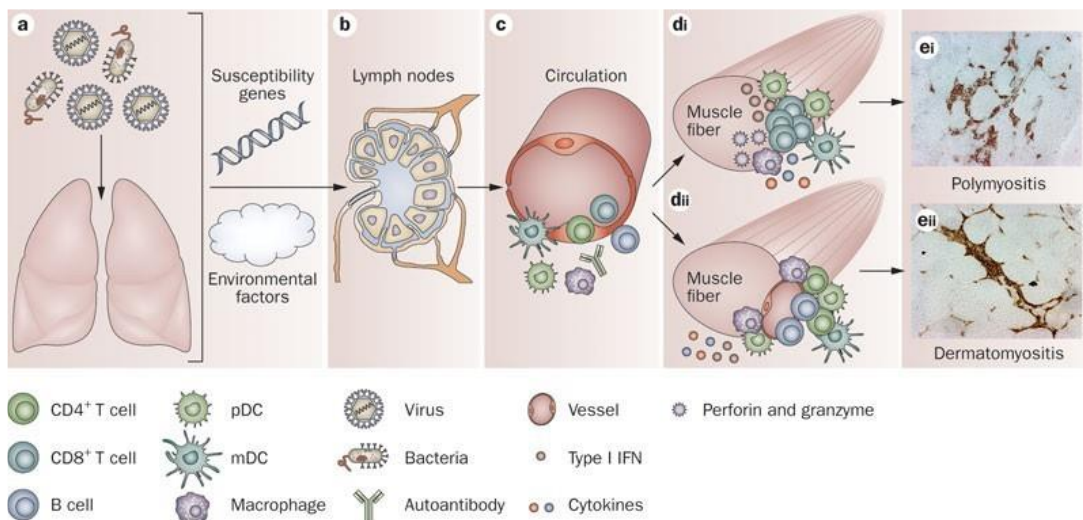
● Anticorpul anti-TIF-1gamma – Acest autoanticorp specific miozitei, cunoscut anterior ca anticorp anti-p155/140, are reactivitate cu factorul intermediar transcripțional al proteinei nucleare (TIF) 1gamma de 155 kD și adesea și cu TIF de 140 kD. -1alfa. Este asociat cu un fenotip cutanat caracteristic, incluzând papule palmare hiperkeratotice, leziuni asemănătoare psoriazisului și platuri hipopigmentate și telangiectatice „roșu-pe-alb”. Mai mult, este, de asemenea, puternic asociat cu un risc crescut de cancer.

● Anticorpul anti-SAE – Acești autoanticorpi vizează enzima mica activatoare a modifikatorului asemănător ubicuitinei (SAE) care reglează transcripția genelor. Autoanticorpi anti-SAE au fost detectați la 5 până la 10% dintre pacienții cu DM. Pacienții sunt descriși ca având prevalența mare a disfagiei și a manifestărilor cutanate care preced dezvoltarea miopatiei. Uneori la acești pacienți se poate de confundat cu CADM, dar ei pot continua să dezvolte miozită severă și pot avea un risc crescut de malignitate.

● Anticorp anti-HMGCR – Antigenul pentru acest autoanticorp este 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază (HMGCR), o enzimă cheie în sinteza colesterolului. Pacienții cu anti-HMGCR dezvoltă un IMNM cu puțin infiltrat inflamator similar pacienților cu anticorpi anti-SRP. Anti-HMGCR este, de asemenea, asociat cu utilizarea statinei, deși până la 50% dintre pacienții cu acest anticorp nu sunt tratați cu statine.

**Autoanticorpi asociați miozitei** — Autoanticorpul asociat miozitei sunt cei detectați la pacienții cu alte boli reumatice sistemice care pot fi asociate cu miozită.

Detectarea anticorpilor anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm sau anti-ribonucleoproteină (RNP) la un pacient cu miozită sugerează un diagnostic de miozită asociată sau suprapusă cu o altă boală reumatică sistemică. Anticorpul anti-Ro52 în mod obișnuit sunt indentificați la pacienții cu anticorpi antisintetază, iar anti-Ro60 și anti-La/SSB pot fi observați la un număr mai mic de astfel de pacienți și la cei cu alți anticorpi specifici miozitei. Anticorpul anti-PM-Scl și anti-Ku au fost identificați la pacienții cu caracteristici suprapuse de miozită și SSc. Conform datelor din literatură, totuși mulți pacienți cu acești anticorpi, nu au miozită.



### Figura 80. Patogenia miopatiilor inflamatorii idiopatice

**Altele** - Unii pacienți cu MII pot prezenta anemia bolii cronice. Markerii inflamației sistemice, cum ar fi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C-reactivă (CRP) sunt în titru crescut în mod neuniform în MII.

În timp ce anticorpii antinucleari (ANA) detectați prin metode standard de imunofluorescență pot fi prezenți până la 60% dintre pacienții cu DM sau PM, testarea ANA nu are valoare diagnostică pentru DM sau PM.

#### Studii suplimentare de diagnosticare

**Electromiografia** — Electromiografia (EMG) poate identifica modificările miopatie care ajută la distingerea miopatiei de cauzele neuropatice ale slăbiciunii motorii, cum ar fi boala neuronului motor, polineuropatia periferică sau miastenia gravis. De asemenea, este utilă în identificarea implicării musculare la pacienții cu slăbiciune ușoară sau echivocă sau la pacienții cu manifestări extramusculare ale MII, dar fără slăbiciune obiectivă. Anomaliile caracteristice ale EMG (de exemplu, prezența potențialelor de fibrilație) pot susține un diagnostic de MII, dar nu sunt diagnostice pentru acesta, deoarece constatări similare apar în diferite miopatii infecțioase, toxice sau metabolice. EMG poate fi utilizat pentru a identifica grupa musculară care poate oferi informații utile pentru biopsie, însă aceasta nu trebuie efectuată pe un mușchi care a fost supus recent testării EMG.

#### Imagistica mușchilor scheletici

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) poate demonstra zone de inflamație musculară, edem cu miozită activă, fibroză și calcifiere. Spre deosebire de biopsia musculară, RMN poate evalua suprafețe mari de mușchi (de exemplu, ambele coapse), evitând astfel problemele cu erorile de prelevare. Cu toate acestea, poate să nu distingă modificările MII de cele care apar în rbdomioliză, distrofie musculară sau miopatie metabolică.

Ecografia musculo-scheletică este o tehnologie mai puțin costisitoare din punct de vedere financiar și al timpului necesar efectuării, decât RMN, dar interpretarea ecografiei mușchilor scheletici rămâne dependentă de medicul imagist.

*Biopsia musculară și cutanată* - Biopsia musculară trebuie efectuată la pacienții care prezintă semne clinice și/sau de laborator de miopatie, care nu prezintă manifestări extramusculare, cum ar fi o erupție cutanată cu DM tipică sau un autoanticorp specific miozitei. În absența acestor constatări mai specifice, PM poate să nu se distingă de IMNM sau de alte forme de miopatie, cum ar fi distrofia musculară sau o miopatie metabolică. Biopsia musculară poate să nu fie necesară la fiecare pacient suspectat de MII dacă diagnosticul poate fi stabilit pe baza constatărilor clinice și de laborator.

Deși toate MII au grade variabile de caracteristici histologice care includ necroza fibrelor musculare, degenerarea, regenerarea și un infiltrat de celule inflamatorii, anumite constatări caracteristice ajută la distingerea tulburărilor unele de altele și reflectă căile lor fiziopatologice distincte. De exemplu, modificările patologice ale mușchilor în DM tind să fie vasculare, localizate în regiunea perifasciculară a mușchiului, în timp ce în PM, infiltratul celular este predominant în cadrul fasciculului, cu celule inflamatorii invadând fibrele musculare individuale. Prezența necrozei proeminente împreună cu puține celule inflamatorii este tipică pentru IMNM, în timp ce prezența vacuolelor cu margini și a incluziunilor roșu Congo sau p62+ sau a incluziunilor pline cu tubulofilament la microscopia electronică sunt caracteristice IBM.

Deși constatările clinice și serologice pot avea un rol diagnostic important la unii pacienți, alții pot prezenta fenomene cutanate ambigue sau din cele ce sugerează DM în absența semnelor clinice de boală musculară. În aceste cazuri, biopsia pielii poate fi de ajutor. Cu toate că rezultatele biopsiei cutanate în DM sunt similare cu cele din lupusul eritematos, ele pot servi în diferențierea de alte patologii cutanate imitative, cum ar fi dermatita atopică, psoriazisul și dermatita seboreică.

## **CRITERII DE CLASIFICARE**

Diagnosticul de MII pe alocuri este dificil de a fi realizat, astfel că pe parcursul ultimelor decenii cercetătorii în domeniu au dezvoltat mai multe seturi de criterii de clasificare pentru miopatiile inflamatorii idiopatice cu scopul principal de a defini aceste tulburări pentru cercetarea clinică și epidemiologică. Deși sensibilitatea și specificitatea lor imperfectă le limitează utilizarea, aceste criterii sunt utile clinicienilor în identificarea caracteristicilor cheie ale bolilor. De notat că cele mai folosite criterii de clasificare sunt cele elaborate de către Bohan și Peter în 1975, care au definit în esență DM și PM.

În 2017, Liga Europeană Contra Reumatismului (EULAR) și Colegiul American de Reumatologie (ACR) au dezvoltat și validat criterii de clasificare

revizuite pentru MII adulți și copii, delimitând și subgrupurile lor majore (tabelul 1). Aceste criterii abordează unele dintre deficiențele sistemelor de clasificare utilizate anterior prin captarea unui spectru mai larg de pacienți și subgrupuri cu MII și prin includerea unor criterii clinice și de laborator mai bine definite.

Criteriile EULAR/ACR clasifică pacienții ca având boală „determinată”, „probabilă” și „posibilă” pe baza unui scor și a probabilității corespunzătoare de boală. Abordarea ACR/EULAR identifică 16 variabile clinice, serologice și ale biopsiei musculare distincte care pot fi introduse într-un calculator electronic, disponibil online. Cu această abordare, sensibilitatea și specificitatea pentru identificarea corectă a cazurilor de MII probabile sunt de 93, respectiv 88 la sută.

**Tabelul 11.** Setul de criterii de clasificare ACR/EULAR 2017 pentru miopatiile inflamatorii idiopatice

Nr./o	Parametri
1	Vârsta la debutul primului simptom - până la 18 ani, intervalul 18-40, după 40 de ani
2	Astenie musculară simetrică obiectivă, de obicei progresivă, proximală, a extremităților superioare Astenie musculară simetrică obiectivă, de obicei, progresivă, proximală, a extremităților inferioare Flexorii gâtului sunt relativ mai slabi decât extensorii Mușchii proximali ai picioarelor sunt relativ mai slabi decât mușchii
3	Eruptions cutanate heliotrope Papulele Gottron Semnul Gottron
4	Disfagia sau afectarea motilității esofagului
5	<b>Variabile de laborator majorate</b> Activitatea creatinkinazei (CK) serice Activitatea lactatdehidrogenazei (LDH) serice sau Activitatea aspartataminotransferazei (ASAT)serice sau Activitatea alaninaminotransferazei (ALAT) serice
6	Autoanticorpi anti-Jo-1
7	<b>Biopsia musculară</b> Infiltrare endomisială cu celule mononucleare, dar care să nu invadeze miofibrilele Infiltrare perimisială și/sau perivasculară cu cel. mononucleare Atrofie perifasciculară Vacuole în ramă

Un algoritm de clasificare pentru subgrupele de MII a fost oferit și pentru a ajuta la distingerea MII adulților de formele juvenile, dar și la subclasificarea

pacienților adulți cu polimiozită, dermatomiozită, DM clinic amiopatică sau miozită cu corp de incluziune.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Miopatiile inflamatorii idiopatice trebuie să fie distinse de alte afecțiuni care provoacă slăbiciune musculară, cu sau fără enzime musculare crescute. Diagnosticul diferențial include astfel miopatiile infecțioase și induse de medicamente, miopatia sarcoidă, miopatia amiloidă, miopatia hipotiroidiană, distrofia musculară, miopatiile metabolice moștenite, boala neuronului motor, miastenia gravis și miozita cauzată de boala grefă contra gazdă.

Polimialgia reumatică și fibromialgia nu trebuie confundate cu MII, în ciuda nomenclurii lor. Aceste afecțiuni nu sunt boli musculare, iar durerea musculară este simptomul lor predominant, mai degrabă decât slăbiciunea musculară.

Erupțiile cutanate în dermatomiozită pot fi dificil de distins de multiple alte erupții cutanate, inclusiv lupus eritematos, psoriazis, dermatită atopică și dermatită seboreică.

Miopatii congenitale. Patologiile mușchilor scheletici sau miopatiile sunt condiții asociate cu modificări structurale sau deteriorări funcționale ale mușchilor, care nu sunt relateate afectării sistemului nervos sau patologiei joncțiunii neuromusculare. Miopatiile au etiologii foarte variate, inclusiv congenitale sau moștenite, idiopatice, infecțioase, metabolice, inflamatorii, endocrine și induse de medicamente sau toxice.

Miopatiile congenitale descriu un set de maladii genetice cu o evoluție progresivă. Diagnosticul acestora a evoluat de la un diagnostic morfopatologic primar la unul cu o bază genetică prin confirmarea faptului că defectul genetic implică gene cu expresie doar la nivel muscular.

Miopatiile congenitale pot fi divizate pe următoarele categorii patologice:

- I. Miopatii non-distrofice:
  - miopatie nemalinică;
  - miopatie cu nucleu (subtipuri: miopatie cu nucleu central și miopatie multi-minicore);
  - miopatie datorată alterării poziției nucleului/centronucleară (subtipuri: miopatie miotubulară și miopatie centronucleară autozomală);
  - miopatie congenitală de disproporționare a tipurilor de fibre;
  - miopatie de depozitare a miozinei;
  - miopatie mitocondrială;
  - miopatie metabolică (cu depozit de glicogen, lipide);
  - miotonia congenitală;
  - paramiotonie congenitală.
  
- II. Miopatii distrofice:
  - distrofia musculară Duchenne;

- distrofia musculară Becker;
- distrofia miotonică;
- distrofia musculară forma centurilor 1 (LGMD1 Limb Girdle Muscular Dystrophy);
- distrofia musculară forma centurilor 2 (LGMD2);
- distrofii musculare congenitale;
- distrofia musculară facio-scapulo-humerală;
- distrofia musculară Emery-Dreifuss;
- distrofia musculară oculofaringeană.

Termenul de distrofie este rezervat pentru maladiile degenerative musculare pur ereditare, celelalte maladii musculare progresive fiind referite miopatiilor. Clasificarea clinică actuală a distrofiilor musculare (DM) se bazează în special pe localizarea predominantă a slăbiciunii musculare, cu toate acestea, mai multe dintre tipurile clasice și-au păstrat denumirile eponimice, cum ar fi Duchenne, Becker, Landouzy-Dejerine ș.a.

Până în prezent au fost descrise peste 30 de forme diferite de DM, care diferă prin fondul lor genetic, în principal mușchii afectați, vârsta de debut a simptomelor și gradul de slăbiciune și progresie. Majoritatea distrofiilor sunt cauzate de modificări ale elementelor structurale ale celulei musculare, în principal în membrana acesteia, dar sunt identificate și alte mecanisme importante, cum ar fi ARN-ul mesager alterat. DM sunt cauzate de mutații ale genelor care codifică o mare varietate de proteine, inclusiv proteine transmembranare și asociate membranei, proteine ale matricei extracelulare, enzime citoplasmatică și proteine ale învelișului nuclear.

În mare parte distrofiile musculare sunt autozomale, de cele mai multe ori fiind cauzate de existența unor mutații ale cromozomului X. Fiecare tip de distrofie musculară este determinat de o mutație diferită, însă toate aceste modificări cromozomiale duc, în final, la blocarea producției de distrofina. Aceasta este un element important al unui complex de proteine care permit funcționarea normală a mușchilor. Această proteină strânge diferite componente din celulele musculare și le leagă de membrana exterioară (sarcolema). Deformarea sau chiar absența distrofinei împiedică evoluția normală a acestui proces și încep să apară disfuncții ale membranei exterioare, fapt care duce la slăbirea mușchilor.

Gena afectată în fiecare boală prezintă prezentarea caracteristicilor bolii. Modificările specifice fiecărei gene sunt variate, ceea ce duce la suprapunerea fenotipică între gene, precum și la preluarea de către a miopatiei congenitale a fenotipurilor neuropatice sau ale joncțiunii neuromusculare. În plus, fiecare genă poate avea altă expresie tisulară, ceea ce poate duce la simptome non-musculare.

Diagnosticul distrofiilor musculare reprezintă o combinație de caracteristici genetice, fenotipice și, pentru confirmare, investigații patologice, electrodiagnostice și serice.

Distrofiile musculare, fiind un grup eterogen de tulburări neuromusculare, au ca rezultat slăbiciune progresivă și degenerare a mușchilor scheletici, care afectează membrele, mușchii axiali și faciali. Majoritatea DM debutează în copilăria timpurie, deși simptomele pot apărea până la vârsta mijlocie sau mai târziu, copiii sau chiar adulții prezentând forme mai ușoare de miopatie congenitală. Incidența estimată a DM este de 1:2000 născuți vii. Manifestarea clinică de bază, grație implicării mușchilor scheletici, este slăbiciunea. Afectarea mușchilor scheletici poate duce, de asemenea, la dificultăți secundare de respirație și de înghițire. Datorită slăbiciunii timpurii, pot fi observate trăsături dismorfice, cum ar fi contracturi, un palat arcuit înalt și dismorfisme faciale. Cu toate acestea, caracteristicile musculare non-scheletice se pot manifesta pe baza bolii specifice. În unele forme ale bolii, inima și alte organe sunt, de asemenea, afectate.

### ***Distrofia musculară Duchenne***

Distrofia musculară Duchenne este cea mai comună formă de distrofie musculară întâlnită în rândul copiilor. În majoritatea cazurilor, afectează băieții (la fete, simptomele sunt mai ușoare), iar simptomele devin evidente odată ce copiii încep să meargă, cel mai târziu, la vârsta de 6 ani. În jurul vârstei de 10 ani, copilul ar putea avea nevoie de ajutor la mers, iar până în jurul vârstei de 12 ani, apare incapacitatea în mers. În cele mai multe cazuri, brațele, picioarele și coloana se deformează și pot apărea inclusiv probleme cognitive. Afectează circa 1 din 3500 de băieți. Sperața de viață variază de la 15 la 45 de ani, cu o majoritate între 20 și 30 de ani. Decesul poate apărea ca urmare a unor probleme cardiace sau respiratorii.

### ***Distrofia musculară Becker***

Simptomele sunt similare cu cele din distrofia Duchenne, însă debutul este mai târziu, iar progresia mai lentă. Incidența a fost estimată de la 3 până la 6 la 100.000 de nașteri de sex masculin. La fel ca forma Duchenne, este o tulburare X-lincată, limitată practic la bărbați și transmisă de femei. Provoacă slăbiciune și hipertrofie în aceiași mușchi ca și distrofia Duchenne, dar debutul este mult mai târziu (vârsta medie: 12 ani; interval: 5 până la 45 de ani). Sperața de viață este de aproximativ 45 de ani, însă există cazuri de bolnavi ajunși până la 50-55 de ani.

### ***Distrofia musculară miotonică (Boala Steinert)***

Apare cel mai adesea la vârstă adultă și este caracterizată de incapacitatea de a relaxa mușchii odată contractați. Boala variază în severitate și simptome, afectând mai multe organe și sisteme, pe lângă cel musculoscheletic, respectiv inima, ochii și organele endocrine. Persoanele cu această formă de distrofie musculară au fețele lungi și subțiri, pleoape lăsate și gâturi lunguiete. Simptomele se agravează în sezonul rece, iar în cele mai multe cazuri, viața de zi cu zi nu este afectată considerabil.

### ***Distrofia musculară a centurilor (LGMD)***

Distrofia musculară a centurilor debutează în copilărie sau adolescență la copiii de ambele sexe. Moștenirea este variabilă, dar formele autosomale recesive sunt cele mai frecvente. Slăbiciunea și atrofia se manifestă atât la nivelul umerilor

(centura scapulară), cât și la nivelul mușchilor șoldurilor (centura pelvină), în lipsa hipertrofiei gambelor și a altor mușchi. În aproximativ 20 de ani de la debut, mișcarea devine dificilă, dacă nu chiar imposibilă. Afectează deopotrivă bărbații și femeile, iar speranța de viață este de aproximativ 50-60 de ani.

### ***Distrofia musculară congenitală***

Distrofia musculară congenitală este prezentă din momentul nașterii, iar simptomele apar, de cele mai multe ori, înainte de împlinirea vârstei de doi ani. Hipotonia profundă și diplegia facială la naștere sunt cele mai proeminente caracteristici clinice, în asociere cu slăbiciunea musculară și deformarea articulațiilor. Recunoașterea imediată a bolii la nou-născut se bazează pe semnele caracteristice, cum ar fi căderea pleoapelor, buzele superioare sub formă de cort („gura „crapului”) și maxilarul deschis. Boala progresează lent sau se instalează brusc, cu simptome de afectare profundă ale mușchilor, inclusiv diafragmali și respiratori, oaselor, creierului sau ale unor alte organe. Speranța de viață depinde de gravitatea manifestărilor bolii.

### ***Distrofia musculară fascio-scapulo-humerală (DFS – Landouzy-Dejerine)***

Aceasta este o distrofie lent progresivă care implică în primul rând musculatura feței și umerilor. Vârsta de debut este de obicei între 6 și 20 de ani, iar tipul de moștenire fiind preponderent autosomal dominant. Se estimează o rată de incidență anuală de 5:100.000. Deși primele manifestări sunt dificultatea în ridicarea brațelor deasupra capului și a aripilor scapulelor, slăbiciunea bifascială poate fi observată încă din copilăria timpurie. Dintre persoanele afectate, circa 20% au nevoie de un scaun cu rotile până la etatea de 50 de ani. Aproximativ 50% dintre pacienți pot merge singuri și majoritatea au o speranță de viață normală.

### ***Distrofia musculară Emery-Dreifuss***

Vârsta de debut variază de la copilărie până la adolescența târzie sau la vârsta adultă, afectând mai ales băieții. Pentru ca boala să apară și la fete, este nevoie ca ambii părinți să prezinte gene cu mutații. Progresia maladiei este lentă și cauzează o slăbiciune mai puțin severă a mușchilor, prin comparație cu alte forme de distrofie musculară. Nu există hipertrofie sau pseudo-hipertrofie, iar mentalitatea nu este afectată. Majoritatea pacienților au defecte cardiace și aritmii, iar moartea subită cardiacă nu este un eveniment rar la aceștia.

### ***Distrofia oculofaringiană***

Distrofia oculofaringiană este moștenită autosomal dominant, debutând în decada a patra și a cincea a vieții. Slăbiciunea musculară se manifestă în principal ca ptoză bilaterală și disfagie. Înghițirea devine atât de dificilă încât aportul alimentar este limitat, rezultând în cașexie. În evoluția bolii se evidențiază implicarea mușchilor oculari externi, mușchii umerilor și pelvienii cu o expresie diferită. Ca și în celelalte distrofii musculare cu evoluție ușoară și restrânse, nivelurile serice de creatininkinază (CK) și aldolaze sunt normale, iar electromiografia (EMG) este alterată doar la nivelul mușchilor afectați.



## Diagnostic

O baterie de teste poate fi utilizată pentru a evalua o miopatie suspectată. Pacienții necesită evaluarea nivelului de enzime serice și studii electrodiagnostice ca instrumente de screening pentru a diferenția tulburările musculare de alte boli ale unității motorii. Alte teste, precum analiza ADN, testul de efort pentru antebraț și biopsia musculară sunt folosite pentru a diagnostica anumite tipuri de miopatii.

- *Teste enzimatică:* Creatininkinaza (CK) este enzima musculară de elecție în evaluarea miopatiilor. Leziunile musculare determină pătrunderea CK din fibra musculară în ser. Izoenzima MM predomină în mușchiul scheletic, în timp ce creatininkinaza legată miocardic (CK-MB) este markerul pentru mușchiul cardiac. Nivelurile crescute de CK în absența altor tipuri de afectare musculară pot sugera distrofia musculară.

- *Electromiografie:* EMG, stimularea nervoasă repetitivă și studiile de conducere nervoasă sunt metode esențiale pentru evaluarea pacientului cu suspiciune de maladie musculară. În combinație, acestea oferă informațiile necesare pentru diferențierea miopatiilor de neuropatii și bolile joncțiunii neuromusculare. Activitatea electrică musculară este măsurată prin plasarea unui ac-electrod pentru evidențierea semnelor ale bolii musculare.

- *Testarea genetică:* Acesta servește ca un instrument important pentru diagnosticul definitiv în majoritatea cazurilor de distrofii musculare. Cu toate acestea, există o serie de limitări în diagnosticul molecular disponibil în prezent. De exemplu, în distrofiile lui Duchenne și Becker, două treimi dintre pacienți au mutații de deleție sau duplicare care sunt ușor de detectat, în timp ce restul au mutații punctiforme care sunt mult mai dificil de găsit.

- *Monitorizarea cardiacă:* Electrocardiograma și ecocardiograma pot depista modificări la nivelul mușchilor inimii. Acestea sunt în special utile în diagnosticul distrofiei musculare miotonice.

- *Monitorizarea pulmonară:* Verificarea funcției pulmonare poate oferi informații importante în depistarea gradului de avansare al bolii.

- *Biopsie:* Pentru pacienții fără defecte genetice identificabile, biopsia musculară prin recoltarea unei porțiuni de mușchi rămâne principalul instrument de diagnostic al distrofiei musculare.

## Tratament

În prezent, nu este disponibil un tratament specific pentru niciuna dintre distrofiile musculare congenitale. Medicamentele și diferite terapii de suport contribuie la încetinirea progresiei bolii și menținerea persoanei mobile cât mai mult timp posibil.

### *Tratament medicamentos*

- *Corticosteroizii:* Acest tip de medicament contribuie la creșterea forței musculare și încetinesc progresia bolii, însă trebuie luate în considerare efectele adverse posibile asupra sistemului osos și creșterea ponderală.

- *Ataluren:* Ataluren este un medicament mai nou, care reprezintă o moleculă mică non-aminoglicozidă. Acesta a fost dezvoltat pentru a trata unele

forme de DM Duchenne care s-a dovedit să încetinească progresia bolii dacă este administrat la începutul cursului bolii. Ataluren este acum aprobat de Agenția Europeană pentru Medicină (EMA) pentru tratamentul pacienților de sex masculin cu vârsta peste 2 ani cu DMD cauzată de un stop codon prematur.

- **Suplimente cu creatină:** Cercetările recente au arătat, de asemenea, că un supliment de creatină poate îmbunătăți forța musculară la unele persoane cu DM, provocând în același timp puține efecte secundare. Creatina este o substanță care se găsește în mod normal în organism, care ajută la furnizarea de energie celulelor musculare și nervoase. Este adesea disponibilă ca supliment în farmacii și magazine naturiste.

- **Tratamentul complicațiilor cardiace:** Betablocantele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei vor fi indicate în cazul cardiomiopatiei dilatative. În unele cazuri de DM miotonică sau Emery-Dreifuss, poate apărea necesitatea în montarea unui stimulator cardiac.

- Copiii cu distrofie musculară congenitală pot avea manifestări care necesită tratament neurologic, inclusiv gestionarea convulsiilor.

#### ***Tratament de reabilitare și îngrijire***

În cazul miopatiilor ereditare, este necesară o abordare în echipă, care include un neurolog, pneumolog, oftalmolog, cardiolog, chirurg ortoped, specialist în medicină fizică, ortezist și consilieri, pentru a asigura cea mai bună îngrijire posibilă. Reabilitarea include kinetoterapie, terapie ocupațională și intervenție psihosocială.

- **Tratarea problemelor de înghițire:** Pe măsură ce afecțiunea progresează tulburările de deglutiție pot crește riscul de sufocare și complicații pulmonare, cum ar fi pneumoniile prin aspirație. În funcție de severitatea problemelor de înghițire, se aplică o serie de măsuri cum ar fi, schimbarea consistenței alimentelor sau aplicarea exercițiilor pentru îmbunătățirea înghițirii. În unele cazuri va fi folosit tratament chirurgical.

- **Monitorizarea complicațiilor pulmonare:** Monitorizarea timpurie și intervenția pentru tratarea insuficienței respiratorii este importantă, deoarece terapiile eficiente pot ajuta la îmbunătățirea funcției și la prelungirea speranței de viață. Odată ce mușchii respiratori devin prea slabi pentru a controla respirația în mod corespunzător, apare necesitatea de aparate care să asiste respirația, în special în timpul somnului. Astfel de terapii includ ventilația pulmonară prin presiune pozitivă a căilor respiratorii binivel neinvaziv și/sau presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii sau ventilație permanentă prin traheostomie.

- **Terapia fizică:** Preocupările neuromusculare primare includ prevenirea și corectarea anomaliilor scheletice, cum ar fi scolioza, deformările piciorului și contracturile, pentru a menține ambulația.

- **Kinetoterapia:** Kinetoterapia este utilă pentru menținerea forței musculare, păstrarea flexibilității și prevenirea rigidității articulațiilor. O serie de exerciții de întindere pot combate deformarea spre interior a membrilor atunci

când mușchii și tendoanele se scurtează. Membrile tind să rămână fixe, iar aceste tipuri de activități le pot menține mobilitatea pentru mai mult timp. Exercițiile aerobice standard, precum mersul și înotul pot, de asemenea, să încetinească progresia bolii.

- *Terapia ocupațională:* Metodele terapiei ocupaționale pot ajuta la maximizarea sau la îmbunătățirea independenței utilizând diferite tehnici pentru adaptarea la mediu și oferind orice echipament de asistență necesar.

- *Dispozitive pentru mobilitate:* Scaunul cu roțile și mergătoarele pot contribui la menținerea mobilității persoanei. Bretele pentru picioare sau cârjele mențin mușchii și tendoanele întinse și încetinesc scurtarea lor. De asemenea, acestea oferă suport atunci când persoana se mișcă.

- *Consilierea:* Prevenirea prin consiliere prenatală este disponibilă pentru majoritatea distrofiilor, dar diagnosticarea corectă este esențială. Centrele speciale asigură serviciile genetice și psihologice necesare pentru a realiza acest lucru în mod corespunzător.

## MANAGEMENT

Managementul pacienților depinde parțial de subgrupul specific de MII din care face parte. De exemplu, miozita cu corp de incluziune nu răspunde în general la tratamentul antiinflamator sau imunosupresor, în timp ce celelalte forme de MII cu grade mai mari de inflamație musculară sunt în general receptive. De asemenea, tratamentul trebuie individualizat în funcție de severitatea slăbiciunii, durata bolii, prezența manifestărilor extramusculare, prezența unei malignități subiacente, vârsta pacientului, comorbiditățile, dar și de consecințele bolii.

Cu excepția IBM, pilonul inițial al terapiei miozitei active este glucocorticoizii în combinație cu un agent imunosupresor, așa ca metotrexat, micofenolat, azatioprină și rituximab, care sunt utilizați pentru tratament pe termen lung (figura 2). Imunoglobulina intravenoasă (IVIG) poate grăbi răspunsul la tratament, ceea ce este important la pacienții cu boală severă cu slăbiciune marcată sau disfagie. Terapia fizică, măsurile de prevenire a aspirației la pacienții cu dismotilitate esofagiană și prevenirea osteoporozei induse de glucocorticoizi sunt măsuri generale importante.

Pentru pacienții cu DM și descoperiri ale pielii, opțiunile terapeutice pot diferi de cele din PM. Considerațiile de management includ fotoprotecția și medicamentele antimalarice; cu toate acestea, pacienții cu manifestări cutanate DM necesită agenți imunosupresori sau imunomodulatori suplimentari pentru controlul adecvat al bolii.

Adițional tratamentului centrat pe procesul miopatic, pacienților li se recomandă și tratamentul complementar, în dependență de necesitățile fiecărui pacient, astfel pot fi indicate bifosfonați și preparate de calciu cu vitamina D3, antiagregante, anticoagulante, antihipertensive ș.a., dar și reabilitare.

## GHIDUL PACIENTULUI CU MII

**Miozita** este definită ca inflamație a mușchilor. Miopatiile inflamatorii includ un grup de afecțiuni caracterizate prin inflamația și slăbiciunea mușchilor, în special a mușchilor proximali de la nivelul centurii scapulare și pelviene. Printre aceste condiții se enumeră polimiozita, dermatomiozita și miozita cu corpi de incluziune.

Miozita poate fi asociată și cu inflamația altor organe, inclusiv cu articulațiile, plămânii, inima, intestinul și pielea. În cazul dermatomiozitei se dezvoltă o erupție cutanată, simultan cu inflamația mușchilor. Inflamarea mușchilor ar putea să se manifeste mai ales la persoanele cu boli reumatice, cum ar fi artrita reumatoidă, lupus și sclerodermie. Mulți dintre bolnavii cu miozită răspund destul de bine la tratament. Unii manifestă un singur episod de boală și pot înceta tratamentul medicamentos după un singur an. În cazul altora au loc episoade recurente ale bolii care nu răspund la medicație. Deși mai puțin frecvent, unele persoane experimentează miozita cronică activă și trebuie să urmeze tratament continuu.

### Cauza

Miopatiile inflamatorii se consideră a fi boli autoimune deoarece sistemul imunitar atacă în mod eronat țesuturile proprii. Se crede că aceste boli sunt declanșate de factori de mediu la indivizii care au predispoziții genetice. Cauzele specifice sau evenimentele care declanșează miopatiile inflamatorii rămân în continuare necunoscute, dar acestea implică prezența virusilor. La toate persoanele care suferă de miozită, organismul generează anticorpi care atacă țesutul sănătos din diferite părți ale corpului. Acești anticorpi și unele dintre limfocite luptă împotriva organismului, fiind lezate țesuturi, mușchi și piele.

### Simptome

Caracteristicile clinice ale polimiozitei la adulți sunt reprezentative pentru miopatiile inflamatorii. Polimiozita debutează oricând, la un adult între 20-40 de ani, uneori se manifestă la persoanele sub 18 ani. La majoritatea oamenilor polimiozita se manifestă prin slăbiciune musculară, care se dezvoltă lent, pe parcursul a câtorva luni sau chiar ani. Afecțiunea dispare și reapare fără nici un motiv aparent. Caracteristicile polimiozitei includ:

- când boala se manifestă acut, crizele sunt recunoscute prin simptome tot mai intense de slăbiciune musculară, oboseală, modificări ale pielii sau artrită;
- slăbiciunea mușchilor proximali mari este principala manifestare a bolii. Inițial sunt afectați mușchii umerilor, coapselor și umerilor, deși cel mai grav sunt deteriorați mușchii umărului și cei din zona pelviană. Slăbiciunea poate îngreuna ridicarea obiectelor grele, urcarea scărilor sau chiar ridicarea brațului pentru pieptănarea părului. Slăbiciunea poate progresa până în punctul în care bolnavului îi este dificil să se ridice de pe scaun, din pat, să iasă din cadă. Dacă sunt implicați

și mușchii paravertebrali (caz întâlnit la aproximativ jumătate din pacienți) ridicarea capului din poziția întins a corpului se va face cu greutate;

- slăbiciunea musculaturii gâtului, mușchii gâtului pot fi afectați, iar bolnavul va înghiți cu dificultate, iar vocea i-ar putea fi schimbată. Problemele de înghițire pot conduce la complicații pulmonare precum pneumonia de aspirație, boala poate provoca inclusiv apariția fibrozei (acumularea de țesut cicatrizat) în plămâni, ceea ce duce la tuse și probleme de respirație

- tulburări cardiace, în cazuri rare ca și consecințe ale polimiozitei se poate dezvolta miocardita (inflamarea mușchiului inimii) și insuficiența cardiacă (caracterizată prin lipsa de aer și retenția excesivă de sodiu și apă)

- atrofia musculară, masa musculară poate diminua întrucât bolnavii nu-și solicită mușchii

- simptome sistemice, pot să apară în cazul poliomiiozitei inclusiv febra, scădere în greutate, stare de rău general, fenomenul Raynaud, sensibilitate la frig etc.

- dureri musculare, la unii bolnavi mușchii sunt dureroși și sensibili la atingere, dar aceste simptome dispar după tratament

- dureri ale articulațiilor, durerile la nivelul articulațiilor apar frecvent atunci când boala se afla în faza acută, fără să fie însoțite și de alte simptome

### **Dermatomiozită**

Dermatomiozita este o boală inflamatorie musculară, asemănătoare cu polimiozita, dar aceasta are un debut sever și afectează atât copiii cât și adulții. Caracteristicile clinice ale dermatomiozitei le includ pe toate cele ale polimiozitei, la care se adaugă o serie de manifestări cutanate cum ar fi:

- erupțiile cutanate, acesta însoțesc sau preced slăbiciunea musculară, o perioadă de un an sau chiar mai mult. Erupțiile cutanate sunt neuniforme, de culoare roșie-purpurie și sunt localizate pe partea superioară a umerilor și gâtului (ca un șal), partea din față a gâtului și partea superioară a pieptului (în forma literei V), față și frunte;

- papulele și semnul Gottron, de forma dantelată, culoare roz sau violacee (solzoase sau ușor proeminente) sunt poziționate simetric în zona coatelor, genunchilor, articulațiilor și gleznelor - acesta fiind simptomul specific pentru stabilirea diagnosticului de dermatomiozită;

- pleoapele, culoarea purpurie a pleoapelor însoțită de umflături în jurul ochilor;

- cuticule distrofice, se referă la modificările din jurul patului unghial în mod special al unghiilor degetelor de la mână;

- depozite de calciu, calcifierea este întărirea pielii și mușchilor ca urmare a depozitelor de calciu. Aceasta apare frecvent în cazul adulților și este întâlnită la copiii care suferă de dermatomiozită doar la câțiva ani de la debutul bolii. Depunerile sunt localizate, de obicei, în zona umărului, pelvisului, fese, gambelor și coapselor și pot limita destul de serios flexibilitatea și mișcările unei persoane.

## **Opțiuni de tratament**

Înainte de începerea tratamentului, medicul poate solicita efectuarea unei serii de teste pentru a obține informații de referință pentru a face comparații pe parcursul tratamentului. De asemenea, specialistul poate recomanda următoarele investigații: evaluarea forței a diferite grupe de mușchi, valorile enzimelor musculare, radiografiile, inclusiv toracice, evaluarea funcției pulmonare și examinarea capacității de a înghiți a bolnavului.

### **Tratamentul pentru miopatii**

Tratamentul pentru miopatii este complex și multidisciplinar, poate include:

- repaos - în timpul perioadei de inflamație severă, se recomandă extinderea perioadelor de odihnă. Se vor face exerciții care implică mișcarea pasivă a extremităților (mișcările vor fi făcute cu ajutorul unei alte persoane, de obicei kinetoterapeutul este indicat) pentru prevenirea scăderii masei musculare, dar și rigidizării articulațiilor și a ligamentelor;

- Kinetoterapia și fizioterapia, joacă un rol important în tratament, contribuind la menținerea flexibilității, și reducerea riscului de atrofiere musculară. Se vor face diverse exerciții fizice care au rolul de a reduce rigiditatea articulațiilor, menținerea mobilității, dar și a rezistenței acestora, creșterea masei musculare și exerciții de duranță care au rolul de a stimula sănătatea inimii și a crește nivelul de energie al organismului;

- consiliere psihologică, pe lângă afectarea fizică în miopatii, este și afectarea psihologică și scăderea calității vieții, astfel psihologul/psihoterapeutul este un membru important al echipei de specialiști implicați în recuperarea pacienților;

- corticosteroizi, tratamentul de primă intenție în caz de miopatie inflamatorie. Ameliorarea simptomelor poate fi observată în primele săptămâni sau treptat, între trei și șase luni. Corticoterapia ameliorează simptomele, treptat, în cazul a peste 90% dintre pacienți, iar la 50-75% are loc remisiunea completă a bolii;

- tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare, la bolnavii la care terapia cu corticosteroizi nu are efect, medicul poate recomanda metotrexat (medicament antireumatic modificator) sau azatioprina. Acestea pot fi administrate două până la șase luni, până ce efectele pozitive să fie observate. Medicul poate recomanda și alte medicamente.

- hidroxiclorochina - acest medicament poate fi utilizat pentru tratarea leziunilor cutanate provocate de dematomiozită, deși nu acționează asupra inflamației mușchilor;

- imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă - globulina gamma s-a dovedit a fi eficientă în cazul în care alte tratamente nu au efectul scontat.

- evitarea soarelui - expunerea la soare poate agrava erupțiile cutanate specifice dematomiozitei.

## Bibliografie

1. Bauer PR, Kalra S, Osborn TG, et al. Influence of autoimmune biomarkers on interstitial lung diseases: A tertiary referral center based case-control study. *Respir Med* 2015; 109:397.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:403.
4. Dieudonné Y, Allenbach Y, Benveniste O, et al. Granulomatosis-associated myositis: High prevalence of sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 2020; 94:e910.
5. Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Clinically amyopathic dermatomyositis: clinical features, response to medications and malignancy-associated risk factors in a specific tertiary-care-centre cohort. *Br J Dermatol* 2016; 174:158.
6. Kalajian AH, Cely SJ, Malone JC, et al. Hydroxyurea-associated dermatomyositis-like eruption demonstrating abnormal epidermal p53 expression: a potential premalignant manifestation of chronic hydroxyurea and UV radiation exposure. *Arch Dermatol* 2010; 146:305.
7. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:776.
8. Lloyd TE, Pinal-Fernandez I, Michelle EH, et al. Overlapping features of polymyositis and inclusion body myositis in HIV-infected patients. *Neurology* 2017; 88:1454.
9. Lundberg I, Cooper R, Chinoy H. Polymyositis and Dermatomyositis. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 2012.p 568-593
10. Lundberg I, Tjärnlund A, Bottai M et al International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). [2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups](#). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-1964.
11. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics* 2018; 15:976.
12. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:433.
13. Nakashima R. Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. *Immunol Med* 2018; 41:103.
14. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:681.

15. Pinard J, Femia AN, Roman M, et al. Systemic Treatment for Clinically Amyopathic Dermatomyositis at 4 Tertiary Care Centers. *JAMA Dermatol* 2019; 155:494.
16. Sanmaneechai O, Swenson A, Gerke AK, et al. Inclusion body myositis and sarcoid myopathy: coincidental occurrence or associated diseases. *Neuromuscul Disord* 2015; 25:297.
17. Sontheimer RD. Clinically amyopathic dermatomyositis: what can we now tell our patients? *Arch Dermatol* 2010; 146:76.
18. Targoff IN. Autoantibodies and their significance in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10:333.
19. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8:196.
20. Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis. *Neurology* 2017; 88:493.
21. Zakaria A, Turk I, Leung K, et al. Sarcoidosis: Is It a Possible Trigger of Inclusion Body Myositis? *Case Rep Rheumatol* 2017; 2017:8469629.
22. González-Jamett Arlek Marion, Bevilacqua Jorge Alfredo, Cárdenas Díaz Ana María Hereditary Myopathies. In: Sakuma, K. , (Ed.). (2018). *Muscle Cell and Tissue - Current Status of Research Field*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.71591>
23. Hauser S.L., Andrew S. Harrison's *Neurology in Clinical Medicine*. McGraw Hill Education / Medical; 4th edition, 2016, 944 pp. ISBN 10: 1259835863 / ISBN 13: 9781259835865
24. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, Graham RJ, Bönnemann CG, et al. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2015 Mar 31. 84 (13):1369-78. [QxMD MEDLINE Link].
25. Pane M, Messina S, Vasco G, Foley AR, Morandi L, Pegoraro E, et al. Respiratory and cardiac function in congenital muscular dystrophies with alpha dystroglycan deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2012 Aug. 22 (8):685-9. [QxMD MEDLINE Link].
26. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Prasad S. Adams and Victor's *Principles of Neurology*. McGraw Hill Education / Medical; 11th edition, 2019, 1664 pp. ISBN-10: 0071842616 / ISBN-13: 978-0071842617
27. Voit T, Tome FS. The congenital muscular dystrophies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*. New York: McGraw-Hill. 2004: 1203-38:
28. [www.nice.org.uk/guidance/hst3](http://www.nice.org.uk/guidance/hst3) Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. Highly specialised technologies guidance. Reference number: HST3. Published: 20 July 2016



## Sjogren's Syndrome



# Boala Sjogren

Elena Samohvalov, Alexandra  
Grejdieru, Liviu Grib

### *Venus Williams luptă cu sindromul Sjogren*

*Motto-ul lui Venus: totul se adună, poți face puțin în această zi, se va adăuga și este mai bine decât dacă te descurajezi și nu faci nimic. În 2011, Venus Williams a dezvăluit lumii că suferă de sindromul Sjogren, ceea ce a forțat-o să se retragă în timpul US Open din acel an. Ulterior mi-am dat seama că trebuie să mă apuc de treabă, așa că au fost zile la început în care simțeam că vreau să stau în pat. A fost o provocare pentru mine însumi, dar știam că nu pot fi învinsă.*

*Mă simt o mare jucătoare de tenis.*

*Venus Williams, de șapte ori campioană de Grand Slam*

## Boala Sjogren

*Elena Samohvalov, Alexandra Grejdieru, Liviu*

### Rezumat

Boala Sjögren este o afecțiune sistemică autoimună de etiologie necunoscută, caracterizată prin disfuncția și lezarea glandelor exocrine, în particular a glandelor salivare și lacrimale. SSj poate apărea ca o boală **primară** a disfuncției glandei exocrine (boala Sjögren) sau **secundar** (sindromul Sjögren) - în asociere cu alte boli autoimune.

Etiologia bolii este necunoscută, însă patogenetic se presupune a fi factorii genetici, cei înconjurători, factorii imuni (limfocite, citokine, autoanticorpi, și factorii neimuni (integritatea celulelor acinare), care în ansamblu provoacă lezarea epiteliului glandular și disfuncția secretorie.

Diagnosticul SSj se bazează exclusiv pe criteriile clar definite ale Grupului de Consensus American – European.

Prezentarea clinică a sindromului Sjögren poate varia. Majoritatea pacienților sunt femei, iar debutul este de obicei la vârsta de 40-60 de ani. Xeroftalmia (ochi uscați) și xerostomia (gura uscată) sunt principalele manifestări clinice la adulți. Alte simptome frecvent întâlnite sunt: parotidita, simptome cutanate (în special fenomenul Raynaud la 20% din pacienți), simptome pulmonare (xerotraheea), gastrointestinale (tulburări de deglutiție provocată de uscăciunea faringelui și esofagului), manifestări cardiace (pericardita), renale, neurologice. Pacienții cu sindrom Sjögren mai pot raporta oboseală, dureri articulare și, uneori, tumefierea articulațiilor.

Pentru a stabili diagnosticul de SSj se utilizează testele imunologice specifice pentru a detecta anticorpii: ANA, anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La), complementul seric, crioglobulinele, FR, etc. De asemenea și teste instrumentale: testul Schirmer, testul cu coloranți. Standardul de aur pentru un diagnostic cert este : biopsia glandelor salivare.

Tratamentul este bazat preponderent pe ameliorarea simptomelor sicca: Pilocarpinum și cevimelinum în xerostomie, substituenții de lacrimi în xeroftalmie, iar în prezența manifestărilor sistemice se utilizează: imunosupresoarele, corticosteroizii, AINS, și în ultimă instanță terapia biologică.

### Abstract

Sjögren's syndrome is an autoimmune systemic pathology, characterized by dysfunction and damage to the exocrine glands, particularly the salivary and lacrimal glands. SSJ can occur as a primary disease of exocrine gland dysfunction (Sjogren's disease) or secondary (Sjogren's syndrome) - in association with other autoimmune diseases.

The etiology of the disease is unknown, but pathogenetically it is thought to be genetic factors, environmental factors, also immune factors (lymphocytes, cytokines, autoantibodies, and nonimmune factors (acinar cell integrity), which together can cause glandular epithelium lesion and secretory dysfunction.

The diagnosis of SSJ is based exclusively on the clearly defined criteria of the American-European Consensus Group.

The clinical presentation of Sjögren's syndrome can be various. Most patients are women, and the onset is usually at the age of 40-60. Xerophthalmia (dry eyes) and xerostomia (dry mouth) are the main clinical manifestations in adults. Other common symptoms are: parotitis, skin symptoms (especially Raynaud's disease in 20% of patients), pulmonary symptoms (xerotrachea), gastrointestinal (swallowing disorders caused by dryness of the pharynx and esophagus), cardiac manifestations (pericarditis), renal and neurological diseases. Patients with Sjögren's syndrome may also experience fatigue, joint pain, and sometimes joint swelling.

To establish the diagnosis of SSJ, specific immunological tests are used to detect antibodies: ANA, anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La), serum complement, cryoglobulins, FR, etc. Also instrumental tests: Schirmer test, color tests. The gold standard for a definite diagnosis is: salivary gland biopsy.

The treatment is based on the relief of sicca symptoms: Pilocarpinum and cevimelinum in xerostomia, tear substitutes in xerophthalmia, and in the presence of systemic manifestations are used: immunosuppressants, corticosteroids, NSAIDs, and biological therapy.

### **Definiție**

Sindromul Sjögren este o afecțiune sistemică autoimună de etiologie necunoscută, caracterizată prin disfuncția și lezarea glandelor exocrine, în particular a glandelor salivare și lacrimale (exocrinopatie autoimună).

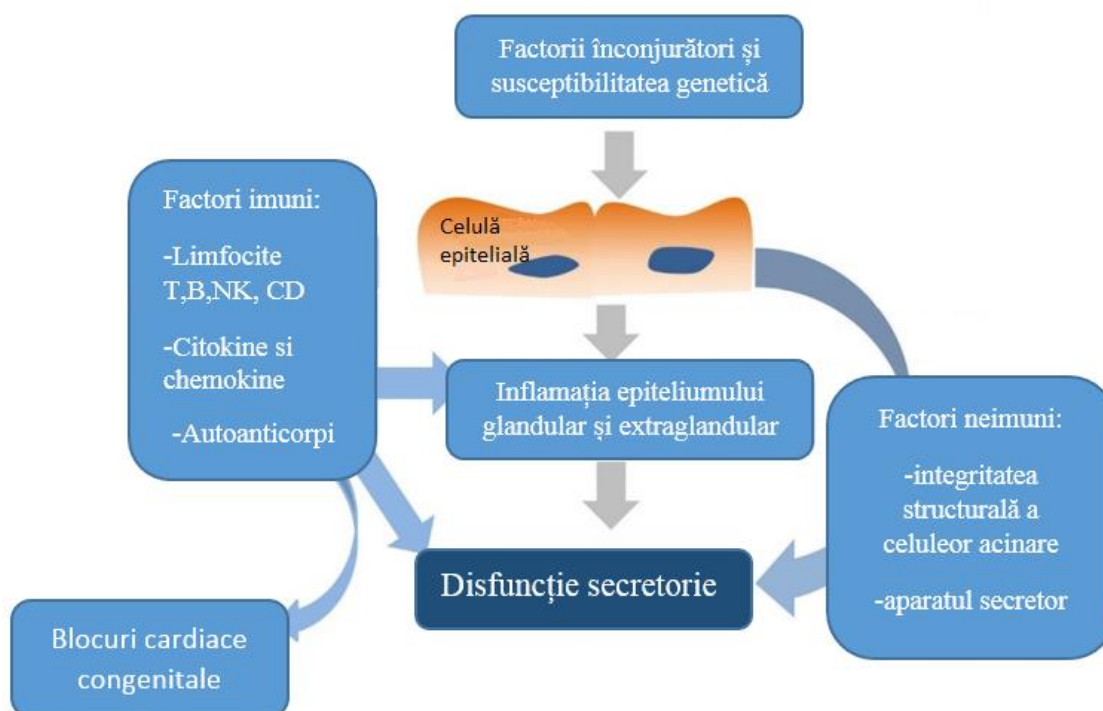
### **Etiologie**

Sindromul Sjögren poate apărea ca o boală **primară** a disfuncției glandei exocrine (boala Sjogren) sau **secundară** (sindromul Sjogren) - asociată unei alte boli autoimune (de exemplu, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sclerodermie, scleroză sistemică, crioglobulinemie, poliarterită nodoasă). Boala afectează de obicei ochii, gura, glanda parotidă, plămâni, rinichii, pielea și sistemul nervos.

Etiologia sindromului Sjögren nu este bine cunoscută. Prezența celulelor epiteliale ale glandelor salivare care exprimă molecule de clasa II a complexului major de histocompatibilitate și identificarea markerilor de susceptibilitate

moșteniți sugerează că antigenele endogene ar fi cele care declanșează un răspuns inflamator autoperpetuat la indivizii susceptibili. În plus, persistența căilor active de interferon în sindromul Sjögren sugerează activarea continuă a sistemului imunitar înnăscut.

### Patogenia



**Figura 81.** Criterii pentru stabilirea diagnosticului:

***Criteriile Grupului de Consensum American - European (American-European Consensus Group) din 2016:***

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;
  - Necesitatea de utilizare a substituenților de lacrimi de peste trei ori în zi.
2. Simptome salivare – (cel puțin unul prezent):
  - Senzație zilnică de gură uscată pe durată 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 lizamină);
4. Obiectivarea sindromului sicca salivar (cel puțin unul prezent):
  - Scintigrafia glandelor salivare modificată;

- Sialografie parotidiană anormală;
- Flux salivar nestimulat  $\leq 1,5$  ml per 15 min.,  $\leq 0,1$  ml/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 – autoanticorpi:

- anticorpi anti SS-A(Ro) sau anti SS-B(La)

#### **SS primar:**

• Patru criterii din șase - criteriile sub numărul 5 (biopsia) sau numărul 6 (prezența Ac anti-SS-A/SS-B) sunt obligatorii sau trei din cele patru criterii obiective (crt. 3 - 6).

Aceste criterii permit elaborarea diagnosticului de sindrom Sjögren la pacienți fără simptome sicca, care nu au biopsia efectuată. SSj poate fi diagnosticat la bolnavii fără simptome sicca dacă aceștia întrunesc 3 din 4 criterii obiective.

#### **SS Secundar:**

- Prezența unei boli de țesut conjunctiv plus:
  - Un simptom sicca (crt. 1 sau 2) plus
  - Două teste obiective pentru sicca ocular și salivar pozitive în momentul prezentării pacientului la consultație.

#### **Criteriile de excludere includ oricare din următoarele:**

- Radioterapie în antecedentă a capului, gâtului;
- Infecția cu HCV;
- Infecția cu HIV;
- Limfom în anamneză;
- Sarcoidoza;
- Boala grefă versus gazdă;
- Consumul de medicamente anticolinergice.

Sensibilitatea criteriilor este de 97,2%, specificitatea – de 48,6% pentru SSj primar;

Sensibilitatea – 64,7%, specificitatea – 97,2% pentru SSj secundar.

**Criteriile elaborate și aprobate în comun ACR și EULAR (2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome) pentru diagnosticarea SSj primar:**

Diagnosticul este emis în baza sumei de cuantificare a 5 parametri:

1. Anticorpii anti SSA(Ro) pozitivi ..... 3 p.
2. Sialodenoită focală limfocitară cu focus scor  $\geq 1$  focus / 4 mm<sup>2</sup> ..... 3 p.
3. Scorul de colorare oculară  $\geq 5$  sau scorul van Bijsterveld  $\geq 4$  ..... 1 p.

4. Testul Schirmer  $\leq 5$  mm/5 min ..... 1 p.  
5. Flux salivar nestimulat (sialometria)  $\leq 0,1$  ml/min ..... 1 p.

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%.

**Criteriile de excludere includ oricare din următoarele:**

- Istoric de tratament cu radioterapie a regiunii capului și gâtului;
- Testarea infecției cu hepatită C activă (cu confirmare prin reacția de polimerizare în lanț - PCR);
- SIDA;
- Sarcoidoza;
- Amiloidoza;
- Boală legată de IgG4.

**Tabloul clinic**

Prezentarea clinică a sindromului Sjögren poate varia. Majoritatea pacienților sunt femei, iar debutul este de obicei la vârsta de 40-60 de ani, dar sindromul poate afecta și bărbații și copiii. Debutul este insidios. Primele simptome ale sindromului Sjögren primar pot fi ușor trecute cu vederea sau interpretate greșit, iar diagnosticul poate fi amânat cu câțiva ani.

Xeroftalmia (ochi uscați) și xerostomia (gura uscată) sunt principalele manifestări clinice la adulți. Tumefierea parotidiană bilaterală este cel mai frecvent semn de debut la copii.

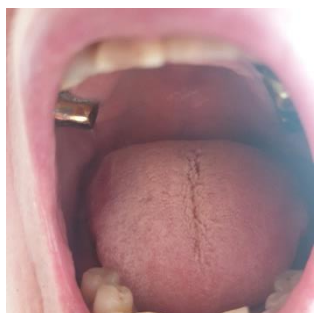
Implicarea extraglandulară în sindromul Sjögren se încadrează în două categorii generale: procesele infiltrative periepiteliale și implicarea extraglandulară extraepitelială. Procesele infiltrative periepiteliale includ nefrita interstițială, afectarea ficatului și bronșiolita și, în general, au un caracter benign. Implicarea extraglandulară extraepitelială în sindromul Sjögren este legată de hiperreactivitatea celulelor B, hipergammaglobulinemie și formarea complexelor imune și include purpura palpabilă, glomerulonefrita și neuropatia periferică. Aceste din urmă manifestări apar mai târziu în cursul sindromului Sjögren și sunt asociate cu un risc mai mare de transformare în limfom.

Simptomele sindromului Sjögren pot scădea calitatea vieții pacientului în aspectele sale fizice, psihologice și sociale.

**a) Simptome sicca (ochi uscați și gură uscată):**

Deși uscăciunea ochilor și cavitații bucale sunt cele mai frecvente simptome la pacienții cu sindrom Sjögren, majoritatea pacienților care raportează aceste simptome au alte cauze subiacente. Incidența simptomelor sicca crește odată cu vârsta. Nu este clar dacă acest lucru face parte din procesul normal de îmbătrânire (asociat cu fibroză și atrofie observată în unele studii de biopsie a buzelor) sau se datorează utilizării medicamentelor asociate.

Medicamentele care pot provoca simptome sicca la orice grup de vârstă includ antidepressive, anticolinergice, beta-blocante, diuretice și antihistaminice. Femeile care folosesc terapia de substituție hormonală pot prezenta un risc crescut de sindrom de ochi uscat.



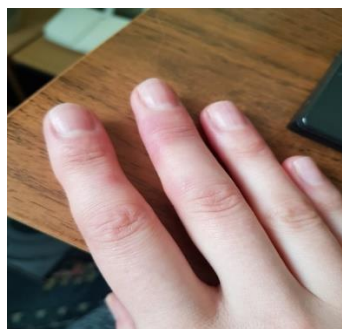
**Figura 82.** Gură uscată și dinți cariati



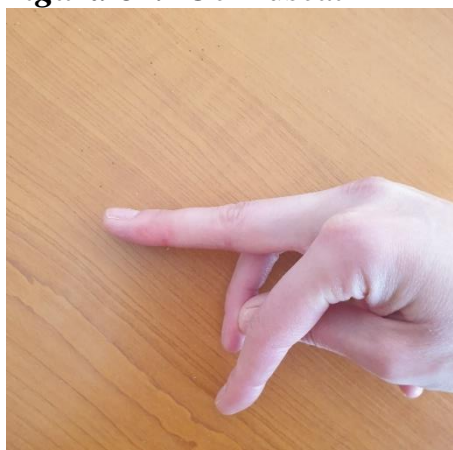
**Figura 83.** Testul Shirmer



**Figura 84.** Ochi uscat



**Figura 85.** Erupții cutanate



**Figura 86.** Vasculită cutanată (purpură palpabilă)



**Figura 87.** Ulcer bucal

Pacienții pot descrie efectele uscăciunii gurii în următoarele moduri:

- Incapacitatea de a mânca alimente uscate (de exemplu, biscuiți);
- Limba lipită de cerul gurii;
- Necesitatea iminentă de a bea apă pe parcursul nopții;
- Dificultate de a vorbi pentru perioade lungi de timp sau răgușeală;

- Incidență mai mare a cariilor dentare și a bolii parodontale;
- Simțul gustului alterat;
- Dificultate la purtarea protezelor dentare;
- Dezvoltarea candidozei bucale cu cheilită unghiulară, care poate provoca dureri bucale;

*Glandele lacrimale:* Xeroftalmie, eritem, fotofobie, dar tumefierea glandelor lacrimale este mai rar întâlnită decât cea a glandelor salivare; lipsa stratului lacrimal protector poate duce la keratoconjunctivita sicca, ulceratii corneene, ce pot duce la perforatii ale corneei, infectii oculare. Ochii uscati pot fi descriși ca fiind roșii, cu prurit și dureroși. Cu toate acestea, cea mai frecventă plângere este aceea a unei senzații de nisip sau nisip în ochi. Simptomele se înrăutățesc de obicei pe parcursul zilei, probabil din cauza evaporării stratului apos deja limitat. Sindromul sicca se poate manifesta și la alte nivele: la nivelul mucoasei nazale apar cruste, adesea - epistaxis; tegumente uscate, prurit.

b) **Parotidită:**

Pacienții cu sindrom Sjögren pot avea antecedente de parotidită recurentă, adesea bilaterală. Deși la unii pacienți glandele parotide devin atât de mari încât pacienții raportează acest lucru ca fiind o problemă, mai des medicul descoperă glandele mărite în dimensiuni.

c) **Simptome cutanate:**

Manifestările cutanate nonvasculitice în sindromul Sjögren includ următoarele:

- Uscăciune;
- Dermatita pleoapelor;
- Prurit;
- Eritem inelar;
- Vasculita cutanată, cum ar fi purpura palpabilă, se dezvoltă la unii pacienți cu sindrom Sjögren, în special cei cu hipergammaglobulinemie sau crioglobulinemie. *Fenomenul Raynaud* este observat la aproximativ 20% dintre pacienți.

d) **Simptome pulmonare:**

Pacienții cu sindrom Sjögren pot dezvolta uscăciune a mucoasei traheobronșice (xerotrahee), care se poate manifesta sub formă de tuse uscată. Mai rar, pacienții dezvoltă dispnee dintr-o boală pulmonară interstițială care este de obicei ușoară. Pacienții pot dezvolta bronșită recurentă sau chiar pneumonită (infecțioasă sau neinfecțioasă). Leziuni pulmonare interstițiale se întâlnesc mai rar, de regulă evoluează subclinic, cu dispnee iar diagnosticul este stabilit cu ajutorul CT de înaltă rezoluție. Revărsatul pleural apare mai frecvent în SSj asociat cu alte boli sistemice ale țesutului conjunctiv.

e) **Simptome gastrointestinale:**

Uscăciunea faringelui și a esofagului duce frecvent la dificultăți la înghițire (degluțiție), în care pacienții descriu de obicei alimente care devin blocate în gâtul superior.



Pot apărea dureri abdominale și diaree. Rareori, pacienții dezvoltă pancreatită acută sau cronică, precum și malabsorbție din cauza insuficienței pancreatice. Hepatita este prezentă la circa 25% din pacienții cu SSj primar, mecanismul fiind unul autoimun.

Pacienții cu gastrită trebuie testați pentru infecția cu *Helicobacter pylori*, din cauza asocierii acesteia cu limfoamele de țesut limfoid asociate mucoasei gastrice.

Pacienții cu sindrom Sjögren prezintă un risc crescut de golire gastrică întârziată, care poate provoca sașietate precoce, disconfort abdominal superior, greață și vărsături.

f) **Simptome cardiace:**

Pericardita și hipertensiunea pulmonară, cu simptomatologia aferentă, pot apărea în sindromul Sjögren. ortostatice legate de disfuncția controlului autonom al tensiunii arteriale și ale frecvenței cardiace sunt asociate cu severitatea crescută a sindromului Sjögren.

g) **Simptome neurologice**

Afectarea sistemului nervos central (SNC) și implicarea măduvei spinale în sindromul Sjögren este atestată în diverse studii la 8-40%, cu manifestări incluzând mielopatie, neuropatie optică, convulsii, disfuncție cognitivă și encefalopatie. Trebuie făcute încercări de a distinge alte cauze ale acestor simptome, inclusiv LES concomitent, scleroza multiplă, boala cerebrovasculară și boala Alzheimer.

Neuropatia periferică senzorială, motorie sau senzomotorie, adesea subclinică, poate fi detectată la până la 55% dintre pacienții neselectați cu sindrom Sjögren. Pot fi prezente simptome de parestezii distale. Se pot dezvolta neuropatii craniene, în special neuropatie de trigemen sau paralizie a nervului facial. Mononevrita multiplex ar trebui să determine căutarea unei vasculite.

h) **Simptome renale**

- Calculii renali, acidoza tubulară renală și osteomalacia, diabetul insipid nefrogen și hipokaliemia pot apărea secundar leziunilor tubulare cauzate de nefrita interstițială, cea mai frecventă formă de afectare renală în sindromul Sjögren.
- Cistita interstițială, cu simptome de disurie, frecvență, urgență și nicturie, este puternic asociată cu sindromul Sjögren.
- Glomerulonefrita poate fi cauzată de sindromul Sjögren, dar este mai puțin frecventă și este de obicei atribuită unei alte tulburări, cum ar fi LES sau crioglobulinemia mixtă.

i) **Alte simptome:**

Pacienții cu sindrom Sjögren pot raporta oboseală, dureri articulare și, uneori, tumefierea articulațiilor. Trebuie efectuată o revizuire atentă a sistemelor pentru a le diferenția de manifestările altor tulburări. Fibromialgia este frecventă la pacienții cu sindrom Sjögren, cu o prevalență de aproximativ 31%.

Femeile cu sindrom Sjögren pot avea antecedente de avorturi spontane recurente sau nașteri de feți morți, iar atât femeile cât și bărbații pot avea

antecedente de tromboză venoasă sau arterială. Acestea sunt legate de prezența anticorpilor antifosfolipidici.

### **Sindromul Sjogren secundar**

Sindromul Sjogren secundar apare târziu în cursul bolii primare. Cu toate acestea, la unii pacienți, sindromul Sjogren primar poate precede LES cu mulți ani. Sindromul Sjogren secundar este de obicei ușor, iar simptomele sicca sunt caracteristica principală. Spre deosebire de pacienții cu sindrom Sjogren primar, persoanele cu tipul secundar au semnificativ mai puține manifestări sistemice. Aceste manifestări includ următoarele:

- Tumefierea glandelor salivare;
- Implicarea plămânilor;
- Implicarea sistemului nervos;
- Afectarea renală;
- fenomenul Raynaud;
- Tulburări limfoproliferative;

În sindromul Sjogren secundar predomină simptomele bolii primare și nu modifică prognosticul sau evoluția bolii de bază.

### **Date de laborator și instrumentale:**

Unele teste de laborator pot fi utilizate pentru a evalua implicarea salivară și lacrimală în sindromul Sjogren. Cu toate acestea, niciun test nu este suficient de sensibil sau specific în diagnosticul sindromului Sjogren. Afectiunea este diagnosticată corect numai atunci când rezultatele diferitelor teste sunt simultan pozitive și când sunt prezente simptome subiective și modificări serologice.

Rezultatele testelor de laborator pot indica următoarele:

#### ***Hemoleucograma***

- VSH crescută;
- Anemie;
- Leucopenie;
- Eozinofilie.

#### ***Teste imunologice:***

- Anticorpi antinucleari: ANA sunt de obicei prezente la pacienții cu sindrom Sjogren. Luați în considerare diagnosticul de lupus eritematos sistemic (LES) la pacienții cu ANA numai dacă sunt prezente simptome și semne tipice LES.

- Anticorpii anti-SS-A (Ro): Anticorpii împotriva SSA/Ro se găsesc la aproximativ 50% dintre pacienții cu boală (75% dintre pacienții cu sindrom Sjogren primar și 15% dintre pacienții cu sindrom Sjogren secundar). Astfel, absența anticorpilor anti-SSA/Ro nu elimină diagnosticul de sindrom Sjogren primar sau secundar. Anticorpii împotriva SSA/Ro sunt prezenți la 50% dintre pacienții cu LES și se găsesc uneori la indivizi sănătoși. Astfel, prezența

anticorpului împotriva SSA/Ro nu poate fi utilizată în sine pentru a stabili un diagnostic de sindrom Sjögren. Anti-Ro este un anticorp policlonal îndreptat împotriva proteinei de legare a ARN-ului nuclear și nucleolar de 60KD sau a proteinei citoplasmatică de 52KD (E3 ubiquitin ligaza). Pacienții pot avea un test ANA negativ și un test de anticorpi Ro pozitiv dacă au doar anti-Ro împotriva proteinei citoplasmatică de 52KD.

- Anticorpii anti SS-B (La): Anti-La este un anticorp oligoclonal care este îndreptat predominant împotriva proteinei nucleare de legare a ARN-ului 47KD. Anticorpii împotriva SSB/La sunt prezenți la 40-50% dintre pacienții cu sindrom Sjögren primar și la 15% dintre pacienții cu LES. Găsirea anticorpilor împotriva SSB/La la pacienții fără anticorpi împotriva SSA/Ro este neobișnuită, dar această combinație a apărut la pacienții cu ciroză biliară primară și hepatită autoimună.

Titrele de anticorpi anti-SSA/Ro și anti-SSB/La nu reflectă activitatea bolii. Anticorpii împotriva SSA/Ro sunt, de asemenea, asociați cu leziunile eritematoase inelare ale lupusului cutanat subacut. Se atestă pozitive și la mamele nou-născuților cu sindroame de lupus neonatal și bloc cardiac congenital, iar unele dintre aceste mame au sau vor dezvolta sindromul Sjögren.

- Complementul seric;
- Crioglobulinele;
- Anticorpi anti-CCP;
- Anticorpi anti-ADNds, anti - Sm, antifosfolipidici, anticardiolipinici, Scl 70, anticentromeri;
- Anti- Jo-1, anti Mi;
- Autoanticorpii antiribonucleoproteazici U1(U1-RNP);

*Factorul reumatoid (FR)* este prezent la 52% dintre pacienții cu sindrom Sjögren primar și la 98% dintre pacienții cu boala secundară, apărând chiar și atunci când artrita reumatoidă nu este prezentă. Luați în considerare un diagnostic de artrită reumatoidă dacă pacientul are sinovită poliarticulară simetrică. Prezența FR a fost asociată în mod independent cu risc crescut de limfom la pacienții cu sindrom Sjögren primar.

Uneori se atestă prezența anticorpului anti-alfa-fodrin (marker de diagnostic fiabil al sindromului Sjögren juvenil).

### ***Biochimia sângelui***

- Un nivel ridicat de proteine totale sau un nivel scăzut de albumină ar trebui să sugereze clinicianului să solicite electroforeza proteinelor serice
- Un nivel elevat de fosfatază alcalină ar trebui să determine luarea în considerare a cirozei biliare primare
- Exaltarea transaminazelor – va sugera posibilitatea unei hepatite cronice active, care poate fi asociată cu simptome sicca, sau a hepatitei C, care poate provoca o ușoară dimensionare a glandelor salivare; creșteri ușoare (< 2 ori) ale transaminazelor au fost constatate la 22% dintre pacienții cu sindrom Sjögren [70]

• Nivel scăzut de bicarbonat – se va lua în considerare evaluarea pacienților pentru acidoza tubulară renală de tip I (distal); mai rar, pacienții pot dezvolta și acidoză tubulo-renală proximală cu sindrom Fanconi

• Hipokaliemie - care este uneori suficient de gravă pentru a duce la paralizii periodice, poate fi observată la pacienții cu acidoză tubulară renală de tip I, dar se poate semnala și la pacienții cu sindrom Sjögren fără acidoză tubulară renală.

### ***Testul Schirmer***

Testul Schirmer este probabil singurul test disponibil în departamentul de urgență (ED) care poate fi utilizat pentru a susține sau infirma suspiciunea de sindrom Sjögren. O bandă de testare cu numărul 41 de hârtie de filtru Whatman este plasată lângă sacul conjunctival inferior pentru a măsura formarea lacrimilor. Persoanele sănătoase umezesc 15 mm sau mai mult din hârtie după 5 minute. Un test pozitiv apare atunci când mai puțin de 5 mm din bandă este umedă după 5 minute. Un test Schirmer este prezentat în imaginea de mai jos.

### ***Testele cu coloranți***

Rose bengal este un colorant de anilină care colorează suprafețele epiteliale cu protecție diminuată împotriva mucinei sau cu membranele celulelor epiteliale expuse. Colorarea conjunctivală poate fi detectată cu ochiul liber. Examinarea la lampa cu fantă se efectuează după colorarea cu rose bengal pentru a detecta captarea anormală în cornee.

Colorarea verde de lisamină funcționează în mod similar, dar este mai puțin iritantă pentru ochi. Colorația cu fluoresceină poate fi utilizată pentru a detecta leziunile corneene.

### ***Sialografia și scintigrafia***

La sialografie materialul radioopac este injectat în glandele salivare. Sialografia este utilă pentru a exclude prezența obstrucțiilor sau stricturilor, dar sialectazia difuză a sindromului Sjögren este observată în diferite alte boli și, prin urmare, nu este specifică.

Cu scintigrafia salivară, absorbția și secreția de tehneciu-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) este un indicator al debitelor salivare și poate oferi o măsurare obiectivă a disfuncției glandelor salivare. Cu toate acestea, constatarea unor debite scăzute nu este specifică sindromului Sjögren.

Constatări pozitive fie la sialografie, fie la scintigrafie îndeplinesc un criteriu pentru dovezi obiective ale sindromului Sjögren de către Grupul de consens american-european.

Sialografia parotidiană - Evidențiază distorsiuni ale canalelor ductale cu retenția substanței de contrast la nivelul acinusurilor terminali (sialectazie).

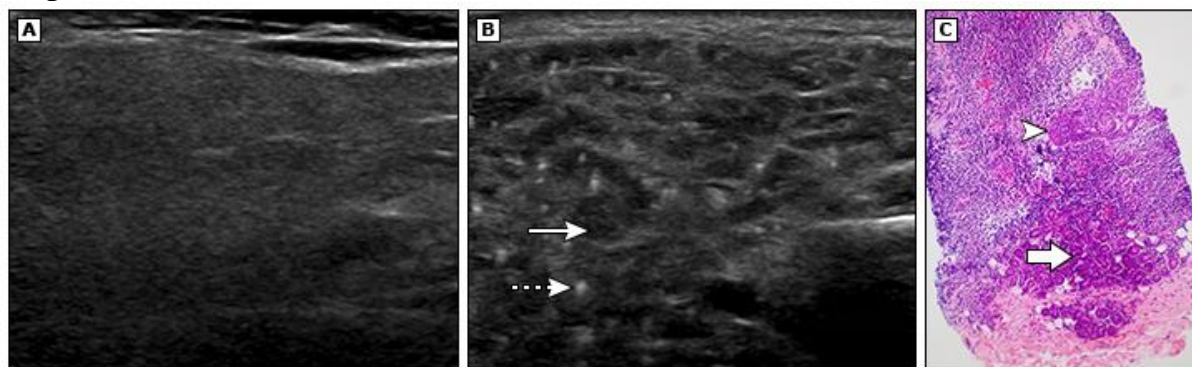
***Ecografia glandelor salivare*** dezvăluie anomalii caracteristice în structura parenchimului glandular care pot fi gradate și utilizate pentru diagnosticul SSj. Glanda bolnavă din SSj prezintă de obicei mai multe zone hipoecogene cu margini

convexe. Benzile liniare hiperecogene, chisturile și calcificările pot fi evidente în boala mai avansată.

Ecografia glandelor salivare are valoare diagnostică în SSj comparabilă cu cea a scintigrafiei sau a biopsiei glandei salivare și o concordanță bună cu rezultatul biopsiei glandei parotide și labiale. Includerea rezultatelor ecografice ale glandelor salivare poate îmbunătăți performanța diagnostică a criteriilor de clasificare a SS.

Ultrasonografia glandelor salivare poate înlocui, de asemenea, colorarea suprafeței oculare, testul Schirmer sau sialometria în criteriile de clasificare ACR/EULAR fără nicio pierdere a sensibilității sau specificității acestora. Ultrasonografia anormală a glandelor salivare, definită în primul rând prin prezența focarelor hipoecogene în parenchimul glandular, se corelează puternic cu prezența anticorpilor anti-Ro/SSA.

*Aspirația cu ac fin ghidată de ecografie și biopsia cu ac central a glandelor salivare majore* este un instrument important pentru evaluarea masei solitare și a măririi asimetrice a glandei parotide, deoarece aceste constatări sunt îngrijorătoare pentru prezența unui limfom al glandei salivare sau a unui alt neoplasm.



**Figura 88. USG RMN și morfologia**

**Imagistica prin rezonanță magnetică** — RMN a glandelor parotide din SS relevă neomogenitatea parenchimului atât pe secvențele ponderate T1 cât și T2. Există de obicei un model nodular, caracterizat prin mai multe zone hipo- și hiperintense de dimensiuni diferite. Se crede că acest model „fagure” sau „sare și piper” provine din infiltrarea grasă, fibroză, dilatarea ductală și infiltrarea limfoidă a lobulilor parotidieni. Rezultatele RMN se corelează bine cu cele ale biopsiei glandelor salivare.

RMN se oferă, de asemenea, ca și tehnică neinvazivă pentru efectuarea sialografiei pe glandele salivare, deși poate fi disponibilă doar în centre specializate. Studiile RMN intensificate cu gadoliniu cu secvențe puternic ponderate în T2 și cu metode de scădere digitală pentru suprimarea semnalului pot fi utilizate pentru a vizualiza dilatația și/sau stenoza ductului Stensen și astfel au o utilitate deosebită în evaluarea pacienților cu parotidită recurentă.

### **Examenul biopsic**

Biopsia glandelor salivare este în prezent cel mai bun test unic pentru a stabili un diagnostic al sindromului Sjögren. În această procedură se face o incizie pe buza interioară și o porțiune din glandele salivare minore sunt îndepărtate pentru

examinare. La pacienții cu un posibil diagnostic al acestei boli, dar cu simptome extraglandulare severe, adesea se efectuează o biopsie a buzelor pentru a stabili cu fermitate diagnosticul de sindrom Sjögren. Obținerea probei de biopsie din mucoasa cu aspect normal este importantă pentru a evita rezultatele fals pozitive. Pentru analiză trebuie extrași cel puțin 4 lobuli ai glandelor salivare.

Deși acesta este cel mai definitiv test, efectuarea acestuia nu este absolut necesară din punct de vedere clinic. Pacienții cu sindrom Sjögren sunt tratați în esență simptomatic și sunt observați pentru dezvoltarea altor afecțiuni reumatice sau limfom. Acest lucru poate fi inițiat fără efectuarea unei biopsii. Dacă, totuși, diagnosticul este pus la îndoială sau dacă este necesar un diagnostic definitiv, atunci acesta este cel mai bun test

Biopsia glandelor salivare poate ajuta, de asemenea, la detectarea pseudolinfomului sau limfomului, precum și a granuloamelor necazeizante ale sarcoidozei.

### **Diagnosticul diferențial**

Sindromul Sjögren este asociat cu o mare varietate de alte tulburări, care pot contribui la subdiagnostic sau la diagnosticarea greșită. Este necesară o revizuire atentă a sistemelor pentru a detecta probleme precum artrita reumatoidă (AR), lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia, polimiozita, hepatita cronică activă, fibroza pulmonară idiopatică, ciroza biliară primară și boala tiroidiană autoimună.

Xeroftalmia, xerostomia și mărirea glandelor parotide pot rezulta din efectele adverse ale medicamentelor și ale altor boli. Infecția cu HIV poate duce la sindromul de limfocitoză infiltrativă difuză (DILS), care se caracterizează prin mărirea parotidiană; implicarea sistemului renal, pulmonar și gastrointestinal și o frecvență scăzută a prezenței autoanticorpilor. Boala cronică de grefă versus gazdă poate imita simptomele asociate cu sindromul Sjögren idiopatic. LES ar putea fi luat în considerare, în special la debutul bolii.

Constatările histologice ale următoarelor tulburări pot fi în concordanță cu sindromul Sjögren:

- Sarcoidoza
- Boala grefă versus gazdă
- Infecția cu HIV
- Infecția cu HTLV-1
- Infecția cu virusul hepatitei C (VHC).
- Keratoconjunctivita sicca.

Diagnosticale diferențiale de luat în considerare la pacienții cu simptome sicca includ următoarele:

- Medicamente (de exemplu, antidepresive, anticolinergice, beta-blocante, diuretice, antihistaminice, unele medicamente antiaritmice și antiepileptice)
- Anxietate și depresie
- Infecții virale (de exemplu, oreion)

- Complicații ale lentilelor de contact
- Deshidratare
- Hipervitainoza A
- Keratită neurotropică
- Pemfigoid
- Iritanți de mediu
- Blefarită cronică
- Conjunctivită cronică
- Rozaceea
- Radiații terapeutice sau intervenții chirurgicale la nivelul capului și gâtului
- Vârsta
- Boala Alzheimer
- Boala Parkinson
- Amiloidoza
- Sarcoidoza
- Limfom

Diagnosticile diferențiale care trebuie luate în considerare la pacienții cu mărirea glandei parotidei includ următoarele:

- Infecție virală (de exemplu, oreion, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, virus coxsackie A, gripă)
- Boli granulomatoase (sarcoidoza, tuberculoza, lepra)
- Hiperlipoproteinemie
- Ciroza hepatică
- Hepatita C
- Bulimie
- Parotidita recurentă a copilăriei
- Pancreatită cronică
- Acromegalie
- Amiloidoza
- Hipofuncția gonadală
- Diabetul zaharat
- Tumora a glandei salivare (în primul rând unilaterală)
- Infecție bacteriană (în primul rând unilaterală)
- Sialadenita cronică (în primul rând unilaterală)
- Limfom

Este important să se excludă de asemenea patologiile asociate cu sindromul Sjögren, inclusiv următoarele:

- SIDA
- Artrita reumatoidă
- Lupus eritematos sistemic (LES)
- Sclerodermie
- Polimiozită

- Ciroza biliară primară
- Tiroidită
- Hepatită cronică activă
- Crioglobulinemie mixtă

#### **Tratamentul:**

Obiectivele tratamentului:

- Controlul activității bolii
- Reducerea sindromului sicca
- Prevenirea progresării bolii
- Reducerea iminenței afecării sistemice, extraglandulare
- Ameliorarea calității vieții
- Educarea pacientului
- Depistarea și tratarea precoce a complicațiilor
- Reducerea riscului pentru malignizare (dezvoltarea limfomului).

Tratamentul nemedicamentos și recomandări de ordin general:

- Evitarea expunerii la fum, vânt, aer condiționat, mediu uscat
- Utilizarea unui umidificator în locuință
- Renunțarea la fumat
- Purtarea unor ochelari speciali pentru a proteja ochii de evaporarea lacrimilor
- Evitarea purtării lentilelor de contact
- Aport frecvent de lichide
- Alimentație sănătoasă, echilibrată, evitarea regimului alimentar bazat pe consumul de produse "uscate", cu respectarea orelor meselor
- Folosirea bomboanelor sau a gumei de mestecat (fără zahăr)
- Igienă riguroasă orală
- Folosirea pastei de dinți bogate în fluor
- Tratamentul prompt al cariilor dentare
- Creme emoliente de uz extern
- Psihoterapie
- Evitarea medicamentelor cu efecte anticolinergice care pot micșora fluxul salivar.

#### **Tratamentul medicamentos:**

*a) Tratamentul simptomatic al sindromului sicca:*

Conform ghidului EULAR din 2019 se recomandă ca pacienții cu sindrom Sjögren să fie gestionați în centre de expertiză sau în strânsă colaborare cu acestea, urmând o abordare multidisciplinară. Recomandările specifice sunt enumerate mai jos.



## ***Xerostomia***

Evaluarea inițială a funcției glandelor salivare, inclusiv măsurarea fluxurilor salivare întregi și excluderea altor afecțiuni, este recomandată înainte de începerea tratamentului.

Prima abordare terapeutică preferată pentru xerostomie în dependență de funcția glandelor salivare poate fi următoarea:

- Disfuncție ușoară - Stimulare nonfarmacologică (de exemplu, bomboane acide fără zahăr, pastile, xilitol, gumă de mestecat fără zahăr)
- Disfuncție moderată - Stimulare farmacologică (de exemplu, pilocarpină, cevimelină; anetoltritionă, N-acetilcisteină în cazuri de intoleranță sau lipsă de răspuns);
- Disfuncție severă - substituenți de salivă.
- *Pilocarpinum* - 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.
- *Cevimelinum* - are selectivitate mai mare pentru receptorii M3 și toleranță mai bună decât preparatul precedent. Doar 11% din pacienți prezintă 26 transpirații excesive. Mod de administrare: 30mgx3/zi.

Ghidul recomandă să nu fie utilizate:

- Hidroxiclorochină
- Glucocorticoizi orali
- Agenți imunosupresori
- Rituximab

## ***Xeroftalmia***

Abordarea terapeutică de primă linie a uscăciunii oculare include utilizarea de lacrimi artificiale și geluri/unguente oculare. Uscăciunea oculară refractară/severă poate fi gestionată în trepte, după cum urmează:

1. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene oculare topice (AINS) sau corticosteroizii pot fi prescrise de către oftalmologi ca abordare terapeutică pe termen scurt (maximum 2-4 săptămâni); dacă nu există răspuns sau intoleranță, atunci
2. Ciclosporină locală 0,05%; dacă nu există răspuns sau intoleranță, atunci
3. Substituenți de lacrimi (Tears Plus, Lacril, Liquifilm Tears, LubriTears)- Aceste preparate conțin echivalentul a 0,9% clorură de sodiu și sunt folosite pentru menținerea tonicității oculare. Ele înlocuiesc stratul apos de lacrimi care se pierde la pacienții cu sindrom Sjögren. Preparatele care conțin hidroximetilceluloză sau dextran sunt mai vâscoase și, prin urmare, pot dura mai mult înainte de a fi necesară reaplicarea. Dacă nu există răspuns sau intoleranță, atunci

#### 4. Terapii de salvare - agoniștii muscarinici orali.

##### *b) Imunosupresoarele:*

Hydroxychlorochina - studiile dovedesc eficacitatea acesteia în reducerea markerilor 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. Mod de administrare: 200-400mg/zi (doză maximă: 6,5mg/kgc/zi). Pacienții aflați sub tratament necesită control oftalmologic regulat.

Methotrexat - poate fi recomandat doar în cazul artritei refractare la hidroxichlorochin, Mod de administrare: 7,5 – 10 mg (până la max. 20 mg) în săptămână. Studiile existente astăzi demonstrează lipsa eficacității preparatului asupra semnelor sindromului uscat. Sunt recomandate doar la pacienții cu manifestările vasculitice și în asocieră cu glucocorticoizi.

Azathioprina în doze de 1 - 2,5 mg/kg/24 ore cu trecerea la doza de susținere 0,5 mg/kg/24 ore. Din efectele secundare – mielodepresia, dezvoltarea unor infecții asociate, dispepsii, hepatită medicamentoasă.

Cyclosporina - 2,5mg /kg/24 în 2 prize, durata tratamentului se determină individual. Vor fi luate în considerație efectele nefrotoxice

*c) Corticosteroizii:* se administrează în doză de 0,3 - 0,5 - 1mg/kgc/zi, în dependența de organul afectat. Dozele mici se recomandă în cazul afectării articulare non-respondente la AINS, a nevralgiei izolate de n. trigemen sau pe durată scurtă (10-15 zile) în scopul remiterii tumefacției parotidiene dureroase după ce au fost excluse cauzele infecțioase. Dozele mari se recomandă în cazul pneumonitei interstițiale limfocitare, a nefropatiei tubulointerstițiale, vasculitei cerebrale, mononeuritei multiplex. Se vor asocia cu alte imunosupresoare – Azathioprinum sau Cyclosporinum în dependență de severitatea afecțiunilor sistemice

*d) AINS:* Sunt utilizate în combaterea sindromului algic, articular. Se administrează pentru scurtă durată, pe parcursul episoadelor algice, individualizând alegerea AINS în dependență de toleranță, de riscul reacțiilor adverse. Diclofenacum (75 mg x 1-2 prize/24 ore) sau Ibuprofenum (200 mg x 3-4 prize/24 ore) sau Meloxicamum (7,5 mg x 1-2 prize/24 ore) sau Piroxicamum (10 - 30 mg x1 priză/24 ore) sau Tenoxicamum (20 mg x1 priză/24 ore) sau Nimesulidum (100 mg x în 1 priză/24 ore) sau Etoricoxibum (60-120 mg/24 ore – într-o priză) sau Aciclofenacum (100 mg x 2prize/24 ore) Este necesară monitorizarea efectelor secundare: gastrointestinale, hepatice, cardiovasculare, renale.

e) *Terapia biologică*: Rituximab (Ac monoclonali anti-CD20, depleția limfocitelor B) – 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.

#### *Managementul bolii pulmonare din SSj:*

Fundația Sjögren a publicat recomandările privind boala pulmonară asociată sindromului Sjögren în 2021. Acestea includ următoarele:

1. Evaluarea pacienților cu tuse uscată deranjantă și absența patologiei căilor respiratorii inferioare sau pulmonare parenchimotoase pentru etiologii tratabile sau prevenibile, altele decât xerotraheea.
2. Încurajarea tuturor pacienților să renunțe la fumat.
3. Biopsia bronhoscopică nu este recomandată la pacienții cu boală simptomatică a căilor respiratorii mici.
4. Efectuarea testării complete a funcției pulmonare la pacienții cu boală simptomatică a căilor respiratorii mici.
5. Tratamentul bronșiectaziei relevante clinic:
  - Agenți mucolitici/expectoranți
  - Soluție salină nebulizată sau hipertonică
  - Presiune expiratorie pozitivă oscilatorie
  - Drenaj postural
  - Antibiotice macrolide pe termen lung (la pacienții fără colonizare sau infecție cu *Mycobacterium*)
  - Boala pulmonară interstițială (BPI):
6. La pacienții cu sindrom Sjögren cu suspiciune de BPI sunt recomandate CT de înaltă rezoluție cu teste de oximetrie.
7. Toți pacienții cu sindrom Sjögren trebuie să fie imunizați împotriva gripei și a infecției pneumococice.
8. Oxigenoterapia pe termen lung este recomandată pacienților cu sindrom Sjögren cu suspiciune de ILD și hipoxemie semnificativă clinic.

#### *Recomandări generale:*

- Tratamentul bolilor sistemice trebuie adaptat la severitatea specifică organului, utilizând definițiile EULAR ale indicelui de activitate a bolii sindromului Sjögren (ESSDAI).
- Glucocorticoizii trebuie utilizați la doza minimă și durata de timp necesare pentru a controla boala sistemică activă (de exemplu, puls terapii cu metilprednisolon urmate de doze de 0,5 mg/kg/zi sau mai mici ca terapie de inducție în cazurile severe și doze < 0,5 mg/kg).

- Agenții imunosupresori (de exemplu, leflunomidă, metotrexat, azatioprină, micofenolat, ciclofosfamidă) trebuie utilizați în principal ca agenți de economisire a glucocorticoizilor, fără dovezi care să susțină alegerea unui preparat în detrimentul altuia.
- Terapia biologică (de exemplu, rituximab, epratuzumab, belimumab) pot fi luate în considerare la pacienții cu boală sistemică severă, refractară.
- Abordarea terapeutică sistemică specifică unui organ poate urma, ca regulă generală, utilizarea secvențială (sau combinată) a glucocorticoizilor, a agenților imunosupresori și a medicamentelor biologice.
- Tratamentul limfomului cu celule B trebuie individualizat în funcție de subtipul histologic specific și stadiul bolii.

### **Particularitățile de manifestare a bolii**

Există o gamă largă de manifestări ale bolii, începând cu xerostomia ușoară și simptome constituționale până la implicarea glandulară severă și o varietate de manifestări extraglandulare și caracteristici autoimune sistemice. Provocările în stabilirea diagnosticului variază astfel de la evaluarea prezenței acestuia la un pacient cu simptome de uscăciune oculară și/sau orală până la diferențierea stării de alte tulburări autoimune sistemice (de exemplu, lupus eritematos sistemic) sau cauze ale măririi glandelor salivare.

Spectrul prezentărilor bolii include:

- xeroftalmie și xerostomie, adesea în asocieră cu oboseală, mialgie și disfuncție cognitivă ușoară. Diagnosticul sindromului Sjögren (SS) la acești pacienți este susținut în mod necesar de un test pozitiv pentru anticorpi anti-Ro/SSA și/sau o biopsie a glandei salivare labiale care arată sialadenită limfocitară focală cu un scor de focalizare  $\geq 1$ . Astfel de pacienți pot fi dificil de distins clinic de cei cu fibromialgie sau depresie care au uscăciune oculară și/sau orală cauzată sau exacerbată de medicamente cu efecte secundare anticolinergice.
- un pacient grav afectat poate avea o tumefacție a glandelor salivare, adenopatie, anticorpi anti Ro/SSA și La/SSB, crioglobulinemie, hipocomplementemie, tendința de a dezvolta limfom non-Hodgkin și alte manifestări ale bolii extraglandulare.
- Mai rar pacienții prezintă manifestări în principal extraglandulare și titre pozitive de anticorpi Ro/SSA fără xeroftalmie semnificativă sau xerostomie. Rezultatele de laborator pot deveni sugestive în timpul evaluării neuropatiilor, nefropatiilor, pneumonitei interstițiale, anomaliilor hematologice, modificărilor limfoproliferative sau anomaliilor din alte organe cu un model de boală extraglandulară care sugerează fie SS, fie lupus eritematos sistemic.

## **GHID PENTRU PACIENT**

### ***Ce este Boala Sjogren?***

Sindromul Sjögren (SSj) - este o maladie inflamatorie autoimună, cu o evoluție cronică, ce poate afecta mai multe organe și sisteme, dar în primul rând implică glandele exocrine, cu apariția unor infiltrate limfocitare ce înlocuiesc epiteliul funcțional al acestor glande, provocând diminuarea secreției lor.

### ***Cât de frecvent se întâlnește?***

Conform diferitor statistici, sindromul Sjogren afectează între 0.1 și 3% din populație. În Grecia spre exemplu, folosindu-se chestionare special elaborate pentru această boală, a fost înregistrat un sindrom Sjogren definit la 0,6% și unul probabil la 3% din femei. Maladia poate debuta la orice vârstă, dar preferențial afectează femeile în a IV și a V-a decade ale vieții. Raportul femei : bărbați este de aproximativ 9 : 1. Studiile epidemiologice au dovedit că nu există diferențe rasiale în răspândirea bolii.

### ***Cum se dezvoltă această maladie?***

Cauzele și mecanismul dezvoltării maladii sunt încă necunoscute exact. Sunt suspectate în favorizarea dezvoltării bolii unele infecții virale cum ar fi virusul herpetic 6, virusul hepatitei virale C, citomegalovirusul și altele. Celulele epiteliale ale glandelor salivare pot fi gazda a unei mari varietăți de viruși. Se presupune că un rol anume îl are factorul endocrin, deoarece maladia este predominant întâlnită la femei iar estrogenii participă în reglarea echilibrului lacrimal, posedă funcții imunomodulatoare. Deasemenea are un rol semnificativ și factorul genetic.

### ***Care sunt manifestările clinice?***

În cadrul sindromului Sjogren, fie primar, fie asociat altor maladii, una din manifestările esențiale este așa numitul sindrom uscat - sindromul sicca -, determinant de afectarea glandelor salivare, parotidiene, sublinguale, lacrimale. Sindromul sicca este exprimat prin xerostomie - senzație de gură uscată, necesitatea de a bea permanent lichid. Limba pacienților este roșie, depapilată, cu ulceratii, cu senzație de "alipire". Bolnavii acuză dificultăți în timpul vorbirii, glutiției. Are loc tumefierea recurentă a glandelor parotidiene. Glandele submaxilare și sublinguale, de asemenea, frecvent sunt hipertrofiate. Tumefierea glandelor parotidiene și a celor sublinguale poate fi uni - sau bilaterală, adesea este nedureroasă, are o evoluție recurentă și poate precede xerostomia. La acești bolnavi adesea se dezvoltă și candidoza cavității bucale. Xeroftalmia este manifestarea sindromului uscat la nivelul glandelor lacrimale. Bolnavii acuză senzație recurentă de corp străin intraocular și incapacitatea de a plânge ("nu are lacrimi"), deasemenea - durere, mai ales la lumină. Lipsa stratului lacrimal duce la apariția conjunctivitei, a ulceratiilor corneei și infecției oculare.

Sindromul uscat se poate manifesta și pe alte arii organice:

- La nivelul mucoasei nazale - apar cruste, sângerări nazale.
- La nivelul mucoasei traheale și bronhiilor - tuse uscată persistentă, hiperreactivitate bronșică nespecifică.

- La nivel cutanat - tegumente uscate, prurit.

Deoarece maladia este una autoimună, sistemică, practic orice organ poate fi implicat. Pacienții acuză frecvent fatigabilitate, deseori pronunțată. Rareori se înregistrează febră. Adesea bolnavii menționează dureri în mușchi, iar circa 50% din ei au dureri în articulații, mai rar însoțite de tumefierea acestora. Aproximativ un sfert din pacienți pot avea erupții sub formă de eritem sau de papule urticariforme (ca în alergii, înțepături de insecte), uneori cu ulceratii. Un fenomen comun la bolnavii cu sindromul Sjogren este sindromul Raynaud care este cea mai frecventă manifestare a afectării vaselor, mai cu seamă la cei cu sindromul Sjogren primar și se prezintă prin sensibilitate exagerată cu reacție vazospastică la frig, în primul rând periferic (degete, nas, urechi), culoare violacee, asociată frecvent cu durere, mai cu seamă la trecere de la frig la cald.

*Xerotrahea* – uscăciune la nivelul traheei, ce se manifestă prin tuse uscată. Bolnavii pot dezvolta bronșite recurente sau chiar pneumonite (infecțioase sau neinfecțioase). Frecvent pacienții au afectări ale nervilor periferici expresate prin amorțeli, diminuarea sensibilității la nivelul membrelor. Manifestările digestive mai comune la pacienții cu sindromul Sjogren sunt prezentate prin pirozis, indigestie, dureri gastrice. Hepatita este prezentă la circa un sfert din pacienții cu sindromul Sjogren primar. La pacienții cu sindromul Sjogren pot fi afectați rinichii și mai rar – sistemul cardiovascular. Sindromul Sjogren secundar are unele particularități evolutive și anume - apare mai târziu, pe parcursul maladiei cu care se asociază. SSj secundar are de regulă expresie clinică mai moderată, domină simptomele sicca. Implicările extraglandulare induse de sindromul Sjogren secundar sunt mai greu de delimitat, deoarece leziunile sistemice, cauzate de maladia primară predomină.

### ***Ce trebuie să respecte pacientul cu SSj?***

- Trebuie să evite expunerea la fum, vânt, aer condiționat, mediu uscat, pentru a reduce semnele clinice ale sindromului uscat. De asemenea este binevenită utilizarea unui umidificator în locuință.
- Este recomandată purtarea unor ochelari speciali pentru a proteja ochii de evaporarea lacrimilor și evitarea purtării lentilelor de contact.
- Pacienții cu sindromul Sjogren necesită un aport frecvent de lichide iar unora din ei le ajută să abolească senzația de uscăciune folosirea bomboanelor sau a gumei de mestecat (fără zahăr).
- Este absolut necesară o igienă riguroasă a cavității bucale și desigur – o adresare cât mai rapidă la stomatolog pentru tratarea cariilor dentare.
- Vor fi tratate la timp eventualele infecții vaginale.
- Trebuie abandonat categoric fumatul.
- Pacienții cu Sindrom Sjogren - atât primar, cât și secundar - vor respecta un regim alimentar echilibrat și fracționat în 4-5 prize pe zi, fără abuzuri, se va evita alimentația predominant ”uscată”.
- Este recomandată limitarea timpului de aflare în fața computerului, televizorului.

### ***Cum se poate trata SSj?***

1. Tratamentul simptomatic al sindromului sicca. Singurele medicamente cu eficacitate dovedită asupra secreției salivare și, mai puțin, a celei lacrimale sunt Pilocarpina și Cevimelina, ultima cu o toleranță mai bună. De asemenea sunt utili diverși substituenți de lacrimi cu durată scurtă sau lungă de acțiune, dintre care sunt de preferat cei fără conservanți, deoarece pot cauza acțiune iritantă cât și substituenți de salivă sub formă de spray sau gel. Substanțele de lubrifiere vaginală (Replens) sunt recomandate în sindromul uscat vaginal. Creme vaginale cu estrogeni pot fi utilizate de către femeile aflate în menopauză.
2. Medicamente cu acțiune sistemică, și anume imunosupresoarele, vor fi selectate în mod individual de către medic. Dintre ele fac parte: Hidroxiclorochina (HCQ) – studiile dovedesc eficacitatea HCQ în reducerea inflamației a manifestărilor articulare, musculare a sindromului uscat. Alte preparate cum ar fi Metotrexatul, Azatioprina și Ciclosporina sunt utilizate în situații particulare.
3. Corticosterioizii (preparatele hormonale) - se administrează în cazul afectării articulare non-respondente la AINS (antiinflamatoare nesteroidiene) sau în scopul remiterii tumefacției parotidiene dureroase. Mai sunt folosiți și la pacienții cu afectări pulmonare și renale, la cei cu vasculită.
4. Terapia biologică. Mai recent în tratamentul sindromului Sjögren se încearcă utilizarea așa numitei terapii biologice. Dintre aceste remedii mai eficient s-a dovedit a fi preparatul Rituximab (MabThera). Pacienții cu sindromul Sjögren secundar beneficiază de aceleași metode de terapie locală a sindromului uscat, tratamentul medicamentos sistemic, însă, va fi determinat de maladia esențială la care acest sindrom s-a asociat.

### ***Bibliografie***

1. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2011 Jan-Feb. 15(1):8-14.
2. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan. 76 (1):9-16.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jun. 61(6):554-8.
4. Langegger C, Wenger M, Duftner C, Dejaco C, Baldissera I, Moncayo R, et al. Use of the European preliminary criteria, the Breiman-classification tree and the American-European criteria for diagnosis of primary Sjögren's

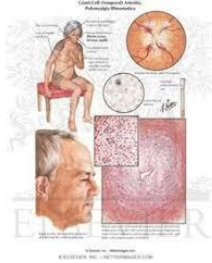
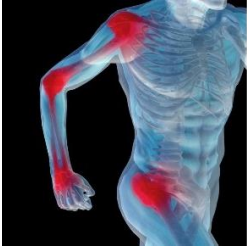
- Syndrome in daily practice: a retrospective analysis. *Rheumatol Int.* 2007 Jun. 27(8):699-702.
5. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Dec. 21(6):989-1010.
  6. Gálvez J, Sáiz E, López P, Pina MA, Carrillo A, Nieto A, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine.* 2008 Sep 29.
  7. Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S. Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions o...
  8. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Feb 21. 103(8):2770-5.
  9. Price EJ, Venables PJ. The etiopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Oct. 25(2):117-33.
  10. Matthey DL, González-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Thomson W, García-Porrúa C, et al. Association between HLA-DRB1\*15 and secondary Sjögren's syndrome in patients
  11. Papasteriades CA, Skopouli FN, Drosos AA, Andonopoulos AP, Moutsopoulos HM. HLA-alloantigen associations in Greek patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 1988 Feb. 1(1):85-90.
  12. Reveille JD, Macleod MJ, Whittington K, Arnett FC. Specific amino acid residues in the second hypervariable region of HLA-DQA1 and DQB1 chain genes promote the Ro (SS-A)/La (SS-B) autoantibody responses. *J Immunol.* 1991 Jun 1. 146(11):3871-6.
  13. Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D, et al. In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is associated exclusively with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug. 48(8):2240-5.
  14. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet.* 1992 Feb 8. 339(8789):321-3.
  15. Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992 Aug. 18(3):683-97.
  16. Fox RI. Epidemiology, pathogenesis, animal models, and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 1994 Sep. 6(5):501-8.
  17. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005 Jul 23-29. 366(9482):321-31.
  18. Parkin B, Chew JB, White VA, Garcia-Briones G, Chhanabhai M, Rootman J. Lymphocytic infiltration and enlargement of the lacrimal glands: a new



- subtype of primary Sjögren's syndrome?. *Ophthalmology*. 2005 Nov. 112(11):2040-7.
19. Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Jan. 39(1):151-6.
  20. Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. *Lab Invest*. 2001 Feb. 81(2):143-8.
  21. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*.
  22. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, Hasdimir B, Rogers SN, Smith PM. Antimuscarinic antibodies in primary Sjögren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr. 54(4):1165-73.
  23. Bolstad AI, Eiken HG, Rosenlund B, Alarcón-Riquelme ME, Jonsson R. Increased salivary gland tissue expression of Fas, Fas ligand, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, and programmed cell death 1 in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan. 48(1):174-85.
  24. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*. 2004 Feb. 137(2):337-42.
  25. Ng KP, Isenberg DA. Sjögren's syndrome: diagnosis and therapeutic challenges in the elderly. *Drugs Aging*. 2008. 25(1):19-33.
  26. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan. 58(1):15-25.
  27. Brito-Zerón P, et al; Sjögren Big Data Consortium. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 24.
  28. Rúa-Figueroa I, Fernández Castro M, Andreu JL, et al; Sjogrenser and Relesser Researchers and EAS-SER Group. Comorbidities in Patients With Primary Sjögren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Comparative Registries-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jan. 69 (1):38-45.
  29. Haldorsen K, Moen K, Jacobsen H, Jonsson R, Brun JG. Exocrine function in primary Sjögren syndrome: natural course and prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul. 67(7):949-54.
  30. Belenguer R, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, et al. Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 May-Jun. 23(3):351-6.
  31. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of

- malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug. 70(8):1363-8.
32. Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J*. 2017. 21:
  33. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 28. 159(12):1359-63.
  34. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*. 2001 Nov 7. 286(17):2114-9.
  35. Soy M, Piskin S. Cutaneous findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007 Aug. 26(8):1350-2.
  36. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol*. 2006 Sep-Oct. 24(5):393-413.
  37. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992 Aug. 18(3):617-35.
  38. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006 Nov. 130(5):1489-95.
  39. Wotherspoon AC. Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. *Yale J Biol Med*. 1996 Jan-Feb. 69(1):61-8.
  40. Hammar O, Ohlsson B, Wollmer P, Mandl T. Impaired gastric emptying in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2010 Nov. 37(11):2313-8.
  41. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Sep. 86(5):299-315.
  42. Cai FZ, Lester S, Lu T, Keen H, Boundy K, Proudman SM, et al. Mild autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2008. 10(2):R31.
  43. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Sep. 83(5):280-91.
  44. Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol*. 2006 Nov. 63(11):1612-5.
  45. van de Merwe JP. Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Urol*. 2007 Sep. 4(9):484-91.
  46. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med*. 2003 Jul. 115(1):62-5.
  47. Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, Song YW. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr. 34 (2 Suppl 96):S9-13

48. Prajs K, Bobrowska-Snarska D, Skala M, Brzosko M. Polyarteritis nodosa and Sjögren's syndrome: overlap syndrome. *Rheumatol Int.* 2010 May 18.
49. Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2008 Sep. 146(3):350-356.
50. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mulè R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye.* 2007 Feb. 21(2):229-37.
51. Antoniazzi RP, Miranda LA, Zanatta FB, et al. Periodontal conditions of individuals with Sjögren's syndrome. *J Periodontol.* 2009 Mar. 80(3):429-35.
52. Riccieri V, Sciarra I, Ceccarelli F, et al. Nailfold capillaroscopy abnormalities are associated with the presence of anti-endothelial cell antibodies in Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun. 48(6):704-6.
53. Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:637.
54. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res* 1994; 73:1416.
55. Puderbach S, Stolze HH. Tear ferning and other lacrimal tests in normal persons of different ages. *Int Ophthalmol* 1991; 15:391.
56. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol* 1988; 27:123.
57. van Nimwegen JF, Mossel E, Delli K, et al. Incorporation of Salivary Gland Ultrasonography Into the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72:583.
58. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:475.
59. Hernández-Molina G, Nuñez-Alvarez C, Avila-Casado C, et al. Usefulness of IgA Anti- $\alpha$ -fodrin Antibodies in Combination with Rheumatoid Factor and/or Antinuclear Antibodies as Substitute Immunological Criterion in Sjögren Syndrome with Negative Anti-SSA/SSB Antibodies. *J Rheumatol* 2016; 43:1852.
60. Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1557.
61. Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc* 1987; 115:581.



## Polimialgia reumatică

Victoria Sadovici

*Mesaj către Polimialgia reumatică,*

*Am vrut doar să-ți propun să-ți dai o pauză astăzi. Eu nu sunt leneșă, doar îmi păstrez energia pentru mai târziu. Nu fi atât de dură cu tine. Ești umanistă. Există întotdeauna - până mâine.*

*Pacientă suferindă*

# Polimialgia reumatică

*Victoria Sadovici*

## Rezumat.

Polimialgia reumatică (PMR) este o afecțiune reumatică inflamatorie caracterizată clinic prin durere și rigiditate matinală la nivelul coloanei cervicale, a umerilor și șoldurilor, diagnosticată după vârsta de 50 de ani. Tabloul clinic este caracterizat de sindrom articular proximal de ritm inflamator, dureri nocturne și redoare matinală prelungită. Paraclinic se determina creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și a proteinei C reactive (PCR). Diagnosticul PMR se bazează pe criteriile EULAR/ACR. Criteriile ultrasonografice și PET/CT pot ajuta la diferențierea PRM de alte boli inflamatorii.

La pacienții cu PMR se recomandă tratamentul inițial cu glucocorticoesteroizi (GCS) (Grad 1B) în doză de 12,5 -25 mg/prednisolon/echivalent pe zi. Doza inițială poate fi modificată în funcție de greutatea pacientului, severitatea simptomelor și comorbiditățile prezente. Doza de GCS care suprimă simptomele trebuie menținută și după 2-4 săptămâni ce au cedat durerea și rigiditatea, iar apoi poate fi redusă treptat la fiecare două- patru săptămâni. Fluctuațiile minore ale VSH și/sau PCR pot apărea la pacientul complet asimptomatic și nu sunt motive pentru majorarea dozei de glucocorticoizi. Pacienții cu exaltări semnificative ale VSH și/sau PCR fără o agravare a simptomelor PMR ar trebui evaluați pentru diagnostic diferențial. La majoritatea pacienților, PMR are un curs autolimitat, iar terapia cu GCS poate fi suspendată. De regulă, tratamentul poate fi stopat după unul sau doi ani, dar, în cazuri rare, un tratament îndelungat cu GCS poate fi necesar.

## Abstract

Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory rheumatologic condition of unknown etiology, characterized clinically by aching and morning stiffness about the shoulders, hip girdle, neck, and torso in people over 50 years. The clinical picture is characterized by proximal joint symptoms worst with inactivity, resulting in nocturnal pain and morning stiffness. The laboratory finding is elevation of the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). The diagnosis of PMR is based on EULAR/ACR criteria. All patients must be monitored for signs and symptoms suggestive of GCA. Ultrasound criteria and PET/CT can help to differentiate PRM from other inflammatory diseases.

In patients with PMR, it is recommend initial treatment with GCS (Grade 1B) 12.5 -25 mg/prednisolone/equivalent per day. The initial dose of prednisone can be modified depending upon the patient's weight, the severity of symptoms, and comorbidities. The GCS dose that suppresses symptoms should be maintained for two to four weeks after aching and stiffness have resolved and can then be gradually reduced every two to four weeks. Minor fluctuations in the ESR and/or

CRP can occur in the completely asymptomatic patient and alone are not necessarily grounds for intensification of glucocorticoid therapy. Patients with more significant elevations in ESR and/or CRP without an increase in PMR symptoms should be evaluated for other possible diagnoses.

In most patients, PMR runs a self-limited course, and glucocorticoid therapy can eventually be discontinued. Often, treatment can be stopped after one to two years, but the need for more protracted glucocorticoid therapy is not exceptional.

**Definiție.** Polimialgia reumatică (PMR) este o afecțiune reumaticală inflamatorie caracterizată clinic prin durere și rigiditate matinală la nivelul coloanei cervicale, umerilor și șoldurilor. Maladia poate fi asociată cu arterita temporală (cunoscută și ca boala Horton, arterita cu celule gigantice Horton și arterita temporală); cele două tulburări pot afișa manifestări diferite ale unui proces patologic comun.

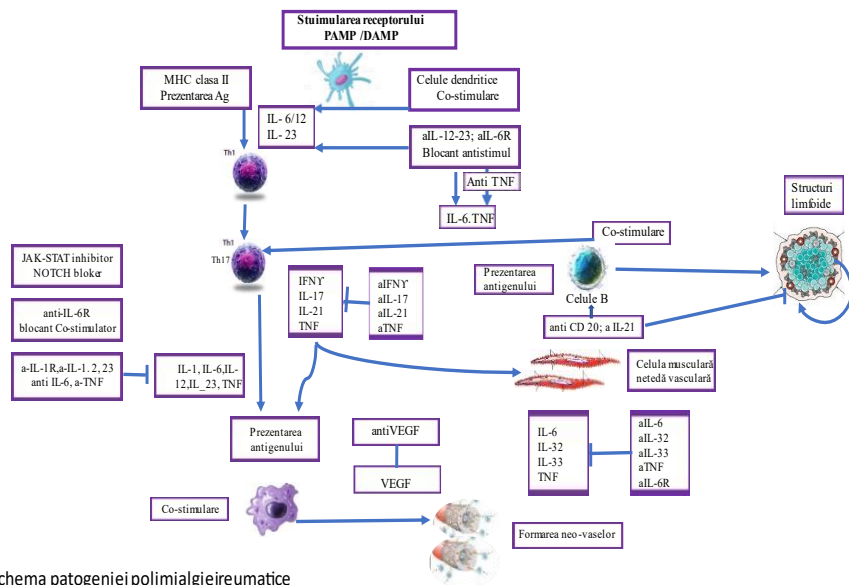
**Epidemiologie.** Polimialgia reumatică (PMR) este aproape exclusiv o boală a adulților peste 50 de ani, cu o prevalență care crește progresiv odată cu înaintarea în vârstă. Incidența maximă a PMR se înregistrează între 70 și 80 de ani. PMR este relativ frecventă. Riscul de a dezvolta PMR pe parcursul vieții a fost estimat la 2,43% pentru femei și 1,66% pentru bărbați și ca frecvență este a doua după artrita reumatoidă (AR) ca boală reumatică sistemică la adulți. Femeile sunt afectate de 2-3 ori mai des decât bărbații. Cazurile de agregare familială sunt rare, dar recunoscute.

Incidența anuală variază geografic și este cea mai mare în țările scandinave și la persoanele de origine nord-europeană. În Europa, de exemplu, ratele de incidență pentru populația  $\geq 50$  de ani sunt cele mai înalte în regiunile nordice (113 la 100.000 în an, Norvegia) și mult mai scăzute în zonele sudice (13 la 100.000 în an, Italia). PMR este evident mai puțin frecventă în populațiile asiatice, afro-americe și latino-americe, deși toate grupurile rasiale și etnice pot fi afectate.

### **Patogenie și fiziopatologie**

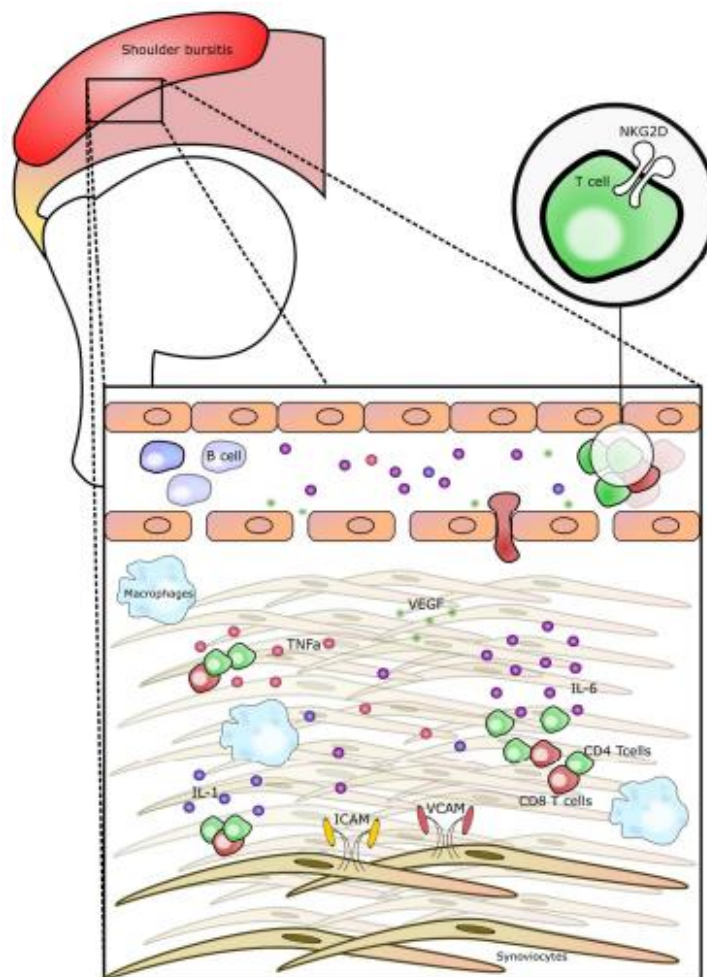
Cauza exactă a maladii până la momentul actual nu este elucidată, însă, cercetările în domeniu au demonstrat, că PMR se asociază cu dereglări ale sistemului imun. Spre exemplu, s-a demonstrat că la pacienții cu PMR se asociază cu complexul imun de histocompatibilitate (HLA)-DR4, HLA-DRB1 și HLA-DR, ceea ce sugerează rolul important al selecției și prezentării de antigen.

La pacienții cu PMR a fost studiată și distribuția limfocitelor și s-a demonstrat faptul că celulele Th17 sunt majorate atunci când nivelul seric de Treg este diminuat. IL-6 este majorată în serul pacienților cu PMR, ceea ce explică manifestările sistemice constituționale (figura 1).

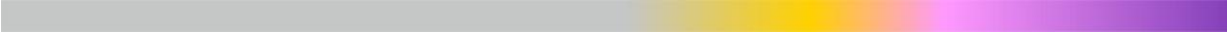


Schema patogeniei polimialgiei reumatice

**Figura 90.** Patogenia polimialgiei reumatice



**Figura 91.** Mecanisme fiziopatologice implicate în polimialgia reumatică (Carvajal Alegria, G., Boukhlal, S., Cornec, D., & Devauchelle-Pensec, V. (2020). The pathophysiology of polymyalgia rheumatica, small pieces of a big puzzle. *Autoimmunity reviews*, 19(11), 102670.)



Cu toate că termenul polimialgie reumatică implică un proces mioptic, structura histopatologică a mușchiului propriu-zis nu este modificată. De fapt, leziunea histopatologică se localizează la nivelul articular și periarticular (articulații, burse, tendoane), fapt demonstrate prin scintigrafie, ultrasonografie, rezonanță magnetică nucleară și tomografia cu emisie de pozitroni. Articulațiile implicate mai des sunt centura scapulară și articulațiile coxofemorale. La nivelul centurii scapulare, cercetările au demonstrat bursită subdeltoidiană și subacromială, tenosinovita bicepsului și sinovită glenohumerală. De notat că bursita subdeltoidiană și subacromială este un semn specific pentru pMR, fiind prezentă la 95% dintre pacienți. Bursita trohanteriană și sinovita articulației coxofemorale, bursita mușchiului iliopsoas sunt semne specifice pentru pacienții cu PMR.

Concomitent, pe lângă afectarea centurii scapulare și pelviene, alte regiuni musculo-articulare pot fi afectate, așa cum este bursita interspinoasă la nivelul coloanei cervicale și lombare și tenosinovita mâinilor.

### **Criteriile de diagnostic**

La ora actuală nu există un test gold standard ce ar confirma cu precizie prezența PMR. Cu toate acestea, pattern-ul semnelor și simptomelor clinice, în raport cu rezultatele investigațiilor de laborator și imagistice se vor analiza pentru stabilirea diagnosticului clinic.

În anul 2012 au fost publicate criteriile de clasificare EULAR/ACR pentru polimialgia reumatică, care au demonstrat o sensibilitate de 68% și o specificitate de 78%, atunci când sunt aplicate în grupul de pacienți cu vârsta peste 50 de ani, care prezintă durere simetrică în centura scapulară și au VSH/PCR majorată. De notat faptul că setul de criterii prezentat urmează a fi utilizat în practica clinică și în cercetare, iar faptul că un pacient nu întrunește toate criteriile EULAR/ACR 2012 nu semnifică absența bolii. Diagnosticul clinic se va baza pe raționamentul medicului, în prezența tabloului clinic relevant.

Astfel, pacienți cu vârsta peste 50 ani, cu durere simetrică în centura scapulară și VSH/PCR majorat PMR va fi stabilită în prezența a 4 sau mai multe puncte fără utilizarea criteriului ultrasonografic și 5 sau mai multe puncte cu utilizarea criteriului ultrasonografic.



**Tabelul 12.** Criteriile de clasificare EULAR/ACR pentru polimialgia reumatică

	Puncte, fără USG (0-6)	Puncte, cu USG (0-8)
<i>Criterii clinice</i>	2	2
Redoare matinală de > 45 min	1	1
Durere sau limitare funcțională în articulațiile coxofemorale	2	2
Absența FR sau anti-CCP	1	1
Absența altor manifestări articulare		
<i>Criterii USG</i>	-	1
Bursită subdeltoidiană și/sau tenosinovita mușchiului biceps și/sau sinovită glenohumerală la cel puțin un umăr; sinovită coxofemurală și/sau bursită trohanteriană cel puțin unilateral	-	1
Bursită subdeltoidiană, tenosinovit[ mușchiului biceps sau sinovită glenohumerală bilateral		

Anti-CCP – anticorpi anti-proteină citrulinată; PCR – proteina C reactivă; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor; PMR – polimialgia reumatică; FR – factorul reumatoid; USG – ultrasonografie

### Tabloul clinic

*Istoricul bolii* include durere simetrică la nivelul centurii scapulare, pelviene, în coloana vertebrală, asociate cu redoare matinală, cu debut recent la un pacient de peste 50 de ani.

- Debutul bolii este de obicei recent, uneori brutal. Debutul lent, insidios cu redoare și durere articulară de lungă durată, de obicei, nu sugerează diagnosticul de PMR.

- Pattern-ul simptomelor sunt caracterizate prin durere și redoare în centura scapulară și pelviană, la debut simptomele pot fi unilaterale, însă devin simetrice la scurt timp de la instalarea maladiei. Durerea bilaterală în umeri, asociată cu redoare matinală și limitarea mobilității în articulație sunt cauza majoră de prezentare a pacientului la medic. Implicările centurii pelviene în procesul patologic se caracterizează prin durere inghinală cu iradiere pe partea laterală a coapselor și partea posterioară a șoldului. Simptomele distale sunt, ca regulă, minore și sunt prezente la o jumătate dintre pacienți, care acuză durere în articulațiile radio-carpene, metacarpofalangiene, mai rar – în articulațiile

genunchilor. Sindromul canalului carpian este caracteristic pentru aproximativ 10-15% dintre pacienți.

- Redoarea matinală este o manifestare clinică majoră, invariabilă, iar absența acesteia practic exclude diagnosticul de PMR. La subiecții cu PMR netratată, redoarea matinală este de lungă durată și poate persista până la 6 ore. Durerea nocturnă și redoarea după repaos îndelungat sunt semne comune pentru acești pacienți.

- Limitarea funcțională este cauzată de sindromul algic și redoarea matinală, rezultând prin dificultăți în activitățile cotidiene, așa ca îmbrăcarea, încălțarea, igiena etc.

- Semnele și simptomele sistemice sunt caracterizate prin fatigabilitate, depresie, anorexie, pierdere ponderală și subfebrilitate. Febra înaltă la pacienții cu PMR suspectă va orienta diagnosticul spre arterita temporală concomitentă sau spre o complicație infecțioasă.

#### *Examenul fizic*

Examenul articulațiilor se caracterizează prin diminuarea mobilității centurii scapulare, centurii pelviene și coloanei vertebrale. Manifestarea caracteristică pentru PMR este limitarea abducției în centura scapulară, care este, de obicei, inferioară unghiului de 90 grade. La o jumătate dintre pacienți pot fi determinate manifestări distale, traduse de sinovita articulațiilor radio-carpene și metacarpofalangiene, mai rar - articulațiile genunchilor.

#### *Investigații de laborator*

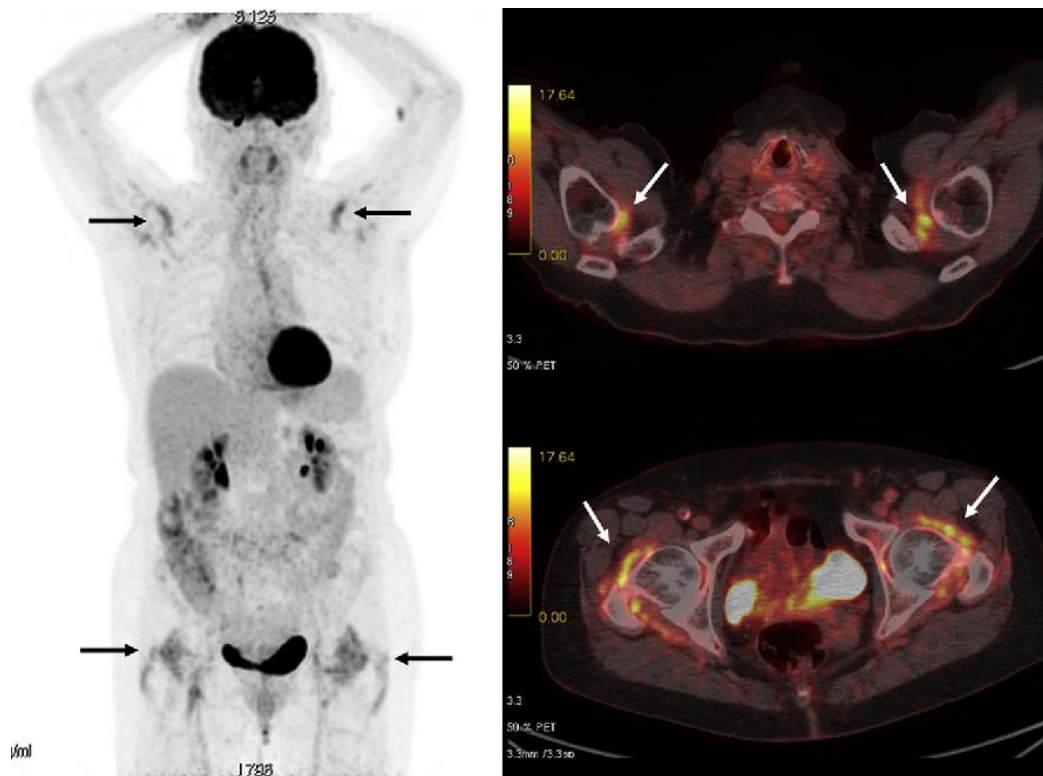
- Accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH)
- Anemie normocromă, trombocitoză
- Testele serologice ce includ anticorpii anti-nucleari (ANA), factorul reumatoid (ANA) și anti-CCP se vor efectua pentru diagnostic diferențial și rezultatul va fi negativ.

- Fosfataza alcalină poate fi majorată, de vreme ce creatinfosfokinaza totală (CFK tot) este în limitele normei.

#### *Diagnosticul imagistic*

- Ultrasonografia articulațiilor și țesuturilor moi periarticulare pentru determinarea sinovitei, bursitei, tenosinovitelor.

- Rezonanța Magnetică Nucleară articulară
- Tomografia computeriză cu emisie de pozitroni (PET scan) cu 18-flordezoxiglucoză



**Figura 92.** PET/CT FDG la un pacient cu PMR: captarea intensă a radioizotopului la nivelul centurii scapulare și pelviene

### Formele atipice de PMR

Formele atipice reprezintă o provocare diagnostică, deoarece nu se includ în criteriile de clasificare și presupun erori diagnostice frecvente. Tabloul clinic atipic este determinat de:

- simptomele clinice pot fi asimetrice în etapele inițiale ale bolii, însă odată cu evoluția maladiei apare simetricitate

- un număr mic de pacienți cu PMR pot avea VSH jos, de aceea, în aceste cazuri, devine utilă dozarea proteinei C reactive, iar dacă aceasta este majorată va servi drept indice pentru activitatea maladiei (la pacienții cu VSH sub 40 mm/h). O viteză de sedimentare a eritrocitelor normală sau ușor majorată nu va exclude diagnosticul de PMR în prezența tabloului clinic specific, tot odată, lipsa absolută a sindromului inflamator denotă o PMR puțin probabilă.

### Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial este o provocare pentru specialist, deoarece PMR poate mima alte forme de artrite, în special artritele seronegative cu instalare după 40 ani.

- Artrita reumatoidă – în cazul debutului artritei reumatoide după vârsta de 50 ani, diagnosticul diferențial va fi facilitat prin dozarea factorului reumatoid și anticorpilor anti-proteină citrulinată (anti-CCP). De asemenea, spre deosebire de

PMR, pacienții cu artrită reumatoidă prezintă afectarea simetrică a articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor, care cedează parțial la tratamentul cu glucocorticosteroizi.

- Sindromul Sinovită Simetrică Remitentă Seronegativă cu Remitting (Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema RS3PE), semnele și simptomele căruia se prezintă prin edem și tumefiere articulară în ambele mâini. La acești pacienți se evidențiază edemul mâinilor, cu extindere spre partea dorsală a articulației radio-carpene, ceea ce creează impresia de mâini de boxer.

- Miopatii inflamatorii – pacienții cu dermatopolimiozită și polimiozită se pot prezenta cu slăbiciune musculară simetrică proximală, însă durerea în centurile scapulară și pelviană nu sunt atât de importante precum în PMR. Diagnosticul pozitiv de miopatie va fi confirmat prin elevarea enzimelor musculare, rezultatele electromiografiei și biopsiei musculare;

### Managementul PMR

Managementul contemporan al pacienților cu PMR se bazează pe recomandările EULAR/ACR, publicate în 2015. Aceste recomandări includ informații cu privire la diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților. Recomandările EULAR/ACR sunt reprezentate în tabelul de mai jos.

**Tabelul 13.** Recomandările EULAR/ACR (2015) cu privire la managementul pacienților cu PMR

Pacienți cu PMR
<p><i>Principii globale de management</i></p> <p>A. Confirmarea diagnosticului de PMR. Evaluarea clinică trebuie direcționată către excluderea altor maladii ce ar putea mima condiția existentă</p> <p>B. Orice pacient cu PMR va fi evaluat prin prisma următoarelor teste (înainte de a fi inițiat tratamentul medicamentos)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Investigațiile de laborator de bază, inclusiv FR, anti-CCP, proteina C-reactivă și VSH, analiza generală a sângelui, glicemia, creatinina, enzimele hepatice, electroforeza proteinelor plasmatice și analiza generală a urinei. Aceste investigații vor permite excluderea maladiilor ce pot mima PMR</li><li>- În situații specifice, atunci când este necesară excluderea unor maladii sistemice, este utilă efectuarea testelor extinse: anticorpii anti-nucleari (ANA), anticorpii anti-citoplasmă neutrofilică (ANCA) sau testarea pentru tuberculoză latentă</li><li>- Identificarea comorbidităților (hipertensiune arterială, diabet zaharat, intoleranță la glucoză, maladii cardiovasculare, dislipidemie, ulcer peptic, osteoporoză, cataractă, maladii infecțioase cronice și/sau recurente).</li></ul>

Identificarea acestor condiții este necesară pentru determinarea riscului de evenimente adverse la administrarea glucocorticosteroizilor

- Estimarea factorilor de risc înalt pentru recurențe/tratament îndelungat: sexul feminin, VSH > 40 mm/h și artrită periferică

C. Referirea pacientului la specialist, în special a cazurilor atipice (afectare periferică, manifestări sistemice, sindrom inflamator minim, vârsta < 60 ani), probabilitatea înaltă de apariție a efectelor adverse la administrarea GCS, PMR refractară la tratamentul cu GCS

D. Decizia terapeutică se va baza pe raționamentul clinic al medicului, în comun cu acordul informat al pacientului

E. Pacienții vor urma un plan de management individualizat. Este important să se ia în considerare perspectivele pacientului și preferințele sale cu privire la regimul de dozare al GCS

F. Acces la ghidurile destinate pacienților, în care se explică impactul PMR și tratamentul bolii, e propun programe de exerciții individuale

G. Orice pacient cu PMR va fi monitorizat prin prisma următoarelor aspecte: factorii de risc și evenimentele adverse la administrarea GCS, comorbidități, medicație concomitentă relevantă, evidențierea factorilor de risc pentru acutizare și terapie de lungă durată. Monitorizarea pacientului în primul an de boală se va efectua o dată la 4-8 săptămâni și o dată la 8-12 săptămâni - în al doilea an de boală

H. Asigurarea unui acces prompt al pacienților la serviciul medical, pentru raportarea unor eventuale fenomente adverse sau schimbări în evoluția bolii.

#### *Recomandări specifice pentru managementul PMR*

1. Tratamentul de bază include administrarea GCS, iar AINS și a analgezicele se vor administra pe scurtă durată în caz de sindrom algic

2. Administrarea dozei minime eficiente de GCS

3. Doza inițială va fi de 12,5-25 mg prednisolon echivalent pe zi (în funcție de comorbidități, riscul evenimentelor adverse, riscul de exacerbare a bolii).

Nu se recomandă ca terapie inițială doze mai mici de 7,5 mg sau cele de peste 30 mg prednisolon echivalent pe zi

4. Se recomandă diminuarea treptată a dozei de GCS în regim individualizat, funcție de activitatea bolii, sindromului inflamator biologic și efectele adverse. Sunt sugerate următoarele principii de scădere a dozei de GCS:

- Scăderea inițială: diminuarea dozei la 10 mg prednisolon echivalent pe zi la 4-8 săptămâni de la debutul tratamentului

- În caz de acutizare: majorarea dozei de GCS la doza de întreținere de până la apariția acutizării, cu scădere ulterioară graduală (pe parcursul a 4-8 săptămâni)

- Scăderea dozei după remisiune: scăderea dozei zilnice de GCS cu 1 mg la fiecare 4 săptămâni, până la anulare
- 5. Alternativa tratamentului oral cu GCs este administrarea i/m
- 6. Administrarea GCS într-o singură priză, matinală. În cazuri rare, în special în prezența durerilor nocturne importante, doza va fi administrată în 2 prize
- 7. Tratamentul alternativ este administrarea precoce al Metotrexatului, în asociere cu GCS, în special în cazurile cu risc de acutizare și tratament prelungit, comorbidități și risc înalt pentru apariția evenimentelor adverse la administrarea dozelor mari de GCS
- 8. Nu se recomandă administrarea anti-TNFalfa
- 9. Recomandarea unui program de exerciții fizice individualizat
- 10. Nu se recomandă fitoterapie sau alte remedii tradiționale.

Tratamentul inițial cu glucocorticoizi în doză mică este recomandat pentru toți pacienții diagnosticați cu polimialgie reumatică.

Răspunsul terapeutic la doze mici de GCS este în mod caracteristic rapid și complet. Ulterior, doza de GCS este redusă treptat. Durata tratamentului variază de la un pacient la altul.

În literatura de specialitate sunt puține studii randomizate, pe loturi mici neconcludente care compară administrarea GCS versus placebo sau alți agenți individuali, eficacitatea GCS la pacienții cu PMR fiind stabilită prin experiență clinică și studii observaționale.

#### *Doza inițială*

La majoritatea pacienților, se recomandă o doză inițială de prednisolon de 15 mg/zi (sau echivalent) per os. Doza inițială poate fi modificată în funcție de greutatea pacientului, de severitatea simptomelor și de comorbidități (diabet zaharat, hipertensiune arterială severă sau insuficiență cardiacă). Dacă simptomele nu se ameliorează semnificativ în decurs de o săptămână de la inițierea terapiei, doza de prednisolon poate fi crescută la 20 mg/zi. O doză divizată de prednisolon (de două ori pe zi) poate fi utilă pentru a asigura ameliorarea simptomatică dacă o singură doză de dimineață nu este pe deplin eficientă.

ACR și EULAR au sugerat utilizarea celei mai mici doze eficiente într-un interval de 12,5 până la 25 mg de echivalent prednisolon, administrat într-o singură priză. Durerea persistentă și rigiditatea necesită excluderea unui diagnostic alternativ. Dacă simptomele musculo-scheletice cedează, însă febra și alte simptome constituționale persistă, ar trebui luată în considerare asocierea bolii Horton sau o altă maladie inflamatorie.

### *Monitorizarea răspunsului la terapie*

Răspunsul clinic inițial la terapie trebuie monitorizat pe parcursul tratamentului medicamentos după una sau două săptămâni, în scopul de a determina dacă a existat un răspuns simptomatic prompt la tratament sau dacă este necesară ajustarea dozelor de GCS. După patru săptămâni de la debutul tratamentului cu GCS pacientul este examinat pentru a urmări evoluția simptomelor și pentru a schița un plan pentru reducerea treptată a dozelor de GCS sau, dacă simptomele persistă, pentru a considera un diagnostic alternativ. Vizitele ulterioare de follow up pot fi programate la intervale între trei și șase luni, în funcție de evoluția clinică individuală. La fiecare vizită pacienții trebuie chestionați cu privire la simptomele care se referă la PMR și boala Horton și trebuie evaluați pentru efectele secundare ale glucocorticoizilor. Pacienții trebuie, de asemenea, să fie educați cu privire la diagnosticul de boala Horton odată ce diagnosticul inițial de PMR este confirmat, tot ei fiind instruiți să raporteze prompt simptomele care sugerează acest diagnostic.

### *Monitorizarea indicilor de laborator*

Creșterile reactanților de fază acută (viteza de sedimentare a hematiilor [VSH] și proteina C reactivă serică [PCR]) se normalizează cu doze mici de GCS, luându-se în considerare ameliorarea simptomatică. Unele date și experiența clinică indică faptul că PCR pare a fi un indice mai sensibil și mai fiabil al activității bolii în comparație cu VSH, însă lipsesc studii randomizate în acest sens.

Reactanții de fază acută trebuie verificați la momentul primei vizite și pe parcursul de monitorizare a bolii. Pacienții cu recidive recurente necesită monitorizare de laborator mai frecventă. Determinările repetate sunt indicate pentru evaluarea recurențelor, cu toate că fluctuațiile minore ale VSH sau PCR, în absența simptomelor direct atribuibile PMR, nu constituie un motiv suficient pentru creșterea dozei de GCS.

S-a demonstrat că interleukina (IL)-6 se corelează cu activitatea bolii. S-a raportat, de asemenea, că nivelele de fibrinogen anunță activitatea bolii la pacienții cu PMR, dar, în majoritatea situațiilor, aceste teste nu sunt utilizate în practica clinică pentru evaluarea evoluției bolii.

### *Dinamica dozelor de GCS*

Conform datelor din literatura de specialitate, nu există un consens cu privire la un regim optim de reducere graduală. Conform rezultatelor extrase din studiile observaționale, doza inițială de GCS este menținută timp de două până la patru săptămâni după ce durerea și rigiditatea s-au rezolvat. Doza este apoi redusă la fiecare două până la patru săptămâni după aceea, după cum este tolerată, până la cantitatea minimă necesară pentru a menține suprimarea simptomelor. De

exemplu, la pacienții cărora li se administrează peste 10 mg de prednisolon/zi, doza poate fi redusă cu scăderi de 2,5 mg/zi la fiecare două până la patru săptămâni. Sub doza de 10 mg/zi se recomandă scăderi de 1 mg din cauza sensibilității caracteristice și distinctive a simptomelor PMR la modificări minore ale dozei de glucocorticoizi. Cu acest regim pacienții fără recidivă a simptomelor vor fi tratați timp de aproximativ un an.

#### *Durata terapiei*

La majoritatea pacienților, PMR are o evoluție autolimitată, iar administrarea GCS poate fi întreruptă. Cercetările recente au demonstrat că la aproximativ 50% dintre pacienți, tratamentul poate fi oprit după unul până la doi ani. Alți pacienți necesită continuarea tratamentului cu GCS pentru perioade mai lungi, de obicei la doze stabile de 5 mg/zi sau mai puțin.

Prevenirea și monitorizarea efectelor secundare, inclusiv osteoporoza, intoleranța la glucoză, hipertensiunea arterială, glaucomul și cataracta, sunt componente esențiale ale unui program complex de management al PMR.

#### *Managementul acutizărilor*

Abordarea pacienților cu simptome recidivante sau recurente este următoarea:

- În acutizări minore este necesară o creștere cu 1 sau 2 mg a dozei de prednisolon
- La pacienții care recidivează frecvent, intervalul dintre reducerea dozei poate fi prelungit de la șase până la opt săptămâni.

Dificultățile de reducere a glucocorticoizilor la un pacient cu PMR pot apărea dintr-o varietate de cauze :

- evoluția clinică a PMR, care se caracterizează prin recidive repetate
- agravarea simptomatică a maladiilor musculo-scheletice non inflamatorii concomitente, de exemplu, tendinita coafei rotatorilor sau osteoartroza
- simptomele recidivante, mai ales dacă sunt însoțite de sinovită distală, ar trebui să îndrepte atenția asupra posibilității unui alt diagnostic (artrita reumatoidă seronegativă sau „artrita reumatoidă cu debut tardiv”)

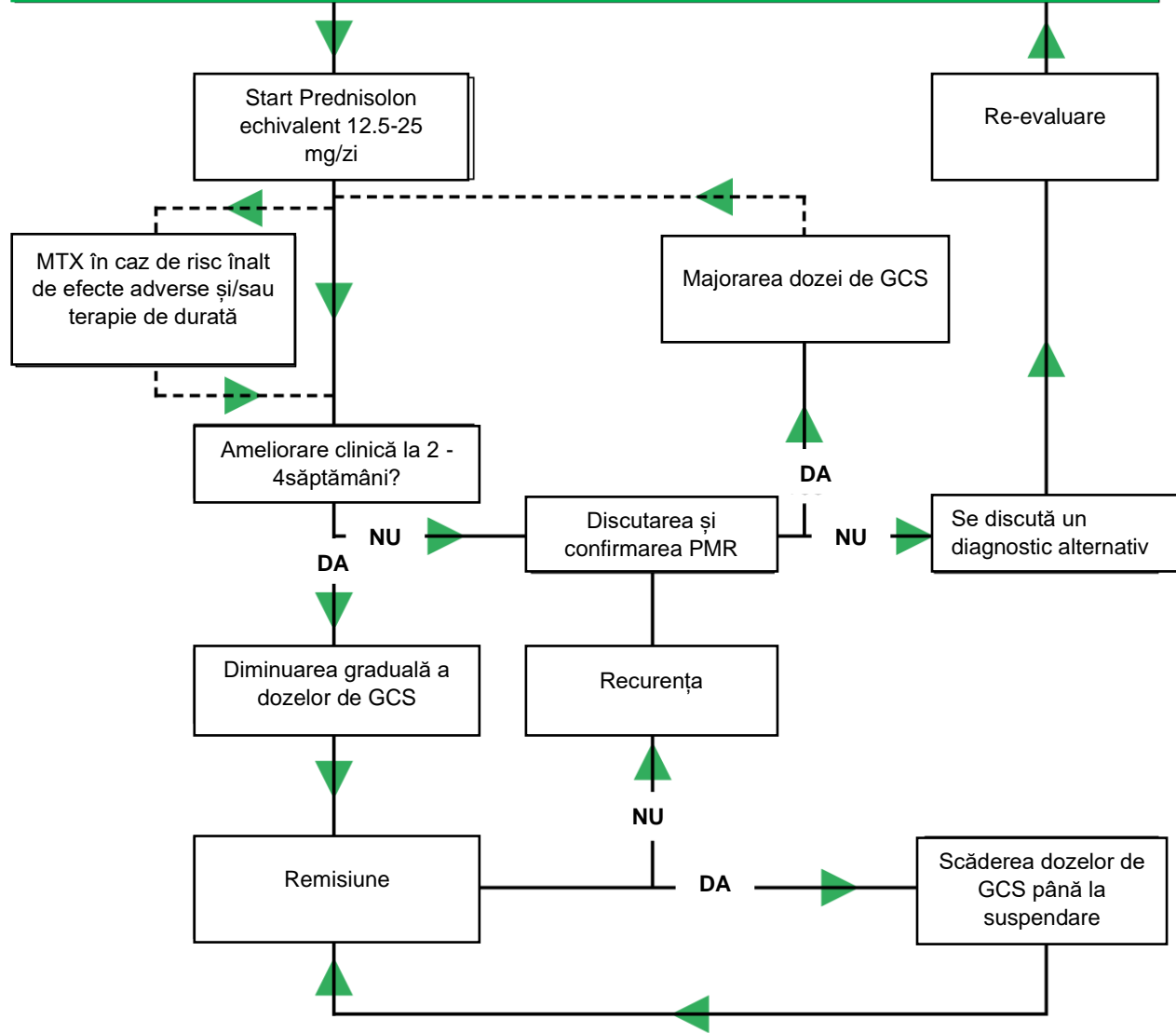
#### *Terapiile cu DMARD*

Indicațiile terapiei cu DMARD sunt comorbiditățile preexistente (osteoporoza sau diabetul zaharat decompensat), dezvoltarea reacțiilor adverse grave legate de glucocorticoizi sau recidivele multiple ale simptomelor. În aceste situații se poate utiliza metotrexat (MTX), în dozele utilizate actual pentru managementul artritei reumatoide (până la 25 mg/săptămână). Rezultatele studiilor



preliminare privind utilizarea anti IL-6 sunt încurajatoare, dar sunt necesare studii controlate pentru a evalua eficacitatea, toxicitatea și viabilitatea economică. Nu există date suficiente pentru a susține utilizarea inhibitorilor factorului de necroză tumorală (TNF) sau a Rituximabului.

1. Stabilirea diagnosticului de polimialgie reumatică
2. Precizarea comorbidităților, medicamentelor concomitente sau/și alți factori de risc pentru administrarea GCS
3. Estimarea riscului de recurență și/sau tratament de durată
4. Fixarea datelor clinice și de laborator de referință



**Figura 93.** Managementul PR

## Ghidul pacientului cu polimialgie reumatică

### *Ce este polimialgia reumatică?*

Polimialgia reumatică este o afecțiune care poate provoca rigiditate (redoare) și dureri la nivelul umerilor, gâtului și șoldurilor. Uneori, provoacă și tumefierea articulațiilor - genunchii, mâinile și picioarele. Apare de obicei la persoanele de peste 50 de ani.

De obicei, afecțiunea durează între 1 și 3 ani. În unele cazuri, simptomele se ameliorează pentru un timp, apoi revin.

### *Care sunt simptomele polimialgiei reumatice?*

Cele mai frecvente simptome ale polimialgiei reumatice sunt:

- Durerea și rigiditatea în umeri, șolduri, gât sau partea superioară a corpului, care sunt de obicei mai agravate dimineața. Aceste simptome afectează ambele părți ale corpului și durează curs de 30 de min sau mai mult după trezire
- Tumefiere și rigiditate la genunchi, mâini, glezne sau picioare
- Senzație de oboseală
- Scădere în greutate
- Febră

### *Există teste pentru polimialgia reumatică?*

Da. Dacă medicul sau asistenta dumneavoastră suspectează că aveți polimialgie reumatică, vă va indica analize de sânge. De asemenea, v-ar putea recomanda o radiografie, RMN sau un alt test imagistic. Testele imagistice creează imagini ale interiorului corpului Dumneavoastră.

### *Cum se tratează polimialgia reumatică?*

Polimialgia reumatică este tratată cu medicamente numite glucocorticosteroizi. Aceste medicamente reduc tumefierea articulară și ameliorează durerea. Mulți oameni se simt mai bine după ce au luat prima doză. Majoritatea pacienților trebuie să ia medicația pe o durată de 1 până la 2 ani.

Glucocorticosteroizii pot avea efecte secundare, așa că medicul dumneavoastră va dori să se asigure că sunteți la cea mai mică doză posibilă pentru cel mai scurt timp posibil.

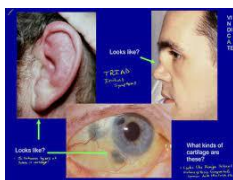
### *Ce altceva puteți face?*

Este important să urmați toate instrucțiunile medicului dumneavoastră despre tratament și monitorizare. Medicul dumneavoastră va dori să vă vadă în mod regulat pentru a evalua cum funcționează tratamentul dumneavoastră.

De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți reacții adverse în urma tratamentului sau dacă dezvoltăți simptome noi.

## Bibliografie

1. Dasgupta B. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:484-492.
2. Dejaco C. et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1799-1807.
3. Crowson CS et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63:633.
4. Gonzalez-Gay MA et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1454.
5. González-Gay Miguel A, Trinitario Pina. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update *Curr Rheumatol Rep.* . 2015 Feb;17(2):6. doi: 10.1007/s11926-014-0480-1. PMID: 25618572 DOI: 10.1007/s11926-014-0480-1
6. Mike Becker Polymyalgia rheumatica and Giant Cell Arteritis - Update on Diagnosis and Therapy *Praxis* 2020;109(5):347-354. doi: 10.1024/1661-8157/a003444. PMID: 32233763 DOI: 10.1024/1661-8157/a003444
7. Dejaco C. et al. Polymyalgia and giant cell arteritis: a management of two diseases of the elderly. *Aging Health* 2011;7:633-645.
8. Docken: William P Patient education: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis (Beyond the Basics), 2022, <https://www.uptodate.com/contents/polymyalgia-rheumatica-and-giant-cell-arteritis-beyond-the-basics>
9. Hess S. et al. FDG-PET/CT in Infectious and Inflammatory Diseases. *PET clinics*, 2004;497-519.
10. Carvajal Alegria, G., Boukhlal, S., Cornec, D., & Devauchelle-Pensec, V. (2020). The pathophysiology of polymyalgia rheumatica, small pieces of a big puzzle. *Autoimmunity reviews*, 19(11), 102670.



**160-166 din „Boli Rare”**

## **Policondrita recidivantă**

**Codrina Ancuța  
Cristina Pomîrleanu**

*„Viața ta nu trebuie să fie mai puțin bună, sau mai puțin interesantă sau mai puțin distractivă acum că ai policondrită. Poți încă să ai o viață fabuloasă și interesantă și să faci tot ce vrei să faci. Lupta cu policondrita recidivantă nu este o ocupație pentru cei lipsiți de fermitate”*

[www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)

## Policondrita recidivantă

*Codrina Ancuța, Cristina Pomîrleanu*

### Rezumat

Policondrita recidivantă (PCR) este o boală sistemică imun-mediată, de etiologie recunoscută, caracterizată prin episoade recurente de inflamație a țesuturilor cartilaginoase și a celor bogate în proteoglicani, având ca rezultat deformarea morfologică progresivă și afectarea funcțională. Fiind PCR este o afecțiune imun-mediată, principalele argumente sunt legate de asocierea frecventă cu alte boli autoimune, prezența autoanticorpilor, răspunsul rapid și susținut la administrarea sistemică de glucocorticoizi și imunosupresoare. Tabloul clinic al policondritei recidivante este heterogen, însumând afectare polimorfă de tipul condritei, artritei, manifestărilor cardio-vasculare, oculare, neurologice, alături de simptomatologie nespecifică (febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, astenie, fatigabilitate, adenopatii). Întrucât nu există teste de laborator, histologice sau imagistice specifice, diagnosticul rămâne în speță pe seama clinicianului. Principalele obiective terapeutice sunt controlul puseului inflamator și suprimarea mecanismelor patogene.

### Abstract

Relapsing polychondritis (RP) is an immune-mediated systemic disease of recognized etiology, characterized by recurrent episodes of inflammation of cartilaginous and proteoglycan-rich tissues, resulting in progressive morphological deformation and functional impairment. As PCR is an immune-mediated condition, the main arguments are related to the frequent association with other autoimmune diseases, the presence of autoantibodies, the rapid and sustained response to the systemic administration of glucocorticoids and immunosuppressants. The clinical picture of relapsing polychondritis is heterogeneous, summing up polymorphic damage such as chondritis, arthritis, cardiovascular, ocular, neurological manifestations, along with non-specific symptoms (fever, weight loss, night sweats, asthenia, fatigue, adenopathy). As there are no specific laboratory, histological or imaging tests, the diagnosis is left up to the clinician. The main therapeutic goals are the control of the inflammatory process and the suppression of pathogenic mechanisms.

### Definiție, istoric, epidemiologie

Policondrita recidivantă (PCR) este o boală sistemică imun-mediată rară, de etiologie necunoscută, caracterizată prin episoade recurente de inflamație a țesuturilor cartilaginoase și a celor bogate în proteoglicani având ca rezultat deformarea morfologică progresivă și afectarea funcțională.

În circa o treime din cazuri, PCR se poate asocia cu patologie reumatică imun-mediată sau neoplazii (Tabelul 1).

**Tabelul 1. Boli asociate cu PCR**

Boli reumatismale mediate imun	Lupus eritematos sistemic
	Sclerodermia sistemică
	Boala mixtă a țesutului conjunctiv
	Sindromul Sjögren
	Dermatomiozita
	Artrita reumatoidă
	Vasculite sistemice
	Boala Behcet
Neoplazii	Spondilartrite
	Sindrom mielodisplazic
	Limfoame
Altele	Neoplazii solide (vezică, sân, pulmon, colon, pancreas)
	Sindrom Sweet
	Ciroza biliară primitivă
	Boala inflamatorie intestinală

Descrisă pentru prima dată în 1923 de către Jaksch Wartenhorst sub denumirea de policondropatie, boala se regăsește ulterior în literatura de specialitate sub denumirea de policondrită recidivantă, termen introdus în 1960 de Pearson și colab. În 1976 McAdam și colab. propun primele criterii clinice pentru diagnosticul PCR, acestea suferind modificări câțiva ani mai târziu de către Damiani și Levine (1979). Ultimele criterii de diagnostic și clasificare sunt cele formulate de Michet și colab. în 1986.

Vârsta medie de debut aparține decadelor 4 și 5, majoritatea pacienților având vârsta între 44 și 51 ani. PCR cu debut la populația pediatrică reprezintă sub 5% din cazurile raportate, vârsta la debut variind între 1.7 luni și 17 ani. Boala se regăsește la ambele sexe, cu ușoară preponderență la sexul feminin, și afectează toate grupele etnice, cu variabilitate în prezentarea clinică între unele rase.

Policondrita recidivantă este considerată o boală rară (ORPHA code 728), cu o incidență de 3.5/1 milion/an.

## Patobiologie

PCR este o afecțiune imun-mediată, principalele argumente fiind legate de asocierea frecventă cu alte boli autoimune, prezența autoanticorpilor, răspunsul rapid și susținut la administrarea sistemică de glucocorticoizi și imunosupresoare, prezența infiltratului limfocitar la nivelul structurilor interesate. Pe un teren cu predispoziție genetică, intervenția factorilor triggeri amorsează mecanismele imune definitorii pentru boală.

Susceptibilitatea genetică este reprezentată de HLA-DRB1\*16:02, HLA-DQB1\*05:02 și HLA-B\*67:01; HLA-DR4 prezintă asociere puternică cu PCR, în timp ce HLA-DR6 reprezintă factor de protecție pentru apariția bolii.

Factorii triggeri posibil implicați în declanșarea PCR:

- factori chimici: arseniu, administrarea intravenoasă de medicamente
- factori mecanici: traumatisme, piercing la nivelul structurilor cartilajinoase
- factori infecțioși: parvovirusul B19, virusul hepatitei C
- altele: expunerea la soare, vaccinarea BCG

Patogeneza autoimună este susținută de prezența autoanticorpilor și de disbalanța repertoriului subsetului Th.

Autoanticorpii identificați sunt:

- anticorpi anti-colagen tip II, nespecifici, identificați la 33% dintre pacienți și corelați cu severitatea bolii;
- anticorpi anti-matrilină, apar precoce în evoluția bolii, întâlniți la 13.4% dintre pacienți și corelați cu afectarea tractului respirator;
- anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică (ANCA), anti-proteine matriciale oligomerice ale cartilajului (COMP), desmină, labirintină;

Disbalanța Th1/Th2 survine în boala activă și este susținută de creșterea nivelurilor citokinelor specifice Th1. De asemenea, au fost raportate creșteri ale nivelurilor MCP-1, MIP-1b, IL-8 implicate în reglarea sistemului imun înăscut.

Histopatologic, în stadiile inițiale se obiectivează infiltrat inflamator pericondrial format din limfocite TCD4+, neutrofile, macrofage, iar în stadiile tardive destrucție cartilajinoasă progresivă, cu dezorganizarea și fragmentarea fibrelor de elastină și colagen.

## Manifestări clinice

Dat fiind implicarea țesutului cartilajinos dar și a structurilor cu conținut crescut în proteoglicani (ochiul, cordul și peretele vascular), tabloul clinic al PCR este extrem de heterogen, însumând afectare polimorfă de tipul condritei, artritei,

manifestărilor cardio-vasculare, oculare, neurologice, alături de simptomatologie nespecifică (febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, astenie, fatigabilitate, adenopatii).

### *Condrita*

- *Condrita auriculară* uni- sau bilaterală este cea mai frecventă manifestare a PCR, fiind întâlnită în circa 90% din cazuri; mai mult, unul din cinci pacienți (20%) prezintă condrită ca primă manifestare a bolii. Debutul este brusc, cu durere, modificări de culoare (eritem roșu violaceu) și edem limitat la partea cartilagineasă a urechii; caracteristică este absența interesării lobului urechii (lipsit de țesut cartilagos). Episoadele inflamatorii acute tind să se rezolve spontan, în câteva zile sau săptămâni, și pot surveni la intervale variabile de timp.

Pe termen lung pot să apară complicații precum:

- pierderea progresivă a morfologiei pavilionului urechii, care capătă aspect nodular sau verucos, asemănător cu „urechea de conopidă” a boxerilor profesioniști;
- pierderea auzului, demonstrată la 46% din pacienți, ce poate fi (i) de conducere/transmisie, secundară colapsului cartilajului auricular, edemului de la nivelul canalului auditiv, închiderii meatului auditiv extern cu otită medie seroasă și fixarea plăcii stapediale; sau (ii) senzorială, ca urmare a inflamației structurilor vestibulare sau vasculitei arterei auditive interne;
- disfuncția vestibulară documentată în 6% din cazuri;
- otita externă, meningita cronică și tinnitus-ul au fost, de asemenea, raportate.
- *Condrita nazală* este prezentă în momentul diagnosticului la unul din cinci pacienți (25%) și apare ulterior în circa jumătate din cazuri (53%). Procesul inflamator implică piramida nazală, cu durere și eritem, de regulă mai puțin marcate comparativ cu afectarea auriculară. Ocazional, se poate însoți de epistaxis. Distrugerea progresivă a cartilajului nazal duce la aplatizarea caracteristică a piramidei nazale, deformare nedureroasă și ireversibilă („nasul de șă”), mai frecvent observată la femei și la pacienții cu vârste sub 50 de ani.
- *Implicarea laringo-traheo-bronșică* este prezentă la debutul PCR în 10% din cazuri, dar se dezvoltă ulterior la jumătate dintre pacienți, fiind mai frecventă la femei. Când inflamația este limitată la nivelul laringelui, simptomele inițiale includ durere și sensibilitate la palparea cartilajului tiroidian și traheii; laringomalacia și stenoza permanentă determină disfonie, tuse neproductivă, dispnee, stridor și weezing. Interesarea traheobronșică are prognostic prost, fiind principala cauză de morbiditate și mortalitate în PCR.



Îngroșarea peretelui traheal cu distrugerea inelelor cartilaginoase, traheomalacia și colapsul căilor respiratorii sunt caracteristice bolii. Îngustarea fixă și stenoza se pot dezvolta din țesutul de granulație și fibroza peribronșică. Stricurile căilor respiratorii fixe sau dinamice, secundare inflamației cronice, pot genera inflamație subglotică, colaps traheal și infecții pulmonare secundare.

Afectarea cartilajului costal apare la 35% dintre pacienți, fiind rară la debut; se caracterizează prin toracodinie și tumefierea cartilajelor implicate.

Artropatia este frecventă (50-85%), fiind modalitatea de debut în circa 33% de cazuri. Discuțăm de poliartrită sau oligoartrită asimetrică, intermitentă, acută, cu interesarea preferențială a articulațiilor mici ale mâinilor și mari ale membrilor inferioare (genunchi). De obicei este non-erozivă și nedeformantă, deși au fost raportate și situații de artrită distructivă. Implicarea axială este rară, iar tendinopatia și tenosinovita sunt, de asemenea, raportate doar în câteva cazuri de PCR.

#### *Manifestările oculare*

Rareori inaugurală, afectarea oculară este prezentă în 50-60% din cazuri; în ordinea frecvenței sunt înregistrate episclerita (unilaterală sau bilaterală), sclerita (adesea anterioară, persistentă, recidivantă, în mod excepțional necrotizantă) și conjunctivita. Mai pot apare irită, retinopatie, pareză oculară, uveită anterioară, nevrită optică, inflamație orbitală, keratoconjunctivita sicca, keratita periferică, vasculita retiniană, ocluzia arterelor retiniene, nevrita optică ischemică și cataracta legată de boală sau indusă de glucocorticoizi. Uneori afectarea oculară este prima manifestare a bolii, fiind considerată marker de severitate.

#### *Manifestările neurologice*

Apar la 3% dintre pacienții cu PCR, cel mai frecvent fiind afectați nervii cranieni V și VII. Simptomele sunt adesea legate de vasculita concomitentă a sistemului nervos central sau periferic. Manifestările clinice includ cefalee, meningită, encefalită limbică, infarct cerebral, hemiplegie, ataxie, convulsii, confuzie, psihoză și demență.

În ceea ce privește disfuncția cognitivă, Ellis și colab. au sugerat existența a două fenotipuri distincte, unul cu debut fulminant, multisistemic, cu declin cognitiv subacut care imită vasculita sistemului nervos central, celălalt cu declin cognitiv insidios, fără simptome constituționale sau sistemice.

#### *Manifestările renale*

Complicațiile renale ale PCR sunt rare. Până la 22% dintre pacienți dezvoltă afectare renală, cu microhematurie și/sau proteinurie, dar cu confirmare histologică la mai puțin de 10% din pacienți.

Afectarea renală se poate manifesta ca nefropatie mesangială, nefropatie cu IgA, nefrită tubulointerstitială, glomerulonefrită segmentară necrotizantă și nefropatie membranoasă.

Afectarea renală este asociată cu prognostic prost, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 10%.

### *Manifestările cutanate*

Manifestările cutanate au fost raportate la 17-37% din pacienți, putând fi concomitente cu sau la distanță de condrită. Cele mai frecvente manifestări cutanate sunt aftoza orificială (orală, genitală), nodulii subcutanați (localizați la nivelul extremităților), purpura palpabilă, papulele urticariene (inelare, în partea superioară a trunchiului, umerilor, gâtului și rar pe zona proximală a membrelor), livedo și ulcerări necrotice distale legate de vasculita concomitentă.

Prezența concomitentă a condritei și aftozei orificiale definește sindromul MAGIC (sindrom de overlap PCR și boala Behcet) inițial descris de Firestein.

### *Manifestările cardio-vasculare*

Complicațiile cardio-vasculare sunt întâlnite la aproximativ 25% din cazuri, în special la bărbați, reprezentând a doua cauză de mortalitate. Spectrul clinic include afectarea valvulară (insuficiența valvulară 10%, aortică 4-6% și mitrală 2-4%), anevrismul și disecția de aortă, miocardita, pericardita, blocul atrio-ventricular și vasculita sistemică.

Data fiind afectarea subclinică valvulară, se recomandă monitorizare ecocardiografică periodică. Aneurismele aortice nu sunt rare, pot fi multiple, cu localizare în toate părțile aortei. Alte manifestări includ leziuni vasculare obstructive și infarct miocardic silențios. Vasculita poate interesa orice tip de vas și îmbracă un spectru clinic larg, de la vasculita leucocitoclastică la vasculita vaselor mari, imitând arterita Takayasu, sindromul Churg-Strauss, poliarterita nodosa, și granulomatoza cu poliangiită.

### **Evaluarea paraclinică**

Nu există teste specifice pentru PCR. Este însă importantă o explorare complexă, biologică, imagistică și, eventual, histopatologică, pentru stabilirea diagnosticului, încadrarea în clase de severitate și stabilirea indicației terapeutice.

Deși fără specificitate, în faza acută a PCR corelat cu severitatea bolii se pot decela titruri crescute de anticorpi anti-colagen de tip II precum și anticorpi anti-matrilină-1 în relație directă cu afectarea respiratorie. De asemenea, nivelurile COMP pot fi ridicate în etapele de activitate ale bolii. Alți anticorpi cum ar fi factorul reumatoid, anticorpii antipeptide ciclice citrullinate, antinucleari totali,

antifosfolipidici, ANCA și nivelurile de complement pot fi utile pentru a demonstra prezența bolilor concomitente.

Testele de laborator pot obiectiva creșterea reac-tanților de fază acută în cadrul episoadelor inflamatorii și modificări sugestive pentru afectarea organică.

Evaluarea histopatologică nu aduce informații cu valoare diagnostică înaltă, fiind mai degrabă importantă în PCR cu debut atipic (biopsia de cartilaj afectat). Detectarea colorației bazofile a matricei cartilaginoase, infiltratul cu celule rotunde pericondrale sau distrugerea cartilajului și înlocuirea cu țesut fibros pot avea însă valoare diagnostică.

Explorarea imagistică se referă la:

- Radiografia convențională ce poate obiectiva calcificări ale cartilajului auricular, nazal, traheal și articular în formele cronice de boală;
- Computer tomografia (CT) toracică ce poate obiectiva îngroșarea și calcificarea pereților, stenoza, malacia căilor respiratorii. Se indică de rutină evaluarea CT seriată, în expir, dacă există suspiciunea clinică de implicare a căilor aeriene;
- Rezonanța magnetică cu rol major în diagnosticarea pcr prin demonstrarea unui model unic de inflamație cu localizare preferențială pericondrială și condroepifizară, încă din primele faze ale bolii;
- Pet-ct cu fluorodeoxiglucoză, promițătoare atât pentru diagnostic, cât și pentru evaluarea activității bolii;
- Bronhoscopia, cu utilizare limitată dat fiind riscul crescut de exacerbare a inflamației căilor respiratorii și inducere a complicațiilor respiratorii potențial fatale;
- Ecocardiografia, importantă pentru evaluarea valvelor cardiace și a rădăcinii aortei la pacienții cu pcr la care se suspicionează afectare cardiovasculară;
- Scintigrafia osoasă cu <sup>99m</sup>Tc-metilen difosfonat și citrat de galiu-67 – poate obiectiva inflamația cartilajului, având indicație potențială în evaluarea activității și monitorizarea răspunsului la tratament.

### **Diagnosticul pozitiv**

Debutul progresiv și polimorfismul lezional fac ca diagnosticul PCR să fie o adevărată provo-care în practica cotidiană.

Întrucât nu există teste de laborator, histologice sau imagistice specifice, diagnosticul rămâne în speță unul clinic. Astfel, interesarea tipică a cartilajului auricular și nazal facilitează diagnosticarea bolii, în schimb, diagnosticul este tardiv atunci când episoadele inflamatorii sunt nespecifice și tranzitorii.

Au fost propuse mai multe criterii de clasificare a PCR, sumarizate în tabelul 2.

*Criteriile McAdam 1976* presupun prezența a 3 sau mai multe din cele 6 manifestări clinice definitorii: condrita auriculară, poliartrita non-erozivă, condrita nazală, inflamația oculară, condrita tractului respirator și leziunile audio-vestibulare, nefiind necesară confirmarea histologică.

Damiani și Levine modifică criteriile McAdam, extinzând spectrul criteriilor de la cele clinice la criteriul histologic și cel terapeutic. Conform *criteriilor Damiani și Levine, 1979*, diagnosticul PCR se face în prezența a cel puțin un criteriu McAdam, la care se adaugă confirmarea histologică SAU două criterii McAdam și răspunsul bun la glucocorticoizi sau dapsonă.

O altă variantă a criteriilor McAdam este cea propusă de Michet și colab. în 1986, în care este necesară confirmarea histologică a inflamației în 2 din cele 3 cartilaje interesate (auriculare, nazale sau laringo-traheale) sau, în caz contrar, dovedirea inflamației într-unul din cartilajele menționate și 2 criterii minore, între care pierderea auzului, inflamația oculară, disfuncția vestibulară și artrita seronegativă.

Tabelul 2. Policondrita recidivantă - criterii clinice de clasificare

<b>Criterii clinice</b> 1. Condrita auriculară bilaterală 2. Condrita nazală 3. Condrita tractului respirator 4. Poliartrita non-erozivă seronegativă 5. Inflamația oculară 6. Pierderea auzului și/sau disfuncție vestibulară	<b>Criteriile McAdam (1976)</b> • prezența a cel puțin 3 din cele 6 criterii clinice
	<b>Criteriile Damiani și Levine (1979)</b> • prezența a cel puțin 3 din cele 6 criterii clinice SAU • prezența a cel puțin unui criteriu clinic cu criteriu histologic SAU prezența a 2 criterii clinice cu criteriu terapeutic
	<b>Criteriile Michet (1986)</b> • 2 din criteriile clinice 1, 2,3 SAU • 1 din criteriile clinice 1, 2, 3 cu 2 din criteriile 4, 5, 6
<b>Criteriu histologic</b>	
<b>Criteriu terapeutic</b> • Răspuns la glucocorticoizi sistemic SAU dapsona	

## Evaluarea activității PCR

Evaluarea activității PCR se face conform unui scor specific Relapsing Polychondritis Disease Activity Index, RPDAl, dezvoltat în 2012 de către un grup de experți în vederea standardizării modalității de evaluare a activității și răspunsului terapeutic (Tabelul 3). RPDAl este format din 27 itemi cu pondere individuală variabilă (între 1 și 24) și un scor teoretic maxim de 265, luând în considerare manifestările bolii în ultimele 28 de zile ([www.RPDAl.org](http://www.RPDAl.org)).

Tabelul 3. Indicele de activitate a PCR - (adaptat după Borgia și colab.)

Variabile	Puncte	Variabile	Puncte
Febră >38°C	2	Purpură	3
Artrită	1	Hematurie	4
Condrită manubriosternală	3	Proteinurie	6
Condrită sternoclaviculară	4	Insuficiență renală	17
Condrită costală	4	Pericardită	9
Condrită auriculară	9	Afectare vase medii și/sau mari	16
Condrită nazală	9	Miocardită	17
Episclerită	5	Insuficiență mitrală sau aortică acută	18
Sclerită	9	Neuropatie senzitivomotorie sau motorie	12
Uveită	9	Encefalită	22
Ulcer cornean	11	Condrită respiratorie fără insuficiență respiratorie acută	14
Vasculită retiniană	14	Condrită respiratorie cu insuficiență respiratorie acută	24
Surditate neurosenzorială	8	Valori crescute ale CRP (>20 mg/l)	3
Disfuncție vestibulară	12		

## Managementul PCR

Principalele obiective terapeutice sunt controlul puseului inflamator și suprimarea mecanismelor patogene.

Opțiunile terapeutice însumează antiinflamatoarele non-steroidiene și steroidiene, remisivele sintetice, colchicina și dapsona, la care se adaugă medicația biologică (tabelul 4). Administrarea pe clase și paliere terapeutice se face raportat la severitatea simptomatologiei, având în atenție clasificarea PCR în forme ușoare și forme severe de boală.

Tabelul 4. Clase de medicație în PCR (adaptat după Borgia și colab.)

Indicații	Opțiuni terapeutice (bazate pe opinia experților)
Controlul durerii și inflamației în formele ușoare	AINS
Forme ușoare	Dapsona, Colchicină
Forme nonresponsive la AINS	Glucocorticoizi sistemic
Forme severe (afectare oculară, laringo-traheală, cardiacă, vasculită, policondrită)	
A doua linie terapeutică în formele de boală cu risc vital	Ciclofosamidă Azatioprină
Forme corticodependente	Ciclosporină
Forme cu intoleranță la glucocorticoizi	Metotrexat
Forme nonresponsive la glucocorticoizi	
Forme nonresponsive la terapia imunosupresoare clasică	Inhibitori TNF: Infliximab, Etanercept, Adalimumab Anticorpi anti-CD20: Rituximab Anticorpi anti-IL6: Tocilizumab Anticorpi anti-CD80/86: Abatacept Anticorpi anti-IL1: anakinra
Complicații (stenoză severă căi respiratorii, insuficiență valvulară severă, anevrism aortic)	Tratament chirurgical

Legendă: AINS, antiinflamator nesteroidian

*Formele ușoare* de PCR, caracterizate prin condrită nazală, auriculară și artrită, răspund de obicei la AINS; suplimentar, se pot asocia dapsona (50–100 mg/zi; doză maximă 200 mg/zi) sau colchicina (0,6 mg de 2-4 ori/zi).

Formele rezistente/refractare la AINS și formele *severe* (caracterizate prin *afectare oculară*, laringo-traheală, cardiacă, vasculită și policondrită severă) presupun glucocorticoizi în administrare sistemică:

- prednison oral, în doză de 0.25-1 mg/kgc/zi până la obținerea controlului bolii, cu reducere ulterioară a dozei în cursul bolii ;
- pulsterapie i.v. cu metilprednisolon (500-1000 mg/zi).

Deși nu modifică evoluția bolii, corticoterapia este deseori recomandată pe termen lung pentru a preveni recidivele.

*Formele de boală cu afectare sistemică severă, risc vital, cortico-dependente sau cele non-responsive* la glucocorticoizi beneficiază de medicație imunosupresoare de tipul ciclofosfamidei (1mg/kgc/zi timp de două săptămâni, crescând doza cu 25 mg la fiecare două săptămâni), azatioprinei (2 mg/kgc/zi), ciclosporinei (5 mg/kgc/zi) sau metotrexatului (15-25 mg/săptămână oral sau subcutanat), administrate pe termen lung.

În ultimii ani, terapia biologică a deschis noi perspective pentru formele de PCR rezistente/refractare la imunosupresoarele clasice. O analiză a datelor publicate de Kempta-Lepka și colab. în 2012 urmărește beneficiile mai multor clase de preparate biologice – inhibitori de factor de necroză tumorală (TNF) (influximab, etanercept și adalimumab), depletori ai limfocitelor B CD20 (rituximab), antagoniști receptor IL-1 (anakinra) și IL-6 (tocilizumab), inhibitori costimulare (abatacept), cu rezultate controversate. Astfel, influximabul, anticorp chimeric anti-TNF, în doză de 3-10 mg/kgc la fiecare 6–8 săptămâni a indus remisiunea completă sau parțială a semnelor și complicațiilor inflamatorii la 18 din 31 pacienți tratați. Rezultate promițătoare sunt documentate și pentru tocilizumab (8 mg/kgc/lună), cu confirmare imagistică (rezonanță magnetică) care susține răspunsul la tratament în formele severe cu afectare viscerală. În schimb, eficacitatea rituximabului rămâne în dezbateri.

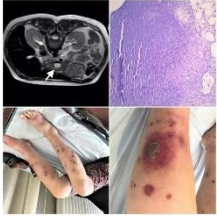
Alte medicații precum 6-mercaptapurina, plasmafereza, anticorpii monoclonali anti-CD4, penicilamina, minociclina, imunoglobulina intravenos și leflunomida au fost raportate în literatură cu rezultate variate. În cazuri selectate, complicate cu stenoză bronșică severă sau insuficiență cardiacă din cauza regurgitării valvulare și în caz de anevrism aortic se recomandă tratament chirurgical.



## Bibliografie

1. Arnaud L, Mathian A, Haroche J et al. Pathogenesis of relapsing polychondritis: A 2013 update. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13:90–95.
2. Puéchal X, Terrier B, Mouthon L et al. Relapsing polychondritis. *Jt. Bone Spine* 2014; 81: 118–124
3. Cantarini L, Vitale A, Brizi MG et al. Diagnosis and classification of relapsing polychondritis. *J. Autoimmun.* 2014; 48: 53–59.
4. Pinto AC, Wachholz PA, Masuda PY et al. Preliminary results of the application of a disease activity score in a patient with relapsing polychondritis. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2015; 152: 535–537.
5. Dion J, Leroux G, Mouthon L et al. Relapsing polychondritis: What's new in 2017? *Rev. Med. Interne* 2018; 39: 400–407.
6. Schumacher S, Pieringer, H. Relapsing polychondritis: A chameleon among orphan diseases. *Wien. Med. Wochenschr.* 2017; 167: 227–233.
7. Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart F et al. Relapsing polychondritis: A 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2016; 30:316–333.
8. Kingdon J, Roscamp J, Sangle S et al. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57 (9): 1525–1532.
9. Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F et al. Relapsing Polychondritis: An Updated Review, *Biomedicines* 2018; 84 (6): 1-14.
10. Lekpa FK, Chevalier X. Refractory relapsing polychondritis: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* 2018;10:1–11.
11. Rednic S, Damian L, Talarico R et al. Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2018; 4: 1-8.





## Paniculita

Alexandra Grejdieru,  
Elena Samohvalov

*Prietenii sunt buni numai dacă sunt alături de tine atât în momentele bune, cât și în cele mai puțin bune și îți oferă ceea ce ai nevoie atunci când ai paniculită. Este mai bine să încerci decât să plângi”*

[www.toppr.com](http://www.toppr.com)

## PANICULITA

*Alexandra Grejdieru, Livi Grib, Lucia Mazur-Nicorici, Elena Panfile, Elena Samohvalov*

### Rezumat

Paniculitele reprezintă un grup eterogen de maladii inflamatorii care implică în procesul patologic stratul subcutanat, exprimându-se clinic prin noduli sau plăci eritematoase edematoase, localizate preponderent în regiunea membrelor inferioare. Diagnosticul necesită un istoric detaliat, o biopsie a țesutului subcutanat. Diferențierea histopatologică a paniculitelor include localizarea, tipul inflamației (septal sau lobular), prezența vasculitei și caracteristici suplimentare (tipul necrozei adipocitelor, prezența sclerozei, cristalelor, corpurilor străini, microorganismelor sau depozitelor de calciu). În lucrare am prezentat clasificarea paniculitei, diferențierea clinică și localizarea nodulilor în diferite patologii (eritem nodos, paniculita din lupus, artrită reumatoidă, dermatopolimiozită, periarteriită nodoasă, din maladia Behcet, paniculită asociată infecției, pancreatitei, fasciita euzinofilică, etc.) utile pentru diagnosticarea și managementul adecvat al paniculitelor.

**Cuvinte cheie:** paniculite, inflamație, vasculită, diferențiere histopatologică.

### Abstract

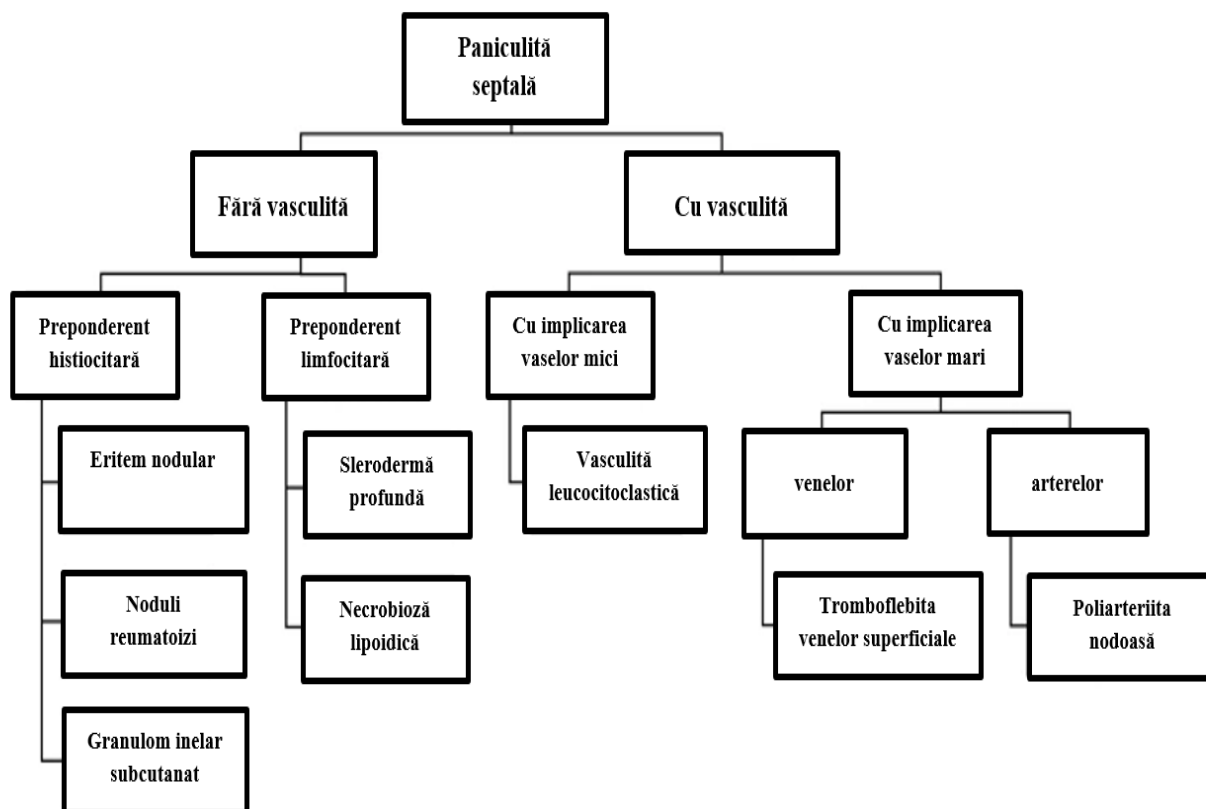
Panniculitis presents a heterogeneous group of inflammatory diseases that involves the subcutaneous layer in the pathological process, clinically expressed by erythematous edematous nodules or plaques, mainly located in the region of the lower limbs. Diagnosis requires a detailed history, a biopsy of the subcutaneous tissue. Histopathological differentiation of panniculitis includes location, type of inflammation (septal or lobular), presence of vasculitis, and additional features (type of adipocyte necrosis, presence of sclerosis, crystals, foreign bodies, microorganisms, or calcium deposits). In the article we had presented the classification of panniculitis, the clinical differentiation and localization of nodules in different pathologies (erythema nodosa, lupus panniculitis, rheumatoid arthritis, dermatopolymyositis, periarteritis nodosa, Behcet's disease, panniculitis associated with infection, pancreatitis, eosinophilic fasciitis, etc.) useful for diagnosis and proper management of panniculitis.

Key words: panniculitis, inflammation, vasculitis, histopathological differentiation.

Paniculita este un termen generic care cuprinde toate bolile inflamatorii, implică „*paniculus*” adipos, adică țesutul gras subcutan. Acest termen include un grup eterogen de tulburări care pot rezulta dintr-un răspuns inflamator sau imunologic asociat cu boli infecțioase, reumatologice, enzimatice sau autoimune [3].

Paniculitele sunt un grup eterogen de maladii inflamatorii care implică în procesul patologic stratul subcutanat și prezintă caracteristici clinice și histopatologice potențial partajate. Majoritatea paniculitelor clinic se prezintă sub formă de noduli sau plăci eritematoase edematoase. Pentru un diagnostic cert și selectarea managementului clinic adecvat este necesar un istoric detaliat și o biopsie a țesutului subcutanat [1, 3].

Clasificarea histopatologică a paniculitelor este complexă, în funcție de locul și tipul infiltratului celular inflamator, tipul de necroză adipocitară sau existența sclerozei, prezența sau absența vasculitei și/sau necrozei (figura 1).



**Figura 94** Clasificarea primară a paniculitelor [1].

Conform acestei clasificări inițiale, trebuie depistate modificări histopatologice suplimentare, dar pentru un diagnostic corect este necesară corelarea clinico-patologică și de laborator.

Datele literaturii relevă că, în normă, stratul subcutanat constituie 10% din greutatea corporală, influențând depozitarea și eliberarea energiei metabolice prin adipokine și constituind o barieră izolatoare pentru menținerea homeostaziei temperaturii corporale. Distribuția grăsimii diferă la ambele sexe și depinde de etnie, starea endocrină și nutrițională. Adipocitele sunt aranjate în microlobuli, în jurul unei arteriole centrale și înconjurată de plexul lor limfatic, precum și de capilare și venule. Acești microlobuli sunt aranjați în grupuri conform lobulului adipos, care este separat de ceilalți lobuli printr-un sept interlobular de colagen. Fiecare lobul este alimentat de propria arteră sau arteriolă, lezarea sau obstrucția arterei centrale duce la necroza adipocitelor lobulare, rezultând astfel o reacție inflamatorie [1].

Semnul clinic al pacienților cu paniculită, care îi direcționează să solicite consultația medicului, este prezența nodulilor sau a plăcilor tegumentare, adesea localizate pe membrele inferioare. Pentru a determina dacă leziunile tind să se ulcereze, să se exprime prin pigmentare, lipoatrofie sau cicatrici, să se asocieze cu alte simptome sistemice sunt necesare monitorizări suplimentare și teste complementare. În ceea ce privește diagnosticul clinic, trebuie de luat în considerare calitățile nodulilor: culoarea (eritemul „strălucitor” este un semn al paniculitei precoce), consistența (fluctuația indică necroza) și localizarea (nodulii în partea superioară a corpului apar adesea în paniculita din lupus eritematos sistemic (LES)) [3, 4].



**Figura 95.** Imagini ale paniculitei post-infecție, eritem nodos și lupus profundus.

Paniculitele rămân unele dintre cele mai provocatoare subiecte pentru clinicieni, deoarece cuprind un grup eterogen de boli inflamatorii care implică țesutul adipos subcutanat, cu caracteristici clinice și histopatologice potențial comune. Pentru un diagnostic histopatologic algoritmic al panniculitelor este importantă localizarea, tipul inflamației (septal sau lobular), prezența vasculitei și caracteristici suplimentare (tipul necrozei adipocitelor, prezența sclerozei, cristalelor, corpurilor străini, microorganismelor sau depozitelor de calciu). Această clasificare a paniculitelor este prezentată în tabelul 1 [1, 3].

**Tabelul 13.** Clasificarea paniculitelor conform patologiei, localizării și morfologiei [2, 3, 4].

		<b>Patologie</b>	<b>Localizare</b>	<b>Morfologie</b>	
<b>Preponderent septală</b>	<b>Cu vasculită</b>	Tromboflebită migratoare superficială	Vene		
		Periarteriita nodoasă	Artere de calibru mediu și mic		
		Arteriita cutanată			
	<b>Fără vasculită</b>	Eritem nodos			
		Fasciita eozinofilică (Morphea profunda),	Exclusiv subcutanat	Patologii granulomatoase	
		Granulomul subcutanat inelar			
		Nodulii reumatoizi			
		Necrobioza lipoidă	Dermă/hipodermă		
	<b>Preponderent lobulară</b>	<b>Cu vasculită</b>	Eritem indurat al bazinului (vasculită nodulară)	Venule, postcapilare, artere	
Paniculita bacteriană					
Paniculita din lepră			Vase mici și mijlocii		
Paniculita din maladia Behcet					
Paniculita din Artrita reumatoidă					
<b>Fără vasculită</b>		Paniculita lupică, Paniculita din dermatopolimiozită, Paniculita de expunere la frig			Limfocitară
		Paniculita asociată pancreatitei, deficienței de $\alpha$ 1-antitripsin			Neutrofilică

	infecției		
	traumei		
	Paniculita subcutanată Sweet		
	Necroza subcutanată a nou-născuților		Histiocitară
	Sclerema neonatală		
	Paniculita post-steroidă		
	Sarcoidoză subcutanată (fibroplazie tipică, granulomă tuberculoasă, post-infecțioasă)		
	Paniculită indusă medicamentos		Eozinofilică
	Paniculită migratoare		
	Rar diagnosticată ( sclerozantă post iradiere, lipoderma sclerozantă)		

Diagnosticul diferențial între o paniculită preponderent septală și o paniculită preponderent lobulară este simplă la examinarea microscopică pe baza structurilor mai intens afectate de infiltratul inflamator. În paniculitele septale cu vasculită predomină modificările vasculare, iar în cele fără vasculită schimbările subcutanate. Paniculita lobulară cu vasculită afectează arterele de calibru mare și mediu, venele și capilarele, iar paniculitele lobulare fără vasculită cuprind o serie mare de tulburări, inclusiv scleroza, calcificările, scleremă neonatală, necroză subcutanată a nou-născutului, etc. În cele din urmă, unele limfoame cutanate pot simula paniculita, atât din punct de vedere clinic, cât și histopatologic [2, 3].

Din punct de vedere clinic, leziunile prezintă o monotonie dezamăgitoare, deoarece diferite patologii care implică grăsimea subcutanată au aceeași morfologie, prezentându-se ca noduli eritematoși localizați în general pe membrele inferioare. Leziunile sunt localizate adânc în țesutul subcutanat, iar

pentru diagnostic trebuie efectuate biopsii exciziale subcutanate mari. Din punct de vedere histopatologic, paniculitele, ca și alte boli inflamatorii ale pielii, constituie procese dinamice în care atât compoziția, cât și distribuția celulelor infiltrative inflamatorii se modifică în decurs de câteva zile, iar adesea biopsiile sunt prelevate târziu, deoarece e o disconcordanță între modificările histopatologice și cele clinice. Un punct histopatologic crucial în studiul paniculitei cu vasculită a vaselor mari o prezintă diferențierea vasul implicat: arteră sau venă. O particularitate a venelor din grăsimea subcutanată a membrilor inferioare este că acestea prezintă adesea un aspect „arterial” deoarece au un strat muscular gros. Totuși, arterele prezintă o lamină elastică internă îngroșată, bine formată, în timp ce venele au o lamină elastică internă mai puțin evidentă și prezintă fibre elastice minuscule intercalate între fasciculele musculare [2, 3].

**Tabelul 14.** Tipurile paniculitelor.

<b>Tipul paniculitei</b>	<b>Particularități de afectare</b>
Paniculită septală	Afectează țesuturile conjunctive din jurul grăsimii subcutanate
Paniculită lobulară	Afectează lobulii din jurul grăsimii subcutanate
Vasculita	Inflamația vaselor
Eritem nodos	Noduli roșii dureroși pe membrele inferioare însoțite de cefalee, febră și modificări oculare
Lipodermatoscleroza	Afectarea femeilor peste 40 de ani, supraponderale sau obeze care prezintă modificări ale venelor la membrele inferioare
Paniculita de expunere la frig	Afectează pielea expusă la frig, mai cu seamă copiii.
Sarcoidoza subcutanată	Apare ca un efect al sarcoidozei
Eritemul indurativ	Afectează femeile de vârstă mijlocie, provoacă modificări în perimetrul zonei gambiene
Maladia Weber Christian	Afectează femeile de vârstă mijlocie în urma traumelor viscerale provoacă modificări pe coapse și gambe.

## CARACTERISTICI PARTICULARE DIFERITOR TIPURI DE PANICULITĂ.

**Paniculita lupică**, denumită lupus eritematos profund (LEP), este o variantă rară a LES cu afectarea tegumentelor, descrisă primar în anul 1940 de către S. Irgang. Cele mai frecvente manifestări cutanate, cu o incidență de 28%, sunt plăcile indurate sau nodulii subcutanați sensibili, uneori ulceratiile, leziuni care apar predominant pe față, brațe, trunchi, sâni, fese și coapse. Histopatologic paniculita din LEP este predominant limfocitară, lobulară sau mixtă, frecvent cu celule plasmatică și uneori eozinofile. Sunt descrise și alte caracteristici: discoïdul lupic, îngroșarea membranei bazale, depunerea de mucină, calcificări și vasculita limfocitară cu tromboză și fibroză perivasculară. Ultimile contribuie la ischemia extinsă a dermei, ulterior evaluând în ulceratiile. Literatura de specialitate relevă că 27 - 95,4% dintre pacienții cu LEP au titru crescut de anticorpi antinucleari (ANA) și sugerează că ANA pozitiv indică o probabilitate mare de implicare sistemică la acești pacienți. De la 2% până la 40,9% dintre pacienții cu LES dezvoltă leziuni de LEP. Majoritatea pacienților cu LEP au un prognostic favorabil, fiind considerat a fi markerul unei forme mai puțin severe de LES [4].

**Eritemul nodos (EN)** este cea mai frecventă formă clinică de paniculită, prototipul panniculitei septale fără vasculită, cu o prevalență de 2,4 la 1000 de locuitori/an în zonele rurale engleze. Este de 3-6 ori mai frecventă la femei, deoarece estradiolul ia parte la reglarea factorului de necroză tumorală alfa (TNF $\alpha$ ). Printre copiii sub vârsta de 12 ani raportul femei-bărbați este aproximativ egal, în timp ce la adulți prevalează sexul feminin, cu debut în a doua și a treia decadă de viață. Paniculita se manifestă în mod obișnuit prin apariția bruscă a multiplilor noduli roșii inflamați, cutanați și subcutanați, care pot avea un aspect violaceu intens. Cea mai frecventă localizare sunt suprafețele anterioare și laterale ale membrelor inferioare, deși suprafețele extensoare ale antebrăului, coapsele și trunchiul pot fi și ele afectate. Simptomele sistemice precum febra, oboseala, cefaleea, artralgia, sunt prezente în peste 30% din cazuri. Leziunile nu ulcereză niciodată și se rezolvă spontan fără a lăsa cicatrici în aproximativ 2-8 săptămâni. Deși se dezvoltă ca răspuns la mulți factori declanșatori, există un caz cu predispoziție genetică, fie un polimorfism GA în poziția a 308-a a promotorului TNF-a legat de EN în sarcoidoză care poate apărea la ambele sexe, fie unul suplimentar, situat în intronul 1 al genei TNF-b, prezent numai la femei [3].

Eritemul nodos poate fi cauzat de o reacție de hipersensibilitate de tip tardiv la mai mulți stimuli antigenici, cauzele pot varia în funcție de regiunea geografică. Infecția cu streptococ este o cauză frecventă a acestei paniculite la



nivel mondial, în special la copii; alți agenți potențiali infecțioși sunt reprezentați de virusul Epstein-Barr, Cytomegalovirus, *Yersinia* spp., *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Histoplasma* și Coccidioza. Datorită prevalenței crescute a tuberculozei în Brazilia, *Mycobacterium tuberculosis* poate fi cel mai important factor de EN în această țară. Medicamente: antiinflamatoarele nesteroidice (AINS), contraceptivele orale, agenții terapeutici „biologici” (adalimumab, infliximab, imatinib, inhibitori BRAF) și unele antibiotice, pe lângă un grup larg de afecțiuni, care includ sarcoidoza, sarcina, tulburările autoimune, afecțiunile maligne (mai ales boala Hodgkin) și enteropatiile (boala Crohn și colita ulceroasă) pot duce la EN secundar, iar 50% din cazuri sunt idiopatice [1, 3].

**Granulomul subcutanat inelar (GA)** este localizat în țesutul subcutanat, afectează mai frecvent copiii mici și apare sub formă de noduli de culoare roză-violacee pe membrele superioare și inferioare și cap. Se poate prezenta primar (75%) sau asociat cu leziunile dermice GA clasice (25%). Histopatologic, ca și în GA dermic, histiocite epitelioid care formează granuloame înconjoară degenerarea bazofilică a fasciculelor de colagen. În GA subcutanat, zonele necrobiotice centrale sunt mai extinse decât în omologul dermic și prezintă eozinofile și neutrofile mai frecvent asociate. Principalul diagnostic diferențial este nodulul reumatoid, iar în unele cazuri este imposibil de distins microscopic, prezentarea clinică fiind singurul indiciu de diagnostic [3].

**Nodulii reumatoizi (NR)** prezintă leziuni cutanate la 1/3 dintre pacienții cu artrită reumatoidă (AR) de lungă durată și un scor mai mare al activității bolii. Pozitivitatea factorului reumatoid (FR) este detectată la 75% dintre bolnavi. Acești noduli sunt localizați preponderent pe articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale, fiind adesea asimptomatici, persistenți, fermi și mobili, caracteristici care îi fac să se distingă de imitatorii NR, mai ales nodulii de tenosinovite și bursită, care sunt mai moi, compresibili și dureroși în majoritatea cazurilor. NR au un aspect histologic distinctiv, rezultat al unui proces granulomatos mediat imun care implică dermul mai profund și se extinde în septurile grăsimii subcutanate. Ele prezintă o palisare bine definită a histiocitelor alungite în jurul degenerescenței centrale a colagenului, cu o acumulare intens eozinofilică în centrul granulomului. Diagnosticul diferențial histopatologic se face cu granulomul subcutanat inelar și necrobioza lipoidică [1, 3].

**Morfea profundă (MP)** sau sclerodermia localizată, este o tulburare rară de fibroză a pielii, rezultată din inflamarea și depunerea matricei extracelulare bogate în colagen, Din punct de vedere clinic, pacienții cu MP prezintă

plăci indurate maronii. Când modificările sclerotice se extind dincolo de derm pentru a implica țesutul subcutanat, fascia sau mușchiul superficial, ne referim la varianta MP, iar atunci când există o implicare exclusivă a fasciei profunde – fasciită eozinofilică sau sindromul Shulman. Clinic, MP se manifestă sub formă de plăci sau noduli indurați, localizate frecvent pe partea superioară a trunchiului aproape de linia mediană și pe membrele inferioare. Pielea este indurată și aderentă la țesuturile subiacente; cu toate acestea, semnele inflamatorii acute, cum ar fi edemul și eritemul, sunt rar observate. Prezența sclerozei profunde, în unele cazuri perineurale, poate explica prezența durerii. Morfea și scleroza sistemică nu pot fi diferențiate prin examenul histopatologic. În stadiile incipiente, MP prezintă infiltrație perivasculară în dermul reticular predominant limfoplasmocitar, deși eozinofilele se găsesc la 1/3 din pacienți, cu celule endoteliale inflamate și fascicule de colagen îngroșate. MP târzie este caracterizată prin scleroză densă de colagen, care produce septuri îngroșate și obliterarea lobulului adipos. Se pot observa și modificări lipomembranoase. Pe de altă parte, formarea nodulilor fibrosis, atât în contextul sclerodermiei sistemice, cât și al MP constau histologic din regiuni medii dermice ale țesutului fibros și celule inflamatorii cu mucină crescută și fibre elastice scăzute, care nu se pot distinge de cheloizi [3]. Diagnosticul diferențial histopatologic include și alte panniculite caracterizate printr-o scleroză proeminentă a țesutului subcutanat, cum ar fi panniculita sclerozantă post-iradiere, unde un indiciu diagnostic este prezența granuloamelor cu lipofagi în centrul lobulilor grași, în timp ce întregul lobul este complet ferit de infiltrarea inflamatorie în MP Morfea pan-sclerotică afectează în cea mai mare parte copiii. Această variantă agresivă de MP, nu afectează numai țesutul subcutanat, dar implică și grosimea completă a pielii, mușchiul și osul subiacent [1].

**Poliarterita nodosă (PAN)** este o vasculită sistemică necrozantă care vizează predominant arterele mici și mijlocii. La pacienții adulți, se dezvoltă mai frecvent la bărbați, iar vârsta medie la prezentare este de 33 (19-71) ani. Ambele sexe sunt afectate în mod egal la copii, iar vârsta medie la debutul bolii este de 11 (2-16) ani. În majoritatea cazurilor paniculitele sunt idiopatice; cu toate acestea, au fost identificați mai mulți factori declanșatori: infecția cu virusul hepatitei B (VHB) cea mai frecventă și este bine cunoscut faptul că pacienții cu PAN legat de HBV au o boală mai severă; afecțiunile maligne; agenții infecțioși, cum ar fi streptococul  $\beta$ -hemolitic de grup A. Cele mai frecvente manifestări sunt purpura palpabilă și nodulii subcutanați roșietici-violacei localizați preponderent pe membrele inferioare; livedo reticularis, ulcere necrotice, atrofie blanche și, în cele din urmă, gangrena degetelor, în special la copii. PAN cutanat (C-PAN), cunoscut și sub denumirea de arterită

cutanată este o formă specială a bolii limitată la piele. În ciuda recidivelor frecvente, arterita cutanată are o evoluție mai benignă, simptome mai ușoare și manifestări extracutanate, care includ artrită, dureri musculare și neuropatie periferică, limitate la aceeași zonă cu leziuni cutanate subiacente. Vasculita nodulară și tromboflebita sunt considerate un diagnostic diferențial histopatologic [3].

**Paniculita în dermatomiozită** se caracterizează printr-un infiltrat lobular din limfocite și plasmocite cu modificări pseudomembranoase, care se referă la spațiile pseudochistice căptușite cu membrane eozinofile în zonele de necroză adipoasă. Necesită diferențiere cu paniculita sclerozantă, paniculita lupică, eritemul indurat, necrobioza lipoidică, paniculită traumatică, paniculita pancreatică și sarcoidoza subcutanată [1].

**Paniculită lobulară neutrofilică** se referă la manifestările histopatologice comune cu: paniculită din artita reumatoidă, paniculita pancreatică, paniculita cu deficit de  $\alpha$ 1-antitripsină, sindromul Sweet și paniculita fascioasă. Histopatologia în paniculita neutrofilică asociată cu artrita reumatoidă relevă necroză adipoasă și neutrofilie în țesutul subcutanat cu fibroză.

Artrita și febra au fost asociate cu noduli subcutanați sensibili la nivelul membrelor, preponderent pe coapse. Investigațiile histopatologice au evidențiat paniculită mixtă (atât septală, cât și lobulară) în unele cazuri, dar predomină de obicei paniculita neutrofilică lobulară. Ocazional, au fost vizualizate semne de necroză și macrofage spumoase. Mai rar a fost evidențiat un infiltrat inflamator din jurul pereților vaselor și o extravazare focală a eritrocitelor, precum și granuloamele necrozante. Rezolvarea spontană este totuși posibilă, pentru tratamentul simptomatic pot fi utilizate doze mici de steroizi topic sau sistemic și AINS [1, 3].

### **Paniculita primară lobulară cu vasculită**

**Eritemul indurat (ERI)** are o predominanță feminină și afectează de obicei pacientele obeze cu insuficiență venoasă a extremităților inferioare. Boala se prezintă cu episoade recidivante, cu noduli violacei nedureroși la nivelul gambei și tibiei, dar și pe fese și trunchiul inferior, mai ales în timpul iernii. Leziunile au tendința la ulcerare centrală și se rezolvă spontan în câteva luni, lăsând hiperpigmentare postinflamatoare și ocazional cicatrici pigmentate atrofice. ERI poate să se dezvolte ca o reacție imună de hipersensibilitate la *Mycobacterium tuberculosis*. Odată ce diagnosticul este suspectat, trebuie obținută o biopsie cutanată pentru examinarea histologică și analiza reacției în lanț a polimerazei pentru ADN-ul micobacterian. Analiza histopatologică relevă o paniculită lobulară predominantă, cu inflamație ușoară până la moderată a septurilor fibroase adiacente, cu infiltrat inflamator neutrofilic, cu implicarea

venulelor mici din centrul lobulului adipos; cu toate acestea, poate fi întâlnită și vasculită care implică vase septale mari, indiferent de stadiul leziunii. Există diferite grade de necroză cazeoasă și coagulativă și granuloame slab dezvoltate.

**Paniculită cu cristale după injectarea cu etanercept.** Conform Llamas-Velasco M. și coautorii paniculita cu cristalizarea lipidelor în interiorul adipocitelor poate fi observată în mai multe tulburări, inclusiv histiocitoză cu stocare de cristale, paniculita din gută, paniculita post-steroidiană, oxaloza și infecțiile fungice subcutanate prin mucorzigomicoză sau aspergiloză. Acești autori au raportat primul caz de paniculită cu cristale indusă de injecția subcutanată de etanercept la o femeie de 62 de ani cu psoriazis sever care a dezvoltat un nodul eritematos, ușor dureros, pe pielea peretelui abdominal anterior. Biopsia a demonstrat o paniculită preponderent lobulară cu infiltrat limfocitar, venulită, precum și granuloame cu celule gigantice de tip corp străin. Mici cristale depuse radial înconjurate de histiocite prezente la interfața dintre dermul reticular profund și subcutanat [3, 4].

#### **Paniculită mixtă (septală și lobulară).**

**Paniculita infectioasă (PI)** poate să se dezvolte ca infecție primară prin inoculare directă, ca o extensie de la o sursă de infecție subiacentă sau secundară prin diseminare hematogenă microbială cu infecție ulterioară a țesutului subcutanat, indusă de bacterii, micobacterii, ciuperci, protozoare sau viruși. Acest tip de paniculită se manifestă adesea ca noduli multipli predominant pe extremitățile periferice, asemănătoare EN. Alte locații de implicare sunt posibile, cum ar fi extremitățile superioare, regiunea fesieră și peretele abdominal. Cu toate acestea, tabloul clinic poate varia de la noduli infiltrați până la ulcere necrozante în funcție de organismul implicat, calea de infecție, răspunsul imun și durata leziunii în momentul biopsiei. Paniculita septică la bărbatul HIV pozitiv, cauzată de diseminarea hematogenă și-a manifestat prin papule eritematoase și noduli ulcerati pe membrele inferioare, histologic prezentând bazofile corespunzătoare unor microorganisme, cu necroză și infiltrat compus din neutrofile, eozinofile și histiocite în hipoderm. În literatură sunt descriși mai mulți agenți etiologici bacterieni ai PI: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Mycobacterium spp.* (majoritatea cazurilor de paniculită micobacteriană fiind cauzate de micobacterii netuberculoase), *Actinomyces*, *Nocardia spp.*, *Borrelia burgdorferi* și *Klebsiella spp.* Infecții fungice implică grăsimea subcutanată și pot evalua prin paniculită în cadrul unei infecții fungice diseminate și micoză subcutanată clasică (cel mai important fiind micetomul, cromoblastomicoza, și sporotricoză), introduse în țesutul subcutanat din mediu prin inoculare. *Citomegalovirusul* cauzează paniculite mai rar. Indiferent de microorganism, leziunile vasculare, inclusiv vasculita necrozantă a vaselor mici care implică arteriole și venule și/sau o microangiopatie trombotică în dermul reticular

profund și grăsimea subcutanată (în infecțiile cutanate secundare) pot fi severe [1, 2, 3].

**Leziuni asemănătoare eritemului nodos în boala Behçet** apar la 22,5-45,5% dintre pacienții diagnosticați cu boala Behçet (BD). Leziunile nodulare sunt prezente în cea mai mare parte pe membrele inferioare, dar pot fi implicate și extremitățile superioare. Ele sunt histopatologic asemănătoare cu cele din EN convenționale în aproximativ 1/3 din cazuri, prezentând un model de paniculită septală în principal și un infiltrat inflamator compus din neutrofile cu un număr diferit de limfocite și histiocite în septurile îngroșate ale stratului subcutanat. Cu toate acestea, probele de biopsie cu caracteristici de paniculită lobulară sau mixtă septală și lobulară în model, cu grade variabile de infiltrare limfohistocitară și neutrofilică cu dovezi clare de vasculită sunt frecvente [2]. Implicarea vaselor este extinsă și nu se limitează la zonele cu inflamație severă (venulită, flebită). Acesta din urmă simulează în mod caracteristic C-PAN, ca în tromboflebita superficială și, prin urmare, trebuie clarificat pe baza investigației fibrei laminei elastice interne prin colorare specifică, cum ar fi Verhoeff van Gieson. Deși venele musculare subcutanate ale membrelor inferioare au de obicei un model compact concentric de mușchi netezi, cu lumen rotund și proliferare a fibrelor elastice intimale datorită presiunii hidrostatice persistente care mimează trăsăturile caracteristice ale arterelor, fibrele elastice din stratul muscular sunt distribuite între mușchii netezi în vene, în timp ce fibrele elastice sunt puțin distribuite în stratul muscular medial în artere. Se observă frecvent un grad variabil de necroză adipoasă [3].

## Bibliografie

1. Morita Th., Tres G., Garsia M. et al. Panniculitides of particular interest to the rheumatologist. In: *Advances in Rheumatology*. 2019, 59(35):
2. Segura S., Reguena L. et al. Anatomy and histology on normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes, and classification of the panniculitides. In: *Dermatol Clin*. 2008; 26:419-424.
3. Llamas-Velașco M.L., Femandez-Figueras M.T. et al. A practical approach to the clinico-pathological diagnosis of panniculitis, Diagnostic Histopathology. In: *Mini-Symposium Dermatopathology Rev*. 2021; 24 (1):34-41.
4. Zhao YK., Wang F., Chen WN. et al. Lupus Panniculitis as an initial manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Medicine (Baltimore)* 2016 Apr; 95(16): e3429.



## Comorbiditățile și multimorbiditatea în bolile reumatologice

Virginia Șalaru

### *Motto*

*Atunci când te confrunți cu multimorbiditate și un viitor incert, ia un minut. Nu face nimic. Fii răbdător și înțelegător. Stai doar vrăjit. Apoi monitorizează - permanent, insistent, cu luare aminte, perseverent. Rezultatul te va vrăji*

<https://www.tandfonline.com>

# Comorbiditățile și multimorbiditatea în bolile reumatologice

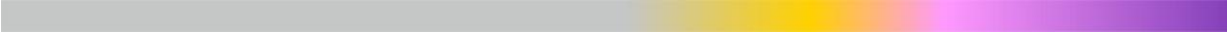
*Virginia Șalaru*

## **Rezumat**

Bolile difuze ale țesutului conjunctiv sunt un grup de maladii inflamatorii cronice autoimune, multisistemice, determinate de prezența autoanticorpilor sau un răspuns al celulelor T direcționat împotriva unui auto-antigen care conduc la leziuni tisulare și insuficiență de organ. Acestea reprezintă o cauză importantă de dizabilitate și pierdere a productivității muncii. Întârzierea diagnosticului și eșecul inițierii precoce a intervenției terapeutice au ca rezultat progresiunea bolii, rezultate curative modeste și creșterea costurilor de asistență medicală. Datele de literatură argumentează beneficiul potențial al îngrijirii coordonate între medicul de familie și medicii reumatologi. Această abordare poate reduce timpul până la confirmarea diagnosticului și inițierea tratamentului, ceea ce ar îmbunătăți rezultatele pacienților și va crește calitatea vieții acestora.

## **Summary**

Diffuse connective tissue diseases are a group of chronic autoimmune, multisystem inflammatory diseases caused by the presence of autoantibodies or a T-cell response directed against a self-antigen leading to tissue damage and organ failure. They are a major cause of disability and loss of work productivity. The delay in diagnosis and failure to initiate early therapeutic management result in disease progression, poor patients' outcomes, and increased healthcare costs. Literature data suggest the potential benefit of coordinated care between family physicians and rheumatologists. This approach can reduce the time until the diagnosis is confirmed and treatment initiated, which would improve patient outcomes and increase their quality of life.

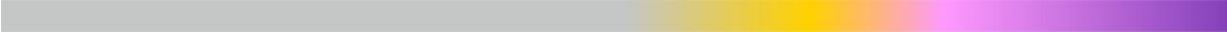


În ultimul deceniu, interesul pentru conceptul de comorbiditate și multimorbiditate a crescut considerabil în literatura de specialitate [1]. Aceasta se datorează, probabil, faptului că medicii practicieni se confruntă cu fenomenul de îmbătrânire a populației, prin care sunt tot mai multe persoane care trăiesc cu multiple afecțiuni medicale. În reumatologie multimorbiditatea este o regulă, nu o excepție, datorită specificului pacienților, dar și patologiei tratate [2]. Tranziția de la managementul unei boli specifice la abordarea complexă a pacientului care trăiește cu o boală reumatologică și suferă și de alte patologii a pus accent pe importanța prevenirii, screening-ului și gestionării comorbidităților pentru a îmbunătăți îngrijirea pacientului reumatologic [3]. Prezența mai multor patologii presupune utilizarea excesivă a serviciilor de sănătate și are un impact negativ mai mare asupra stării pacienților [4,5].

Termenul de comorbiditate a fost introdus de Feinstein A. în 1970, conform căruia acesta reprezintă orice entitate clinică suplimentară distinctă, care a existat sau care poate să apară în evoluția clinică a unui pacient care are o anumită stare de indiciu, dar nu există claritate în ceea ce privește care anume stare va fi declarată de indiciu [6]. Termenul de multimorbiditate va apare mai târziu în literatura de specialitate și este utilizat cu referire la “manifestarea concomitentă a multiplelor boli cronice sau acute și stări medicale la o persoană”, fără a se face vreo referință la starea de indiciu. În 1996, van den Akker și colab. au analizat această confuzie conceptuală și au propus utilizarea ambilor termeni: comorbiditatea, conform definiției lui Feinstein și multimorbiditatea, pentru situațiile când nu este o stare sau patologie de indiciu [7]. Astfel termenul de comorbiditate este utilizat cu referire la medicina specializată, iar multimorbiditatea - pentru asistența medicală primară și medicina de familie [8]. Deși multimorbiditatea nu este un diagnostic medical cu criterii bine definite, aceasta reprezintă o provocare pentru medicul practician în contextul unei stări de sănătate complexe și al problemelor emoționale și sociale cu care se confruntă pacientul [9].

Datele din literatura de specialitate atestă o prevalență a multimorbidității în populația generală de aproximativ 25 % [1], dar estimările în acest sens variază foarte mult în funcție de distribuția de vârstă a coortei și de metodele utilizate pentru a evalua fenomenul. Componenta fiziopatologică inflamatorie sistemică a afecțiunilor reumatice este inevitabil însoțită de alte afecțiuni multiple la un individ și, prin urmare, pacienții multimorbizi sunt foarte răspândiți în reumatologie [10]. Aproximativ două treimi dintre pacienții cu artrită reumatoidă suferă de

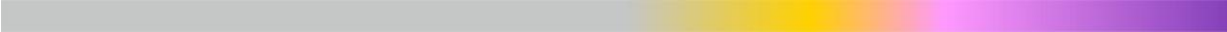




multimorbiditate. Studiile au arătat că anumite boli coexistă din cauza unui profil comun al factorilor de risc care conduc la rate mari de co-apariție, cum ar fi fumatul, obezitatea sau sedentarismul. Unele studii descriu o asociere a multimorbidității cu sexul feminin și cu statutul socio-economic scăzut [2]. În consecință, comorbiditatea din contextul bolilor reumatice include: 1) afecțiuni legate patofiziologic direct de boala de indiciu (ex. boala cardiovasculară după artrita reumatoidă); 2) complicații rezultate din tratamentul bolii de indiciu (ex. diabet zaharat indus de glucocorticoizi); și 3) afecțiuni legate indirect de boală sau de managementul acesteia (ex. infecția în artrita reumatoidă) [11]. Comorbiditățile sau multimorbiditatea sunt asociate cu utilizarea crescută a terapiilor multiple și deci planează un risc mai mare de interacțiuni medicamentoase [12].

Procesul inflamator cronic implică verigi patogenetice comune cu bolile cardiovasculare, afecțiunile pulmonare și pleurale, cu osteoporoza, infecțiile, maladiile oncologice și depresia. Asocierea unor comorbidități are un impact individual asupra evoluției bolii reumatice la pacient și poate determina limitarea opțiunilor terapeutice pentru ambele maladii. Dacă boala comorbidă este diagnosticată precoce, monitorizată și tratată corespunzător, impactul său negativ asupra evoluției bolii reumatice poate fi redus semnificativ, ceea ce influențează prognosticul bolii reumatice [13]. Alte consecințe ale bolilor reumatismale precum reducerea activității fizice, în anumite condiții clinice - imobilizarea, obezitatea, slăbiciunea musculară și terapia farmacologică, în principal cu glucocorticosteroizi, sunt considerate factori de risc importanți în apariția patologiei cronice concomitente cu maladiile reumatice. Astfel asocierea bolilor cardiovasculare este frecventă la pacienții cu artrită reumatoidă și psoriazică, iar femeile cu lupus dezvoltă de 50 de ori mai frecvent infarct miocardic decât populația generală [14]. Controlul strict al activității bolii joacă un rol central în reducerea riscului cardiovascular, deoarece poate diminua inflamația. S-a demonstrat că tratamentele remisive (DMARD-urile) pot îmbunătăți, de asemenea, profilul lipidic [15,16] sau controlul diabetului [17], ceea ce reduce riscul evenimentelor cardiovasculare. Liga Europeană împotriva Reumatismului (EULAR) a recunoscut importanța bolii cardiovasculare în artritele inflamatorii și a oferit recomandări pentru evaluarea și managementul riscului cardiovascular global [18].

Pacienții reumatici comportă un risc crescut de a dezvolta anumite afecțiuni maligne, în principal tulburări limfoproliferative posibile în artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic sau sindromul Sjogren [19]. Pentru alte afecțiuni maligne,



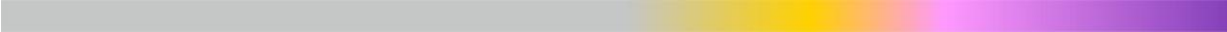
cum ar fi cancerul colorectal, se poate observa un risc scăzut, posibil din cauza utilizării cronice a antiinflamatoarelor nonsteroidine [2]. Cu referire la riscurile asociate tratamentului cu preparate biologice - inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF), în comparație cu terapia convențională DMARD, nu s-au găsit dovezi concludente, iar riscul de recidivă a cancerului la pacienții cu artrită reumatoidă tratați cu inhibitori de TNF a fost similar cu cel al pacienților naivi [20-22].

La pacienții cu afecțiuni reumatice se poate observa o prevalență mai mare a osteoporozei. Riscul de apariție a acesteia este datorat în principal terapiei cu glucocorticoizi, imobilizării articulare și procesului inflamator cronic. La pacienții cu lupus se atestă o incidență crescută a osteoporozei și a fracturilor simptomatice, care sunt determinate de regimul terapeutic, durata și severitatea bolii [23].

Studii recente au demonstrat o prevalență și un risc crescut de mortalitate din cauza bolilor respiratorii la pacienții cu artrită reumatoidă, independent de fumat [24]. Plămânul este o țintă frecventă a leziunilor autoimune, în virtutea abundenței țesutului conjunctiv și a vascularizării sale intense. Implicarea pulmonară este o cauză principală de morbiditate și mortalitate la pacienții reumatologici. Toate structurile sistemului respirator pot fi implicate în procesul patologic (căile respiratorii superioare, parenchimul pulmonar, vasele, pleura), deși acestea variază în dependență de boala de bază [25].

Impactul multimorbidității asupra bolilor reumatologice se reflectă pe mai multe domenii. Maladiile asociate sunt factori de „prognostic prost” [26] și corelează cu un răspuns mai scăzut la tratament, ceea ce conduce la deteriorarea funcționalității, o joasă calitate a vieții și la creșterea mortalității [27]. Problema coexistenței maladiilor reumatice cu alte boli asociază costuri socio-economice mai mari, spitalizare frecventă și pe o durată mai lungă, vizite repetate la medicii specialiști, complicații perioperatorii și o creștere a costurilor indirecte și directe ale îngrijirilor medicale [28]. Totodată selectarea terapiei pentru maladiile reumatologice poate fi îngreuiată de coexistența altor boli [29]. Recomandările terapeutice curente pentru managementul bolilor reumatologice se bazează pe rezultatele studiilor clinice, în care pacienții cu comorbidități nu au fost, în general, incluși [13].

Un alt fenomen constatat este corelarea directă a numărului de patologii coexistente per pacient, cu o activitate mai mare a afecțiunii reumatismale. Pacienții multimorbizi sunt mai puțin susceptibili de a atinge obiectivele de tratament, cum ar fi remisiunea sau activitatea scăzută a bolii [30]. Acest lucru s-ar putea datora interacțiunii bolilor coexistente, polipragmaziei sau tendinței de a



subtrata pacienții multimorbizi [30]. Totodată, instrumentele clinice destinate măsurării activității bolii includ evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PGA), care ar putea fi direct afectat de bolile concomitente [2]. Povara multimorbidității are un impact negativ asupra calității vieții legate de sănătate sau funcția fizică, independent de activitatea bolii. Chiar și pentru pacienții aflați în remisiune, s-a constatat o creștere semnificativă a deteriorării fizice cu un număr tot mai mare de boli concomitente, subliniind povara generală a multimorbidității nu numai la nivel individual, ci și pentru sănătatea publică, prin rate înalte de absentism și dizabilitate [31].

Deși în ultimii ani s-a îmbunătățit considerabil managementul bolilor reumatice, diversificarea terapiei DMARD, sporirea accesului la preparate biologice, cu atingerea remisiunii și a unor indici de supraviețuire mult mai înalți, indicii mortalității prezintă decalaje. Astfel se atestă scăderea mortalității în populația generală, în timp ce ratele mortalității la pacienții cu afecțiuni reumatismale rămân ridicate sau chiar prezintă o tendință de creștere [32], multimorbiditatea acestora fiind un puternic predictor al mortalității [33].

Recomandările EULAR din 2016 se referă la dezvoltarea metodelor standardizate de evaluare și raportare a comorbidităților în practica reumatologică cotidiană. Ca urmare a acestui consens, a apărut necesitatea de a evalua frecvența de apariție a comorbidităților la pacienții cu boli reumatice, pentru a determina riscul apariției lor și a preveni stările comorbide. Astfel, au fost formulate principiile de conduită a patologiei asociate la pacienții reumatologici: comorbiditățile (afecțiuni ale sistemului cardiovascular și ale tubului digestiv, osteoporoză, depresie sau cancer) ar trebui să fie atent evaluate și tratate la pacienții cu patologii reumatologice. Prin urmare, reumatologii, profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții se implică cu rol important în detectarea și monitorizarea comorbidităților, cu aplicarea instrumentelor clinice de evaluare a acestora, iar managementul patologiilor asociate trebuie să fie complex și centrat pe pacient [34].

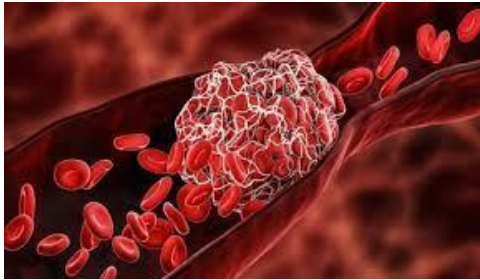
La pacienții cu afecțiuni reumatice multimorbiditatea este un fenomen frecvent, cu impact clar asupra rezultatelor clinice, cum ar fi: activitatea bolii, funcția fizică sau mortalitatea. Prin înțelegerea și implementarea conceptului de multimorbiditate, calitatea îngrijirii și rezultatele clinice pot fi îmbunătățite.

## Bibliografia

1. Barnett K., Mercer SW., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–431–3.
2. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(21-22):786-790. doi:10.1007/s00508-016-1090-x.
3. Nikiphorou E., Nurmohamed MT., Szekanecz Z. Editorial: Comorbidity Burden in Rheumatic Diseases. *Front Med*. 2018,Med. 5:197. doi: 10.3389/fmed.2018.00197.
4. Wolff J., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. In: *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2269–2276.
5. Keles H. et al. Effect of chronic diseases and associated psychological distress on health-related quality of life. In: *Intern Med J*. 2007;37(1):6–1.
6. Feinstein A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. In: *J chronic dis*. 1970 Dec;23(7):455-68.
7. Van der Akker M., Knottnerus J. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. In: *Eur J Gen Pract*. 1996;2:65–70.
8. Mercer S., Salisbury Ch., Fortin M. ABC of Multimorbidity, *First Edition JohnWiley & Sons, Ltd*. Published 2014 by JohnWiley & Sons, Ltd
9. Şalaru, V., Curocichin, Gh. Multimorbidity - a challenge for family medicine (Multimorbiditatea – o provocare pentru medicina de familie). *Archives of the Balkan Medical Union*, 2017, 52(1), supl. 1,p.186-189. ISSN- 0041-6940.
10. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):286–292. doi: 10.1097/01.bor.0000158150.57154.f9.
11. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, et al. Multimorbidity and rheumatic conditions – enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10: 252–256
12. Lakomek HJ, Brabant T, Lakomek M, et al. Multimorbidity in elderly rheumatic patients' part 1. *Rheumatol*. 2013; 72: 530–538.
13. Filipowicz-Sosnowska A. Comorbidities and multimorbidity in rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2019; 57, 1: 1–2 DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2019.83232>
14. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus

- erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408–415.  
doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122.
15. Morris S., Wasko M., Antohe J., et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):530–534. doi: 10.1002/acr.20393.
  16. Jasnitski A., Visman I., Peters M., et al. Beneficial effect of 1-year etanercept treatment on the lipid profile in responding patients with rheumatoid arthritis: the ETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1929–1933. doi: 10.1136/ard.2009.127597.
  17. Solomon D., Massarotti E., Garg R., et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA.* 2011;305(24):2525–2531. doi: 10.1001/jama.2011.878.
  18. Peters M., Symmons D., McCarey D., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
  19. Alunno A., et al. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Frontiers in Medicine.* Vol. 5, 2018, <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00102>  
DOI=10.3389/fmed.2018.00102
  20. Askling J., van Vollenhoven RF., Granath F., et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3180–3189. doi: 10.1002/art.24941.
  21. Raaschou P., Frisell T., Askling J., et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2137–2143. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205745.
  22. Strangfeld A., Hierse F., Rau R., et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R5. doi: 10.1186/ar2904.
  23. Bultink I., Lems W. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):426–432. doi: 10.1097/BOR.0000000000000290.

24. Sparks J., Chang S., Liao K., et al. Rheumatoid arthritis and mortality among women during 36 years of prospective follow-up: results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;68(6):753–762. doi: 10.1002/acr.22752.
25. Fischer A., du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380: 689–698.
26. Smolen J., Landewé R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960-977.
27. Radner H., Smolen J., Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 69: 536-541.
28. Wolff J., Starfield B., Anderson G.. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2269-2276.
29. Nikiphorou E., Ramiro S., van der Heijde D, et al. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the assessment of spondyloarthritis international society comorbidities in spondyloarthritis study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 1257-1262.
30. Radner H., Yoshida K., Frits M., et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2076–84.
31. Loza E., Jover J., Rodriguez L., et al. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *SeminArthritisRheum*. 2009;38(4):312–9.
32. Gabriel S., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669.
33. Radovits B., Fransen J., Al Shamma S, et al. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(3):362–370. doi: 10.1002/acr.20105.
34. Baillet A., Gossee L., Carmona L., et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 965-973

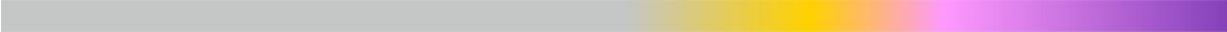


## Prevenția eventualelor tromboze și hemoragii în maladiile sistemice

Sanda Buruiană

*Rimele mele sunt ca ceasurile de împușcare,  
polițiștii interstatali și cheaguri de sânge.  
Ideea mea este că fluxul tău se poate opri!*

Talib Kweli  
„student al adevărului”



# **Prevenția eventualelor tromboze și hemoragii în maladiile sistemice**

*Sanda Buruiană*

## **Rezumat**

Disfuncțiile hemostatice sunt asociate numeroaselor afecțiuni și stări, de la intervenții chirurgicale, sarcină, boli de sistem până la cancer. Managementul riscului de dezvoltare al disfuncției sistemului de hemostază reprezintă un proces complex de elaborare și implementare a multiplelor strategii, pentru a micșora posibilitatea asocierii complicațiilor secundare nefavorabile. Selectarea instrumentelor clinice și de laborator de influență și control al acțiunii factorului de risc este considerată etapa cheie din managementul riscului de dezvoltare al dereglărilor hemostatice. Pentru un management optim, sunt necesare modele de evaluare a riscului orientate spre facilitarea stratificării riscului individual de dezvoltare al dereglărilor de hemostază apreciate și adaptate către fiecare nozologie în parte.

## **Abstract**

Haemostatic dysfunctions are associated with many conditions and conditions, from surgery, pregnancy, systemic diseases to cancer. The management of the risk of developing hemostasis system dysfunction is a complex process of developing and implementing multiple clinical and laboratory strategies to reduce the possibility of the association of unfavorable secondary complications. The selection of tools to influence and control the action of the risk factor is considered the key stage in the management of the risk of developing hemostatic disorders. For optimal management, risk assessment models aimed at facilitating the stratification of the individual risk of developing hemostasis disorders are needed, assessed and adapted to each individual nosology.



Ultimele probe științifice demonstrează faptul că inflamația activă este un proces care crește semnificativ coagulabilitatea și duce la tromboză. Inflamația activă este o stare protrombotică caracterizată prin suprareglarea factorului de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) și activarea celulelor endoteliale. Se crede că suprareglarea TNF- $\alpha$  crește factorul tisular din ser, care este un procoagulant natural, în timp ce reglarea în jos a proteinei C, care este un anticoagulant natural. De asemenea, activarea celulelor endoteliale promovează activarea trombocitelor, care este importantă pentru formarea trombusului.

Condițiile reumatologice, fiind inflamatorii prin natură, în ciuda legăturii mecanice dintre bolile reumatologice și tromboemboliile venoase (TEV), pot fi subestimate ca factori de risc pentru hipercoagulabilitate. Singura excepție este asocierea bine cunoscută dintre anticorpilor antifosfolipidici din lupusul eritematos sistemic (LES) și trombozele venoase și arteriale. Există mai multe rapoarte de caz, studii de cohortă retrospective și analize observaționale prospective care evidențiază riscul crescut de TEV la pacienții cu boli reumatologice. Majoritatea datelor din literatură dezvăluie această îngrijorare la pacienții cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv, inclusiv LES, pentru care studiile se concentrează mai cu seamă pe riscuri crescute asociate cu anticorpilor anti-fosfolipidici pozitivi, mai degrabă decât pe natura hipercoagulabilă proprie acestei boli inflamatorii. Tromboembolia venoasă pare a fi legată de activitatea bolii și/sau de inflamație în multe dintre bolile reumatologice inflamatorii. Pacienții care dezvoltă TEV au rate ridicate de morbiditate și mortalitate, incidența fenomenului în Statele Unite ale Americi fiind de circa 1 la 1.000 de persoane-ani. Prin urmare, este important să înțelegem amploarea excesivă a acestei probleme la pacienții cu boli difuze ale țesutului conjunctiv. În mod ideal, factorii de risc modificabili ar fi cunoscuți și modificați, iar rezultatele cu pronostic rezervat ar avea tendințe de diminuare.

Deși sângerarea reprezintă un risc pentru pacienți din cauza anomaliilor de coagulare, la fel de important este și procesul de coagulare, cum este cazul microangiopatiei trombotice, precum sindromul antifosfolipidic catastrofic (CAPS) și purpura trombocitopenică trombotică. Mortalitatea asociată acestor afecțiuni este extrem de ridicată și decesul poate surveni rapid. Circa 50% dintre pacienții cu CAPS vor muri, indiferent de intervenție, și același procent de pacienți cu purpură trombocitopenică trombotică (TTP) asociat cu LES va muri dacă nu este recunoscut devreme și tratat agresiv prin schimbul de plasmă și imunosupresie. Dacă nu sunt tratate aceste patologii, ratele mortalității se apropie de 90%, și chiar cu intervenții agresive pot fi de până la 25%. Întârzierile în inițierea schimbului de plasmă crește mortalitatea, sporind nevoia de recunoaștere precoce și resuscitare pentru care este necesită o abordare multidisciplinară urgentă.

## *Instrumentele clinice pentru evaluarea riscului de tromboze sau hemoragie în bolile de sistem*

Dezvoltarea dereglărilor de hemostază - fie tromboză, fie hemoragie - la un pacient care manifestă boală de sistem, este condiționată de acțiunea concomitentă a mai multor factori de risc (Buruiană, 2020). Deosebim trei categorii de factori de risc potențiali în dezvoltarea disfuncției sistemului de hemostază:

1. Factori de risc individuali
2. Factori de risc proprii maladiei difuze a țesutului conjunctiv
3. Factori de risc asociați tratamentului specific al bolii de sistem.

Lipsa unor date clinice complete limitează de obicei aprecierea justă a tuturor factorilor de risc (Pelippo și coaut., 2020). În cadrul activității clinice cotidiene elaborarea tratamentului profilactic individualizat va necesita datele unei multitudini de investigații clinice, paraclinice și va urmări prezența sau absența factorilor de risc individuali ai pacienților cu boală de sistem (Buruiană, 2021). Există și situații, inclusiv în cazul bolilor de sistem, în care tulburările hemostazei nu au manifestări clinice evidente și pot fi detectate doar prin examene de laborator (Stoica și coaut., 2022). Identificarea factorilor de risc procoagulanți și hipocoagulanți permite evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei și poate contribui la efectuarea diferitor studii prospective privind profilaxia primară a dereglărilor de hemostază (Mahajan și coaut., 2019). Managementul riscului de dezvoltare a disfuncției sistemului de hemostază reprezintă un proces complex care va opera prin strategii care să anticipe posibilitatea asocierii complicațiilor secundare nefavorabile (Buruiană, 2021). Etapele principale de management al riscului de dezvoltare a dereglărilor de hemostază includ:

- I. Evidențierea factorului de risc procoagulant sau hipocoagulant, aprecierea posibilității acțiunii lui.
- II. Selectarea metodelor și instrumentelor de influență și control al acțiunii factorului de risc procoagulant sau hipocoagulant.
- III. Elaborarea strategiilor de limitare a acțiunii factorului de risc și reducerea la minim a complicațiilor secundare.
- IV. Implementarea strategiilor anterior elaborate.
- V. Evaluarea rezultatelor obținute și ajustarea permanentă a strategiilor elaborate în funcție de evoluția maladiei.

Interpretarea exactă a testelor hemostatice comune este esențială pentru selecția și interpretarea adecvată a testelor (Elabaz și coaut., 2020). Selectarea metodelor și instrumentelor de influență și control al acțiunii factorului de risc este considerată etapa cheie din managementul riscului de dezvoltare a complicațiilor trombotice sau hemoragice, independent de patologia de bază și comorbiditățile

pacienților (Мадера, 2013). Este indispensabilă elaborarea nu doar a instrumentelor generale, dar și a instrumentelor individuale, adaptate fiecărui pacient, de estimare a riscului dereglării de hemostază. Pentru un management optim sunt utilizate modele de evaluare a riscului orientate spre facilitarea stratificării riscului de dezvoltare a TEV sau a unui eveniment hemoragic pentru fiecare pacient individual. Un model de evaluare a riscului este definit ca o combinație formală de predictorii multipli, din care riscurile unui anumit punct final pot fi calculate pentru fiecare pacient, reprezentând un model de prognostic și de predicție a riscului (Darzi și coaut., 2020).

### **TROMBOZA**

Tromboza reprezintă formarea unui tromb în vasele sanguine. Acest proces este, în general, considerat patologic, cu excepția leziunilor traumatiche, când formarea trombusului previne pierderea volumului de sânge și protejează de infecțiile sistemice (Oklu, 2017). Tromboza apare în cazul unui dezechilibru complex al mecanismelor antitrombotice și protrombotice circulante, condiționat de acțiunea diverșilor factori etiologici ce țin de însuși maladia în cauză, cât și de pacient (Monie și coaut., 2017).

Există ipoteze, conform cărora trombocitele cu dimensiunile mai mari din sângele periferic sunt mai tinere și numărul acestora crește atunci când acționează multipli factori care afectează funcția trombocitelor, deci se asociază cu o trombocitopatie. Dimensiunea și volumul trombocitelor pot crește din două motive:

1. Răspunsul măduvei osoase cuprinzând eliberarea de trombocite mari,
2. Răspunsul trombocitelor circulante la anumiți stimuli.

Volumul plachetar mediu (MPV) majorat este asociat cu un risc crescut pentru tromboembolie. O meta-analiză a studiilor de cohortă sugerează că MPV ar putea fi un marker prognostic pentru pacienții cu boli cardiovasculare. Posibilul impact al MPV asupra pacienților cu TEV a fost raportat în 2019 de Kovács în urma meta-analizei a 18 studii de cohortă care au încadrat 5012 persoane. Din totalul de persoane investigate, 2187 (43.6%) au dezvoltat TEV având un MPV mai mare decât al celor care nu au dezvoltat tromboembolism. MPV a fost semnificativ mai elevat la pacienții cu infarct miocardic acut și/sau angioplastie coronariană (Koupenova și coaut., 2017).

Conceptul critic de variație a riscului a condus la elaborarea diferitor scoruri de evaluare și identificare a pacienților cu risc ridicat sau scăzut de a dezvolta TEV. Se diferă scoruri de evaluare a riscului de TEV aplicate populației generale (Padua, Carpini etc) și scoruri de risc individualizate în funcție de patologia de bază (GAPSS, GAPSSCVD etc).

**Tabelul 15. Scorul Padua (Scorul predictiv Padova pentru TEV în rândul pacienților spitalizați, nechirurgicali)**

Parametrii	Scorul de risc
Mobilitate redusă	3
Trombofilie	3
Traumatism sau intervenție chirurgicală suportate în ultima lună	2
Vârsta $\geq 70$ de ani	1
Insuficiență cardiacă și/sau respiratorie	1
TEV anterior/infarct miocardic acut/accident vascular cerebral	1
Boală reumatismală acută și/sau infecție acută	1
Obezitate	1
Terapie hormonală	1

*Notă:* Risc ridicat - scor  $\geq 4$ .

Puncte forte ale acestui sistem de scor este că reprezintă unul dintre cele mai simple și mai directe modele cantitative bazate pe suma punctelor acumulate. În același timp sunt evidențiate și unele limitări precum, sunt utilizați doar unii factori de risc protrombogeni. Acest model este doar pentru pacienții internați nechirurgicali (Lavon și coaut., 2022).

**Tabelul 16. Scorul Registrului internațional de prevenție medicală privind tromboembolismul venos (IMROVE-VTE).**

Factorii de risc	Scorul de risc
Trombembolism anterior	3
Trombofilie	2
Cancer	2
Paralizia actuală a membrelor inferioare	2
Imobilizare	1
sejurul ATI/UÎC	1
Vârsta $> 60$ ani	1
Total	

ATI - anestezie, terapie intensivă; UÎC - unitate de îngrijire coronariană  
 scor 0–1 (riscul TEV  $< 1.0\%$ ) – risc scăzut;  
 scor 2–3 (riscul TEV  $> 1.0–1.5\%$ ) – risc moderat;  
 scor  $\geq 4$  (risc TEV  $> 4\%$ ) – risc înalt.

Sunt în mod clar necesare studii suplimentare pentru a dezvolta scoruri specifice, individualizate pentru pacienții cu patologii de sistem.

În urma studierii literaturii de specialitate putem deduce, că în cadrul patogenei SAFL sunt implicate hemostaza primară, hemostaza secundară și procesul de fibrinoliză prin:

1. Activarea hemostazei primare
2. Activarea hemostazei secundare
3. Inhibarea fibrinolizei
4. Inhibarea anticoagulanților fiziologici

Cunoașterea mecanismelor patogenetice ale SAFL și modificările sistemului de hemostază, ca rezultat al producerii de anticorpi aCL, permite ameliorarea acordării asistenței medicale ale pacientului, evaluarea justă a prognosticului și efectuarea profilaxiei complicațiilor trombotice și/sau hemoragice (Wang și coaut., 2019).

Dintre toate manifestările clinice majore al SAFL, tromboembolismul venos (TEV) este cel mai frecvent. Acest fapt a fost demonstrat în cadrul studiului Canadian care a inclus 491 de pacienți de vârste cuprinse între 18 și 50 de ani, cu TEV neprovocat care au întrunit criteriile Sapporo actualizate pentru SAFL. În 59,1% de cazuri s-a confirmat monopozitivitatea aFL, în 25% cazuri s-a apreciat dubla pozitivitate al aFL, iar în 15,9% cazuri - tripla pozitivitate (Miranda și coau.. 2020). Un alt studiu, similar care a inclus o cohortă la fel prospectivă de 307 pacienți cu TEV neprovocat, a demonstrate că 8,9% de pacienți au avut același aFL apreciat pozitiv de mai multe ori, întrunind respectiv, criteriile Sapporo pentru SAFL (Kearon și coaut., 2018).

Tromboembolismul arterial (TEA) este apreciat mai puțin frecvent decât TEV, cu o incidență diferită în funcție de localizarea topografică. Arterele cerebrale sunt cele mai frecvent implicate în SAFL, urmate de arterele renale, mezenteriale, retiniene și a membrelor. Cea mai frecventă afectare pulmonară legată de pozitivitatea aFL este embolia pulmonară (EP), care a fost raportată la 14,1% dintre pacienții cu SAFL, urmată de hipertensiunea pulmonară cu o prevalență cuprinsă între 1,8 și 3,5%. Hipertensiunea pulmonară în cazul dat ar putea fi secundară EP sau ar putea prezenta hipertensiune venoasă pulmonară datorată endocarditei Libman-Sacks (Maioli și coaut., 2019).

În activitatea clinicianului pentru evaluarea riscului de dezvoltare al evenimentelor trombotice la pacienții cu SAFL pe parcursul istoriei au fost propuse spre aplicare diverse scoruri. Primul scor care a fost propus și validat în 2012 a fost scorul antiPhosphoLipid (aPL-S), bazat pe evaluarea profilului aFL (Otomo și coaut., 2012). Scorul includea „criterii” și testele de diagnosticare aferente, aCL (IgG și IgM) și anti-β2GPI (IgG și IgM) și „non-criterii” (anti complexul protrombină/fosfatidilserină (aPS/PT) IgG/IgM) de anticorpi. Scorul

antiPhosphoLipid se bazează doar pe parametri de laborator și nu include niciun element clinic.

Scorul Global APS Score (GAPSS) a fost propus în 2013 de către Sciascia S. și Bertolacinni M. Modelul GAPSS a fost dezvoltat la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și s-au observat scoruri GAPS mai mari la pacienții care au prezentat tromboză și/sau pierderea sarcinii, comparativ cu cei fără evenimente clinice (Sciascia și coaut., 2014). Acest scor combină totalitatea factorilor de risc independenți pentru tromboză și pierderea sarcinii, luând în considerare:

1. Profilul anticorpilor antifosfolipidici (afl) - criterii și non-criterii aFL,
2. Factorii convenționali de risc cardiovascular,
3. Profilul anticorpilor autoimuni.

Rezultatele cercetării lui Sciascia S. și Bertolacinni M. demonstrează că gradul de risc al complicațiilor trombotice în SAFL poate fi evaluat cu succes, autorii sugerând că scorul GAPSS poate fi considerat un marker cantitativ al patologiei de sistem, în a căror patogenie se implică sinteza eronată de aFL. Scorul total variază de la 0 la 20. Studiul prospectiv de cohortă care a inclus 137 de pacienți cu SAFL primar și secundar a avut un scor înalt (>16) al GAPSS, evidența fiind considerată un predictor semnificativ de tromboză la pacienții cu aFL sau LES. Tripla pozitivitate poate identifica pacienții cu risc sever de tromboză (Hernández-Molina G., 2013), iar AL de triplă pozitivitate a avut tendința de a se asocia unui risc mai mare de tromboză, deși evidențele nu ating o semnificație statistică, spre deosebire de GAPSS.

**Tabelul 17. Scorul global aplicat în SAFL pentru evaluarea riscului de tromboză (GAPSS)**

<b>Factori de risc</b>	<b>Scorul</b>
Anticardiolipina IgG/IgM	5
Antiβ2glicoproteina 1 IgG/IgM	4
Anticoagulantul Lupic	4
Anti complexul protrombin/fosfatidilserină (aPS/PT) IgG/IgM	3
Hiperlipidemia	3
Hipertensiunea arterială	1
Total	

În 2018 Di Minno și colab. au propus o extindere a scorului GAPSS, prin includerea unor criterii clinice suplimentare, cum ar fi tabagismul, obezitatea și diabetul zaharat. Acest scor, și anume GAPSS pentru bolile cardiovasculare (GAPSSCVD), s-a demonstrat a fi mai precis în stratificarea riscului trombotic decât aGAPSS standard, extinzând astfel puterea predictivă a scorului anterior.

**Tabelul 18. Scorul global aplicat în SAFL și bolile cardiovasculare pentru evaluarea riscului trombozei (GAPSSCVD)**

<b>Factori de risc</b>	<b>Scorul</b>
Anticardiolipina IgG/IgM	5
Antiβ2glicoproteina 1 IgG/IgM	4
Anticoagulantul Lupic	4
Anti complexul protrombină/fosfatidilserină (aPS/PT) IgG/IgM	3
Hiperlipidemia	3
Hipertensiune arterială	1
Tabagismul	1
Obezitatea	2
Diabetul zaharat	2
Total	

O evaluare individuală a riscului trombogen și „stratificarea riscului” sunt fundamentale pentru buna practică clinică atunci când se evaluează pacienții cu aFL persistent.

**Vasculita** asociată cu anticorpii citoplasmatici antineutrofil (ANCA) este o vasculită sistemică pauci-imună a vaselor mici (Duong și coaut., 2020). Incidența TEV la pacienții cu vasculită asociată ANCA variază în diferite populații, având o incidență cumulativă de aproximativ 12,4% cazuri. Factori de risc protrombogeni validați la pacienții care dezvoltă vasculită asociată ANCA sunt:

1. Profilul pozitiv MPO-ANCA,
2. Activitate înaltă a bolii în vasculita asociată ANCA,
3. Afectarea renală, cutanată, gastrointestinală (Havrijit și coaut., 2021).

Pacienții cu **arterită cu celule gigantice** (GCA) pot avea un risc crescut de embolism pulmonar (EP), similar cu alte vasculite sistemice. Studiul elaborat de Aviña-Zubieta și colab. în SUA și Canada pe un eșantion de 909 pacienți cu GCA (vârsta medie 76 de ani, 73% femei) a constatat dezvoltarea EP la 18 pacienți și TEV la 20 de pacienți. Ratele de incidență (IR) ale TEV și embolismul pulmonar au fost 13,3 și 7,7 în cohorta pacienților cu GCA, față de 3,7 și 1,9 în cohorta de control.

## **HEMORAGIA**

Sindromul hemoragic, la un pacient cu patologie de sistem, este mult mai rar întâlnit, spre deosebire de dereglarea hemostazei manifestate prin sindromul trombotic. Mecanismul de sângerare în bolile de sistem este complex și poate fi cauzat de:

1. Disfuncția hemostazei primare
  - a. scăderea numărului de trombocite (trombocitopenie)

- b. disfuncția trombocitelor (trombocitopatie)
- c. lezarea endoteliului vascular (vazopatie)
- 2. Disfuncția hemostazei secundare
  - a. sinteza de anticorpi împotriva factorilor de coagulare
  - b. asocierea terapiei anticoagulante (Wang și coaut., 2017).
- 3. Disfuncția sistemului fibrinolic

În funcție de valoarea trombocitelor apreciate pe hemoleucogramă deosebim 4 grade de trombocitopenie.

**Tabelul 19.** Prezentarea graduală a trombocitopeniei

<b>Gradul trombocitopeniei</b>	<b>Valoarea plachetelor sanguine (mii/l)</b>
I	150-75
II	75-50
III	50-25
IV	< 25

Deși SAFL este cel mai frecvent asociat cu evenimentele trombotice și morbiditatea sarcinii, trombocitopenia este o manifestare comună (poate cea mai comună) regăsită în categoria „extra-criteriilor” și este apreciată la 20-40% dintre pacienții respectivi (Vreede și coaut., 2019). Riscul dezvoltării sindromului hemoragic la un pacient cu boală de sistem crește atunci când numărul de trombocite este sub valoarea de  $30 \times 10^9/L$  și/sau se asociază cu o disfuncție trombocitară dobândită (Forastiero și coaut., 2012). Cu toate acestea, trombocitopenia asociată aFL este de obicei moderată și fără manifestări clinice evidente. Majoritatea pacienților au mai peste  $50 \times 10^9 /l$  trombocite. Trombocitopenia severă în SAFL este probabil asociată cu o boală mai severă.

Sindromul lupus cu anticoagulant de hipoprotrombinemie (LAHPS), asociat cu Lupusul eritematos sistemic sau infecții, este o tulburare a hemostazei rar întâlnită, cauzată de anticorpii antiprotrombină (Fujiwara și coaut., 2019). Este bine cunoscut faptul că majoritatea aFL anti  $\beta 2GP-I$  și/sau anti-protrombină sunt asociați cu evenimentele trombotice, dar în rare cazuri datorită neutralizării anticorpilor anti-protrombină se poate dezvolta un sindrom hemoragipar indus de hipoprotrombinemie (Forastiero și coaut., 2012). Prezența anticorpilor care cuplează protrombina fără a-și neutraliza activitatea duce la o eliminare rapidă a protrombinei din complexe antigen-anticorp circulante. Din acest motiv, atât activitatea protrombinei, cât și antigenul se reduc substanțial în plasmă. Nivelele de protrombină în plasmă coboară sub 10-20% (Ieko și coaut., 2019). Unele rapoarte descriu la pacienți cu aFL sângerări legate de deficiența dobândită a altor



factori de coagulare cum ar fi factorul VII, factorul X și factorul XI (Jacinth și coaut., 2020).

În ultimii ani au fost dezvoltate mai multe instrumente-scoruri de apreciere a riscului sângerării, care combină diverse simptome într-un singur scor total, acumulat prin sumarea punctajului individual alocate fiecărui simptom de sângerare (Fassulo și coaut., 2018). Evaluarea clinică exactă a severității riscului de sângerare contează pentru evaluarea unui pacient cu o posibilă tulburare de sângerare. Instrumentul de evaluare a riscului de sângerare ISTH (ISTH-BAT) este utilizat pentru a facilita diagnosticarea tulburărilor de sângerare, include 14 itemi și este aplicat tuturor pacienților cu diverse patologii care prezintă risc de asociere a complicațiilor hemoragice.

**Tabelul 20. Scorul de sângerare ISTH-BAT**

1.	Epistaxis
2.	Hemoragii cutanate
3.	Sângerări în caz de leziuni minore
4.	Sângerări în cavitatea bucală
5.	Sângerări după manipulații stomatologice, extracții dentare
6.	Hemoragii gastrointestinale
7.	Hemoragii postoperatorii, traumatice majore
8.	Menoragie
9.	Hemoragie postpartum
10.	Hematoame musculare spontane
11.	Hemartroze
12.	Hemoragii cerebrale spontane
13.	Hematurie
14.	Alte tipuri de sângerări: după venipuncție, circumcizie, ovulație, aspirare, cefalohematom.

Fiecare simptom se notează de la 0 la 4. ISTH-BAT poate fi aplicat într-o manieră standard, conform căreia se consideră ca având un risc major de dezvoltare a hemoragiei bărbatului adult cu scorul sumar  $\geq 4$  și femeile adulte cu scorul de  $\geq 5$  (Mittal și coaut., 2019).

Un alt instrument utilizat pentru evaluarea riscului de complicații hemoragice este scorul de risc hemoragic (IMPROVE-BLEED) în care prezența unei colagenoze se consideră factor de risc de inducere a hemoragiei. Scorul IMPROVE estimează riscul de sângerare în rândul pacienților spitalizați cu maladii acute.

**Tabelul 21. Scorul de risc hemoragic IMPROVE-BLEED**

<b>Factori de risc</b>	<b>Scor</b>
Ulcer gastric/duodenal activ	4.5
Istoric de hemoragie în ultimele 3 luni	4
Trombocitopenie ( $<50 \times 10^9/L$ )	4
Vârsta $\geq 85$ ani	3.5
Insuficiență hepatică (INR $>1.5$ )	2.5
Insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară $30 \text{ mL/min/m}^2$ )	2.5
Zile/pat în Departamentul anestezie, terapie intensivă; unitate de îngrijire coronariană	2.5
Cateter venos central	2
Colagenoze	2
Cancer	2
Vârsta 40-84 ani	1.5
Bărbat	1
Insuficiență renală moderată (rata de filtrare glomerulară $30-59 \text{ mL/min/m}^2$ )	1
<b>Total</b>	

a. INR: international normalization ration,

b. scor  $<7$  - risc scăzut; scor  $\geq 7$  - risc înalt (Skeik și coaut., 2020).

Asocierea terapiei anticoagulante este obligatorie în cazul prezenței mai multor factori de risc protrombogeni. În același timp, o posibilă supradozare a anticoagulantelor poate condiționa dereglări de hemostază cu riscul hemoragiei. Acest fapt a condiționat elaborarea altor scoruri de evaluare a riscului de hemoragie la pacienții care administrează anticoagulante, de exemplu scorurile ATRIA, Essen etc. (Oncel și coaut., 2018).

**Tabelul 22. Scorul de risc hemoragic la pacienții ce administrează Warfarină ATRIA**

<b>Parametrii clinici considerați</b>	<b>Scor</b>
Anemia (Hb $<13\text{g/dl}$ la bărbați; Hb $<12\text{g/dl}$ la femei)	3
Insuficiența renală (rata filtrării glomerulare $30\text{ml/min}$ sau dependent de dializă)	3
Vârsta $>75$ ani	2
Istoricul medical de hemoragie	1
Hipertensiunea arterială	1

*Notă:* Scor max. – 10 puncte

Risc scăzut de hemoragie – 0-3; Risc moderat de hemoragie – 4; Risc înalt de hemoragie – 5-10.

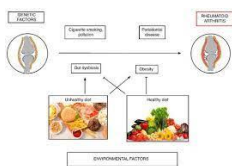
Performanța tuturor instrumentelor de stratificare a riscului de dezvoltare a complicațiilor trombotice sau a celor hemoragice trebuie să fie apreciată și adaptată fiecărei nozologii în parte.

## Bibliografia

1. Buruiană S., Robu M., Tomacinschii V. et.al. Risk assessment of thromboembols in non-Hodgkin lymphomas. *Volum de rezumate*. România, 2020; 5: 1-52.
2. Jason J Lee and Janet E A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(5): 435. doi: 10.1186/s13075-014-0435-y PMID: 25253302
3. Pelippo M., Kurki S., Lassilo R. Real-world features associated with cancer-related venous thromboembolic events. *BMJ*. 2020; 3(1):1-10.
4. Buruiană S. Managementul riscului complicațiilor tromboembolice în oncologie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021, 1(88): 57-62.
5. Stoica I., Barabaș C., Prisecaru M. Aspects regarding the fluid-coagulating balance in some bleeding syndromes. *Studii și cercetări. Biologie*. 2022; 31(2):40-44.
6. Mahajan A., Brunson A., White R. Thromboembolism: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45: 321-325.
7. Elbaz C., Sholzberg M. An illustrated review of bleeding assessment tools and common coagulation tests. *Research and Practice in thrombosis and haemostasis*. 2020; 4(5): 761-773.
8. Мадера А. Риски и шансы: неопределенность, прогнозирование и оценка. *Красонд*. 2013; 448 стр.
9. Darzi A., Repp A., Spencer F. et al. Risk-assessment models for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: an overview of systematic reviews. *Blood Adv*. 2020; 4 (19): 4929–4944.
10. Oklu R. Thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl 3):S131-S133.
11. Monie DD, DeLoughery EP. Pathogenesis of thrombosis: cellular and pharmacogenetic contributions. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7:S291-8.
12. Kovács S., Csiki Z., Zsóri KS. et al. Characteristics of platelet count and size and diagnostic accuracy of mean platelet volume in patients with venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019; 30:139–47.
13. Koupenova M., Kehrel B., Corkey H. et al. Thrombosis and platelets: an update. *European Heart Journal*. 2017; 38(11):785-791.
14. Lavon O., Tamir T. Evaluation of the Padua Prediction Score ability to predict venous thromboembolism in Israeli non-surgical hospitalized patients using

- electronic medical records. *Sci Rep.* 2022; 12:6121. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10209-9>.
15. Wang D., Wenxin L., Zhang J. et al. Advanced in the research on anticardiolipin antibody. *Journal of Immunology Research.* 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/8380214>.
  16. Miranda S., Park J., Le Gal G. et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):926–30.
  17. Touma Z, Cervera R, Brinks R, Lorenzoni V, Tani C, Hoyer BF, Costenbader KH, Sebastian GD, Navarra SV, Bonfa E, Ramsey-Goldman R, Tedeschi SK, Dörner T, Johnson SR, Aringer M, Mosca M; ACR/EULAR group. Associations among classification criteria items within systemic lupus erythematosus(link is external). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Sep 27. doi: 10.1002/acr.24078.
  18. Maioli G., Calabrese G., Capsoni F. et al. Lung Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(02): 278-294.
  19. Otomo K., Atsumi T., Amengual O. et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:504–512.
  20. Oku K., Amengual O., Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus.* 2014; 23(12):1269-1272.
  21. Sciascia S., Bertolacinni M. Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS). *Lupus.* 2014; 23(12):1286–1287.
  22. Sciascia S., Cuadrado MJ., Sanna G. et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res.* 2014; 66:1915–20.
  23. Di Minno, Scalera A., Tufano A. et al. The association of ad-justed Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis.* 2018; 278:60–65.
  24. Wang Z. Mechanism and treatment of thrombosis and hemorrhage in antiphospholipid syndrome. *Chinese Journal of Hematology.* 2017; 38 (11): 994-996.
  25. Duong K., Mucacevic A., Adler J. Thrombotic Microangiopathy and Venous Thrombosis in a Patient With Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Cureus.* 2020; 12(11): e11665.

26. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Gadhiya K. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol*. 2012; 40:2843–2853.
27. Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N. et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75:148-154.
28. Vreede AP, Bockenstedt PL, McCune WJ, Knight JS. Cryptic conspirators: a conversation about thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(3):231-240.
29. Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology*. 2012; 17:153-156.
30. Fujiwara, K., Shimizu, J., Tsukahara, H. et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2019; 39:1811–1819.
31. Ieko M., Yoshida M., Naito S. et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan. *Int J Hematol*. 2019; 110:197–204.
32. Jacinth J., Arun R., Gulley J. et al. Acquired Coagulopathy With Immune Checkpoint Inhibitors: An Underrecognized Association Between Inflammation and Coagulation. *JTO Clinical and Research Reports*. 2020; 1(3):100049.
33. Fasulo MR., Biguzzi E., Abbattista M. et al. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *J Thromb Haemost*. 2018; 16:125– 30.
34. Mittal O., Kala M., Shukla S. et al. Calculate the Range of Bleeding Assessment Tool Score in Healthy Volunteers (Male and Female) in the State of Uttarakhand. *Saudi Journal of Pathology and Microbiology*. 2019; 4(4): 303-308.
35. Öncel CR. Value of ATRIA risk score and gender in predicting adverse events in patients with myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2018; 20(6):370-371.



## Nutriția în maladiile reumatologice

Elena Bivol

*Lasă mâncarea să fie medicamentul tău și medicament să fie hrana ta*

Hippocrates

# NUTRIȚIA ÎN MALADIILE REUMATOLOGICE

*Elena Bivol*

## **Rezumat**

Patologia reumatologică constituie una dintre cele mai importante cauze de dizabilitate cu un impact major asupra sănătății publice.

În ultimii ani au fost dezvoltate diverse terapii inovative, care pun un mare accent pe modificările nutriționale și cele ale stilului de viață. Abordarea nutrițională este o adevărată provocare. Pe de o parte nu există diete tipice, unanim acceptate, cum ar fi în diabet sau boala renală, de exemplu, pe de altă parte, se impune necesitatea de autoimplicare a pacientului care este vulnerabil în fața progresiei patologiei.

Astfel, recomandările nutriționale vor fi orientate prioritar spre menținerea echilibrului ponderal, evitarea malnutriției, reducerea complicațiilor, tolerabilitatea crescută la aliment și un suport nutrițional în stadii avansate.

## **Abstract**

Rheumatological pathology is one of the most important causes of disability with a major impact on public health.

Although various innovative therapies have been developed in recent years, great emphasis is placed on nutritional and lifestyle improvement. The nutritional approach is a real challenge. On the one hand, there are no typical, unanimously accepted diets, such those for diabetes or for chronic kidney disease for example, on the other hand, the need for of the patient self-involvement who feels his vulnerability facing the disease progression.

Thus, nutritional recommendations will be primarily oriented towards maintaining weight balance, avoiding malnutrition, reducing complications, increasing food tolerance, and nutritional support in advanced stages.

Încă din antichitate existau încercări de a identifica rolul dietei în anumite afecțiuni, însă ultima perioadă este marcată de un interes aparte în acest domeniu, atât din partea lumii medicale cât și a populației generale.

Au fost desfășurate studii populaționale extinse, ce și-au propus drept scop evaluarea principiilor alimentare în diverse afecțiuni. Deși au fost observate multiple riscuri și beneficii ale alimentației în evoluția patologiei reumatice, corelația nu este una relevantă, dietoterapia fiind mai curând o metoda adjuvantă, care va susține tratamentul de bază, dar nu îl va înlocui. De menționat și faptul că o alimentație insuficient adaptată, fără o evaluare adecvată, poate avea efecte detrimentale.

Regimul alimentar în bolile reumatismale recomandă evitarea produselor generatoare de inflamație, precum și adoptarea unor obiceiuri sănătoase, cum ar fi consumul de alimente sigure și aportul echilibrat de nutrienți. În cazul bolilor reumatismale inflamatorii, degenerative, dismetabolice scopul primordial se rezumă la evitarea alimentelor care generează sau întrețin mecanismele bolii. Este recomandat consumul de produse care acoperă carențele existente sau fac aport suplimentar de antioxidanți.

Nutriția în patologia reumatismală se va centra pe 3 aspecte:

- Prevenție – anularea factorilor de risc și a carențelor minore;
- Corecție – principii alimentare specifice anumitor patologii, corecția carențelor instalate;
- Reducerea complicațiilor cauzate de progresiunea bolii sau reacțiile adverse ale tratamentului etiopatogenetic.

#### **Principii generale [1,2]:**

1. Suportul nutrițional nu va substitui tratamentul farmacologic în afecțiunile reumatismale inflamatorii;
2. Recomandările nutriționale pentru pacienții ce suferă de patologie reumatică inflamatorie trebuie să se bazeze pe surse științifice, bazate pe dovezi;
3. Suportul nutrițional este integrat în planul de îngrijire generală a pacientului;
4. Abordarea obiceiurilor alimentare și școlarizarea poate ajuta pacienții să se implice activ în procesul de autoîngrijire și tratament;
5. La elaborarea recomandărilor nutriționale se va ține cont și de efectele extra-articulare, în special de afectarea cardio-metabolică și osoasă;
6. E vor respecta principiile culturale și socioeconomice;
7. În caz de comorbidități (osteoporoză, malnutriție, obezitate, etc.), recomandările nutriționale vor fi adaptate și compilate pentru a asigura respectarea necesarului caloric și evitarea tuturor factorilor de risc.



## **Recomandări [1]:**

1. La pacienții supraponderali sau obezi se recomandă reducerea masei corporale pentru a diminua activitatea afecțiunilor reumatice inflamatorii; în plus, scăderea masei corporale are efecte cardiometabolice și psihologice benefice;
2. În absența bolii celiace confirmate, dieta fără gluten nu este indicată;
3. Regimul vegan sau postul intermitent nu au impact și nu vor fi indicate în afecțiunile reumatismale inflamatorii;
4. Nu se recomandă nici excluderea lactatelor pentru managementul patologiei reumatice;
5. Suplimentarea cu acizi grași polinesaturați, în special omega-3 în doze de peste 2 g în zi poate fi utilizată pentru ameliorarea simptomatică la pacienții cu poliartrită reumatoidă și afecțiuni reumatismale inflamatorii;
6. Dieta mediteraneană poate fi recomandată pentru reducerea simptomatologiei articulare și a riscurilor cardiometabolice;
7. Nu există indicații pentru suplimentarea vitaminelor (B9, D, E, K) sau a microelementelor (seleniu, zinc) cu scop de a reduce activitatea bolii reumatice;
8. Nu există dovezi cu referire la eficiența probioticelor în patologia reumatică.

## **Evaluarea nutrițională**

Evaluarea statutului nutrițional implică mai mult decât evaluarea dietei, a aportului alimentar comparativ cu un standard sau cu o listă de referință. Starea nutrițională este un termen mult mai vast, deoarece include atât evaluarea aportului alimentar, a datelor antropometrice, clinice, biochimice și funcționale, cât și impactului acestora asupra necesităților fiziologice, a digestiei, absorbției, excreției și utilizării de către organism.

Aportul inadecvat, malabsorbția, excreția în exces sau afecțiunile congenitale ale metabolismului pot genera malnutriție. Din grupul cu risc crescut pentru subnutriție și malnutriție fac parte sugarii, copiii, femeile însărcinate, persoanele în vârstă și persoanele social vulnerabile.

Excesul de nutriție induce obezitate și crește riscul de dezvoltare și agravare a maladiilor concomitente precum hipertensiunea arterială, ateroscleroza și diabetul zaharat la pacienți de toate vârstele.

Evaluarea nutrițională va fi de tip ABCDEF. Aceasta include:

- A - antropometrie,
- B - biochimie,

- C - evaluare clinică,
- D - dietă,
- E – factori de mediu (environmental assessment)
- F - statut funcțional.

**Datele antropometrice** - înălțime, greutate, indicele masei corporale, circumferința abdominală, grosimea pliului cutanat, distribuția țesutului adipos; evaluare musculoscheletală (investigații prin bioimpedanță, densitometrie osoasă DEXA), prezența/absența edemelor.

Din parametrii **biochimici** vor fi investigați: ureea, creatinina serică, creatinina urinară, proteina totală, albumina, prealbumina, Ca, vitamina D, fierul, feritina. Suplimentar vor fi efectuate investigații pentru excluderea altor asociații morbide (anemie, dislipidemie, hiperglicemie, markeri de inflamație).

**Aportul nutrițional.** Dieta poate fi un semn mai precoce de malnutriție comparativ cu datele antropometrice, parametrii biochimici, clinici sau funcționali, însă evaluarea dietei este mult mai dificilă și trebuie făcută cu mare atenție, pentru a distinge subnutriția primară (datorată dietei) de cea secundară (creșterea necesarului, exces alimentar). Evaluarea poate fi făcută prospectiv sau retrospectiv, prin utilizarea aplicațiilor, prin înregistrări, jurnale alimentare sau chestionare de frecvență alimentară.

La capitolul **factori de mediu** se va încerca identificarea factorilor fizici sau sociali ce pot influența aportul și consumul de alimente.

**Statutul funcțional** implică evaluarea unor particularități ale individului precum activități de bază ale vieții zilnice (capacitatea de autodeservire), activități habituale în viața zilnică, gradul de limitare și dificultățile de îndeplinire a sarcinilor zilnice, evaluarea calității generale a vieții, evaluarea calității vieții specifice în artrite, etc.

### **Osteoartita**

Supraponderea și obezitatea sunt factori esențiali în dezvoltarea și evoluția OA, deși un rol important este atribuit și proceselor inflamatorii sau stresului oxidativ.

Astfel, se va recomanda **menținerea greutății corporale** în intervale țintă. Eficiența scăderii în greutate este unanim recunoscută și susținută de numeroase studii, care au relevat atenuarea semnificativă a simptomelor articulare după modificarea greutății cu numai 5 kg, iar pentru fiecare 5 kg acumulate după atingerea indicelui masei corporale de 25kg/m<sup>2</sup>, riscul de a dezvolta OA crește cu 36%. [3] Pacientul va fi instruit atent privind necesitatea și procesul de scădere în greutate, țintele vor fi realiste, determinate în timp. De exemplu, dacă un pacient cu 165cm înălțime și 120 kg va primi mesajul “trebuie să ajungi la greutatea normală” el va înțelege “greutate normală, adică indicele masei corporale sub

25kg/m<sup>2</sup>, sau sub 68kg raportate la înălțimea mea. Deci trebuie să slăbesc cu 52kg”, un obiectiv absolut nerealizabil în concepția unui pacient, mai ales dacă a mai avut încercări anterioare de a scădea în greutate. Pacientul va fi demotivat și va renunța din start.

Suportul de care are nevoie pacientul, pe lângă obiectivul final, este stabilirea termenelor și obiectivelor de etapă. De exemplu “pentru reducerea durerii articulare este benefică scăderea în greutate. Un ritm acceptabil, sănătos de scădere în greutate este de maxim 0,5-1 kg/săptămână, astfel, după 5 săptămâni vei remarca o scădere a simptomelor, iar cu un efort susținut vom reuși să reducem până la 8-12 kg peste 3 luni, sau să atingem greutatea optimă peste 1-1,5 ani”.

Având în vedere mobilitatea redusă în OA, eforturile în procesul de reducere a greutății vor fi focusate pe dietă, suport psihologic și suportul familiei.

Produsele de origine animală conțin de obicei cantități semnificative de grăsimi saturate și produse finale ale glicării. Studiile existente au demonstrat o strânsă corelație între cantitatea de grăsimi saturate consumate și gradul de îngustare a spațiului articular, concomitent va crește cu până la 60% și riscul de progresie a bolii, iar produsele finale ale glicării cresc rigiditatea și fragilitatea cartilajului articular, făcându-l mai predispus la leziuni mecanice.[4] Înlocuirea produselor de origine animală cu o dietă constituită **preponderent pe consumul de produse vegetale** sau dieta de tip mediteranean cu aport crescut de acizi grași polinesaturați va aduce beneficii.

Un interes sporit a suscitat și studierea **rolului micronutrienților** și a suplimentelor alimentare (vitaminele C și D, vitaminele E și K și seleniu) în evoluția OA. Există numeroase mecanisme prin care micronutrienții ar putea influența apariția sau progresiunea osteoartritei, însă concluziile până la acest moment sunt inconcludente.

De asemenea, au fost descrise efecte favorabile ale unor produse specifice – avocado, produse din soia, turmeric, ghimbir, însă aceste date nu au rezultat din studii populaționale largi și deci nu există recomandări certe.

### **Artrita reumatoidă**

Modificarea regimului alimentar în asociere cu tratamentul de bază poate contribui la ameliorarea sau remisiunea artritei reumatoide. Studiile realizate au demonstrat rolul regimului alimentar vegetarian sau al altor diete de excludere în ameliorarea clinică și paraclinică a afecțiunii.

**Regimul alimentar preponderent vegetarian** este asociat cu diminuarea durerii articulare, a tumefacției și a redorii matinale ca și cu scăderea nivelului proteinei C reactive.

Nu exista dovezi certe cu referire la consumul de carne și evoluția artritei reumatoide. Unele studii nu au observat o corelare între consumul de carne și riscul

de AR, în altele a fost demonstrată creșterea evidentă a riscului de dezvoltare și agravare a simptomatologiei articulare, amplificarea riscului cardiovascular la pacienții ce fac exces de carne și un nivel crescut al colesterolului seric.

**Regimul de excludere a factorilor trigger.** Consumul de alimente cu potențial alergic induce creșterea factorilor pro-inflamatorii (citokine) cu rol semnificativ în dezvoltarea și evoluția AR, iar la eliminarea acestora din consum se observă ameliorarea stării pacientului. Pentru a identifica trigger-ii se instituie dieta de excludere. Inițial din regimul alimentar vor fi excluse alimentele care sunt mai frecvent implicate în declanșarea AR (produse lactate, porumb, carne, grâu, ovăz și secară, ouă, citrice, cartofi, roșii, nuci și cafea). Dieta va include numai alimente care în mod obișnuit nu sunt implicate în apariția artritei:

- orez brun
- fructe fierte sau uscate (cireșe, răchițele, pere, prune)
- legume verzi, galbene și portocalii gătite (anghinare, sparanghel, broccoli, salată verde, spanac, fasole, dovlecei, cartofi dulci, tapioca)
- apă simplă sau carbogazoasă
- condimente (cantități modeste de sare, extract de vanilie)

După aproximativ 4 săptămâni, la ameliorarea simptomelor pot fi introduse treptat, la fiecare 2 zile, alimentele anterior excluse. Se recomandă completarea unui jurnal pentru a observa care dintre produse provoacă simptome articulare. Un aliment care pare să se asocieze cu accentuarea durerii articulare va fi eliminat pentru o perioadă de 1-2 săptămâni, iar apoi reintrodus cu monitorizarea atentă a simptomatologiei.

**Antioxidanții.** Se va încuraja consumul de fructe și legume, în special a celor cu aport crescut de carotenoizi, de produse ce conțin beta-criptoxantină (de exemplu, citrice) și zeaxantină (de exemplu, legumele cu frunze verzi), care au impact protectiv împotriva AR. Studiul European Prospective Investigation of Cancer (EPIC) – Norfolk, cu implicarea a peste 25.000 de indivizi, a constatat cum că aportul alimentar crescut de carotenoizi a redus la 50% riscul de apariție a artritei inflamatorii [5,6], iar la pacienții ce dezvoltă poliartrită reumatoidă au fost descrise niveluri serice mai scăzute de vitamina E și seleniu.[6]

**Aportul de grăsimi.** Se va încuraja suplimentarea de acizi grași omega-3 și preferarea regimului alimentar de tip mediteranean.

Studiile au descris o incidență mai scăzută a artritei în țările din bazinul Mediteranean, care se poate atribui consumului de ulei de măsline și produse ce blochează secreția de citokine proinflamatoare.

Totodată, suplimentarea de acid gamma-linolenic (ulei vegetal, semințe de floarea soarelui, germeni de grâu, semințe de susan, nuci, soia, porumb, măsline)

s-a dovedit benefică la reducerea simptomelor de AR, iar suplimentarea concomitentă a acidului gamma-linolenic și acizilor grași omega-3 contribuie la ameliorarea simptomelor și scăderea necesității de antiinflamatoare nesteroidiene [5,7], proces datorat blocării producției de mediatori inflamatori derivați ai acidului arahidonic.

Se va evita aportul crescut de acid arahidonic, un acid gras omega-6 conținut în produsele de origine animală (untură, ficat, cârnați de ficat, carne de porc, slănină) cu rol demonstrat în susținerea inflamației la pacienții cu AR.

**Acidul folic.** Pacienții cu AR frecvent administrează metotrexat, un antagonist al acidului folic care poate crește concentrațiile plasmatice de homocisteină. Suplimentarea acidului folic cu până la 5mg/săptămână (legume cu frunze verzi, sparanghel, broccoli, leguminoase, nuci și semințe, germeni de grâu, citrice, ficat de vită, ouă) este recomandată pentru a preveni toxicitatea indusă de metotrexat, deficitul de acid folic și hiperhomocisteinemia.

### **Guta**

Guta este una dintre patologiile cel mai puternic influențate de dietă.

Dieta recomandată pentru persoanele care manifestă gută are ca scop principal controlul producției și eliminarea acidului uric, măsuri care pot ajuta la prevenirea atacurilor de gută sau pot reduce severitatea lor.

Consumul de carne are rol etiopatogenetic central în apariția hiperuricemiei și a gutei. Creșterea nivelului acidului uric, însă, nu se datorează doar aportului de proteine. Datele cercetărilor efectuate au demonstrat cauzalitatea consumului de carne și fructe de mare, în timp ce proteinele din surse vegetale (chiar și cele care conțin purine) nu au crescut semnificativ riscul apariției a gutei.[8] Acest fenomen se poate datora în parte diferențelor de biodisponibilitate a purinelor din surse vegetale sau conținutului de flavonoide din leguminoase și alte produse vegetale ce pot influența inhibarea xantinoxidazei.

Pentru menținerea aportului suficient de proteine, aminoacizi esențiali și evitarea restricțiilor severe, consumul recomandat de proteine este de 0,8–1 g/kg corp/zi, iar cantitatea de purine nu trebuie să depășească 200 mg/zi.

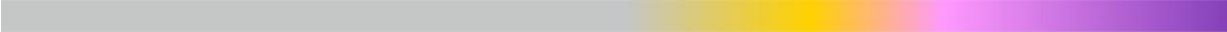
Consumul de carne se va limita la 100 g carne de cel mult trei ori în săptămână, altfel va spori producția de acid uric, scade pH-ul urinar și crește riscul de litiază renală. Se preferă carnea slabă de vită, pasăre și pește slab, în special fierte (până la 50% din purine trec în apa de fierbere).

În zilele fără consum de carne, vor fi consumate proteine din alte surse: brânzeturi slabe, iaurt, ouă.

Pentru comoditatea selectării produselor alimentare premise, exista tabele/liste cu distribuția în grupuri a alimentelor funcție de conținutul de purine.

**Tabelul 23. Alimente cu purine**

<b>Alimente ce abundă în purine (150-1000mg/100mg)</b>	<b>Alimente bogate în purine (75-150mg/100mg)</b>	<b>Alimente cu conținut mediu în purine (15-75mg/ 100mg)</b>	<b>Alimente sărace în purine sau fără purine (0-15 mg/100 mg)</b>
Drojdie	Slăninuță (bacon)	Porc	Băuturi (cafea, ceai, cacao, sucuri)
Momițe	Ficat	Vită	Unt și grăsimi
Icre de hering	Rinichi	Pui	Pâine
Extracte de carne	Curcan	Suncă	Cereale
Sardine	Gâscă	Iepure	Făinoase
Inimă	Fazan	Cotlet de oaie	Ouă
Hering	Potârniche	Limbă	Lapte și lactate
Barbun	Porumbel	Creier	Brânză și cașcaval
Midii	Pulpă de berbec	Măruntaie	Fructe
	Carne de vițel	Bulion de carne	Vegetale (cu excepția celor menționate)
	Vânat	Pateu de ficat	Nuci și alune
	Moluste	Creveți	Zahăr și dulciuri
	Cod	Crabi	
	Macrou	Homar	
	Somon	Țipar	
	Păstrăv	Biban	
	Anșoa	Plătică	
		Icre	
		Stridii	
		Ciuperci	
		Spanac	
		Fasole	
		Mazăre	
		Lințe	
		Sparanghel	



Mesele zilnice vor conține o cantitate mai mare de proteine vegetale. Proteinele pot fi furnizate organismului din mai multe surse, inclusiv din legume. Aceasta schimbare în stilul nutrițional ar putea fi utilă și în procesul de diminuare a valorilor grăsimilor saturate.

Pentru reducerea riscului de dezvoltare și progresie a bolii se recomandă a substitui cărnă cu leguminoase și alte produse vegetale.

**Mentținerea greutății corporale.** Riscul de a dezvolta gută crește progresiv cu sporul ponderal. În comparație cu persoanele ce au IMC de 20 kg/m<sup>2</sup>, riscul persoanelor ce au un IMC de 25kg/m<sup>2</sup> crește cu până la 78%, cu 267% pentru cei cu IMC 30 kg/m<sup>2</sup> și cu până la 464% pentru IMC 40 kg/m<sup>2</sup>. Astfel, scăderea în greutate devine o recomandare absolută. Regimul alimentar va include restricția calorică cu până la 10-20%, cu respectarea principiilor alimentației sănătoase (piramida alimentară sau farfuria sănătoasă) și evitarea produselor bogate în purine. Restricțiile severe nu sunt benefice, deoarece pot induce hipercatabolism (crește producția de acid uric) și acidoza de foame (scăderea uricozuriei cu elevarea uricemiei).

Hiperuricemia este în strânsă corelare nu doar cu obezitatea, dar și cu **sindromul metabolic**, insulinorezistența și modificările glicemice. Se recomandă monitorizarea metabolismului glicemic și adaptarea la necesitate a dietei prin excluderea glucidelor ușor asimilabile, consum preferențial de carbohidrați complecși, aport suficient de fibre alimentare. Dulciurile cresc sinteza de acid uric, crește nivelul de trigliceride, iar ulterior scade uricozuria.

Se va reduce aportul de grăsimi, se recomandă consumul preferențial al grăsimilor din surse vegetale (până la 60 g/zi), neprelucrate termic, întrucât au capacitatea de a reduce eliminarea renală a acidului uric.

Hiperuricemia poate fi indusă prin dehidratare, diuretice, consum de cafea, ceai verde, suc de afine, vinete sau prin post alimentar. În aceste cazuri hiperuricemia este tranzitorie și se va rezolva după 3-4 zile de **hidratare adecvată**.

Consumul de alcool, în special vinul și berea, reduc eliminarea urinară a acidului uric. Este contraindicat.

A fost studiat adițional impactul suplimentării de vitamine în evoluția patologiei, în special suplimentarea vitaminei C, datele fiind neconcludente. Unele studii descriu efectul benefic al suplimentării acestora la tratamentul de bază, altele nu au identificat nici o corelație.

## **Lupusul eritematos sistemic (LES)**

LES este asociat cu un exces de risc pentru boli cardiovasculare și renale. Regimul alimentar va fi orientat spre menținerea unei greutate corporale optime, reducerea riscului cardiovascular și a celui de dezvoltare a complicațiilor renale.

Consumul preferențial de alimente vegetale și limitarea produselor animale, prin efectele lui antioxidante și prin diminuarea nivelului de creatinină serică, favorizează ameliorarea funcției renale, crește rata de filtrare glomerulară și încetinește progresiunea nefropatiei lupice. Suplimentar, reducerea consumului de produse animale și grăsimi saturate va reduce riscul cardiovascular prin diminuarea fracției de LDL colesterol, a trigliceridelor serice și creșterea fracției de HDL colesterol. De menționat că produsele de origine animală nu vor fi excluse, deoarece consumul lor trebuie să asigure un aport optim de aminoacizi esențiali și proteine (0.6-0.8g/kg corp/24h) pentru menținerea calității masei osoase, a funcției renale și a echilibrului azotat.

În cazurile ce necesită medicație cu corticosteroizi, pentru a preveni variațiile glicemice, va fi monitorizat aportul de carbohidrați, prin limitarea glucidelor ușor asimilabile (dulciuri, produse de patiserie, sucuri) și prin consumul preferențial de carbohidrați complecși (cereale integrale, leguminoase).

Consumul de fibre alimentare, pe lângă asigurarea funcționalității intestinale și a senzației de sațietate, contribuie la diminuarea glicemiei și a lipidemiei postprandiale.

Regimul alimentar trebuie să asigure un aport suficient de calciu, în special la pacienții cu densitate minerală osoasă scăzută sau la cei ce administrează steroizi.

Aport redus de sodiu pentru reducerea riscului cardiovascular și renal. Cantitatea de sare se va restricționa până la 3g/zi, comparativ cu 5g/zi doza recomandată unui adult sănătos, și comparativ cu 10g/zi – aportul mediu de sare în Moldova.

Studii complexe au fost desfășurate pentru evaluarea rolului altor suplimente și microelemente – vitamina D, B6,E, fier, zinc, seleniu, magneziu sau cupru. Au fost descrise multiple beneficii pentru consumul unor vitamine (vitamina D), de minerale (calciu, seleniu), dar au fost evidențiate și riscuri pentru altele (zinc, sodiu), care ar trebui limitate pentru a preveni progrediența bolii.[5]



## **Fibromialgia**

Regimul alimentar va fi orientat spre reducerea stresului oxidativ și producția de citokine (similar celui din Artrita reumatoidă), astfel că se va recomanda un regim cu aport crescut de vegetale, consumul de crudități bogate în antioxidanți și fibre pentru diminuarea subiectivă a durerii și rigidității articulațiilor.

La asocierea supraponderabilității sau obezității se va încuraja scăderea treptată, dar progresivă în greutate.

A fost cercetat rolul dietei fără gluten sau al suplimentării vitaminei D în vederea reducerii durerii, apoi și rolul oligoelementelor (zinc, magneziu), prin efectul lor antioxidant sau de generare a energiei. Rezultatele obținute au fost inconcludente, uneori contradictorii și deci insuggestive.

## **Sindromul Sjögren**

Necesitatea ajustării dietei în sindromul Sjögren este argumentată de particularitățile de evoluție a bolii și impactul asupra cavității orale prin instalarea xerostomiei, prin dificultățile de deglutiție, de masticăție, modificările percepției gustative. Pacienții sunt mai predispuși la carie dentară, candidoze, disfagie.

### ***Managementul nutrițional presupune următoarele principii:***

Evitarea alcoolului, a cafelei și a altor factori iritanți ce ar favoriza xerostomia; Evitarea produselor acide, crocante, a glucidelor ușor asimilabile.

Identificarea formulelor alimentare cu valoare nutritivă înaltă, care sunt bine tolerate de către pacient și nu irită suplimentar mucoasa cavității bucale. Aportul de vitamine antioxidante A, E, C determină efecte oculare protective, zincul are rol important în metabolismul retinei și regenerarea tisulară. Acizii grași esențiali au efecte benefice asupra sindromului de „ochi uscat”.

Pentru reducerea efectelor bucale se va evita aportul de alimente fierbinți, condimentate. Se vor prefera alimente lichide, semilichide, supe creme, smoothie, sucuri, înghețată, gelatine cu respectarea principiilor nutriționale pentru alimentația sănătoasă (după posibilitate).

Readaptarea modelelor alimentare pentru reducerea riscului de carie dentară.

Xerostomia determină clearance-ul întârziat și deficitar al cavității bucale. Contactul prelungit cu carbohidrații duce la scăderea pH-ului sub nivel critic, ceea ce va crește riscul de dezvoltare a plăcii bacteriene. Astfel, se va recomanda un număr limitat de mese, la intervale fixe (evitarea gustărilor neesențiale).

**Tabelul 24. Alegerile alimentare determinate de particularitățile clinice**

<b>Grup alimentar</b>	<b>Xerostomie/mucozită</b>	<b>Scădere ponderală</b>	<b>Disfagie</b>	
Lactate	Lapte, iaurturi, creme de brânză, supe creme	Brânzeturi, cașcaval (dacă este tolerat), unt, iaurturi	Produsele menționate pentru xerostomie. Se evita brânzeturi nepasate.	
Proteine	Oua, pește, carne preparată cu sos/supe, salam, mezeluri necondimentate	Produsele menționate pentru xerostomie + unt de arahide.	Produsele menționate pentru xerostomie. + carne tocată, pasată.	
Fructe și legume	Proaspete/coapte, sucuri, pireuri, supe creme. Se evită citrice, roșii.	Toate fructele, în special banane, struguri, ananas.	Sosuri, sucuri, smoothie, pireuri	
Cereale	Paste, cereale cu lapte/iaurt, pâine doar în combinații cu supe. Se evită pesmeții, pâinea toast, müsli.	Pâine, cereale, paste, prăjituri (spălând dinții după).	Paste, cereale cu lapte/iaurt, pâine doar în combinații cu supe. Se evită pesmeții, pâinea toast, müsli.	

Dacă disfagia se agravează, se va suplimenta alimentația prin formule praf/lichide special adaptate pentru restabilirea deficitului caloric zilnic.

**Interacțiunea nutrient-medicament** poate afecta atât eficiența terapeutică a preparatului, cât și necesitățile nutriționale ale pacientului.

Există câteva mecanisme de interacțiune:

Alterarea farmacocineticii prin modificarea absorbției sau metabolizării preparatului medicamentos, inclusiv prin modificarea pH gastric sau a evacuării gastrice. Există un risc mai mare de modificare a absorbției din cauza aportului alimentar pentru preparatele cu absorbție predilectă în intestinul subțire. Astfel, pentru unele preparate (metotrexat, penicilamina) se va recomanda administrarea separată a alimentelor.

Modularea mediatorilor biologici. Nutrienții pot influența eficacitatea tratamentului prin impactul lor asupra prostaglandinelor sau citokinelor proinflamatoare, modificând astfel doza necesară. Nutrienții pot de asemenea influența tolerabilitatea preparatului medicamentos. [5]

Modificarea statutului nutrițional. Unele preparate medicamentoase pot avea efect antagonist direct asupra unor anumiți nutrient, de exemplu Metotrexatul este un antagonist al folatului, iar corticosteroizii afectează absorbția intestinală a calciului. Prin urmare, starea pacienților și aportul alimentar trebuie monitorizată în timpul tratamentului pentru a asigura un nivel adecvat de nutrienți.

Mentținerea unui regim alimentar adecvat și adaptat condiției clinice a pacientului este esențială pentru atingerea celui mai bun prognostic posibil. Afecțiunile reumatice sunt generate prin mecanisme patogenetice complexe cu implicarea proceselor de inflamație și a stresului oxidativ, ceea ce înseamnă un necesar crescut de antioxidanți. Pe de altă parte, preparatele medicamentoase utilizate, prin modificări ale absorbției sau ale metabolizării, pot determina carențe sau deficit de alte nutrienți. De exemplu, tratamentul cu metotrexat scade nivelul de folati, iar tratamentul cu corticosteroizi poate determina un nivel scăzut de calciu și zinc. Efecte secundare ale administrării AINS, cum ar fi ulcerul sau hemoragia gastrică, pot cauza deficit de fier la pacienți.

Simptomele patologiei reumatice (durerea, redoarea articulară, mobilitatea redusă) pot diminua apetitul sau restricționa accesul pacienților la o varietate de produse. Astfel că toate aceste particularități trebuie luate în considerare la evaluarea nutrițională a unui pacient cu afecțiune reumatică.

### ***Bibliografie selectivă***

1. Daiena, C., Czernichowc S., , Letarouillye J.G., et al. Recommendations and metaanalyses „Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases”. *Joint Bone Spine* 89 (2022) 105319
2. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Balanescu A, et al 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 08 March 2022. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222020
3. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. *Obes Rev.* 2014;15(7):578-86. [PMID:24751192]
4. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:415-26. [PMID:26366100]
5. Coleman L. A. “Nutrition and Rheumatic Disease” 2008 Humana Press. ISBN: 978-1-58829-976-5 .
6. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, et al. Dietary beta-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):451-5. [PMID:16087992]
7. Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis--a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol.* 1993;32(11):982-9. [PMID:8220938]
8. Bb MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(4):581-604. [PMID:25437279]



## REABILITAREA MEDICALĂ ÎN AFECȚIUNILE REUMATOLOGICE

Victoria Chihai, Alisa Tăbârță  
Anatol Vizdoagă

*Reabilitarea medicală este o călătorie, este o luptă în fiecare zi. A fost un efort real de a rămâne în program.*

Peter Hobson,  
profesor de psihopatologie  
Marea Britanie

# REABILITAREA MEDICALĂ ÎN AFECȚIUNILE REUMATISMALE

*Victoria Chihai, Alisa Tăbârță, Anatol Vizdoagă*

## Rezumat

Reabilitarea medicală a persoanelor cu patologii reumatismale este un proces continuu realizat de către echipa multidisciplinară cu inițierea precoce a tratamentului, implicarea activă a pacientului, și abordarea complexă la diferite etape de asistență. Bolile reumatismale au o evoluție cronică cu perioade de acutizare și remisie, iar debutul tratamentului fizio-funcțional trebuie să fie în corelație cu faza bolii, nivelul de activitate, precum și gradul de dizabilitate funcțională. Programele de reabilitare medicală trebuie să fie complexe prin aplicarea conceptului bio-psiho-social al funcționării, dizabilității și sănătății recomandat de către Organizația Mondială a Sănătății (Modelul ICF-DH 2001). Abordarea amplă a patologiei reumatismale vizează nu doar boala în sine, dar și deficitul funcțional la nivel de structură anatomică cu impact asupra activităților și participării în viața socială corelate cu factorii contextuali personali și de mediu. Strategiile de asistență trebuie să fie elaborate și aplicate la fiecare nivel de evaluare. Intervențiile de reabilitare: instruirea pacientului, kinetoterapia, mijloacele fizice, hidrobalneoterapia ș.a sunt indicate dozate, monitorizate după evaluarea deficitelor clinico-funcționale și au drept scop ameliorarea capacităților funcționale și diminuarea dizabilităților determinate de procesele inflamatorii și degenerative. Ameliorarea sindromului de durere, reducerea inflamației, evitarea deformărilor articulare, menținerea și ameliorarea funcției osteoarticulare și musculare vor permite persoanelor cu afecțiuni reumatismale să obțină performanțe funcționale maxime cu reintegrare socio-profesională optimală.

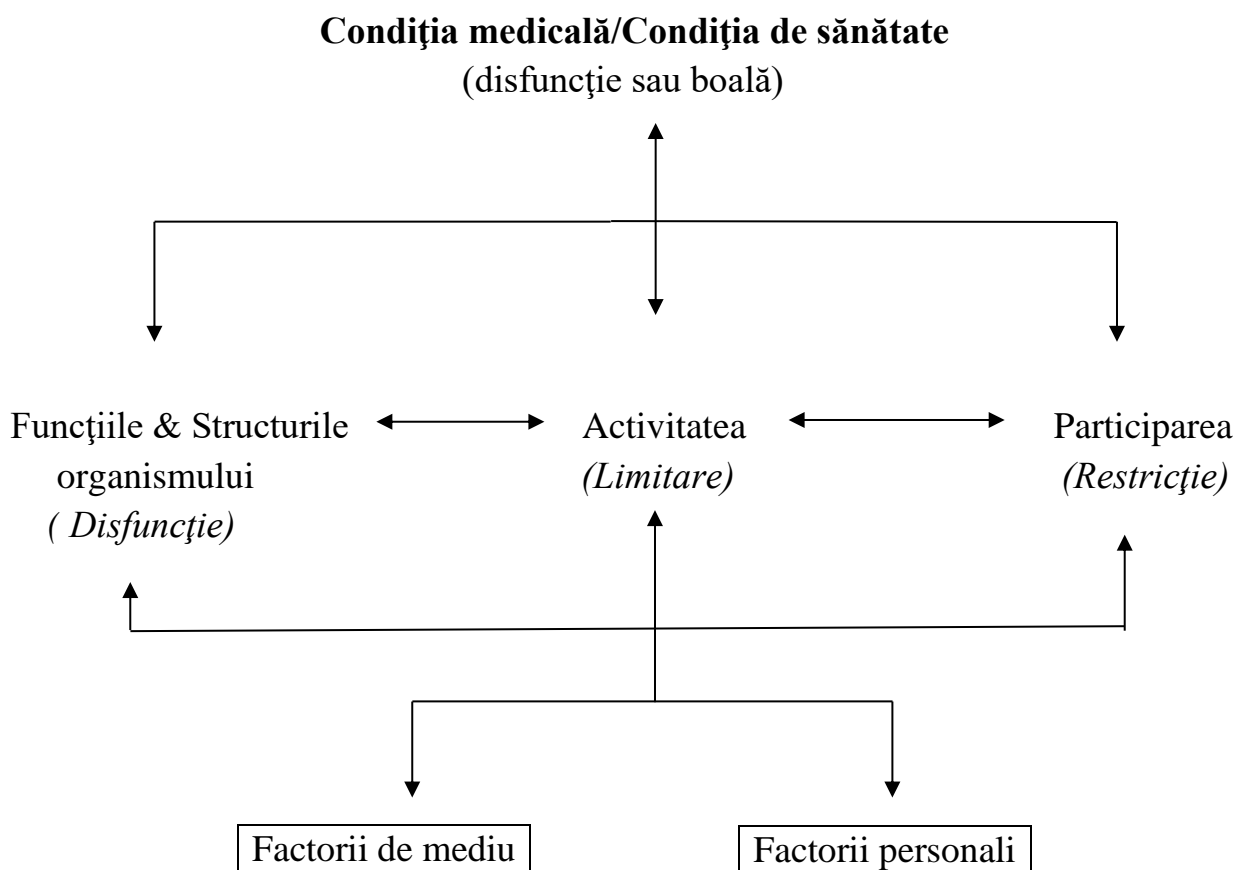
## Abstract

Medical rehabilitation of people with rheumatic pathologies is a continuous process carried out by the multidisciplinary team with early initiation in treatment, active involvement of the patient, and complex approach at various stages of care. Rheumatic pathologies have a chronic evolution with periods of exacerbation and remission, and the onset of physio-functional treatment must be correlated with the phase of the disease, the level of activity, as well as the degree of functional disability. Medical rehabilitation programs must be complex by applying the bio-psycho-social concept of functioning, disability and health recommended by the World Health Organization (ICF-DH Model 2001). The broad approach to rheumatic pathology targets not only the disease itself, but also functional deficits in anatomical structure with an impact on activities and participation in social life related to personal and environmental contextual factors. Assistance strategies need to be developed and applied at each level of assessment. Rehabilitation interventions: patient training, physical therapy, physical means, hydro-balneologist-therapy, etc. are indicated dosed, monitored after the assessment of clinical-functional deficits and aim to improve functional capacity and reduce disabilities caused by inflammatory and degenerative processes. Improving the pain syndrome, reducing inflammation, avoiding joint deformities, maintaining and improving joint and muscular function will allow people with rheumatic diseases to obtain maximal functional performance with optimal socio-professional reintegration.

## INTRODUCERE

Afecțiunile reumatologice, prin evoluția lor cronică, progresivă, determină dizabilități severe cu pierderea funcționalității și un impact sever asupra calității vieții.

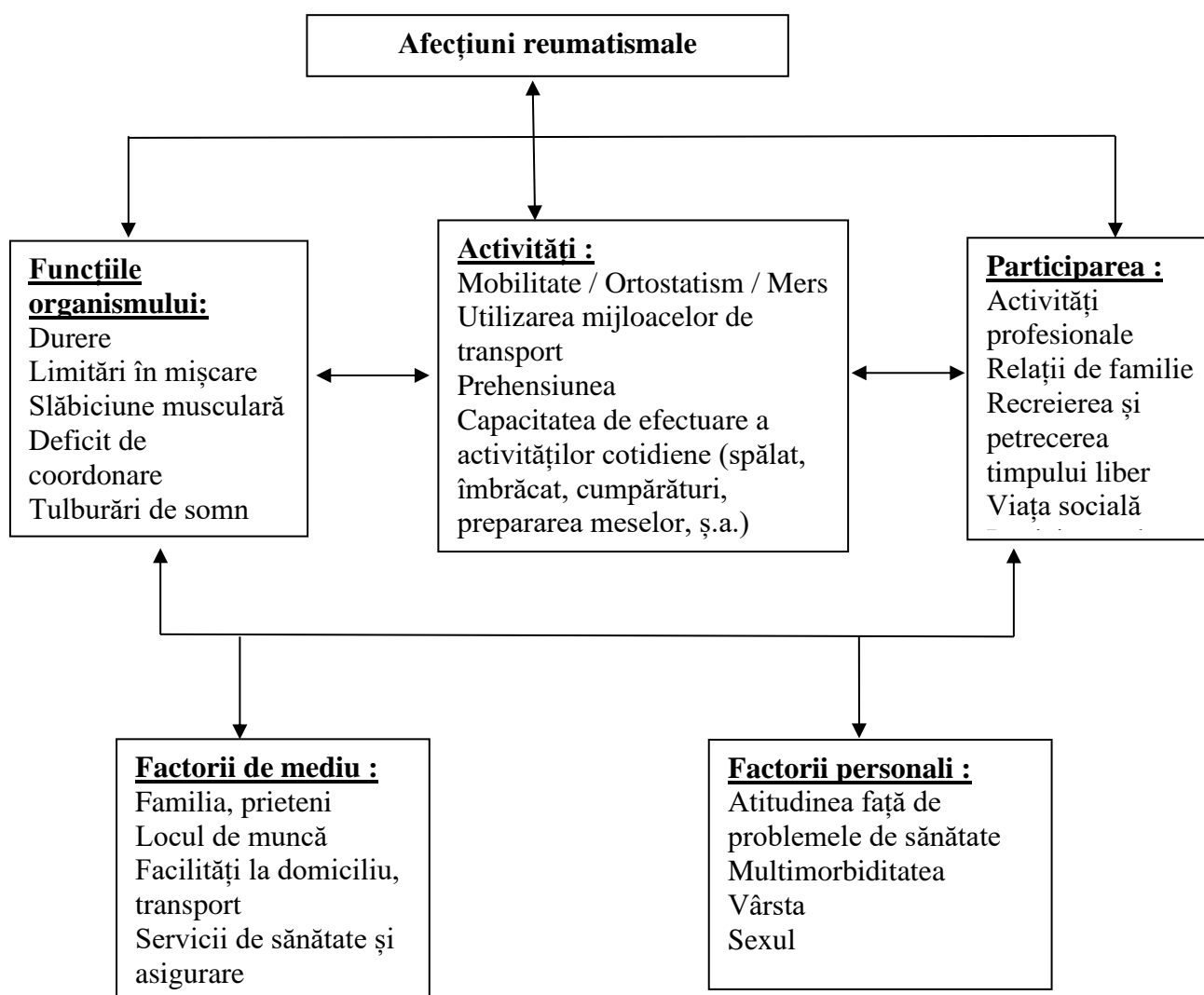
Din cauza modificărilor clinico-funcționale ireversibile definite de aceste maladii reabilitarea medicală pune accent nu pe tratarea patologiei în sine, dar pe ameliorarea capacităților funcționale, creșterea nivelului de independență și reintegrarea optimă în societate. Intervențiile de reabilitare medicală în asistența complexă a acestor persoane au scopul de a ameliora capacitățile funcționale și diminuarea dizabilităților determinate de procesele inflamatorii și/sau degenerative. Pentru atingerea acestor obiective, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) propune modelul bio-psiho-social de analiză precum și strategii de abordare incluse în Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (Figura1).



**Figura 96.** Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății ( ICF-DH, OMS, 2001)

În cadrul ICF funcționalitatea și incapacitatea sunt considerate rezultate ale interacțiunii dintre condițiile de sănătate (boli, disfuncții, traume) și factorii contextuali.

Factorii contextuali sunt reprezentați de factorii de mediu (ca de exemplu: atitudini în societate, caracteristicile arhitecturale ale mediului, structurile legale și sociale, dar și climatul, solul). Factorii interni sunt factorii personali și se referă la sex, vârstă, mediul social, educație, profesie, experiența trecută și prezentă, modelul de comportament, caracterul și alți factori ce influențează modul în care este percepută incapacitatea de către individ.



**Figura 97.** Abordarea complexă bio-psiho-socială



Abordarea complexă, după modelul bio-psiho-social al funcționării, dizabilității și sănătății recomandat de către OMS în reabilitarea medicală a patologiilor reumatismale, vizează evaluarea la nivel de funcții ale organismului: sindromul algic, limitări în mișcare, slăbiciune musculară cu impact asupra activităților și participărilor prin nivelul de mobilitate segmentară și globală, capacitate de realizare a ortostatismului, mersului și reflexiuni în viața socială (activități profesionale, relații de familie, recreerea și petrecerea timpului liber ș.a.). (Figura 2). Programele de reabilitare medicală trebuie să vizeze elaborarea strategiilor de intervenție pentru fiecare nivel:

- Diminuarea sindromului de durere;
- Remedierea pozițiilor vicioase, patologice;
- Stabilizarea procesului inflamator, degenerativ;
- Refacerea mișcărilor parțiale sau integrale;
- Creșterea forței musculare;
- Compensarea deficitului funcțional prezent;
- Dezvoltarea performanței pentru activitățile cotidiene;
- Reintegrarea socială și profesională.

Abordarea situațiilor clinico-funcționale la nivel medical și social implică activități complexe și muncă în cadrul unor echipe multidisciplinare (medic reabilitolog, medic de profil, asistent medical, fiziokinetoterapeut, terapeut ocupațional, ortezist, psiholog, asistent social ș.a.). Luând în considerație caracterul evolutiv al acestor maladii, principiile fundamentale ale reabilitării sunt: **inițierea precoce, complexitatea tratamentului, individualizarea și centrarea pe pacient**, deziderate care pot fi realizate integral doar prin asigurarea asistenței complexe la nivel de spital, ambulatoriu, comunitar și domiciliu. Implicarea activă a pacientului și a familiei/îngrijitorului în realizarea programelor de profilaxie primară și secundară vor influența direct realizarea obiectivelor propuse la fiecare etapă, cu monitorizare și corecție în timp.

La nivel aplicativ, sunt delimitate 3 categorii principale de boli reumatismale, care prin frecvența lor și prin deficitul funcțional ce-l determină reprezintă indicația majoră pentru asistența de reabilitare:

1. Bolile reumatice inflamatorii cu evoluție cronică și disfuncționalități progresive: artrita reumatoidă, spondilita ankilopoietică, artritele reactive, spondiloartritele seronegative ș.a

2. Bolile reumatice degenerative, preponderent patologia articulațiilor portante: artroza articulației șoldului, genunchii, coloana vertebrală.

3. Bolile reumatice ale țesutului moale (mușchi, tendoane, ligamente etc.) care pot determina deficite locale, segmentare cu limitări ușoare până la moderate în activitățile pacientului.

## TRATAMENTUL FIZIO-FUNCȚIONAL ÎN AFECȚIUNILE ARTICULARE INFLAMATORII

Bolile reumatismale inflamatorii au o evoluție cronică cu perioade de acutizare și remisii, iar inițierea tratamentului fizio-funcțional trebuie să fie în corelație cu faza bolii, nivelul de activitate a procesului, precum și cu nivelul dizabilității funcționale. Cea mai reprezentativă patologie al acestui grup este artrita reumatoidă. În cadrul evaluării complexe a unui pacient cu artrită reumatoidă pot fi determinate următoarele deficite clinice și funcționale: dureri în articulațiile mari și mici, artrită simetrică, redoare articulară preponderent matinală, modificări radiologice - osteoporoză juxtaarticulară și/sau eroziuni la nivelul articulațiilor afectate, prezența nodulilor subcutanați localizați în regiunea proeminențelor osoase pe suprafața extensorie sau în apropierea articulațiilor, în serul sanguin este prezent factorul reumatoid și proteina C reactivă. Mobilitatea articulară redusă și hipotrofiile musculare vor induce limitări în cadrul activității cotidiene și sociale.

Obiectivele tratamentului de reabilitare medicală se axează pe rezolvarea următoarelor deficite:

- Ameliorarea sindromului dolo;
- Reducerea sau suprimarea inflamației;
- Evitarea deformărilor articulare și prevenirea dizabilității funcționale.
- Minimalizarea efectelor secundare nedorite;
- Menținerea/ameliorarea funcției articulare și musculare;
- Adaptarea/ readaptarea la viața socio-profesională.

KINETOTERAPIA. Studii din domeniu raportează meritul reabilitării, mai cu seamă a kinetoterapiei, în micșorarea restantului funcțional articular. Prin urmare, aderarea la reabilitare este considerată o componentă obligatorie a tratamentului funcțional în bolile inflamatorii articulare. Ghidurile și recomandările internaționale direcționează asistența kinetoterapeutică de reabilitare a persoanelor cu artrita reumatoidă spre refacerea mobilității, forței musculare și a mișcărilor controlate ale mâinii. Un program de reabilitare complexă cu exerciții fizice alternate cu relaxări este benefic și efectiv în ameliorarea clinico-funcțională.

Refacerea mobilității articulare se face prin adaptarea la posturi facilitare, mobilizări pasive, mișcări autopasive și mișcări active. Refacerea forței musculare

cuprinde mâna integral și fiecare deget în parte. În mișcările fizice sunt combinate flexia cu adducția și rotația internă cu implicarea musculaturii intrinsece și extrinsece. Momentul strategic în programul de reabilitare este refacerea abilității mâinii și adaptarea la restantul funcțional.

Refacerea mobilității mâinii se execută prin:

- adoptarea unor posturi în poziția șezând pe un scaun, mâna se introduce sub tuberozitatea ischiatică (în pronație sau supinație), înclinarea trunchiului determină intensitatea presiunii.

- mobilizări pasive cu exerciții de tracțiune în ax sau de decompresiune articulară, exerciții de alunecare latero-laterală (de abducție-adducție) sau antero-posterioară (de flexie-extensie), se realizează prize pe segmentele juxtaarticulare și tracționând un segment într-o direcție, iar celălalt în direcție opusă.

Prin mișcări autopasive se execută exercițiul de automobilizarea în flexie-extensie a degetelor prin “sindactilie”: degetul care trebuie mobilizat este solidarizat la degetul alăturat, care-l va mobiliza în direcția de extensie flexie (solidarizare prin benzi adezive, printr-un deget mai larg de mână, etc.) Refacerea forței musculare a policelui implică mobilizarea musculaturii flexorii cu realizarea flexiei în toate cele trei niveluri articulare ale coloanei policelui. Combinarea flexiei tuturor segmentelor coloanei determină mișcarea de opoziție în care se mai produc adducția și rotația internă a policelui.

Pentru refacerea forței musculare a celorlalte patru degete se aplică exerciții pentru musculatura flexoare, exerciții pentru musculatura extensoare și exerciții pentru musculatura de îndepărtare și apropiere.

Refacerea funcțională a cotului continuă aceleași obiective, dar prevede unele particularități :

- Nu se mobilizează cotul inflammat, va fi immobilizat în atelă, care se va scoate în timpul nopții.

- Nu se efectuează mobilizări pasive, numai autopasive.

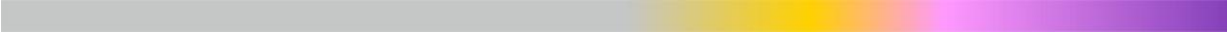
- Nu se va încărcă mâna cu greutate pentru recuperarea extensiei, acestea ducând la creșterea hipertoniilor mușchilor flexori.

- Nu se fac exerciții analitice intense, deoarece pot reapărea reacțiile inflamatorii.

- În recuperarea cotului este utilă reeducarea globală a membrului superior, orientată către gesturile uzuale, antrenând obligatoriu umărul și mâna.

- Este obligatorie menținerea mobilității articulațiilor neafectate (umăr-pumn-mâna), prin mișcări pasive, activopasive și active.

Pentru refacerea mobilității cotului se vor efectua exerciții pentru flexie, extensie, pentru pronație/supinație, prin mobilizări pasive se va efectua



decompresiunea articulației cotului, mobilizări autopasive cu ajutorul scripetelor ș.a. Exerciții de reeducare funcțională globală: din poziția șezând se apucă un obiect de pe pat, cu plasarea la diverse distanțe sau niveluri; exerciții de „cățărare”, de exemplu: asistentul prinde și fixează mâna pacientului, care este deschisă și în ușoară flexie, cotul în extensie – supinație. Pacientul în poziție șezând, se ridică, executând o ascensiune a corpului, cotul se flectează și pronează, mâna se închide.

Pentru refacerea forței musculare la nivelul membrului superior, se aplică exerciții statice, izometrice pe toate grupele de mușchi. Exercițiile încep de la extremitatea distală, urcând spre umăr. Efectul trofic și circulator se potențează cu exerciții de rezistență.

Kinetoterapia în afectarea articulațiilor mici și medii ale membrului inferior este argumentată prin compromiterea stabilității și flexibilității articulare, ambele funcții fiind indispensabile staticii și locomoției umane. Refacerea mobilității genunchiului începe cu reeducarea flexiei prin adoptarea unor posturi din așezat ghemuit (genunchiul flectat), cât permite mobilitatea genunchiului, cu mâinile în sprijin la bară, prin mobilizări pasive, autopasive și mișcări active.

Este importantă reeducarea extensiei genunchiului prin adoptarea unor posturi cu un sul la nivelul gleznei sau cu gheata de tracțiune pe picior, se tracionează continuu în ax, prin mobilizări pasive cu coapsa fixată la masă prin priza terapeutului, cealaltă priză, pe gambă distal, execută extensia, prin mișcări autopasive cu coapsa fixată, gamba și piciorul contralateral împing spre exterior membrul inferior afectat și prin mișcări active. Reeducarea rotației se efectuează cu gamba atârând la marginea mesei, terapeutul face priza bimanuală pe porțiunea proximală a gambei și execută rotații interne și externe.

Refacerea stabilității, mișcării controlate și abilității genunchiului va demara cu obținerea stabilității pasive, asigurată de aparatul capsuloligamentar, forma suprafețelor articulare și axele anatomice femurotibiale. Pentru refacerea stabilității contralaterale subiectul în decubit dorsal, cu gamba atârând la marginea mesei, de gamba stângă se atașează anterior o coardă care trece peste un sistem de scripeți pentru a ajunge să se fixeze pe gamba dreaptă posterior: flexia genunchiului stâng va antrena flexia genunchiului drept, dar subiectul se opune, deci contractă extensorii. Sistemul de scripeti poate fi inversat sau schimbat pentru antrenarea flexiei drepte pornind de la extensia stângă. Pentru rotație pacientul în poziție șezând, cu gamba atârând, picioarele lipite unul de altul, asistentul execută o presiune pe fața externă a călcâiului drept și o presiune pe fața externă a antepiciorului stâng. Pacientul contrează această presiune prin punerea în funcțiune simultan a rotatorilor externi pe stânga și rotatorilor interni pe dreapta.

Tipurile de exerciții, numărul de repetări, intensitatea, durata, numărul de ședințe trebuie ajustate mereu statusului clinic și funcțional determinat de procesul inflamator, stării de activitate a bolii, indicilor paraclinici, sau altor condiții clinice generale.

TERAPIA FIZICĂ este aplicată pentru ameliorarea durerii și reducerea inflamației din perioada acută a bolii și pentru ameliorarea circulației periferice și troficității tisulare în faza de remisie a bolii. Curentul galvanic, ionoforeza cu indicațiile locale ale medicamentelor cu efect antiinflamator, miorelaxant sau regenerativ, se vor aplica pe regiunile dureroase bine determinate, cu respectarea polarității. Ultrasunetul, câmpurile magnetice, electromagnetice se aplică direct pe regiunea afectată sau reflexogenă în ședințe de 10-15 minute, efectuate zilnic sau peste o zi, 10-12 ședințe la o cură de tratament. Masajul manual sau cu aparate se va indica exclusiv în faza de remisie a bolii pentru a facilita drenajul tisular, relaxarea musculară și pentru creșterea metabolismului tisular.

HIDROBALNEOTERPIA. Hidroterapia prin băi, dușuri calde este benefică datorată factorului termic și presiunii hidrostatice a apei cu acțiune antispastică și sedative generală. Băile cu sare sunt indicate pentru efectele de vasodilatație tegumentară, diminuarea edemului cu ameliorarea proceselor metaboloce și resorbitive.

Termoterapia - aplicarea de căldură locală crește pragul la durere, scade contracția musculară reflexă, permite o mai ușoară mobilizare articulară, pregătește articulația și musculatura adiacentă pentru programul de kinetoterapie. Compresele calde, aplicații de parafină, cataplasmele cu o durată totală de aplicare de 20 - 60 minute indicate pentru efectele sale antispastice, analgezice, hiperemiante și resorbitive. Crioterapia prin aparate sau aplicații reci, comprese este metoda de elecție în faza acută a procesului inflamator datorită efectelor de vasoconstricție și antiinflamator local.

Stațiunile balneare recomandate persoanelor cu patologii reumatismale inflamatorii în perioada de remisie din România sunt reprezentate de către localitățile cu ape termale și minerale (bicarbonate, sulfuroase, calcice), nămolurile de turbă ioduros-feriginos și bioclima confortabilă: Băile Herculane, Moneasa, Slănic Prahova, Olănești, Călimănești ș.a. În republica Moldova aceste persoane sunt îndreptate la Camenca (Nistru), Cahul (Nufărul Alb), Călărași (Codru).

ORTEZAREA. Utilizarea ortezelor și a dispozitivelor asistive în reabilitarea persoanelor cu artrita reumatoidă reprezintă un aspect important în obținerea stabilității articulare, corecția și prevenirea deviațiilor segmentare. Astfel,

dispozitivul de susținere pentru articulația mâinii și a pumnului trebuie să fie conturat anatomic cu corecția anatomică a axului segmentar și limitarea mișcărilor patologice. Atelele funcționale vor facilita amplitudinea de mișcare cu susținere articulară. Pentru evitarea flexiei plantare și varusul piciorului, degetele în ciocan se aplică o atelă posterioară (gambă-călcâi-talpă) pentru menținerea piciorului în unghi de 90° cu gamba. Se va purta noaptea și în timpul repausului diurn. În toate tipurile de încălțăminte, permanent, se va utiliza susținători plantari pentru susținerea bolții piciorului. Sprijinul de baston, cârje, cadru de mers în perioada puseului inflamator vor permite descărcarea articulațiilor portante.

**TERAPIA OCUPAȚIONALĂ.** Recâștigarea abilității mâinii reprezintă nivelul de independență a persoanelor cu artrită reumatoidă în cadrul activităților sale cotidiene și poate reuși doar în cadrul reeducării unor activități specifice:

- Recuperarea activităților zilnice, de la posibilitatea deschiderii unei uși sau a unei ferestre până la capacitatea de a utiliza furculița și cuțitul sau de a scrie.
- Refacerea gestualității necesare profesiei pacientului sau câștigarea unei noi abilități pentru îndrumarea către o altă activitate profesională.
- Învățarea unei abilități incomplete sau “trucate”, dar care să permită utilizarea obiectelor sau sculelor de mână, adaptată restantului funcțional al mâinii libere sau al mâinii ortezate.

Metodologia se bazează pe următoarele principii:

- Se pornește de la gesturi simple, elementare, spre o gestică elaborată, de finețe (Foto 1, 2).
- Se antrenează, separat, toate tipurile de prize ale mâinii, apoi prizele combinate.
- Toate exercițiile se fac sub controlul privirii pacientului.
- Posturarea corpului, a membrului superior și a mâinii va fi comodă, firească.
- Ședințele de lucru nu trebuie să devină obositoare, se vor repeta în cursul zilei.
- Se va urmări o cât mai mare variație de lucru, de exerciții.
- Când scopul este profesionalizarea, exercițiile specifice gestualității muncii se vor alterna cu cele destinate activității distractive.
- Exercițiile, în progresiunea lor, trebuie să se axeze nu numai pe abilitatea strictă a mâinii, ci și pe integrarea mâinii în întreg lanțul kinetic al membrului superior, ca și în activitatea bimanuală.



**Figura 98.** Reeducarea gesturilor simple de apucare



**Figura 99.** Reeducarea gesturilor fine

Printre ocupațiile cele mai utilizate în recuperarea funcțională a mâinii se înscriu activități de împachetat– ambalat; lucrul de mână: tricotat, brodat, cusut, olăritul, grădinăritul ș.a.

Terapia ocupațională în reabilitarea funcțională a membrului inferior include activități la diverse utilaje acționate cu pedală înaltă (strung, șlefuit), precum și activități energice ca înotul, ciclismul, utilizarea mașinilor cu pedale, baschet, volei.



**Figura 100.** Activități energice

### **TRATAMENTUL FIZIO-FUNCȚIONAL ÎN PATOLOGIA DEGENERATIVĂ ARTICULARĂ**

Osteoartroza deformantă (osteoartrita) se caracterizează prin leziuni degenerative ale cartilajului hialin, cu interesarea osului subcondral, a sinovialei și a țesuturilor moi periarticulare. Sunt interesate prioritar articulațiile mici și medii ale membrelor și coloanei vertebrale.

Clinic și funcțional artrozele se manifestă prin dureri mecanice și de repaos în fazele avansate, deformări și limitarea mișcărilor, redoarea articulară de inactivitate < 30 minute, deformări și instabilitate articulară. Procesul degenerativ

poate evolua cu pusee inflamatorii articulare cum ar fi sinovita, bursita cu impact asupra statusului funcțional local și general.

Afectarea cea mai frecventă a articulațiilor portante, diartrodiale, cu mobilitate mare: genunchi, coxofemorale, determină deficite funcționale importante care limitează activitatea cotidiană și socială a acestor persoane.

La examinarea pacienților cu artroza genunchiului, șoldului se va detecta localizarea durerii cu iradiere, caracterul mecanic sau inflamator, intensitatea și factorii de calmare sau exacerbare. Prin inspecție se va determina mărirea în volum a articulațiilor afectate, tumefacții, deformări articulare - în stadii avansate, cracmente și crepitații la mobilizarea articulațiilor, limitarea mișcărilor active și pasive, hipotrofie, hipotonie musculară, instabilitate articulară, scurtarea membrului inferior afectat, dereglări de mers. Limitările de participare în viața cotidiană și cea socială se cuantifică prin aplicarea chestionarelor specifice: HAQ (Health Assessment Questionnaire RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire), AIMS (Arthritis Impact Measurement Scales, WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) ș.a

Pentru includerea pacienților în programe de reabilitare se ia în considerație diagnosticul clinic, paraclinic, funcțional în raport cu factorii contextuali de vârstă, sex, comorbidități, tipul de activitate.

Programele de reabilitare sunt axate pe rezolvarea manifestărilor clinico-funcționale dar și pe corecția factorilor determinanți extrinseci: suprasolicitări repetate, obezitate, traumatisme articulare, anomalii de statică și dezvoltare - congenitale sau post-traumatice, afectarea musculaturii periarticulare ș.a.

La nivel metodologic tratamentul fizio-funcțional are următoarele obiective:

- diminuarea sindromului algic
- menținerea/ creșterea mobilității articulațiilor afectate,
- creșterea stabilității articulare,
- creșterea forței și rezistenței musculare,
- ameliorarea abilităților complexe (mers, echilibru, prehensiune)

KINETOTERAPIA. Programele de exerciții pentru menținerea mobilității articulare se aplică chiar din stadiul incipient al artrozei cu scopul de a preveni sau întârzia apariția redorii articulare. Pentru articulația șoldului din punct de vedere funcțional se inițiază mișcarea de flexie-extensie, apoi abducția și rotația internă. Programele de exerciții sunt adaptate individual, prin poziții și metode simple pe înțelesul pacientului, pentru a putea fi urmate în condiții de domiciliu. Exemplu de program kinetoterapeutic propus de către T. Sbenge (Recuperarea medicală la domiciliul bolnavului, pentru medicul de familie. EDITURA MEDICALĂ București, 1996):



- Decubit dorsal, se flectează șoldul cu și fără flexie de genunchi, eventual cu ajutorul mâinilor se trage spre piept genunchiul (Figura 1).



**Figura 101.** Flexia șoldului cu și fără flexia genunchiului

- Din decubit dorsal se ridică trunchiul cu aplecarea acestuia deasupra coapselor ceea ce forțează flexia (Figura 2).



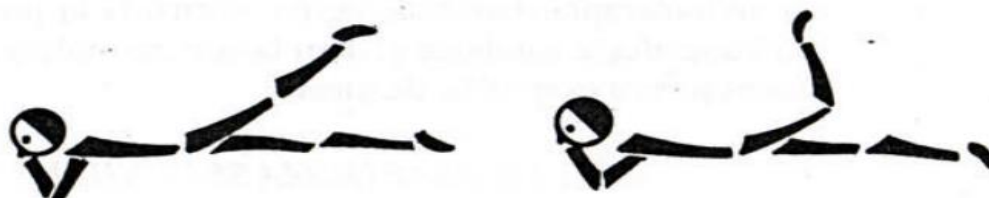
**Figura 102.** Ridicarea trunchiului din decubit dorsal

- Din poziția „patrupedă,, se apleacă înainte trunchiul, forțând flexia coxofemurală (Figura 3).



**Figura 103.** Flexia trunchiului din poziție patrupedă

- Din decubit ventral (pe pat sau pe o masă cu bazinul la marginea mesei) se execută extensii din șold cu și fără genunchi flectat la 90°. De preferat ca o persoană din familie să ajute această mișcare (Figura 4).



**Figura 104.** Extensia coapsei din decubit ventral

- Din decubit lateral se execută flexii și extensii forțate ale șoldului de deasupra.

- Din decubit dorsal, încercând să se imobilizeze bazinul, se execută abducții ample ale șoldului cu membrul inferior întins sau cu genunchiul flectat.
- Din decubit heterolateral se ridică cât mai sus (abducții) membrul inferior afectat.
- Decubit dorsal sau din ortostatism se rotează intern picioarele (degetele să se „privească”).

În articulația genunchiului pentru menținerea sau recâștigarea mobilității articulare: flexia- extensia genunchiului din diverse poziții, fără încărcare articulară. Inițial exercițiile se efectuează activ, în acutizări și proces degenerativ avansat, mobilizările articulare se efectuează în mod pasiv, pasivo-activ, prin benzi elastice, scripete și alte dispozitive facilitatoare.

Un element deosebit de important pentru mobilizarea articulară este pedalarea pe bicicletă. Mersul pe bicicletă are și alte efecte favorabile cum ar fi evitarea încărcării articulare în deplasare, precum și creșterea forței și rezistenței musculare.

Posturarea articulară se efectuează pentru descărcare și corecție articulară cu o eficiență mai importantă în stadiile inițiale și mai puțin în cele finale. Pentru articulația coxofemurală se vor adopta următoarele poziții:

- Decubit ventral, cu un suport sub genunchi;
- Decubit dorsal, cu suport sub bazin, șoldul afectat întins, iar celălalt mult flectat;
- Decubit dorsal la marginea patului lăsând membrul inferior să atârne jos din pat.

Pentru articulația genunchiului: posturarea membrului inferior cu călcâiul pe o pernă sau pe un scaun lăsând ca prin propria greutate genunchiul să rămână extins.

Stabilitatea articulară este determinată de forța și rezistența musculară, care necesită antrenamente specifice, de durată. Pentru articulația șoldului foarte importantă este tonifierea musculaturii abductoare a coapsei care este responsabilă pentru stațiunea unipodală, pentru mersul echilibrat fără latero-flectări homolaterale ale trunchiului. Fesierul mijlociu și mic ca și tensorul fasciei lata reprezintă musculatura principală abductoare, respectiv latero-stabilizatoare. În afectarea articulației genunchiului se pune accent pe tonifierea musculaturii stabilizatoare a genunchiului – cvadriceps, ischiogambieri, tensorul fasciei lata, tricepsul sural și corectarea anomaliilor de statică: genu valgum, genu varum, genu flexum.

Un rol aparte în reeducare articulară și corecția mersului îi revine hidrokinetoterapiei, prin beneficiile descărcării articulare în apă.

**METODE FIZIOTERAPICE.** Mijloacele medicinei fizice sunt aplicate local sau reflexogen prin compatibilitatea metodelor în scheme individuale de tratament. Cu scop antalgic se vor aplica curenți galvanici, pulsati în asociere cu medicamente, electroanalgezia transcutanată (TENS), unde scurte, LASER. Pentru efect vascular-trofic: câmpuri magnetice, LASER, aplicații termice ș.a.

**HIDROBALNEOTERAPIA.** În perioada subacută, remisie incompletă a procesului degenerativ, pentru efectul antiinflamator, decontracturant și de relaxare se recomandă băile cu radon, terebentină, adaosuri de salvie, sulf, iod.

Stațiunile balneoclimaterice benefice pacienților cu artroză, sunt cele cu climă uscată, temperată, bogate în ape minerale aplicate extern și nămoluri. Contraindicațiile tratamentului balnear sunt formele severe, stadiile avansate ale artrozei, puseu inflamator acut, stări generale decompensate (febra, insuficiența organică, cașexia, hemoragii ș.a). Pentru atingerea unor efecte optime factorii fizici naturali pot fi combinați în cure de tratament cu metode fizioterapice și kinetice. Se recomandă 1-2 cure balneare pe an în stațiuni cum ar fi: Camenca (Nistru), Cahul (Nufărul Alb), Călărași (Codru), Băile Felix, Lacu Sărat, Mangalia, Essentuki, Pyatigorsk, Khmelnik.

**ORTEZAREA.** Ortezele pentru mâini sunt pentru stabilizarea mâinii în diferite activități, în menținerea activităților zilnice. Din punct de vedere funcțional dispozitivele asigură imobilizarea degetului mare, favorizând astfel mișcarea în articulațiile degetelor. În cazul artrozelor membrelor inferioare se utilizează talonetele, încălțăminte ortopedică sau specială adaptată individual. Pentru transferul greutății pe membrele superioare, descărcarea articulațiilor afectate se indică utilizarea bastoanelor, cârjelor, cadrelor de mers cu selectarea corectă a dispozitivelor și instruirea pentru reeducarea mersului fiziologic corect. Pentru persoanele cu artroza genunchiului, articulației talocrurale în stadiu avansat, asociat sau nu cu instabilitate ligamentară, se recomandă purtarea unei orteze de susținere (genunchier) cu notarea condițiilor și durata aplicării pentru a preveni rigiditatea articulară și hipotrofia musculară.

**TERAPIA OCUPAȚIONALĂ.** Instruirea pacientului în activitățile cotidiene prin abordarea unor poziții de descărcare articulară și facilitare funcțională optimală pentru ocupațiile sale zilnice.

Școlarizarea pacientului prin respectarea unor reguli de comportament care vor proteja articulațiile membrului în decursul anilor:

- evitarea ortostatismului și mersului prelungit;
- evitarea mersului pe terenuri accidentate;

- menținerea greutății corporale normale sau chiar ceva sub valorile standardelor obișnuite;
- se va prefera mersul pe bicicletă;
- odihna, repausul se vor face în decubit și nu pe fotolii sau scaune.
- evitarea pozițiilor prelungite, fixe, mai ales cele de stând pe scaun (flexia articulară);
- utilizarea (corectă) a bastonului în mâna opusă membrului afectat
- corectarea inegalității membrelor inferioare (dacă este cazul) prin adaosul la tocul pantofului.
- purtarea, de preferat, a unor pantofi cu tălpi și tocuri din material elastic (crep, microporos etc.) care absoarbe, cel puțin parțial, vibrațiile din timpul mersului care se transmit în întreg scheletul;
- evitarea pantofilor cu tocuri înalte la femei;
- se va executa de 2 ori pe zi programul special de exerciții de mobilizare articulară și tonifiere musculară.

## REABILITAREA MEDICALĂ ÎN BOLILE REUMATISMALE ABARTICULARE

Afecțiunile acestui grup sunt mult mai rar întâlnite în practica de reabilitare, totuși cele mai frecvente adresări sunt reprezentate de către persoanele diagnosticate cu dermatomiozită, polimiozită. Manifestările clinico-funcționale sunt determinate de scăderea progresivă a forței musculare, cu afectarea musculaturii scheletice și incapacitate funcțională musculo-articulară secundară, precum și prezența unor manifestări extramusculare. Afectarea musculaturii este progresivă, simetrică, debutând la nivelul centurilor. Pot fi afectați în evoluție și mușchii flexori ai gâtului, mușchii implicați în deglutiție, mușchii limbii. Musculatura distală este rar afectată.

Leziunile tegumentare din dermatomiozită sunt reprezentate de rashul cutanat de tip eritematos și macular ce se dezvoltă pe suprafețele plate, iar pe suprafețele osoase tinde să devină de tip papular.

Programele de reabilitare medicală sunt indicate doar după examinarea de laborator al marșurilor fazei acute și a nivelului enzimelor musculare serice. Examenul obiectiv va pune în evidență inspectarea și descrierea tegumentelor, maselor musculare, palpator- puncte trigger, hipotrofii, atrofii musculare, zone dureroase, infiltrate. Forța musculară testată manual sau prin dinamometrie, evaluarea mersului, echilibrului, prehensiunii și ADL va permite prognosticarea și evoluția funcțională a acestor pacienți.

Obiectivele tratamentului este de a controla sindromul algic/inflamator **local, la nivel** local cu prevenirea distrugerilor musculare și facilitarea activităților funcționale cotidiene și socio-profesionale.

**KINETOTERAPIA.** În perioada inflamatorie acută se va axa pe posturări antalgice, repaos segmentar cu mobilizare blândă progresivă de la mișcări efectuate pasiv și pasivo-active, pe toată amplitudinea articulară, fără a provoca durere. Pacientul este instruit în efectuarea exercițiilor respiratorii. În perioada de remisie se vor adăuga mobilizări active contra rezistență, tonifiere musculară, reeducarea mersului și echilibrului, hidrokinetoterapie. Programele se vor efectua zilnic, individualizat ca tip de exerciții, număr de repetări și tempou de efectuare.

**METODE FIZIOTERAPICE.** Terapia fizică în perioada acută este limitată la crioterapie prin aplicații reci locale, LASER infraroșu. În faza de remisie a procesului inflamator cu scop antalgic, decontracturant pentru ameliorarea circulației periferice se aplică curenți Trabert, curenți diadinamici, curent galvanic, curenți interferențiali, unde scurte, ultrasunet, LASER ultraviolet. Aplicațiile calde reduc durerea și redoarea, iar masaj manual va fi indicat pentru efectul antalgic și relaxant.

**HIDROBALNEOTERAPIA.** Băile aplicate local sau general cu temperaturi neutre sau reci cu adus mineral, medicamentos, fitoterapic au scopul de relaxare în vederea îmbunătățirii mobilității, ameliorarea circulației cu drenaj vascular și limfatic.

Aplicațiile cu nămol nu sunt permise în puseul acut inflamator, iar pentru efectul său trofic, circulator, termoreglator, chimic pot fi indicate sub formă de băi, împachetări, oncțiune.

Stațiunile balneare de care pot beneficia persoanele cu reumatism abarticular sunt similare pentru toate bolile reumatismale.

## **Bibliografie**

1. Bobos P., Macdermid J., Nazari G. Joint Protection Programmes for People with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis of the Hand: An Overview of Systematic Reviews. *Physiotherapy in Canada*. 2021; 73(1): 56-65.
2. Cartea Albă a Specialității de Medicină Fizică și de Reabilitare în Europa, Ed. Sub egida UEMS 2006, tradusă în limba română. Editura Universitară Carol Davila. ISBN 973- 708-025-4, 83p.
3. Chihai V., Tăbîrță A., Vizdoagă A., Pascal O., Mazur M., Mazur-Nicorici L. The assessment of functional and psycho-emotional status in complex medical rehabilitation of patients with rheumatoid diseases. *Archives of the*

- Balkan Medical Union : the oficial journal of the BalkanMedical Union. 2020; 55(4):634-641,1584-9244 ; E-ISSN: 2558-815X.
4. Chihai V. Principles of functional rehabilitation for rheumatoid arthritis. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2017; 54 (2): 324-326. ISSN 1857-0011
  5. Dorado J, Del Toro X, Santofimia M. A computer-vision-based system for at-home rheumatoid arthritis rehabilitation. International Journal of Distributed Sensor Network.2019; link:Disponibil pe <https://doi.org/10.1177/1550147719875649>. [accesat la 14.09.2019].
  6. Kingsbury S., Tharmanathan P., Keding A. et al. Hydroxychloroquine Effectiveness in Reducing Symptoms of Hand Osteoarthritis. Annals of Internal Medicine. 2018;168(6): 385-395.
  7. Loghin-Oprea N. , Vetrilă S., Mazur-Nicorici L., Salaru V., Sadovici-Bobeica V., Mazur M. Disability in patients with idiopathic inflammatory myopathies, Archives of the Balkan Medical Union Nr. 1(54) / 2019 / ISSN 1584-9244 Disponibil online 19 Aprilie, 2019.
  8. Nemeș I. D. A., Onofrei R. Curs: Fizioterapia în afecțiunile musculo-scheletale, LITO UMF Timișoara, 2010; 157 p.
  9. Onac I., Reabilitarea medicală, EDITURA MEDICALĂ UNIVERSITARĂ "IULIU HAȚIEGANU" Cluj-Napoca, 2018. ISBN 978-973-693-823-8. 113 p.
  10. Palamar D, Er G, Terlemez R. et al. Disease activity, handgrip strengths, and hand dexterity in patients arthritis. Clinical Rheumatology. 2017; 36:2201–2208.
  11. Sbenghe T., Recuperarea medicală la domiciliul bolnavului, pentru medicul de familie. EDITURA MEDICALĂ București, 1996. ISMN 973-39-0281-0. 334 p.
  12. Siqueira US, Orsini Valente LG, de Mello MT. et al. Effectiveness of Aquatic Exercises in Women With Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Controlled, 16-Week Intervention-The HydRA Trial. American journal of physical medicine & rehabilitation.2017;96:167–75.
  13. Tratamentul artrozei. Programul complex de recuperare fizical-kinetic, Ortezarea.  
[https://www.pansportmedical.ro/recuperare/artroza/ortezare\\_artroza.html](https://www.pansportmedical.ro/recuperare/artroza/ortezare_artroza.html), accesat 05. 04. 2022
  14. Боголюбов В. М. Медицинская реабилитация, том II, -Москва, 2007 ISBN 5-88187-026-3 (Т-2) 629 стр.



## **SARCINA ȘI NAȘTEREA ÎN MALADIILE DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV**

**Sagaidac Irina  
Olga Cernețchi**

*„Copiii fac întotdeauna mai multe probleme decât ai crezut și sunt minunați.”*

Charles Osgood  
Psiholog și profesor american



# SARCINA ȘI NAȘTEREA ÎN MALADIILE DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

*Irina Sagaidac, Olga Cernetchi*

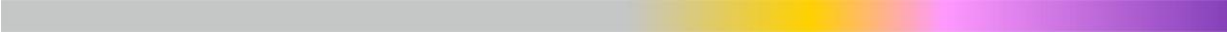
## **Rezumat**

Fiecare sarcină la o pacientă cu maladie difuză a țesutului conjunctiv ar trebui să fie considerată o sarcină cu risc ridicat, care necesită monitorizare atentă și un tratament receptiv la problemele clinice apărute. Multe dintre aceste afecțiuni afectează femeile de vârstă fertilă și, prin urmare, gestația reprezintă o provocare importantă pentru medicii care au sarcina unui management precis înainte de concepție și în timpul sarcinii. Acest capitol descrie principalele probleme întâlnite în timpul sarcinii survenite pe fundal de: Lupus eritematos, Sindromul Sjögren, sclerodermia și miopatia inflamatorie idiopatică. Constatările sugerează că modificările hormonale din perioada sarcinii pot modula activitatea inflamatorie în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv în paralel cu alte boli autoimune sistemice, cum ar fi artrita reumatoidă sau boala Behçet, acestea făcând parte din grupul de boli sistemice în care se poate observa o ameliorare în sarcină, ceea ce nu se observă în scleroza sistemică sau vasculita necrozantă din cauza patogenezei diferite și al modului în care sarcina afectează aceste mecanisme.

## **Abstract**

Every pregnancy in a patient with CTD should be regarded as high-risk pregnancy, and requires intensive monitoring and immediate treatment of clinical problems. Many of these conditions affect women of childbearing age and, therefore, pregnancy poses an important challenge for doctors looking after such women and providing accurate management before conception and during pregnancy. This chapter describes the main conditions encountered during pregnancy that affect the connective tissue: Lupus erythematosus, Sjögren syndrome, scleroderma and idiopathic inflammatory myopathies. The findings suggest that hormonal changes during pregnancy can modulate inflammatory activity in diffuse connective tissue diseases in parallel with other systemic autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis or Behçet's disease, which are part of the group of systemic diseases in which an improvement can be observed in pregnancy, which is not seen in systemic sclerosis or necrotizing vasculitis because of the different pathogenesis and how pregnancy affects these mechanisms.





Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv (MDTC) reprezintă nu doar o problemă medicală complexă, ci și una de valență socială semnificativă, deoarece afectează în special populația de vârstă tânără (20-40 de ani). Peste 30% dintre pacienți sunt femei de vârstă reproductivă, la care fertilitatea, de regulă, nu are de suferit, iar dorința de a procrea este firească.

Fertilitatea pacientelor cu MDTC poate fi influențată atât de afecțiunea propriu-zisă, cât și de medicația administrată. Astfel, boala activă, dozele mari de corticoizi, ciclofosfamida, boala renală cronică avansată în lupusul eritematos sistemic (LES) și vasculitele sistemice pot conduce la scăderea fertilității. Riscul insuficienței ovariene secundare terapiei cu ciclofosfamidă este dependent de calea de administrare, de vârsta femeii la începerea terapiei și de doza cumulativă a medicamentului.

Sindromul antifosfolipidic se asociază cu avorturi recurente, precum și cu tromboze ale vaselor ovariene. Inducerea ovulației și fertilizarea in vitro la femeile cu LES, sindromul antifosfolipidic determină creșterea riscului materno-fetal (pusee evolutive severe în lupus, episoade trombotice recurente în sindromul antifosfolipidic). Celelalte afecțiuni inflamatorii reumatismale ca poliartrită reumatoidă, sclerodermia, polimiozita/dermatomiozita nu au impact direct asupra fertilității.

Până nu demult sarcina nu era recomandată femeilor cu boli sistemice ale țesutului conjunctiv din cauza riscului de agravare a procesului patologic în timpul gestației, precum și din cauza posibilului efect advers al bolii asupra sarcinii, a rezultatelor nefaste maternelor și fetale.

În ultimele decenii, datorită calității semnificative a diagnosticului, terapiei precoce și medicației adecvate, prognosticul acestor maladii s-a îmbunătățit semnificativ, iar speranța de viață a pacienților a crescut. Aceasta a permis o nouă abordare a problemei unei posibile gravidități la femeile cu MDTC, numărul gravidelor fiind în creștere.

Managementul pacientelor cu boli sistemice ale țesutului conjunctiv la etapa de planificare și în timpul sarcinii trebuie efectuat în comun de medici reumatologi și obstetricieni-ginecologi, cu implicarea, dacă este cazul, a medicilor de alte specialități. În același timp, ar trebui să existe o înțelegere reciprocă completă între medici și o interacțiune strânsă între medici și pacientă.

Obiectivele principale în această perioadă sunt: reducerea activității și stabilizarea bolii înainte de concepție, prevenirea și tratarea acutizărilor survenite în timpul gestației cu administrarea de medicamente, ale căror riscuri nu depășesc beneficiile terapiei.

Se vor lua în calcul câteva aspecte ale problemei MDTC în timpul sarcinii:

- influența gestației asupra evoluției MDTC;
- influența MDTC asupra dezvoltării sarcinii și a finalității acesteia;
- impactul bolii mamei asupra fătului, nou-născutului, dezvoltarea și sănătatea ulterioară a copilului;

- farmacoterapia MDTC în timpul sarcinii.

Pacientele cu boală activă au un risc crescut de complicații ale sarcinii, în special, avort spontan, naștere prematură, greutate mică la naștere, incidente adverse în perioada perinatală sau postpartum.

La etapa de planificare a sarcinii este important ca viitoarea mamă să fie informată despre impactul bolii asupra dezvoltării fătului și asupra sănătății copilului, factorii de risc pentru evoluția complicată a bolii și a sarcinii la această pacientă și contraindicațiile pentru sarcină.

Pentru obținerea unor rezultate favorabile, la planificarea sarcinii este necesară îndeplinirea unor condiții inerente: afecțiunea să fie în remisiune de minim 6 luni, doze minime de imunosupresoare care mențin remisiunea, să nu existe insuficiență majoră de organ.

Factorii de risc pentru evoluția complicată a MDTC dar a sarcinii în sine sunt:

- faza activă a bolii la momentul concepției și în timpul gestației;
- MDTC dezvoltată primar în timpul sarcinii;
- afectarea rinichilor, plămânilor, inimii, sistemului nervos central, arterial și pulmonar;
- hipertensiune arterială în anamneză și la momentul de concepție;
- sindrom antifosfolipidic concomitent (APS);
- titre moderate sau înalte de anticorpi antifosfolipidici (la cardiolipină, glicoproteina P2 și anticoagulant lupus), anticorpi anti-beDNA, Po/BBA- și 1\_a/anticorpi BvV, hipocomplementemie și trombocitopenie;
- medicația cu doze mari de glucocorticosteroizi;
- anamneză obstetricală agravată;
- sarcină multiplă.

La etapa de pregătire pentru concepție trebuie corectată terapia medicamentoasă. Este necesară anularea preparatelor care pot afecta debutul sarcinii, au efect teratogen sau un alt efect mai puțin studiat asupra dezvoltării sarcinii, fătului și nou-născutului. Medicația de elecție la planificarea sarcinii presupune doze mici de glucocorticoizi (prednisolon – sub 10 mg/zi, metilprednisolon - sub 8 mg/zi) și deantiinflamatoare nesteroidiene (AINS). De consemnat detaliul că AINS inhibitori de ciclooxygenază (selectivi și neselectivi) pot bloca sau prelungi ovulația, frecvența suprimării ovulației fiind necunoscută.

Anularea medicamentelor aminochinoline și a glucocorticosteroizilor la gravide reprezintă un factor pentru recrudescența bolii.

La evaluarea stării unei paciente cu MDTC este necesar să se țină cont de faptul că unele manifestări ale sarcinii și complicațiile acesteia pot imita simptomele patologiei reumatismale (Tabelul 18).

**Tabelul 18. Manifestările sarcinii și complicațiile acesteia, suprapuse cu simptomele MDTC**

<b>Simptome</b>	<b>Manifestări</b>
Constituționale	Fatigabilitate
Tegumente	Eritem palmar, hiperemia feței din cauza hiperestrogenemiei
Facies	Chloasma („mască de sarcină”) - hiperpigmentare fotosensibilă sub formă de pete pe pielea obrajilor și a frunții
Păr	Faza prelungită de creștere și posibil hirsutism în timpul sarcinii, alopecie postpartum (săptămâni - luni)
Musculo-scheletice	Dureri lombare în trimestrul II și III de sarcină (efectul relaxinei asupra articulațiilor sacroiliace și simfizei, uterului gravid asupra lordozei lombare). Exudat neinflamatoriu în articulațiile membrelor inferioare
Pulmonare	Dificultăți de respirație în termene precoce ale gestației sub influența progesteronului, în termene tardive- din cauza creșterii uterului
SNC	Cefalee în hipertensiune arterială, convulsii în eclampsie, accident vascular cerebral(preeclampsie, SAFL)
VSH	18—46 mm/oră — până la săptămâna a 20 de gestație, 30—70 mm/oră — după săptămâna a 20 de gestație,
Anemie	Hemoglobina - >110 g/l până în săptămâna a 20 de gestație, >105 g/l — după săptămâna a 20 de gestație,
Trombocitopeni	Moderată (= în 8% sarcini)
Proteinurie	<300 mg/dl
Sediment urinar	Rar hematurie

## LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI SARCINA

*Lupusul eritematos sistemic* reprezintă o boală cu etiologie neprecizată, care se specifică prin secreția de autoanticorpi împotriva propriilor structuri tisulare. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt sindromul febril prelungit, astenia, fotosensibilitatea, alopecia, nefrita, artrita, vasculita, sclerozita sau afectarea sistemului nervos central. Evoluția este în general imprevizibilă, existând remisiuni spontane, dar și agravări fulminante.

Incidența în rândul populației generale este de 6-100/100.000. LES afectează cu predilecție sexul feminin (90-95%). În 60% din cazuri boala se manifestă pentru prima dată în perioada fertilă a femeii. Asocierea sarcinii cu LES este o situație rară, dar cu repercusiuni atât asupra gravidei, cât și asupra fătului.

Datele raportate cu privire la influența sarcinii asupra bolii relevă caracterul LES. Astfel, în unele situații s-a dovedit că sarcina ar avea un rol benefic (ameliorarea și menținerea activității LES), în altele - unul cert defavorabil, caracterizat prin acutizări și implicarea în procesul patologic al altor organe, iar în circa 10% din cazuri nu s-a observat nici un fel de influență. Se presupune, că pe durata sarcinii impactul negativ asupra LES este determinat de creșterea titrului de estrogeni, ce blochează activitatea de supresie imună și pătrunderea în circulație a antigenilor fetalii. În majoritatea cazurilor agravarea bolii se produce postpartum (sau postavort), când dispare supresia imunologică din timpul sarcinii, scade nivelul de cortizon și are loc o descărcare masivă de antigeni fetalii. Complicațiile bolii apar la 30-50% din gravide și lăuze și pot conduce uneori la forme fulminante de evoluție cu pronostic rezervat sau fatal.

În condițiile unui tratament corespunzător fertilitatea femeilor cu lupus poate fi păstrată. LES induce o hiperproducere de anticorpi, ceea ce la gravide se traduce printr-o rată crescută de avorturi spontane în 20-50% cazuri și de nașteri premature care s-au constatat în 30-40% cazuri. În cadrul mecanismului imunologic au loc fenomenele vasculare placentare, precum și impactul direct al anticorpilor asupra produsului de concepție. În formele de lupus complicat cu fenomene vasculare, ce evoluează cu nefrită, sarcina se complică cu preeclampsie și eclampsie în 13-32% din cazuri. La aceste gravide este mult mai înaltă și incidența sindromului antifosfolipidic. S-a constatat că mortalitatea fetală este corelată cu nivel crescut de anticorpi anticardiolipinici (aCL) și a anticoagulantului lupic, care determină tromboze placentare cu dezvoltarea hipoxiei și decesul fetal iminent.

Lupusul eritematos sistemic are o influență negativă asupra produsului de concepție. Mecanismele prin care fătul poate fi afectat sunt reprezentate de

patologia placentei, vasculopatii, de efectul direct al anticorpilor și al medicației administrate gravidei. Consecințele pentru făt rezidă în prematuritate, suferința fetală, restricția de creștere intrauterină, moartea produsului de concepție, boala lupică neonatală, efectul malformativ care rămâne controversat ca opinie. Printre factorii negativi asupra sarcinii în LES, un rol deosebit se acordă prezenței anticorpilor Ro/SSA și/sau La/SSB, care se găsesc la 35% dintre paciente. Acești anticorpi se transmit de la mamă la făt prin placentă, începând din a 14-a săptămână (procesul este activ din a 16 -17-a săptămână) și pot provoca dezvoltarea lupusului neonatal (LN). Lupusul neonatal se manifestă de la naștere prin bloc atrioventricular, trombocitopenie, leucopenie, anemie hemolitică și manifestări cutanate (rash discoidal). Ultimul este prezent la 2-5% din nou-născuții cu LN și anunță un prognostic rezervat, în special în cazurile cu afectare cardiacă.

Prognosticul acestor sarcini este determinat major de starea bolii, precum și de eventuala patologie dezvoltată pe parcursul gestației. Prezenta nefropatiei lupice este asociată cu un prognostic nefavorabil din cauza HTA de origine renală, cu preeclampsie sau afectarea suplimentară a funcției renale. În schimb menținerea bolii într-un stadiu latent pentru cel puțin 6 luni anterioare sarcinii, absența unei afectări renale importante (lipsa proteinuriei sau altor tipuri de disfuncție renală), lipsa preeclampsiei sau a sindromului antifosfolipidic pe durata sarcinii sunt premise pentru un prognostic satisfăcător.

În planificarea și conduita sarcinii pentru pacientele cu lupus eritematos sistemic se va ține cont de următoarele recomandări:

- O perioadă de inactivitate a lupusului de cel puțin 6 luni înainte de momentul concepției (optim - 12 luni).
- Continuarea medicației pe parcursul sarcinii (hidroxiclorochina având cel mai bun prognostic).
- Glucocorticoizii asociați cu alți imunosupresori (azatioprina sau ciclosporina) pot avea ca urmări greutatea mica la naștere și prematuritatea.
- Glucocorticoizii pot determina palatoschizis, însă uneori administrarea acestora este absolut necesară. Ecografia morfofetală la 20 este esențială.
- Atât bărbații, cât și femeile care urmează tratament cu metotrexat sau [micofenolatmofetil](#) trebuie să oprească tratamentul cu 3 luni înainte de concepție.

Sarcina este contraindicată în formele grave de LES complicate cu glomerulonefrită lupică severă, endocardită Libman-Sacks, miocardită, pericardită, cu vasculite, polineurite, crize epileptiforme; hipertensiune pulmonară severă (presiune sistolică în artera pulmonară >50 mmHg), boală pulmonară restrictivă severă (capacitate vitală forțată<1L), insuficiență renală (creatinină

serică > 2,8 mg/dl), insuficiență cardiacă severă, preeclampsie anterioară, sindrom HELLP/.

*Monitorizarea în timpul sarcinii.* Supravegherea sarcinii la gestantele cu LES se va face în echipă de către obstetrician și reumatolog, atenția acestora fiind centrată pe de o parte pe semnele de activare a bolii, iar pe de altă parte pe ritmul de creștere și starea fătului. Testele biologice se vor repeta frecvent pe parcursul sarcinii, o valoare predictivă având titrul de anticorpi AAN, fracțiunea C3 a complementului (scăderea C3 se asociază cu agravările LES).

În egală măsură vor fi evaluați și parametri hematologici, renali și hepatici, precum și titrul de anticorpi lupus anticoagulant și anticardiolipinici specifici sindromului antifosfolipidic. Supravegherea sarcinii se va face cu mijloacele cunoscute, dar cu ritm mai intens și o atenție sporită spre circulația fetală și placentară (velocimetria Doppler). Monitorizarea în timpul sarcinii este foarte importantă, până la 28 de s.a. pacientele cu lupus fiind consultate de către obstetrician la fiecare doua săptămâni (recomandat), după 28 de săptămâni vizitele fiind mai frecvente și însoțite de titrarea anticorpilor SSA/SSB, anticorpilor Anti-ADNs și a nivelului de antifosfolipide, monitorizarea funcției renale și testarea nivelelor CH50, C3, C4.

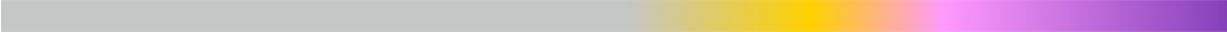
Tratamentul LES în timpul sarcinii se va face cu antiinflamatoare nesteroidiene (aspirină, acetaminofen) în formele ușoare. În formele grave se va administra prednison (15-200 mg/ zi în funcție de gravitatea bolii). Azothioprina precum și celelalte imunosupresoare sunt recomandate pacientelor gravide.

Pacientelor cu LES se recomandă nașterea pe căi naturale. Intra-șipostpartum se va crește doza de corticoizi, vor fi administrate profilactic antibiotice cu spectru larg și se va ține sub control riscul complicațiilor hemoragice.

După naștere, cele mai multe femei cu lupus nu au contraindicație pentru alăptare. Pe perioada alăptării pot fi administrate antiinflamatoarele nesteroidiene, antimalaricele, heparina și warfarina. Prednisonul se poate administra dar în doze mai mici de 20 mg/zi. Utilizarea azatioprinei și ciclosporinei se va evita în timpul alăptării (cu excepția situațiilor în care sunt necesare). În același timp ciclofosfamida și metotrexatul sunt interzise în perioada alăptării.

## **SCLERODERMIA ȘI SARCINA**

*Sclerodermia* este o boală a țesutului collagen determinată de leziunile fibrotice ale arteriolelor și capilarelor tegumentare și ale unor viscere (tract digestiv, rinichi, plămâni, cord). Boala afectează în special femeile tinere, aflate la vârsta de procreare.



Impactul bolii asupra sarcinii depinde de forma evolutivă a sclerodermiei. Formele difuze ale acestei stări patologice determină un risc obstetrical mult mai mare comparativ cu cele limitate. În formele cu afectare viscerală evoluția gestației este agravată de mai multe complicații. Problema posibilității de a menține o sarcină, tactica obstetricală și terapeutică sunt determinate de gradul de risc pe care îl comportă o femeie cu sclerodermie. Gradul de risc I include pacientele cu o evoluție cronică a bolii în remisie, II - cu o evoluție cronică a bolii în faza de acutizare și cu o evoluție subacută a bolii în faza de remisie, III - cu o evoluție subacută a bolii în faza de acutizare, gradul IV - femeile cu sclerodermie acută, un grad ridicat de activitate a procesului, afectarea rinichilor, hipertensiune arterială și pulmonară și cu insuficiență funcțională a organelor interne. La gradele I și II de risc sarcina este acceptabilă, la III - este relativ contraindicată, la IV - este absolut contraindicată.

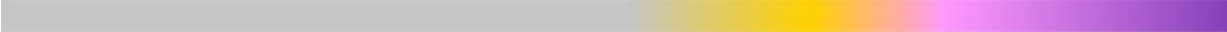
Sarcina nu pare să afecteze evoluția sclerodermiei limitate. Se poate presupune că acest fenomen este asociat cu metabolismul specific al hormonilor steroizi sexuali în sarcină, cu creșterea sintezei de estrogen și un posibil efect imunosupresor (inhibarea limfokinelor) al proteinelor de sarcină. Totuși tulburările de microcirculație caracteristice acestei boli au un efect advers, deoarece sclerodermia este asociată cu un risc crescut de naștere prematură în 14-29% din cazuri.

Cele mai frecvente acuze ale gravidelor sclerodermice sunt: artralgiile, constipația, precum și cele generate de boala de reflux gastroesofagian. De obicei, manifestările cutanate se ameliorează în timpul sarcinii, dar, postpartum se poate înregistra o îngroșare suplimentară a tegumentelor. Intensitatea fenomenului Raynaud diminuează începând din a doua jumătate a sarcinii.

Evoluția sarcinii la gestantele cu sclerodermie depinde de gradul de afectare a organelor. Astfel, afectarea rinichilor conduce la apariția preeclampsiei, iar a pulmonilor - la disfuncție respiratorie de tip restrictiv, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă. Sunt frecvent înregistrate tulburările ventilatorii, în special la efort. Prezența hipertensiunii pulmonare este o contraindicație pentru prelungirea sarcinii.

Criza renală sclerodermică apare în primii 5 ani de evoluție a bolii, generând un risc deosebit de crescut atât pentru mamă, cât și pentru făt. Este bine ca o pacientă cu sclerodermie să planifice o eventuală sarcină după cel puțin 5 ani de la debutul bolii (timp în care aceasta se va stabili, iar riscul crizei renale sclerodermice va fi redus).

În timpul sarcinii gravidele sclerodermice vor utiliza doar medicație simptomatică, deoarece medicamentele utilizate în mod curent (D-penicilamina,



Colchicina) sunt teratogene pentru făt. Astfel, fenomenul Raynaud beneficiază de măsuri generale, precum și de medicație vasodilatatoare (nifedipina). Antiacidele sunt folosite cu succes în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian, inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, lansoprazol etc) fiind rezervați doar cazurilor cu evoluție severă. În terapia crizei renale sclerodermice apărută în timpul sarcinii este utilizată nifedipina, inhibitorii enzimei de conversie (captopril, ramipril,enalapril etc) administrându-se doar în cazurile amenințătoare de viața.

Riscurile fetale sunt reprezentate de prematuritate, avorturi spontane, în special în formele difuze de boală, cu evoluție îndelungată.

## **SINDROMUL SJÖGREN ȘI SARCINA**

Sindromul Sjogren (SS) primar (boala Sjogren) este o afecțiune sistemică autoimună de etiologie necunoscută, caracterizată prin disfuncția și lezarea glandelor exocrine, în particular a glandelor salivare și lacrimale (exocrinopatie autoimună). Sindromul Sjogren secundar - reprezintă disfuncția și lezarea glandelor salivare și lacrimale (exocrinopatie autoimună), similară cu cea din Sindromul Sjogren primar, ce se dezvoltă în cadrul altor maladii autoimune: reumatologice (artrita reumatoidă, LES), bolile autoimune hepatice (hepatitele cronice, ciroza biliară primară) și, mai rar, în alte afecțiuni cu mecanism autoimun.

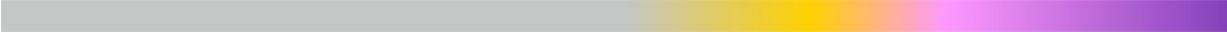
Se pare că estrogenii ar avea un rol protectiv în această afecțiune, cu influență pozitivă asupra glandelor secretorii, justificând apariția bolii la vârsta de 40-50 de ani, când scăderea nivelurilor serice ale hormonilor estrogeni duce la sporirea procesului de apoptoză la nivelul glandelor exocrine.

Cazurile de sarcină în contextul acestei afecțiuni sunt relativ rare, tocmai prin incidența lor la femeile pentru care fertilitatea nu reprezintă o prioritate, la vârste de peste 40 sau 50 de ani, însă urmărind tendința ultimelor decenii, de creștere a vârstei la care este conceput primul copil, numărul acestora și impactul asociat cresc. Prognosticul sarcinii în contextul acestei boli este unul insuficient cunoscut comparativ cu sarcina, în contextul altor afecțiuni autoimune.

Datele cu privire la sarcina la femeile cu SS sunt contradictorii, unii autori consideră că de obicei, la femeile cu sindromul Sjögren primar, sarcina și nașterea se desfășoară în siguranță. Sarcina nu afectează în mod semnificativ evoluția bolii, nu provoacă progresia acesteia. Sindromul articular se ameliorează în timpul gestației, xerostomia și xeroftalmia — fără dinamică negativă.

Pe de altă parte alți cercetători consideră că sindromul Sjögrentinde să se agraveze în timpul sarcinii și mai mult în perioada postpartum. Acest lucru se datorează faptului că boala este uneori complicată de hipertensiunea pulmonară,





care se agravează frecvent în timpul sarcinii și în perioada postpartum. Se consideră că femeile cu sindrom Sjögren sunt susceptibile de a prezenta mai multe complicații în timpul sarcinii, comparativ cu cele fără boală. Anticorpi antinucleari (detectați cel mai frecvent), anti-SS-A (numit și anti-Ro; cel mai specific), anti-SS-B (numit și anti-La) și crioglobulinele și hipocomplementemia mediază leziunile tisulare și sunt astfel responsabili de complicațiile în sarcinii la femeile cu sindrom Sjögren. Acești anticorpi traversează placentă începând cu aproximativ 12 săptămâni de gestație și pot exercita următoarele efecte asupra țesuturilor fetale: 1) inducerea miocarditei; 2) legarea celulelor apoptotice, blocarea clearance-ului fiziologic presupus și devierea clearance-ului către macrofage; și 3) producerea de aritmii.

Totuși, sarcina poate fi dusă până la termen, atunci când nu se asociază cu alte afecțiuni autoimune (lupus eritematos sistemic sau sindrom antifosfolipidic). Rezultatul perinatal la femeile cu sindrom Sjögren poate fi excelent cu utilizarea unei abordări multidisciplinare de management care implică un obstetrician specializat în sarcini cu risc ridicat, un reumatolog și un medic pediatru.

Femeile cu sindrom Sjögren care intenționează să rămână însărcinate trebuie să beneficieze de o bună consiliere cu privire la toate riscurile și complicațiile specifice implicate, medicamentele care sunt contraindicate în timpul sarcinii și dacă pacienta este în cea mai bună stare pentru a rămâne însărcinată în funcție de activitatea și complicațiile de bază ale bolii. În mod ideal, boala ar trebui să fie bine sub control cu trei până la șase luni înainte de concepție.

Dacă este necesară terapia sistemică, se prescriu doze mici de prednisolon (5-15 mg/zi) sau metilprednisolon (4-12 mg/zi). În cazul titrelor mari de anticorpi, în timpul pregătirii pregravidare se poate efectua plasmafereza. Datele obținute de P. Inrly et al. au arătat că hidroxiclorochina în timpul sarcinii poate reduce incidența blocului cardiac congenital și a sindromului lupus neonatal la femeile cu anticorpi Po/sBA și La/PBV [61]. De menționat că mamele cu Ac anti-Ro pozitivi pot alăpta. Astfel nu a fost înregistrat un pasaj al acestor anticorpi prin laptele matern, el nefiind dăunător pentru copil.

Diverse studii au demonstrat o rată extrem de variabilă a avorturilor induse, în funcție de consilierea acordată cu privire la riscurile feto-materne și de statutul socioeconomic al pacientei. O creștere semnificativă a ratei nașterilor premature a fost înregistrat la femeile însărcinate cu SS primar în majoritatea studiilor. Greutatea medie la naștere a nou-născutului a fost semnificativ mai mică printre femeile care au născut cu SSp. Greutatea mică la naștere poate fi corelată cu o restricție patologică a creșterii intrauterine și nu este influențată de momentul

nașterii. O rată crescută a nașterii prin cezariană a fost observată printre pacientele cu sindrom Sjögren.

Printre complicațiile fetale bine cunoscute, în sarcinile complicate cu sindromul Sjögren, sunt lupusul neonatal și blocul cardiac congenital (BCC). BCC este cea mai severă complicație fetală și se presupune că apare din cauza leziunii nodului atrioventricular de către anti-SS-A sau anti- Anticorpi SS-B sau ambii. Prevalența raportată a BCC la descendenții unei femei anti-SS-A pozitive este de la 1% până la 2%. Rata de recurență la un pacient cu anticorpi, care are un copil anterior afectat, este de aproximativ 10 ori mai mare. Incidența lupusului neonatal la un descendent al unei mame cu anticorpi anti-SS-A este estimată la aproximativ 1% la 2%.

Având în vedere potențialele complicații perinatale, managementul gravidei diagnosticate cu sindrom Sjögren reprezintă o reală provocare pentru medici, necesitând o abordare interdisciplinară pentru a diminua morbiditatea și mortalitatea mamei și fătului.

## **MIOPATIILE INFLAMATORII IDIOPATICE ȘI SARCINA**

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) se întâlnesc mai frecvent printre femei parte în perioada reproductivă. Prognosticul pentru mamă și făt în dermato/polimiozită (DM/PM) este determinat de natura evoluției și activității bolii, precum și de managementul farmacologic al sarcinii. Complicațiile grave sunt rare. În evoluția acută și subacută a procesului sarcină trebuie evitată. În cazul unei evoluții cronice a bolii cu un grad de activitate moderat și minim, sarcina este permisă, deși nu este exclusă posibilitatea acutizării. Chiar și la persoanele vindecate complet de DM/PM, sarcina poate conduce la o recidivă a bolii .

Perioada gravidității nu pare să aibă un prognostic nefavorabil pentru mamă și nici pentru făt la pacientele cu MII; dimpotrivă, rezultatele unui studiu au demonstrat că aproape jumătate dintre paciente au avut îmbunătățiri clinice ale MII atunci când au rămas însărcinate, o recidivă a simptomelor MII fiind înregistrată ulterior. Sarcina nu pare a fi un declanșator pentru MII.

De regulă o consiliere în vederea alegerii unei perioade de activitate scăzută a bolii pentru sarcină este cheia pentru un rezultat bun al sarcinii și explică probabil necesitățile scăzute de tratament, cât și de regulă un prognostic bun al rezultatelor perinatale.

Din punct de vedere clinic, sarcina trebuie privită ca o situație favorabilă la pacientele cu IIM. Deși este descrisă în literatură, dezvoltarea unei erupții severe de miozită la pacientele gravide, o situație potențială gravă, este foarte puțin probabilă. Faptul că pacientele cu MII au o predispoziție de a îmbunătăți activitatea

bolii în timpul sarcinii, este o informație valoroasă pentru clinician, care trebuie să facă față întrebării despre riscul de sarcină la pacientele cu miozită. Aceste constatări sugerează că modificările hormonale din această perioadă pot modula activitatea inflamatorie în MII. MII în paralel cu alte boli autoimune sistemice, cum ar fi artrita reumatoidă sau boala Behçet, face parte din grupul de boli sistemice în care se poate observa o ameliorare în timpul sarcinii, ceea ce nu se observă în scleroza sistemică sau vasculita necrozantă. Diferențele observate între acele boli sistemice ar putea fi explicate prin intermediul patogenezei diferite și al modului în care sarcina afectează aceste mecanisme.

Astfel, femeile cu MII, care planifică o sarcină trebuie să facă o pregătire pregravidară. Ar trebui efectuată o examinare pentru a identifica gradul de disfuncție a organelor și sistemelor [54]. Cel mai informativ semn de laborator al activității bolii este creșterea nivelului de enzime musculare : CK, LDH, aldolaza, trasaminaze (ALAT, ASAT). De asemenea, este necesară aprecierea nivelurilor de anticorpi specifici miopatiilor inflamatorii: PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-Mi-2, Jo-1. Femeile pozitive pentru acești anticorpi au un risc ridicat de acutizare a DM/PM în timpul gestației și în perioada postpartum.

Monitorizarea gestantei include examinarea la fiecare 4 săptămâni înainte de naștere și cel puțin o dată la 12 săptămâni postpartum. La acutizarea bolii, hormonii glucocorticosteroizi vor fi administrați în doze medii: prednisolon - 20-30 mg / zi sau metilprednisolon - 16-24 mg / zi. În caz de acutizare severă, doza de glucocorticoizi poate fi crescută. Este contraindicată prescrierea metotrexatului femeilor însărcinate; în stadiul de pregătire pentru concepție, medicamentul trebuie anulat cu cel puțin 3 luni înainte.

### ***Contracepția în MDTC***

Pentru a preveni o sarcină, femeilor cu MDTC li se pot recomanda:

- metodele contraceptive de bariera: prezervativul, spermicidele, cupole cervicale;
- dispozitivele intrauterine;
- ligaturarea trompelor uterine;
- contraceptivele orale cu gestagene ;
- dispozitivele intrauterine cu conținut de progestative.

Utilizarea contraceptivelor care conțin estrogeni și modulatori ai receptorilor de estrogeni în MDTC este contraindicată din cauza riscului sporit de a dezvolta acutizarea procesului patologic.

### ***Farmacoterapia MDTC la femeile gravide***

La prescrierea terapiei medicamentoase femeilor însărcinate cu MDTC trebuie respectate următoarele principii:

- gama de medicamente utilizate și dozele acestora ar trebui să fie suficiente pentru a suprima activitatea bolii și pentru a asigura evoluția normală a sarcinii, nașterii și perioadei postpartum;
- medicamentele nu trebuie să afecteze embrionul, fătul și dezvoltarea ulterioară a copilului;
- terapia cu efect necunoscut asupra sarcinii și fătului trebuie evitată .

*AINS.* Inhibitorii neselectivi de ciclooxigenază (COX) nu sunt teratogeni, pot fi utilizați în primul și al doilea trimestru de sarcină. În perioada de gestație, se poate prescrie ibuprofen în doză de 800-1600 mg/zi sau ketoprofen în doză de 100-150 mg/zi. După a 20-a săptămână de gestație, toate AINS, cu excepția aspirinei în doză mai mică de 100 mg/zi, pot provoca îngustarea ductului arterial, înrăutățirea funcției renale la făt, conduc la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la făt și oligohidramnios. Toate AINS, cu excepția aspirinei în doză mică, trebuie întrerupte la 32 de săptămâni de gestație. Inhibitorii selectivi ai COX-2 ar trebui anulați deoarece nu există date sigure despre siguranța lor .

*Glucocorticoizii.* În doze mici și moderate, utilizarea lor nu crește semnificativ riscul de apariție a anomaliilor congenitale la un copil. Atunci când se iau doze mari, riscul de diabet gestațional și hipertensiune arterială la o gestantă crește. Medicamentele de elecție pentru tratamentul femeilor însărcinate sunt prednisolonul și metilprednisolonul, care au un timp de înjumătățire scurt. În cazul lupusului neonatal, se preferă betametazona, care este mai puțin metabolizată de placentă. În aproape toate MDTC, este recomandabil de a trece la doze mici de prednisolon (10-20 mg/zi) sau metilprednisolon (8-16 mg/zi) cu cel puțin 2 luni înainte de naștere. În cazul administrării permanente de prednisolon (metilprednisolon), cu 5-7 zile înainte de naștere doza trebuie dublată. Aceeași doză este valabilă timp de 2-3 săptămâni după naștere, urmată de o scădere treptată a acesteia până la doza de menținere. Femeile care administrează glucocorticoizi își pot alăpta copilul, iar circa 20-30% din medicament se regăsește în lapte. Dacă doza de prednisolon depășește 20 mg / zi (pentru metilprednisolon - 16 mg / zi), este recomandabil să se mențină un interval de 4 ore între administrarea medicamentului și alăptarea copilului.

*Terapia imunosupresoare.* În timpul perioadei de gestație este permisă prescrierea de hidroxyclorochină în doză de 200-400 mg / zi, azatioprină - nu mai mult de 2 mg / kg / zi și ciclosporină A sub controlul tensiunii arteriale - nu mai mult de 10 mg/kg/zi. Metotrexatul, care în 5-10% din cazuri poate duce la

malformații congenitale și poate provoca avort spontan în primul trimestru, leflunomida din cauza posibilei teratogenități și ciclofosfamida din cauza gonadotoxicității nu sunt permise pentru utilizare în timpul sarcinii .

*Preparate biologice modificate genetic.* Primirea lor este anulată la planificare sau de îndată ce se stabilește faptul că sarcina. În faza activă a bolii, totuși este posibilă continuarea terapiei cu inhibitori de alfa-TNF. În acest caz, medicamentul trebuie întrerupt în a 30-a săptămână de gestație pentru a preveni un răspuns imunitar slăbit și riscul de infecții la făt și nou-născut.

Managementul gravidelor cu MDTC include administrarea obligatorie de acid folic în doză de cel puțin 4 mg/zi tuturor femeilor care planifică o sarcină .

## **PRINCIPIILE DE CONDUITĂ A NAȘTERII ÎN MALADIILE DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV**

Gravidele cu maladiile difuze ale țesutului conjunctiv (MDTC) vor fi internate în maternitate nu mai târziu de 36-37 de săptămâni de gestație. Terapia anticoagulantă se anulează cu cel puțin 12 ore înainte de naștere. În cazul administrării dozelor mari de heparina, aceasta perioadă crește la 24 de ore. Există opinii diferite în ceea ce privește dozele mici de aspirina. Conform uneia, se propune oprirea tratamentului cu 1 săptămână înainte de nașterea planificată și utilizarea anesteziei epidurale. Potrivit unei alte opinii, dacă o femeie însărcinată are SAF, efectul protector al dozelor mici de aspirină va fi mai mare decât riscul de hematom epidural. Pacientelor, care administrează terapie hormonală pe termen lung, în timpul nașterii li se recomandă doze mari de glucocorticoizi.

Nașterea are loc de obicei în mod natural. Indicațiile pentru operația cezariană pot include acutizarea necontrolată a MDTC cu afectarea organelor interne, SAF concomitent cu simptome de implicare a sistemului nervos central, hipertensiunea arterială necontrolată, disfuncția articulațiilor coxofemorale, complicațiile gestaționale și neonatale, inclusiv lupus fetal neonatal.

Astfel, în MDTC, sarcina este posibilă și poate avea rezultate perinatale bune. Alegerea momentului optim pentru planificarea sarcinii necesită o abordare individuală. Rezultatul sarcinii depinde în mare măsură de cunoașterea și coordonarea acțiunilor obstetricienilor-ginecologi, reumatologilor și medicilor din alte specialități. Planificarea sarcinii și monitorizarea dinamică complexă a pacientei reduc semnificativ riscul de acutizare a bolii în timpul gestației, contribuie la o evoluție și un rezultat necomplicat al sarcinii. Femeile cu MDTC nu ar trebui să fie private de bucuriile maternității.

## Bibliografie

1. Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(02):215–226. Doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.009
2. Pastore DEA, Costa ML, Parpinelli MA, Surita FG. A critical review on obstetric follow-up of women affected by systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(04):209–224. Doi: 10.1055/s-0038-1625951
3. Pastore DEA, Costa ML, Surita FG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: the challenge of improving antenatal care and outcomes. *Lupus.* 2019;28(12):1417–1426. Doi: 10.1177/0961203319877247
4. Rodrigues L, Alves VLP, Sim-Simc MMF, Surita FG. Perceptions of women with systemic lupus erythematosus undergoing high-risk prenatal care: A qualitative study. *Midwifery.* 2020;87:102715. Doi: 10.1016/j.midw.2020.102715
5. Fangtham M, Kasturi S, Bannuru RR, Nash JL, Wang C. Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(06):703–712. Doi: 10.1177/0961203319841435
6. Kontinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, Takakubo Y. Sex steroids in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):49-56
7. Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin.* 2007;33(2):267-85.
8. Iago, P.-F., Albert, S.-O., Andreu, F.-C., Xavier, M.-G., Jose, R.-P., Jordi, P.-L., & Miquel, V.-T. (2014). "Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy": Report from a cohort of myositis patients from a single center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(2), 234–240. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.004.
9. Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J.* 2017;21:16-047. doi: 10.7812/TPP/16-047. Epub 2016 Nov 9. PMID: 28080954; PMCID: PMC5267941.



**Manifestările orale în maladiile difuze  
ale țesutului conjunctiv**

**Uncuță Diana  
Mazur-Nicorici Lucia**

[www.smileabout.co.uk/](http://www.smileabout.co.uk/)

## Manifestările orale în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv

*Uncuță Diana, Mazur-Nicorici Lucia*

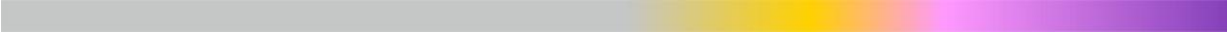
Sursele contemporane estimează că aproximativ 3% din populație suferă de o boală reumatologică inflamatorie cronică, iar mulți dintre acești pacienți prezintă implicarea cavității bucale, care poate fi primul semn sau simptom clinic al unei boli sistemice. Manifestările orale ale bolii autoimune sunt frecvent unul din semnele principale ale bolii. Medicii stomatologi pot juca astfel un rol esențial în depistarea și în timpul următorului tratament multidisciplinar. Diagnosticul precis și precoce crește eficiența și eficacitatea strategiei de tratament. Semnele orale pot fi prima manifestare a bolilor autoimune. Din acest motiv, medicii stomatologi joacă un rol important în depistarea patologiilor autoimune emergente. Într-adevăr, un diagnostic precoce poate juca rol decisiv în îmbunătățirea calității strategiilor de tratament, precum și a calității vieții. Acest lucru poate fi obținut datorită cunoștințelor specifice ale manifestărilor orale ale bolilor sistemice.

Așa manifestări precum aftoza orală sunt nespecifice și foarte frecvente, dar prezența lor în asociere cu manifestări clinice tipice și biomarkerii bolii invocă suspiciuni clinice: ulcerele aftoase bucale au o prevalență de până la 50% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) în timp ce xerostomia și hiposalivația sunt, respectiv, un simptom și semn raportat de 90% dintre pacienții cu sindrom Sjögren. Pacienții cu sclerodermie sistemică (scleroză sistemică) - SDS au adesea microstomie și microcheilia care pot afecta deschiderea gurii și astfel interferează cu activitățile lor de zi cu zi și cu calitatea vieții. Gestionarea optimă a unor astfel de manifestări bucale necesită o echipă multidisciplinară de stomatologi și reumatologi. Cavitatea bucală poate oferi o perspectivă asupra sănătății de bază atât la adult cât și la copil. Multe dintre bolile difuze ale țesutului conjunctiv apar mai întâi ca manifestări ale pielii, articulațiilor și organelor interne sau pot fi identificate pe baza modificărilor în cavitatea bucală.

Reiterăm că principalele maladii ale difuze ale țesutului conjunctiv sunt lupusul eritematos sistemic, sclerodermia sistemică, miopatiile inflamatorii, Boala Sjogren ș.a. Leziunile orale în cadrul acestor maladii sunt frecvent întâlnite sub o varietate de forme, cum ar fi ulcerarea mucoasei bucale, placă de fagure, plăci keratotice crescute, eritem nespecific, purpură, xerostomia, bolile glandelor salivare, boala articulației temporomandibulare, boala parodontală, disgeuzie, leziuni albe, edem, sângerări, peteșii și cheilită. S-a sugerat că ulcerările orale prevestesc o evoluție severă a bolilor difuze ale țesutului conjunctiv.

Cercetările asupra lupusului eritematos sistemic arată că 25% dintre pacienți prezintă afectarea mucoasei bucale și a buzelor cu posibile peteșii. Manifestările



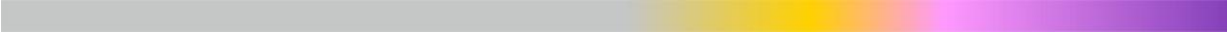


orale, ca parte a clinicii lupusului eritematos sistemic, cel mai frecvent se prezintă cu ulcere orale, xerostomie, pigmentări, boala parodontală, despicarea limbii, cheilita, glosalgia. În plus, prezența acestor semne și simptome în cavitatea bucală este frecventă, de unde și importanța studiului lor. Prevalența ridicată a ulcerelor bucale, hiposalivația, în special în pacienții tineri sau la cei cu debut tardiv al bolii sistemice este de remarcat. Cu toate acestea, în ciuda importanței percepției acestor manifestări orale, de obicei printre primele manifestări clinice încă nu există suficiente date despre ele la debutul maladiei.

Rezultatul unui studiu asupra LES, realizat în 2018, arată ratele de prevalență pentru diferitele manifestări orale ce au variat de la 2,4% la 75% pentru ulcerul palatului moale, cheilită și candida orală. Gingivita, boala parodontala, carii și lipsa dinților au fost observate în mai mult de 50% din esanțion. Prevalența bolii parodontale și lipsa dinților a fost mai mare în rândul celor cu o durată de LES peste 8 ani. Dimpotrivă, prevalența gingivitei și a cariilor a fost mai mare în rândul celor cu o durată a LES sub 8 ani. În concluzia studiului s-a relatat rate ridicate de gingivite, boli parodontale, carii și dinți lipsă în rândul pacienților cu LES. De altfel, se recomandă ca furnizorii de asistență medicală ai unor astfel de pacienți să monitorizeze prezența oricăror manifestări orale pentru a interveni timpuriu în tratament și prevenție.

Rezultatele studiilor sugerează importanța diagnosticării precoce a leziunilor orale pentru a confirma lupusul sau alte maladii sistemice, deoarece OMS consideră manifestările orale ale LES o stare larg răspândită. De asemenea, se recomandă implementarea măsurilor de igienă orală pentru îmbunătățirea stării nutriționale a pacienților și a calității vieții legate de sănătate.

De notat că rezultatele cercetărilor au pus în evidență că ulcerarea orală a fost asociată cu o creștere a activității clinice generale, deși aceasta nu în toate cazurilor a corelat cu modificările semnificative ale nivelurilor C3, anticorpilor anti-ADN și anti-nucleari. Vasculita necrozantă este o prezență mai rară în cadrul acestei boli. Totodată modificările microscopice au fost similare cu leziunile cutanate ale LES, iar complementul a fost găsit atât în membrana bazală, cât și în pereții vaselor sanguine. Cercetările ample au condus la faptul ca experții să susțină că leziunile bucale în lupus sunt adesea efectele secundare ale medicamentelor pentru tratamentul lupusului. Ulcerele bucale pot apărea din cauza eroziunii pielii superficiale, acest lucru lăsând expus stratul de țesut subiacent. Astfel de leziuni orale, care rezultă dintr-o reacție la medicament, sunt nedureroase, pot fi de culoare roșie sau albă. Leziunile bucale în lupus sunt cel mai probabil să apară pe interiorul obrazilor, pe buza inferioară sau pe cerul gurii, fiind denumite și ulcere mucoase. Acestea apar pe suprafața mucoasei pielii, cum ar fi în gura, nasul sau vaginul.

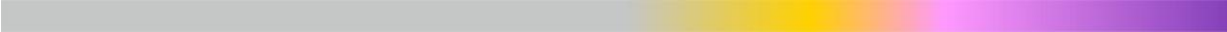


Când persoana dezvoltă LES, iar boala este activă, în proces pot fi implicate organele interne, leziunile bucale în lupus pot ajunge la buze, afectând linia roșie - cheilita. Senzația de arsură în gură poate fi un simptom al lupusului activ ce poate fi confirmat prin o biopsie pentru diagnostic sigur dacă leziunile orale sunt sau nu asociate cu lupusul și activitatea lui.

O altă prezentare a LES este xerostomia de care suferă circa 75% dintre pacienți, cum ar fi uscăciune (xerostomie) și durere. Lupusul eritematos sistemic a fost, de asemenea, asociat cu o scădere a fluxului salivar, ce conduce la xerostomie și hiposalivație. Această disfuncție a glandelor salivare și detectarea modificărilor salivare prezente la pacienții cu LES pot reflecta o prezentare multisistemică distinctă și specifică.

În publicația lui Crincoli și colab, 2020 s-a relatat o asociere semnificativă statistic între hiposalivație și LES. Aceasta implică un risc crescut de a dezvolta carii, ulcere bucale, gingivita, boala parodontală, fisurarea limbii, infecții fungice (în special candidoză), cheilită unghiulară și glosodinie – senzația de arsură bucală. În special, ulcerele bucale, glosodinia, limba fisurată și cheilita au fost asociate semnificativ la pacienții cu LES. În plus, s-a constatat o prevalență mai mare a disfagiei, disgeuziei și glosodiniei. În cursul bolii pacienții cu LES folosesc mai multe medicamente care pot interfera cu secreția de salivă. Pacienții cu LES au prezentat o reducere semnificativă a debitului salivar în comparație cu martorii. Bolile parodontale cuprinzând gingivita și parodontoza sunt boli foarte răspândite la nivel mondial. Prevalența gingivitei a fost raportată că variază de la 38% la 85%, în timp ce formele severe de parodontită afectează circa 11% din populația adultă globală. Dovezile sugerează că disbioza orală, precum și agenții patogeni asociați cu parodontoza ar putea fi implicați în patofiziologia bolilor inflamatorii autoimune, inclusiv LES. Având în vedere cele menționate mai sus, s-a emis ipoteza că există o interacțiune între parodontoză și LES. În cazul lipsei aspectelor predispozante pentru parodontoza cronică a fost interpretată de autori în favoarea asocierii directe între LES și starea parodontală. Prevalența și severitatea parodontitei (PD), la pacienții cu LES au făcut obiectul mai multor studii. Parametrii clinici cei mai studiați ai parodontitei au fost adâncimea pungii, sângerarea la sondare, recesiunea gingivală și pierderea clinică a atașamentului, care este reprezentativ al distrugerii parodontale cumulate. Conform rapoartelor din literatura de specialitate, prevalența parodontitei la pacienții cu LES variază între 60% și 94 la sută.

Au fost publicate în mod regulat rapoarte despre asocierea bolii parodontale (PD) cu lupusul eritematos sistemic (LES). PD este un set de afecțiuni inflamatorii cronice legate de un biofilm microbial disbiotic, care afectează țesuturile

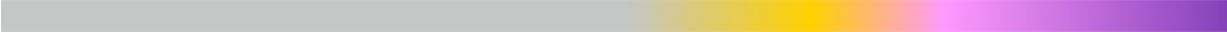


parodontale, ducând în cele din urmă la distrugerea acestora și contribuind la inflamația sistemică. O serie de studii epidemiologice au investigat relația bidirecțională dintre PD și LES, deși rezultatele lor sunt eterogene. LES și PD sunt afecțiuni multifactoriale și multe cercetări sugerează că fiziopatologice comune între cele două boli, inclusiv genetică, microbiologice, imunitate și factori de risc comuni de mediu. Având în vedere că fumatul este un factor de risc comun atât pentru PD, cât și pentru LES, asocierea menționată mai sus este slabă, iar tratamentul PD a îmbunătățit răspunsul la terapia lupusului, sugerând că PD poate fi un factor de risc modificabil pentru LES.

Un studiu recent a examinat efectele LES asupra microbiotei subgingivale și a raportat că pacienții cu LES au o microbiotă subgingivală disbiotică cu încărcătură bacteriană subgingivală mai mare și au experimentat modificări majore ale compoziției bacteriene cu o schimbare la cantități mai mari de bacterii patogene. În concluzie s-a constatat că la pacienții cu LES au fost observate disbioza microbiotă orală și căi metabolice aberante. Unii taxoni microbieni au avut diferențe statistice între pacienții cu LES și subiecți sănătoși, dar microbiota orală a pacienților cu LES a fost dezechilibrată și diversitatea a fost scăzută, dar nu a fost găsită nicio diferență între pacienții cu LES la debut și cei tratați.

Dezechilibrul indus de LES între citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii la pacienții afectați atât de parodontită, cât și de tulburări cronice determinate de inflamație, modificările microbiotei orale fiind legate de intensificarea inflamației locale. Într-adevăr, în LES, concentrațiile salivare de IL-6 și IL-17A au fost semnificativ mai mari la pacienții cu lupus eritematos sistemic, comparativ cu subiecții de control. De notat, datele disponibile sugerează în mod clar o posibilă asociere bidirecțională între parodontită și LES care ar trebui luată în considerare în managementul acestor pacienți.

Tulburările de gust, inclusiv ageuzia, hipogeuzia și disgeuzia, pot avea un impact negativ substanțial asupra sănătății generale și asupra calității vieții. Se știe că tulburările de gust contribuie la exacerbara anorexiei, malnutriției și depresiei. În ciuda semnificației clinice a disfuncției gustului, mecanismele sale de bază rămân în mare parte studiate incomplet. În prezent, nu există un tratament specific pentru pierderea generalizată severă a gustului. Totodată s-a dovedit că inflamația este un factor comun în multe dintre afecțiunile și bolile asociate cu tulburările de gust, concomitent în lupusul eritematos sistemic și în sindromul Sjögren unde se afectează și funcția gustului. Asocierea puternică dintre inflamație și tulburările de gust sugerează că inflamația poate juca un rol important în patogeniza disfuncției gustului. Inflamația este inițiată atunci când receptorii Toll-like (TLR) sunt activați de stimulanți inflamatori derivați de la agenți patogeni, țesuturi deteriorate sau



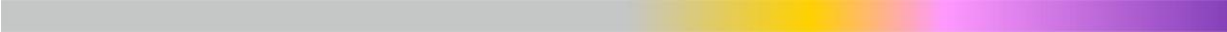
stres. Semnalizarea TLR induce expresia unui număr mare de citokine, inclusiv interferonul (IFN). Ca proteine de semnalizare extracelulară, citokinele orchestrează reacțiile imune prin reglarea activităților celulare, supraviețuirea și moartea multor tipuri de celule imune și non-imune. Menționăm că inflamația a fost sugerată ca o cauză de bază a tulburărilor de gust. Stimularea TLR-urilor de către agenții patogeni bacterieni și virali din cavitatea bucală poate activa căile lor de semnalizare în aval și modifică expresia genelor, inclusiv producția de citokine inflamatorii, cum ar fi Interferonul (IFN) în papilele gustative. Căile TLR și IFN stimulate pot acționa colaborativ în combaterea agenților patogeni microbieni. Ca rezultat, totuși, transducția normală a gustului și turnover-ul celular în papilele gustative pot fi afectate, astfel contribuind la dezvoltarea disfuncției gustative.

Cheilita este o afecțiune inflamatorie a buzelor, care se prezintă ca o leziune mică sau difuză, eritematoasă și edematoasă, care se poate dezvolta în ulcere dureroase și cruste. Această afectează de obicei zona vermilion a buzei inferioare. La persoanele cu lupus, leziunile bucale și ale buzelor dar și edemul se asociază în timpul afectării cutanate la lupusului prin erupții. Există două tipuri de leziuni a cavității bucale: cele care nu se corelează cu boala activă (mai frecvente) și cele asociate cu boala activă. Prin urmare, implicarea directă a cavității bucale în lupus poate indica o boală activă. Leziunile orale asociate cu boala activă sunt de obicei ulcere roșii înconjurate de un halou alb și linii albe radiante, fiind leziuni „discoide” tipice și sunt observate doar la persoanele cu boală activă. Aceste tipuri de leziuni, care pot fi sau nu dureroase, apar cel mai adesea în interiorul obrazilor, pe palatul dur și pe buza inferioară.

#### Afectarea orală în Sindromul Sjogren

Sindromul Sjogren este o boală autoimună cronică, sistemică, care vizează glandele salivare și glandele lacrimale. Implicarea acestor două glande are ca rezultat uscăciunea gurii și uscarea ochilor (complex sicca). Cele mai frecvente simptome ale sindromului Sjögren sunt fatigabilitatea, împreună cu uscarea ochilor (keratoconjunctivită sicca) și uscăciunea gurii.

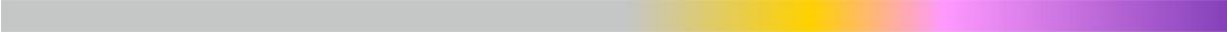
Există două forme ale bolii Sjogren: boala primară, care apare atunci când sunt ochi uscați și gură uscată și boala secundară, care apare atunci când sunt ochi uscați, gură uscată și o altă boală autoimună asociată. La majorarea titrului de către anticorpi și efectul asupra glandelor salivare este uscăciunea bucală profundă - xerostomia, care este cel mai debilitant simptom oral. Pierderea salivei duce la pierderea capacităților antibacteriene și antifungice ale salivei. Saliva menține țesutul moale bucal umed și sănătos și tamponează mediul bucal, ajutând la neutralizarea acizilor care provoacă carii dentare. Lezarea glandelor salivare inhibă



acest efect de tamponare, ce provoacă multiple consecințe asupra sănătății orale, cum ar fi susceptibilitatea la carii și infecții orale. O limbă normală este acoperită de numeroase papilele, atunci când o limbă roșie strălucitoare este anormală. O altă consecință a gurii uscate este cheilita unghiulară, care este apariția rănilor în colțurile gurii. Există mai multe teste de diagnostic utilizate pentru a detecta boala Sjogren la indivizi: Testul Schirmer presupune efectuarea unei proceduri non-invazive prin care se examinează ochiul pacientului pentru a determina dacă prezintă o umiditate optimă și produce suficiente lacrimi. Interpretarea se face în baza cantității de lacrimi de pe filtrul de hârtie, un prag general al valorilor normale este cel de peste 10 mm după 5 minute de aplicare a unui filtru de hârtie în pleoapa internă a ochiului. Pentru a testa uscăciunea gurii se măsoară debitul salivar simulat (3 ml sau mai mult la cinci minute este considerat normal și orice lucru mai puțin indică de obicei leziuni ale glandelor salivare), sialografia, care constă în injectarea unui colorant în glanda salivară urmată de radiografie care va arăta aspectul unui „pom fructifer fără ramuri” și biopsia glandei salivare de pe buza inferioară. Manifestările orale specifice asociate cu boala Sjogren pot include risc crescut de carie, gingivita, candidoză orală, mărirea în volum a glandelor salivare și altele. Studiile afișate au arătat că nu există o corelație între prezența sau absența dinților naturali, instalarea punților și frecvența leziunilor bucale cu progresia sindromului Sjogren.

#### Afectarea bucală în Sclerodermia sistemică (Scleroza sistemică)

Scleroza sistemică poate da naștere la diferite probleme orale, cel mai frecvent deschiderea gurii limitată. Manifestările orale includ microstomia, xerostomia, telangietazia, dinții cariati sau lipsa lor. Limba poate deveni, de asemenea, rigidă, îngreunând vorbirea și înghițirea. Pot fi afectate țesuturile moi din jurul articulației temporo-mandibulare, ceea ce duce la pseudoanchiloză. De asemenea, pot apărea pierderea gingiei atașate și recesiunea gingivală. Constatările radiografice includ; lărgirea uniformă a spațiului ligamentului parodontal, în special în jurul dinților posteriori. De asemenea, mandibula prezintă un grad diferit de resorbție osoasă și manifestările parodontale au fost descrise în cadrul sclerozei sistemice. Disfagia asociată rezultată din fibroza limbii și a mușchilor netezi ai esofagului a fost predominantă la acești pacienți. Xerostomia și cariile dentare frecvent au fost depistate la acești pacienți. De asemenea, s-a constatat că pacienții cu sclerodermie sistemică (SDS) care aveau fibroză bucală severă cu deschidere limitată aveau probleme muco-gingivale, inclusiv pierderea gingiei atașate, focare multiple de recesiune gingivală și vasculopatii cauzate de acumularea excesivă de colagen în arterele mici. Menținerea igienei orale poate fi dificilă din cauza incapacității pacientului de a prinde și de a manipula o periuță de dinți sau alte



ajutoare de igienă orală. Din punct de vedere radiografic, caracteristica certă a SDS este lărgirea spațiului ligamentului parodontal. Spațiul lărgit al ligamentului parodontal poate fi cauzat de depunerea în exces a fibrelor de colagen și oxitalan - component al matricei extracelulare, cât și resorbția ulterioară a osului crestei alveolare care înconjoară rădăcinile dinților. În ciuda lărgirii, dinții nu sunt mobili și atașamentul gingival era intact, ceea ce nu necesita intervenție. Sunt descrise cazuri rare de osteoliză a unghiului și condilului mandibular la pacienții adulți cu sclerodermie. Exercițiile de întindere a gurii și grimasele faciale sunt probabil cele mai bune opțiuni de tratament pentru această problemă. O bună îngrijire orală este esențială pentru pacienții cu scleroză sistemică, ajutându-i să mențină gura liberă de carii dentare și boli parodontale. Se recomandă ca pacienții cu sclerodermie să viziteze medicul dentist și igienistul dentar cel puțin o dată la trei luni pentru a asigura menținerea unei bune îngrijiri a sănătății orale.

#### Manifestările orale în miopatiile idiopatice inflamatorii

Manifestările orale în miopatiile idiopatice inflamatorii (MII): tulburările temporo-mandibulare (TMD) implică mușchii maxilarului și articulația temporomandibulară. Datele din literatură susțin existența unei relații între prevalența simptomelor și semnelor articulației TMD, precum și caracteristicile orale la pacienții cu miozită. O reducere remarcabilă a fluxului salivar și disfagia au fost mai frecvente și severe la pacienții cu MII, precum și contractura musculară și durerile miofasciale evocate la palpare. Potrivit lui Labeit B, 2022 disfagia poate fi predominant sau singurul simptom al miozitei la debut sau acutizare a bolii.

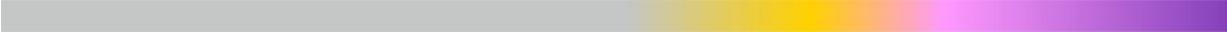
De altfel s-a raportat că disfagia se instalează la 10% până la 73% dintre acești pacienți și poate apărea în orice moment în evoluția bolii, uneori precedând slăbiciunea musculară a extremităților. Mai exact în miopatiile cu incluziuni, incidența generală a disfagiei a fost raportată să fie de până la 40%. Disfagia în miopatiile inflamatorii afectează în primul rând faza orofaringiană activată de mușchii scheletici a deglutiției. Acest lucru se întâmplă din cauza slăbiciunii musculaturii esofagiene, orofaringiene, laringiene și cervicale. Recunoașterea acestui tip specific de disfagie, denumit „disfagie de transfer”, este importantă, deoarece este asociată cu deficite nutriționale, pneumonie de aspirație, scăderea calității vieții și prognostic rezervat.

## Bibliografia

1. Helmick C.G., Felson D.T., Lawrence R.C., et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States- Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58:15–25. doi: 10.1002/art.23177
2. Saccucci Matteo, Gabriele Di Carlo, Maurizio Bossù et al. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res.* 2018; 2018: doi: 10.1155/2018/6061825. PMID: 29977929).
3. Khatibi M., Shakoopour A.H., Jahromi Z.M., Ahmadzadeh A. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012;21:1312–1315. doi: 10.1177/0961203312454589]. (*J Clin Med.* 2019 Jan; 8(1): 21. doi: 10.3390/jcm8010021 PMID: PMC6351952 PMID: 30585183
4. Gualtierotti Roberta, Marzano A. V, Spadari F and Massimo Cugno. Main Oral Manifestations in Immune-Mediated and Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Clin Med.* 2019 Jan; 8(1): 21. doi: 10.3390/jcm8010021
5. Hammoudeh Mohammed, Al-Momani Ahmed, Sarakbi Husam et al. Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus Patients in Qatar: A Pilot Study(*Int J Rheumatol.* 2018: 6052326. doi: 10.1155/2018/6052326 PMID: PMC5914093. PMID: 29849650
6. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst. Rev.* 2021, 10, 89).
7. Hager Moustafa Saeed, Eman Mohammad Amr, Alshaimaa Rezk Lotfy Rezk and Wesam Abd Elmoneim) Prevalence of oral manifestations in patients with lupus erythematosus in a sample of the Egyptian population: a hospital based cross-sectional study Version 4. *F1000Res.* 2021; 10: 969. Published online 2022 Jun 6. doi: 10.12688/f1000research.55332.4. PMID: PMC9178282. PMID: 35707453)

8. Maysoun Kudsi, Louei Darjazini Nahas, Rama Alsawah, Ahmad Hamsho & Abdullah Omar .The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Research & Therapy* 2021, volume 23, Article number: 229.
9. Crincoli, V, Piancino, M.G, Iannone, F, Errede, M, Di Comite, M. Temporomandibular Disorders and Oral Features in Systemic. An Observational Study of Symptoms and Signs. *Int. J. Med. Sci.* 2020, 17, 153–160.
10. Sojod Bouchra, Pidorodeski Nagano Cibele, Glenda Melissa Garcia Lopez et al. Systemic Lupus Erythematosus and Periodontal Disease: A Complex Clinical and Biological Interplay. *J Clin Med.* 2021 May; 10(9): doi: 10.3390/jcm10091957. PMID: 34063235
11. Bao-Zhu Li, Hao-Yue Zhou, Biao Guo et al. Dysbiosis of oral microbiota is associated with systemic lupus erythematosus. *Archives of Oral Biology* 2020, Volume 113, 104708. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104708>.
12. Rezvaninejad Raziyehsadat, Majid Dadmehr, Rayekehossadat Rezvaninejad. Prevalence of Oral Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus Patients Referred to Shahid Mohammadi Hospital in 2018 – 2019. *Jundishapur Journal of Health Sciences*: 2021, Vol.13, issue 2; e116144 DOI: 10.5812/jjhs.116144
13. Mortazavi Hamed, Yaser Safi,2Maryam Baharvand et al. Oral White Lesions: An Updated Clinical Diagnostic Decision Tree. *Dent J (Basel)*. 2019 Mar; 7(1): 15. PMID: 30736423, doi: 10.3390/dj7010015)
14. García-Ríos Paula, Pecci-Lloret María Pilar Oñate-Sánchez, and Ricardo Elías..Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct; 19(19): 11910. doi: 10.3390/ijerph191911910 PMID: 36231212
15. Bajraktari Ismet H, Avni Kryeziu, Fadil Sherifi et al. Oral manifestations of Systemic Sclerosis and Correlation with anti-Topoisomerase I Antibodies (SCL-70). *Med Arch*. 2015 Jun; 69(3): 153–156. PMID: 26261381 doi: 10.5455/medarh.2015.69.153-156
16. Rekha Jagadish, Dhoom Singh Mehta,1 and P. Jagadish2Oral and periodontal manifestations associated with systemic sclerosis: A case series and





review J Indian Soc Periodontol. 2012 Apr-Jun; 16(2): 271–274. doi: 10.4103/0972-124X.99275 PMID: 23055598

17. Eversole L. R., Jacobsen P. L., Stone C. E. Oral and Gingival Changes in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Journal of Periodontology* First published: 01 March 1984 <https://doi.org/10.1902/jop.1984.55.3.175>

18. Jagadish Rekha, Dhoom Singh Mehta, and P. Jagadish. Oral and periodontal manifestations associated with systemic sclerosis: A case series and review. *J Indian Soc Periodontol.* 2012, 16(2): 271–274. doi: 10.4103/0972-124X.99275 PMID: 23055598

19. Rahpeyma Amin, Seyed Hosein Hoseini Zarch, and Saeedeh Khajehahmadi. Severe Osteolysis of the Mandibular Angle and Total Condylolysis in Progressive Systemic Sclerosis. *Case Rep Dent.* 2013; 2013: 948042. doi: 10.1155/2013/948042 PMID: 24383014

20. Labeit Bendix, Paul Muhle, Sonja Suntrup-Krueger, Sigrid Ahring, Tobias Ruck, Rainer Dziewas, and Tobias Warnecke). Dysphagia as Isolated Manifestation of Jo-1 Associated Myositis? *Front Neurol.* 2019; 10: 739. doi: 10.3389/fneur.2019.00739 PMID: 31338062

21. Esteban Marcus Juan, Darine Kassar, Osvaldo Padilla, and Richard McCallum. Dysphagia as the Presenting Symptom for Inclusion Body Myositis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021: 3247096211050211. doi: 10.1177/23247096211050211 PMID: 34886694

22. Gualtierotti Roberta, Angelo Valerio Marzano, Francesco Spadari, and Massimo Cugno. Main Oral Manifestations in Immune-Mediated and Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Clin Med.* 2019 Jan; 8(1): 21. doi: 10.3390/jcm8010021 PMID: 30585183

23. Crincoli Vito, Mariangela Cannavale, Angela Pia Cazzolla et. al. Temporomandibular Disorders and Oral Features in Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIMs) Patients: An Observational Study. *Int J Med Sci* 2021 Jul 5;18(14):3158-3170. doi: 10.7150/ijms.45226. eCollection 2021. PMID: 34400886 PMID: 34400886 DOI: 10.7150/ijms.45226).



**MONITORIZAREA DE CĂTRE MEDICUL DE FAMILIE A  
MALADIILOR DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV**

**Virginia Șalaru  
Ghenadie Curocichin**

*„Omul care mișcă un munte începe prin a lua pietre mici.”*

Confucius

# MONITORIZAREA DE CĂTRE MEDICUL DE FAMILIE A MALADIILOR DIFUZE DE ȚESUT CONJUNCTIV

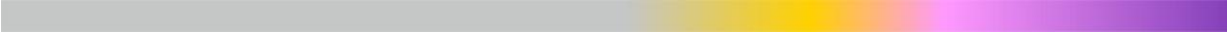
*Virginia Șalaru, Ghenadie Curocichin*

## **Rezumat**

Un rol important în conduita bolilor de țesut conjunctiv îl are școlarizarea pacienților și familiilor acestora prin oferirea de recomandări pentru a identifica principalele simptome și factori de risc pentru afecțiunile țesutului conjunctiv. Odată confirmat diagnosticul și inițiat tratamentul, este utilă consilierea pacienților cu privire la schemele de tratament care vor gestiona simptomele, la combinațiile de medicamente imunosupresoare și/sau antiinflamatoare, sfaturi ce țin de dietă, stilul de viață și vizitele de monitorizare, inclusiv informații despre medicamentele compensate din Fondurile Asigurărilor Obligatorii în Medicină. În comun cu medicii specialiști se vor oferi recomandări pentru gestionarea posibilelor complicații asociate cu tratamentul bolilor țesutului conjunctiv. Informarea pacienților despre opțiunile actuale de tratament farmacologic și non-farmacologic poate majora aderența curativă și amplifica rezultatele pacientului.

## **Summary**

An important role in the management of connective tissue diseases is the education of patients and their families by providing recommendations to identify the main symptoms and risk factors for connective tissue diseases. Once the diagnosis is confirmed and treatment initiated, it is helpful to counsel patients on treatment regimens that will manage symptoms, combinations of immunosuppressive and/or anti-inflammatory medications, dietary advice, lifestyle, and follow-up visits, including information about medications compensated from the Mandatory Medical Insurance Funds. Together with specialists, recommendations will be given for the management of possible complications associated with the treatment of connective tissue diseases. Informing patients about current pharmacological and non-pharmacological treatment options can increase treatment adherence and enhance patient outcomes.



Bolile țesutului conjunctiv întrunesc un grup larg de maladii inflamatorii cronice autoimune, multisistemice, determinate de prezența autoanticorpilor sau de răspunsul aberant al celulelor T direcționat împotriva unui auto-antigen care provoacă leziuni tisulare și insuficiență de organ [1]. Locul exact al medicului de familie în diagnosticul și managementul bolii țesutului conjunctiv este puțin studiat, de altfel, depinde în principal de sistemul de sănătate și cadrul național al calificării de medic de familie al fiecărei țări.

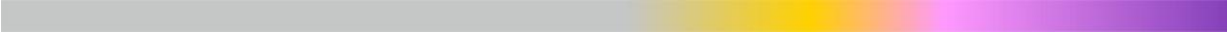
Bolile țesutului conjunctiv sunt afecțiuni rare și complexe care în toate cazurile necesită trimitere la specialiștii de profil pentru diagnosticul și monitorizarea acestora. Pacienții respectivi vor fi supravegheați în continuare și de medicul de familie, angajamentul căruia sporește tot mai mult pe măsură ce tratamentele specializate prelungesc supraviețuirea pacienților. O interacțiune strânsă între diverșii specialiști și medicii de familie este necesară pentru a asigura o conduită optimă pe termen lung a pacienților cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv [2].

În același timp, există o serie de provocări pentru medicii de familie în ceea ce privește managementul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv. Diversitatea manifestărilor clinico-imunologice, cu implicare multisistemică, determinate de producerea în exces a auto-anticorpilor, fac din aceste patologii surse de diagnostic eronat. Accesul redus la servicii specializate sau acoperirea insuficientă a testării markerelor serologici din fondurile asigurărilor obligatorii devin cauze de tergiversare a diagnosticului.

Devine adesea o problemă și respectarea tratamentului prescris, deoarece utilizarea de medicamente imunosupresoare are efecte secundare asupra fertilității, iar bolile de acest gen afectează preponderent femeile de vârstă reproductivă. Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv se constituie astfel într-o problemă demografică și terapeutică relativ unică printre totalitatea bolilor reumatice [3].

Atât Lupusul eritematos sistemic, cât și Sclerodermia ca și Boala mixtă a țesutului conjunctiv sunt maladii autoimune rare cu etiologie necunoscută, care afectează sisteme multiple ale organismului - tegumentele, sistemul cardiovascular, respirator, reno-urinar, musculoscheletic și nervos [4]. În consecință afectarea se manifestă prin oboseală, durere, mobilitate articulară redusă, dificultăți de respirație și scăderea funcției fizice [3], iar toate în sumă determină limitări atât în activitatea profesională, cât și cea cotidiană, cu impact nefast asupra calității vieții acestor pacienți.

Pacienții cu boli ale țesutului conjunctiv se prezintă frecvent cu probleme autoimune asociate, cum ar fi sindromul Sjogren (de exemplu, ochi uscați, gură uscată) și sindromul antifosfolipidic (probleme de coagulare, accidente vasculare cerebrale, pierderea fătului), care vor necesita tratamente suplimentare.



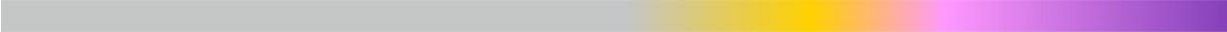
Diversitatea manifestărilor clinice, dezvoltarea complicațiilor, precum și sindroamele de overlap (suprapunere), sunt cauze ale unei conduite deficiente a bolilor țesutului conjunctiv. Sindromul de overlap include stări în care pacienții au manifestări clinice care sugerează mai multe boli imune distincte. Afecțiunile cel mai frecvent interferate în sindroamele de suprapunere includ artrita reumatoidă, lupusul, sclerodermia și miozita [5].

Deoarece nu există măsuri de profilaxie primară și secundară specifice pentru maladiile țesutului conjunctiv, medicul de familie și echipa sa sunt responsabili de recunoașterea semnelor precoce de debut al acestor boli. Suspectarea corectă a diagnosticului, în special la debut, și referirea la medicul specialist sunt extrem de importante pentru inițierea tratamentului remisiv în termen și prevenirea handicapului funcțional [6]. Pentru a nu omite o maladie a țesutului conjunctiv, se va colecta obligatoriu anamneza detaliată cu identificarea factorilor trigger (fizici, infecțioși, toxici, medicamentoși și heredocolaterali etc.) [6,7].

Examenul fizic va include cercetarea sistemelor de organe, evaluând succesiv sindromul articular, statutul funcțional al sistemului musculoscheletic, cutanat, renal, pulmonar, cardiovascular etc., notând și manifestările constituționale - febra, astenia, pierderea ponderală și anorexia. Investigațiile paraclinice și imagistice vor sugera o posibilă afectare autoimună a țesutului conjunctiv (ex. hemoleucograma, biochimia sângelui, factorul reumatoid, radiografia articulară a zonelor afectate și alte examinări disponibile pentru evidențierea implicărilor sistemice etc.). Ulterior pacientul se va referi pentru consultația specialistului reumatolog cu scopul de stabilire a diagnosticului și inițiere a tratamentului specific. Medicul de familie va continua monitorizarea pacienților cu efectuarea periodică a examenului medical și a testelor paraclinice pentru urmărirea activității bolii și a evoluției acesteia, supravegherea eficacității și siguranței tratamentului.

Controlul eficacității tratamentului remisiv (DMARD) va necesita aprecierea activității bolii prin aplicarea instrumentelor clinice, precum și prin monitorizarea parametrilor de laborator (în special VSH, proteina C reactivă etc.). Tratamentul remisiv și cel simptomatic se pot asocia cu posibile reacții adverse care vor necesita intervenții profilactice (ex. gastroprotecție pe fond de antiinflamatoare nonsteroidine, suplimente cu acid folic – pentru bolnavii care administrează metotrexat sau măsuri de contracepție eficientă în cazul medicației imunosupresive la pacienții cu potențial fertil) sau corective, în cazul complicațiilor terapiei administrate.

Scopul de reper al tratamentului medicamentos în maladiile țesutului conjunctiv este reducerea numărului de exacerbări, prevenirea progresării bolii și



a implicării altor organe/sisteme în procesul patologic. Supravegherea regulată la medicul de familie va permite depistarea precoce a atingerilor viscerale prin proces autoimun, determinarea insuficiențelor organice și a reacțiilor adverse la tratamentul indicat. În cazul ineficienței tratamentului efectuat, în evoluția atipică a bolii sau prezența implicărilor sistemice se va lua în calcul trimiterea repetată la specialistul reumatolog sau necesitatea tratamentului în condiții de staționar [6,7].

Intervențiile non-farmacologice devin indispensabile atât ca măsuri de profilaxie primară nespecifică în familiile cu predispoziție ereditară sau cu anamneza morbidă agravată, cât și pentru pacienții cu diagnostic de boli ale țesutului conjunctiv. Acestea susțin real pacienții cu boli ale țesutului conjunctiv în autogestionarea bolii și contribuie la creșterea calității vieții lor [8]. Activitatea fizică și kinetoterapia au un rol important în reducerea oboșelii la persoanele cu sclerodermie sau lupus [9,10]. Asanarea focarelor cronice de infecție, evitarea factorilor trigger (razele ultraviolete, fumul de țigară, agenții toxici etc.) și prevenirea expunerii la stările de stres vor completa benefic conduita terapeutică a pacienților cu maladii ale țesutului conjunctiv [6].

Rezultatele trialurilor randomizate efectuate asupra bolilor țesutului conjunctiv sunt încă prea limitate pentru a trage concluzii ferme cu privire la beneficiul clinic al intervenției alimentare în aceste condiții [11]. Considerațiile generale, cum ar fi reducerea consumului de grăsimi animale și carbohidrați, par să fie argumentate de verigile patogenice ale bolilor sistemice care accentuează ateromatoza, iar terapia cu glucocorticoizi crește riscul de diabet zaharat, totuși aceste intervenții nu au influențat considerabil profilul lipidic sau glicemic [12]. Un alt nutriment important cu efecte imunomodulatoare recunoscute este vitamina D, dar rezultatele studiilor nu au relevat niciun beneficiu asupra răspunsului imun la suplimentarea zilnică a 2000 și 4000 UI [13]. Și vitaminele C și E au fost testate printre alți micronutrienți la pacienții cu lupus pentru a verifica efectele lor antioxidante asupra markerilor de stres oxidativ și asupra funcției endoteliale, dar o reducere modestă a peroxidării lipidelor a fost reperată doar după trei luni de terapie [14].

Cu siguranță, unele beneficii asupra indicilor de activitate a bolii au fost obținute folosind acizi grași nesaturați, vitamina D, creatina, butiratul sau polifenolii, însă dozele și perioadele de intervenție diferite fac dificilă compararea rezultatelor studiilor [11]. Deși majoritatea suplimentelor alimentare nu necesită prescripție medicală și supraveghere, este întotdeauna recomandat ca medicul de familie să verifice indicațiile și contraindicațiile nutriționale specifice pacienților cu boli ale țesutului conjunctiv.

Recuperarea pacienților cu boli ale țesutului conjunctiv va avea drept scop prevenirea handicapului funcțional articular și se va efectua conform programelor

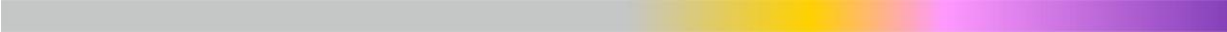
recuperatoare existente, cât și în funcție de recomandările medicilor specialiști, inclusiv cu oferirea biletelor de trimitere la tratament sanatorial, cu excepția perioadelor de exacerbare sau activitate înaltă a bolii [6,7].

În responsabilitatea medicului de familie va fi și determinarea incapacității temporare de muncă și pregătirea actelor necesare (f 088/e) pentru estimarea gradului de dizabilitate. Acestea se vor face conform actelor normative în vigoare și vor reflecta afectarea organelor și sistemelor, gradul de activitate a bolii, numărul exacerbărilor și nevoia curelor de staționar pe parcursul ultimului an, apoi și doza de glucorticoizi administrată. Astfel afectarea multisistemică, inclusiv afectarea viscerală, lipsa unui răspuns adecvat la tratament, schimbările pronunțate ale indicilor de laborator pot determina inclusiv pierderea totală a abilităților vitale de participare la activități social-profesionale cu necesitatea îngrijirii permanente din partea altei persoane [15,16,17].

Un alt aspect important este asocierea dintre bolile țesutului conjunctiv și maladiile oncologice. Totuși screening-ul suplimentar pentru cancer ar trebui să fie făcut după colectarea amănunțită a anamnezei și un examen fizic complet. Relația dintre bolile țesutului conjunctiv și tumori este complicat de evaluat din cauza utilizării medicamentelor imunosupresoare, care pot potențial influența incidența cancerului la această populație de pacienți [18]. Medicul de familie ar trebui să manifeste o vigilență sporită în aprecierea riscului oncologic al pacienților suferind de boli ale țesutului conjunctiv [19].

Idea cum că agenții infecțioși pot induce boli autoimune la subiecții susceptibili genetic a fost o chestiune de discuție ani în șir, iar incidența crescută a bolilor autoimune pe fundalul vaccinărilor profilactice încă din copilărie a alimentat suspiciunile sub acest aspect. Cu toate acestea, până în prezent, nicio dovadă concludentă nu susține o relație cauzală între vaccinare și bolile autoimune [20]. Ghidurile actuale recomandă vaccinarea pacienților cu boli ale țesutului conjunctiv, vaccinurile inactivate par a fi sigure, acestea includ: vaccinul antigripal cu administrare parenterală, vaccinul antipneumcoccic, vaccinul combinat anti difterie, tetanus și pertusis, vaccinul contra Human Papilloma Virus, Hemofilus influenzae și cel antirabic.

Este necesară totuși o abordare individualizată în cazul pacienților care primesc medicamente imunosupresoare [21], deoarece administrarea vaccinurilor vii atenuate la pacienții imunocompromiși implică riscul de replicare virală necontrolată. Prin urmare, utilizarea lor este în general contraindicată la asemenea contingente de pacienți, iar avertismentele se referă la: vaccinul antigripal viu atenuat cu administrarea intranasală, vaccinurile împotriva varicelei și herpes Zoster, vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei, vaccinul oral antipoliomielită, vaccinul oral tifoidic și vaccinul împotriva febrei galbene [22].



Totodată medicii ar trebui să cunoască că vaccinarea antigripală poate provoca și exacerba boala pulmonară interstițială subiacentă. Detectarea precoce și administrarea de corticosteroizi ar putea preveni agravarea pneumoniei. Astfel, este foarte important ca pacienții să fie informați despre necesitatea revenirii la medicul de familie, cât mai curând posibil, când ceva nu este în regulă după vaccinare [23].

Un rol important în conduita bolilor de țesut conjunctiv îl are școlarizarea pacienților și familiilor acestora prin oferirea de recomandări pentru a identifica principalele simptome și factori de risc pentru afecțiunile țesutului conjunctiv. Odată confirmat diagnosticul și inițiat tratamentul, este utilă consilierea pacienților cu privire la schemele de tratament care vor gestiona simptomele, la combinațiile de medicamente imunosupresoare și/sau antiinflamatoare, sfaturi ce țin de dietă, stilul de viață și vizitele de monitorizare, inclusiv informații despre medicamentele compensate din Fondurile Asigurărilor Obligatorii în Medicină. În comun cu medicii specialiști se vor oferi recomandări pentru gestionarea posibilelor complicații asociate cu tratamentul bolilor țesutului conjunctiv. Informarea pacienților despre opțiunile actuale de tratament farmacologic și non-farmacologic poate majora aderența curativă și amplifica rezultatele pacientului.

Pentru a spori accesul pacienților cu boli ale țesutului conjunctiv la servicii specializate de ambulatoriu sunt necesare abordări inovative, implementarea cărora a fost catalizată de pandemia COVID 19. Astfel, utilizarea telemedicinii, definită de OMS ca „utilizarea tehnologiilor de informare și comunicare (TIC) pentru sănătate” [24] va spori considerabil managementul bolilor țesutului conjunctiv la nivel de asistență medicală primară [25].

Bolile difuze ale țesutului conjunctiv sunt o provocare atât pentru pacient, cât și pentru medicul de familie. Diversitatea manifestărilor clinice, implicarea multiplelor sisteme și organe, lipsa unor măsuri de profilaxie primară sau screening specifice, dar și a unor teste de diagnostic patognomonice la etapa de asistență medicală primară a acestor maladii se constituie într-o grea povară pentru sistemul sanitar. Conduita optimă a pacienților cu boli difuze ale sistemului conjunctiv necesită o abordare interdisciplinară, centrată pe nevoile pacientului la diferite etape ale vieții și orientarea acestora spre prevenirea exacerbărilor și dezvoltarea complicațiilor, atât cauzate de boală, cât și de terapiile administrate. Deși confirmarea diagnosticului și instituirea tratamentului este prerogativa medicului specialist reumatolog, medicului de familie îi revine un rol central în suspectarea precoce a diagnosticului, supravegherea, monitorizarea și acordarea serviciilor integrate pentru menținerea și, după caz, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu boli difuze ale țesutului conjunctiv.



## Bibliografie

1. Rao V., Bowman S. Latest advances in connective tissue disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(4):234-249. doi:10.1177/1759720X13480280.
2. Zufferey P. Rôle du médecin interniste ou du généraliste dans le diagnostic et le suivi d'une collagénose [Family physician and connective tissue disorders]. *Rev Med Suisse.* 2013 Mar 13;9(377):564-6, 568. French. PMID: 23534243.
3. Jacques T., et al. Musculoskeletal manifestations of Non-RA connective tissue diseases: scleroderma, systemic lupus erythematosus, still's disease, dermatomyositis/polymyositis, Sjögren's syndrome, and mixed connective tissue disease. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018;22:166–79. doi:10.1055/s-0038-1639473
4. Avouac J., et al. *EULAR textbook on rheumatic diseases.* 2nd edn. London: BMJ Publishing Group Ltd, 2015: 606–35.
5. Lockshin M., Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000084. Published 2015 May 6. doi:10.1136/lupus-2015-000084.
6. Protocolul Clinic Național 318 Lupus Eritematos Sistemc, aprobat ordinul MSMPS nr. 489 din 22.05.2020 <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/04/PCN-318-LES-2020.pdf>
7. Protocolul Clinic Național 90 Sclerodermia Sistemică la adult, aprobat prin ordinul MSMPS nr.20 din 11.01. 2018 [.https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15574-PCN-902020Sclerodermia20sistemica20la20adult.pdf](https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/07/15574-PCN-902020Sclerodermia20sistemica20la20adult.pdf)
8. European League Against Rheumatism. *EULAR HPR: standing Committee of health professionals in rheumatology*, 2019 [accesat 10.06.2022].
9. Liem S., et al. The effect and safety of exercise therapy in patients with systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatol Adv Pract* 2019;3:rkz044. doi:10.1093/rap/rkz044.
10. Fangtham M., Kasturi S., Bannuru R., et al. Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2019;28:703–12. doi:10.1177/0961203319841435
11. Oliviero, F., Galozzi, P., Zanatta, E., Gatto, M., Spinella, P., Doria, A. The Influence of Dietary Intervention in Connective Tissue Diseases: Evidence from Randomized Clinical Trials. *Rheumato* 2021, 1, 5-16. <https://doi.org/10.3390/rheumato1010003>
12. Da Silva, S., Terreri, M.T., Abad, T., Machado, D., Fonseca, F., Hix, S., Suano-Souza, F., Sarni, R., Len, C. The effect of nutritional intervention on the lipid profile and dietary intake of adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus: A randomized, controlled trial. *Lupus* 2018, 27, 820–827.

13. Aranow, C., et al. Randomized; Double-Blind; Placebo-Controlled Trial of the Effect of Vitamin D3 on the Interferon Signature in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67, 1848–1857.
14. Tam, L., et al. Effects of vitamins C and E on oxidative stress markers and endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus: A double blind; placebo controlled pilot study. *J. Rheumatol.* 2005, 32, 275–282.
15. Ordinul MSMPS nr.820 din 28.06.2018 Cu privire la aprobarea Fișei de trimitere pentru expertizare în vederea determinării gradului de dizabilitate, formular nr.088/e.
16. Ordin CNDDCM nr. 164 din 04.12.2019 Cu privire la aprobarea Baremului de explorări medicale necesare pentru determinarea gradului de dizabilitate.
17. Hotărârea Guvernului 357/2018 din 18.04.2018 cu privire la determinarea dizabilității.
18. Nilanthi D., Makdine D., Liisa L. Impact of Immunosuppressive Therapy *Drugs Dermatol.* 2020;19(5): doi:10.36849/JDD.2020.4781.
19. Cancer, connective tissue disease, malignancy, patient care, rheumatology, screening. Meeting Reports ACR/ARHP Annual Meeting, Autoimmune, Bernstein, April 2015 [accesat 10.06.2022].
20. Więsik-Szewczyk E., Jahnz-Różyk K. Autoimmunizacyjne układowe choroby tkanki łącznej a szczepienia ochronne [Autoimmune connective tissue diseases and vaccination]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 Dec 31;69:1530-8. Polish. PMID: 27259225.
21. Furer V., Rondaan C., Heijstek MW., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:39-52.
22. Garg M., Mufti N., Palmore TN., Hasni SA. Recommendations and barriers to vaccination in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):990-1001. doi:10.1016/j.autrev.2018.04.006.
23. Tai O., Kazuhide F. Exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease due to influenza vaccination, *Respiratory Medicine Case Reports*, Volume 33, 2021,101463,ISSN 2213-0071,https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101463.
24. World Health Organisation. eHealth at WHO: World health organisation; 2021 [accesat 10.06.2022].
25. Ritschl V., et al Suitability for e-health of non-pharmacological interventions in connective tissue diseases: scoping review with a descriptive analysis. *RMD Open* 2021;7:e001710. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001710.

## Interviuri cu autorii

**„Maladiile reumatologice reprezintă un domeniu complex și fascinant ce nu impun frecvent sentință fatală dar încătușează pe durată”**

(Prof. univ. H. Boloșiu, UMF „Iuliu Hațieganu”)

### Către prof. Lucia Mazur-Nicorici

1. **Întrebare:** Care a fost alegația pentru elaborarea compendiului *Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv*?

**Răspuns:** Luminile și umbrele maladiilor difuze m-au inspirat la realizarea acestei cărți.

2. **Întrebare:** Ce ați învățat din impactul bolii asupra pacienților cu LES?

**Răspuns:** Povara acestor pacienți, dar și cea a apropiaților lor este nemăsurată. Interacțiunea cu boala este zilnică, spontană, asemănătoare imaginii (cap de lup) care o caracterizează, însă diagnosticul confirmat în timp optim, complianță înaltă la tratament, bună comunicare, suportul social și costurile acoperite, nu în ultimul rând, acceptarea, - toate aceste condiții ținându-se de mână, pot preface lupusul agresiv într-un fluturaș blând.

### Către prof. Minodora Mazur:

**Întrebare:** Sunteți o deschizătoare de drumuri în diagnosticul și tratamentul bolilor sistemice, inclusiv LES. De ce ați ales acest domeniu, aproape necunoscut pentru medicina anilor ’70 ai secolului trecut – dintr-un imbold personal sau ați fost provocată de ceva sau de cineva?

**Răspuns:** De harta maladiilor sistemice m-am apropiat la etapa mea contemporană, iar apropierea mea de lupus mi-a servit drept provocare, pentru a majora speranța la viață a pacientului cu asemenea suferință și a consolida o echipă - medic, pacient, membru al familiei și sistemul de sănătate.

### 3. Către conf. Virginia Șalaru

**Întrebare:** Din moment ce nu există măsuri de profilaxie primară specifică pentru maladiile țesutului conjunctiv, crește responsabilitatea medicului de familie în stabilirea timpurie a diagnosticului. Care sunt strategiile și oportunitățile de informare și de documentare a medicilor de familie?

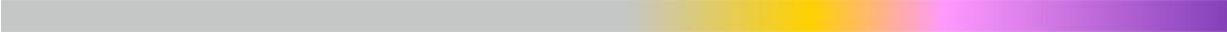
**Răspuns:** Medicul de familie este specialistul de prim contact al pacientului, el asigură poarta de intrare în sistemul medical și coordonează consultările cu specialiștii de alte profiluri, inclusiv cu reumatologii. În contextul actual, în care avem o deficiență de medici reumatologi în raionale țării, medicului de familie îi revine o responsabilitate mai mare în identificarea precoce a pacienților cu boli reumatologice. Protocoalele Clinice Naționale stabilesc criteriile și aspectele logistice de realizare a referirilor sau a spitalizărilor. În acest context, sunt organizate manifestări științifico-practice a medicilor de familie și a reumatologilor. Încurajăm formarea echipelor interdisciplinare și utilizarea tehnologiilor, inclusiv a telemedicinii, pentru a spori accesibilitatea pacienților la consultul reumatologic și la servicii medicale sigure și calitative.

**Întrebare:** Pacienții cu comorbidități necesită o atenție specială, implicare emoțională și pregătire specială. Ce resurse sunt disponibile la nivel de asistență medicală primară pentru un management adecvat al acestor pacienți ?

**Răspuns:** Pacienții cu multimorbidități constituie o provocare atât pentru medicii de familie și pentru familiile acestora, cât și pentru comunitate. Conduita terapeutică a acestor pacienți se rezumă nu doar la administrarea medicamentelor și la efectuarea periodică a investigațiilor, dar și la consiliere comportamentală, la evaluarea aderenței la tratament, la programe de reabilitare complexe și, desigur, la determinarea incapacității de muncă.

### 4. Către asistent universitar, d.ș.m. Natalia Loghin - Oprea

**Întrebare:** Cum reacționează pacienții Dvs. când li se comunică diagnosticul și li se explică dinamica și riscurile unor asemenea maladii? Cum îi motivați să fie optimiști și să lupte pentru o viață de calitate?



**Răspuns:** Sigur că atunci când boala este la debut, unii pacienți sunt surprinși și îngroziți. În ceea ce privește diagnosticul de miopatii, lucrurile sunt și mai complicate: evoluția bolii, reacțiile post tratament, pronosticul sunt necunoscute la debutul bolii, de aceea e greu de explicat, dar e la fel de greu de înțeles și de acceptat din start. Prin faptul că suntem deschiși cu pacienții noștri, încercăm să le răspundem la toate întrebările la fiecare etapă și vizită și încercăm să-i încurajăm, contribuim ca acest diagnostic să nu fie o sentință. Astfel, pas cu pas, diagnosticul devine mai ușor de acceptat, un rol important îl are „Școala pacientului”, unde pacientele și-au găsit alinare și pot interacționa fără frică de a fi judecate și fără a se simți defecte. Conlucrarea cu medicul-neurolog este importantă atât sub aspectul abordării multidisciplinare a diagnosticului diferențial, cât și din punct de vedere al tratamentului pacientului reumatologic, ce poate implica în proces și sistemul nervos.

## 5. Către d.ș.m. Elena Bivol

**Întrebare:** În ultimii ani, o atenție sporită se acordă conceptului „Stil de viață sănătos” și „Dietă echilibrată”. Care este rolul dietei, cât de necesară și de solicitantă este ea în maladiile sistemice? De ce ați ales acest domeniu de cercetare – există vreo legătură personală sau v-a determinat ceva anume sau cineva să alegeți anume această cale?

**Răspuns:** În ultimele decenii, am început să conștientizăm că fiecare dintre noi, în calitate de medic sau pacient, este parte a echipei de îngrijire și tratament. Pacientul este informat că un stil de viață sănătos nu presupune doar niște sfaturi din reviste – mult alergat, un pic de piept de pui și multe salate din frunze. Categorie NU. Regimul alimentar va fi focalizat pe următoarele aspecte: menținerea greutateii, diminuarea factorilor de risc, ajustări specifice patologiei, reducerea complicațiilor cauzate de progresia bolii sau reacțiile adverse ale tratamentului medicamentos indispensabil, și nu în ultimul rând, ne propunem respectarea principiilor culturale și socio-economic.

## 6. Către conf. Elena Ciobanu

**Întrebare:** Care sunt tendințele morbidității prin bolile sistemice?

**Răspuns:** În cadrul maladiilor sistemice se înregistrează disparități rasiale și etnice în prevalența lor, mai cu seama a LES, mai profund cercetat. Boala afectează, de asemenea, persoanele mai tinere și are un impact semnificativ asupra calității vieții și asupra capacității lor de muncă și a costurilor de îngrijire a sănătății. Tendințele internaționale ale morbidității LES variază în funcție de regiune și țară, dar, în general, boala continuă să fie o problemă semnificativă de sănătate publică, care necesită cercetări și resurse continue pentru management și tratament.

## 7. Către conf. Cătălina Croitoru

**Întrebare:** Am auzit adesea de la doctorii care țin la pacienții lor: omul nu trebuie să trăiască cu durere. Cum credeți, este vreo legătură între durere și speranța de viață a pacientului?

**Răspuns:** Durerea este un fenomen complex și multilateral, durerea cronică fiind o problemă actuală în sistemul de sănătate. La nivel global, în mediu, suferă de durere circa 10% din populație. Durerea cronică provoacă tulburări psihologice și de comportament, reducerea activităților, intereselor, contactelor sociale, în consecință poate duce la anxietate și depresie, astfel se închide cercul vicios al durerii și scade dramatic calitatea vieții. Durerea intensă și persistentă poate transforma fiecare zi într-o adevărată luptă pentru supraviețuire. Managementul terapiei durerii trebuie orientat spre identificarea și înlăturarea cauzei, dar nu spre lupta cu durerea.

## 8. Către asistent universitar d.ș.m. Victoria Sadovici

**Întrebare:** În ultimii 10 ani, asistăm la un proces de avansare tehnologică rapidă. De fapt, rețelele sociale facilitează relațiile interpersonale, constituie

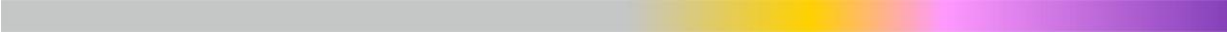
surse importante de informații, inclusiv de date medicale. Cât de binevenită este informarea pacientului cu LES din internet?

**Răspuns:** Rețelele de comunicare socială pot servi drept instrumente deosebit de puternice în maladiile sistemice mai rar întâlnite, ce afectează în mod obișnuit adulții tineri - utilizatori de internet. Mai mult ca atât, studiile recente au demonstrat că nevoile nesatisfăcute ale pacienților cu lupus se explică prin insuficiența unor cunoștințe despre boală, ceea ce îi determină să caute informații și suport pe numeroase platforme sociale. În acest context, un studiu recent care abordează această problemă a identificat faptul că 42% dintre pacienții cu lupus folosesc rețelele de comunicare socială pentru a accesa informații și a primi sprijin. Prin urmare, accesul la tehnologiile moderne poate fi un instrument valoros pentru a oferi educație pacienților în timp util, precum și pentru a promova dezvoltarea sănătății publice. În același timp, poate fi și o sursă periculoasă de informații înșelătoare. Astfel, asistența și îndrumarea medicilor cu privire la informațiile online fiabile este de mare importanță.

## 9. Către conf. Irina Sagaidac

**Întrebare:** Este posibilă sarcina în maladiile sistemice, care sunt riscurile?

**Răspuns:** Boli sistemice ale țesutului conjunctiv reprezintă o problemă medicală și socială complexă, deoarece afectează în principal tinerii (20-40 de ani). Conform datelor statistice, femeile predomină în rândul pacienților, iar circa 30% dintre acestea sunt femei de vârstă reproductivă, la care fertilitatea, de regulă, nu are de suferit, iar dorința de a avea copii este firească. Până de curând, se credea că femeile cu MDTC nu pot avea o sarcină normală din cauza riscului ridicat de complicații precum avortul, preeclampsia, insuficiența placentară, anomalii ale travaliului etc. Cu toate acestea, odată cu îmbunătățirea diagnosticului precoce și aplicarea terapiei adecvate cu medicamente noi, prognosticul MDTC s-a îmbunătățit semnificativ, ceea ce a permis adoptarea unei noi abordări în rezolvarea problemei posibilității maternității la femeile cu această maladie.



Astfel, este de dorit ca sarcina la femeile cu MDTC să fie planificată. În timpul consultației unei femei cu MDTC pe probleme de sarcină la etapa de planificare, este necesar să se discute impactul bolii viitoarei mame asupra dezvoltării fătului și sănătății copilului, factorii și gradul de risc (înalt / scăzut) al evoluției complicate a bolii și a sarcinii la această pacientă și, de asemenea, să se discute contraindicațiile pentru sarcină, posibilitatea și siguranța utilizării medicamentelor. Managementul pacienților cu MDTC în faza de planificare și în timpul sarcinii trebuie efectuat în comun de medicii reumatologi și obstetricienii-ginecologi, cu implicarea, dacă este cazul, a medicilor de alte specialități. Obiectivele principale în această perioadă sunt reducerea activității și stabilizarea MDTC înainte de concepție, prevenirea și tratarea acutizării procesului în timpul gestației cu indicarea medicamentelor, ale căror riscuri nu depășesc beneficiile terapiei.

## **11. Către conf. Svetlana Pleșca**

**Întrebare:** Care sunt particularitățile de diagnostic al pacienților cu miopatii din perspectiva unui neurolog?

**Răspuns:** În cazul unei miopatii suspectate este utilizat un spectru larg de teste, precum evaluarea nivelului de enzime serice, studii electrodiagnostice pentru a diferenția tulburările musculare de alte boli ale sistemului nervos, teste genetice, funcționale și în unele cazuri biopsia musculară. Dar totodată nu vor fi lăsate în umbră interpretarea testelor de inflamație, consultația cu reumatologul și monitorizarea pacienților printr-o abordare multidisciplinară.

## **13. Către conf. Alisa Tăbârță**

**Întrebare:** Reabilitarea medicală are un rol important în ameliorarea calității vieții persoanelor cu maladii sistemice. Când considerați că este perioada cea mai oportună de inițiere a programelor de reabilitare?



**Răspuns:** Dacă până nu demult se aplicau mijloacele fizice, kinetoterapice doar după tratamentul medicamentos de profil, astăzi se practică indicarea tratamentului funcțional chiar din perioada precoce a maladiei, prin aplicarea metodelor blânde de relaxare articulară, crioterapie locală antiinflamatorie, kinetoterapie de decompresie ș.a. Iar în condițiile în care bolile sistemice au un caracter evolutiv, cronic, mijloacele de reabilitare medicală vor fi indicate în cure de tratament specializat: ambulator, staționar de reabilitare, stațiuni balneo-sanatoriale, cu școlarizarea pacientului prin programe de kinetoprofilaxie secundară la domiciliu și monitorizare în dinamică.

#### **14. Către asistent un. d.ș.m. Victoria Chihai**

---

**Întrebare:** Care dintre mijloacele domeniului de reabilitare sunt cele mai indicate în asistența complexă a acestor boli, și care ar fi principiile de aplicare a acestor metode?

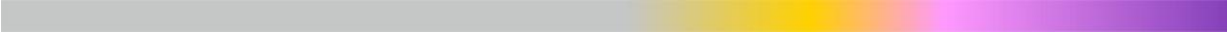
**Răspuns:** Metodele de reabilitare medicală în bolile sistemice sunt selectate individual, în funcție de deficitul clinico-funcțional, în urma evaluării complexe a pacientului. Metoda de selecție activă: kinetoterapia „prețioasă”, mijloacele kinetoterapice, fortificarea musculară, prevenirea sau corecția deviațiilor segmentare. Mijloacele pasive: electroterapia, fototerapia, hidroterapia, terapia ocupațională, în contextul indicațiilor și a contraindicațiilor de moment.

---

#### **Interviu cu pacienții ce suportă lupusul**

**15. Întrebare:** Cum ați învățat să trăiți cu lupusul în buna înțelegere?

**Răspuns:** „Când ești diagnosticat, la 13 ani, cu o boală precum lupusul, care îți interzice brusc să trăiești viața normală de până atunci, care te împiedică să participi la multe activități, în special cu prietenii, colegii tăi și te forțează să te izolezi de multe ori, este foarte greu să faci pace cu această afecțiune, în mod special pentru un adolescent. Pacea a venit greu, cu anii și, probabil, odată cu înțelepciunea cultivată în timp, odată cu o înțelegere mai bună a bolii, a limitelor, dar și a posibilităților, odată cu o cunoaștere de sine mai bună și, în final, cu conștientizarea scopului și beneficiilor lupusului. Orice



boală are scopul de a ne proteja și, dacă o înțelegem și o ascultăm, ne ghidează spre alegeri și decizii mai conștiente și mai bune, spre o conectare mai profundă cu noi și aici vine și pacea. Și cu boala, și cu sine.

D.B., 41 ani”

**16. Întrebare:** Cum ați aflat că aveți lupus și cum va informați despre boală?

**Răspuns:** Am sesizat scădere ponderala când nu lucram asupra ei, o cădere a parului neînsemnată, aveam infecții repetate. Diagnosticul a fost stabilit de medic peste timp de la primele simptome. Am ascultat sfaturile medicului și informația despre boală, apoi am citit în google. La moment aștept cartea unde am dat interviul care îmi va ajuta să cunosc mai mult lupusul.

A.J. 53 ani

**17. Întrebare:** Când ați aflat despre boală și la ce etapă v-ați conformat situației?

**Răspuns:** În bună stare de sănătate prin iulie 2000 am observat slăbiciuni care le explicam cu oboseala, apoi durerile din corp îmi făceau mari probleme. Am consultat doctorul când au apărut pete pe față, aveam febră care m-a pus în gardă. Am avut mai multe diagnosticuri - reumatism, apoi meningită, lupusul venind abia în 2001. Am vrut să conștientizez că sunt bolnavă dar aveam îndoieli că exact eu am așa boală de care nici nu am auzit. Dat timpul a lucrat. Peste 7 luni m-am luat de mână cu lupusul sa-l conduc eu nu el pe mine. Acum sunt împăcată, iau seama de starea mea, mă adresez la doctor când trebuie, sau am întrebări, particip la „Școala pacientului” unde am cunoscut fete cu așa boală, cu care ne telefonăm, ne susținem.

E.P. 49 ani

Vă mulțumesc pentru amabilitate!

A intervievat Valentina BUTNARU, publicistă