



LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

- **Lupus Eritematos Sistemc (LES)** este o maladie cronică, sistemică, autoimună, inflamatorie de etiologie necunoscută, în prezența unei predispoziții genetice, caracterizată prin sinteza autoanticorpilor antinucleari și depozitarea complexelor imune în multiple organe țintă.
- Organele afectate sunt: pielea, sistemul musculoscheletal, sistemul nervos (inclusiv psihiatric), membranele seroase, sistemul hematologic, sistemul reproductiv, inima, plămânii, rinichii, TGI.

DEFINIȚIE

CLASIFICARE

După forme clinice

- ▶ Lupus sistemic eritematos (cea mai frecventă și severă formă a lupusului)
- ▶ Lupus discoid
- ▶ Lupus subacut cutanat
- ▶ Lupus medicamentos indus

După evoluție

- **Acută**
- **Subacută**
- **Cronică**

EPIDEMIOLOGIE

- **Incidența** 10 - 50 de cazuri la 100.000 mii de populație pe an.
- **Morbiditatea** 500 cazuri la 1mln de populație.
- **Prevalența și severitatea** maladiei depinde de sex și originea etnică.
- La copii rațio F:B= 3:1; La maturi F:B =7-15:1
- **Prevalența la femei:** 164 (caucazieni) vs 406 (afroamericani) la 100 000 de populație.
- Prevalența e mai mare la asiatici, afroamericani, hispanici vs caucazieni. Boala este rară în Africa.

ETIOLOGIE. GENERALITĂȚI. GENETICA.

- ▶ Nu este cunoscută
- ▶ Mai mulți factori joacă un rol favorizant - genetici, hormonal, imuni și de mediu.
- ▶ Există o concordanță înaltă pentru LES la gemenii monoziгоți (14-57%).
- ▶ Rudele pacienților cu LES au o prevalență mai mare a maladiei - 5-12% .
- ▶ La rudele de gr. I a pacienților cu LES frecvent se înregistrează reacția Wassermann fals pozitivă, a anticorpilor antinucleari.
- ▶ Incidență crescută în aceste familii a altor maladii ale țesutului conjunctiv.

FACTORUL GENETIC.

- ▶ Deficitul componentelor complementului C1q, C4A, B, C2.
- ▶ Mutațiile în *Three prime repair exonucleaza 1* (TREX1) – enzima necesară pentru degradarea ADN-ului.
- ▶ Cei mai frecvenți factori genetici asociați cu LES sunt:
 - HLA-DR2 și HLA-DR3
 - Genele, care răspund de nivelul înalt sau răspunsul exagerat la interferona- α (STAT4, PTPN22, IRF5)
 - Genele implicate în semnalele limfocitare și distrugerea complexelor imune.

ETIOLOGIE. STATUTUL HORMONAL.

- ▶ Riscul crescut la femei sugerează semnificativ rolul hormonilor sexuali.
- ▶ Hormonii sexuali sunt cunoscuți ca regulatorii ai sistemului imun.
- ▶ Influența negativă a estrogenilor asupra evoluției LES se confirmă în agravarea stării pacientelor în perioada de sarcină și în postpartum.
- ▶ Administrarea contraceptivelor cu estrogeni crește riscul dezvoltării LES.
- ▶ Administrarea estrogenilor în postmenopauza și menarhe precoce (≤ 10 ani) dublează riscul dezvoltării LES.

ETIOLOGIE. STATUTUL IMUN.

- **La pacienții cu LES au fost depistați mai multe dereglări ale sistemului imun.**
- **Până acum rolul lor rămâne neclar.**
- **În momentul dat se consideră că dereglările imune apar din cauza pierderii toleranței la proprii antigeni.**

ETIOLOGIE. FACTORII MEDIULUI.

- ▶ **Virusii, care activează mecanismele de sinteza a α -interferonei (mecanismul antiviral important) pot stimula debutul LES.**
 - **Mecanismele legate de sinteza α -interferonei se consideră cele critice și în dezvoltarea LES.**
 - **Infecțiile recurente cu virusul Epstein-Barr sunt asociate cu riscul crescut de LES.**
- ▶ **Razele ultraviolete pot stimula apariție sau agravarea manifestărilor cutanate a LES.**
- ▶ **Unele medicamente sunt asociate cu Lupus medicamentos indus.**

ETIOLOGIE. MEDICAMENTELE ASOCIATE CU LUPUS MEDICAMENTOS INDUS

Definitiv provoacă	Probabil provoacă	Posibil provoacă
Procainamida	Anticonvulsantele:	Sarurile de aur
Hidralazina	Fenitoina	Penicilina
Minociclina	Etosuximida	Tetraciclina
Diltiazem	Carbamazepina	Reserpina
Peniciamina	Anti-tiroidiene	Valproatul
Isoniazida	Sulfonilamidele	Statinele
Anti TNF- α	Rifampicina	Grizeofulvina
Interferon - α	Nitrofurantoinenele	Timolol oftalmic
Metildopa	B-blockerii	5-aminosalicilat
Chlorpromazina	Captopril	
Practolol	γ -interferona	
	Hidrochlortiazida	
	Amiodarona	

PATOFIZIOLOGIE

Se consideră că la început are loc un dezechilibru a sistemului imun:

1. Să dereglează activitatea imunității dobândite



2. Se dereglează activitatea imunității înnascute



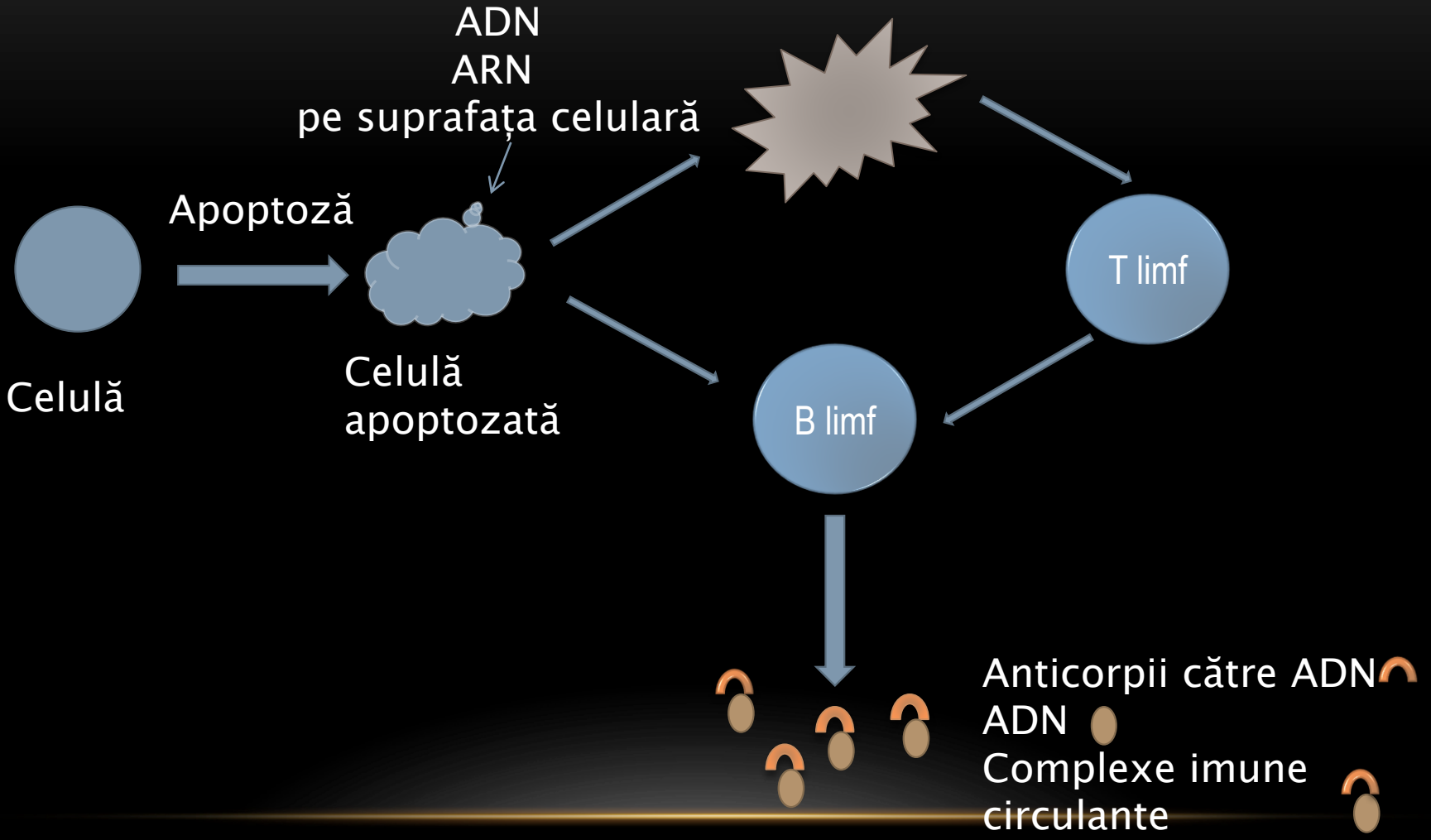
3. Devine ineficace sistemul de degradare a complexelor imune.

Secvența acestor procese poate fi diferită: 1,2,3; 3,2,1; 2,1,3, etc.

PATOFIZIOLOGIE

- ▶ Majoritatea manifestărilor lupusului se consideră ca sunt legate cu prezența autoanticorpilor și formarea complexelor imune.
- ▶ Are loc disfuncția sistemului T- și B-limfocitelor:
 - deprimarea funcției limfocitelor T-supresoare,
 - hiperreactivitatea limfocitelor - Th,
 - amplificarea funcției limfocitelor B cu producere excesivă de autoanticorpi anti-ADN, anti-ARN, antinucleari (ANA), antiribonucleoproteine (anti-RNP)

PATOFIZIOLOGIE



PATOFIZIOLOGIE. AUTOANTICORPII CARACTERISTICI LES.

- anti-ADN_{ds} dublu catenar (60-90%),
 - ANA – antinucleari(90%),
 - anti-Sm antigen (Smit)- 30%,
 - anti-RNP (anti ribonucleoproteine):
 - anti-SS-A-Ro (Robert)-40%,
 - anti-SS-B-La (Lame)-15% (SS-substanță solubilă),
 - anti histone -(>90%) LES medicamentos indus.
-
- ▶ Anticorprii reprezintă imunoglobuline de clasa IgG sau IgM.

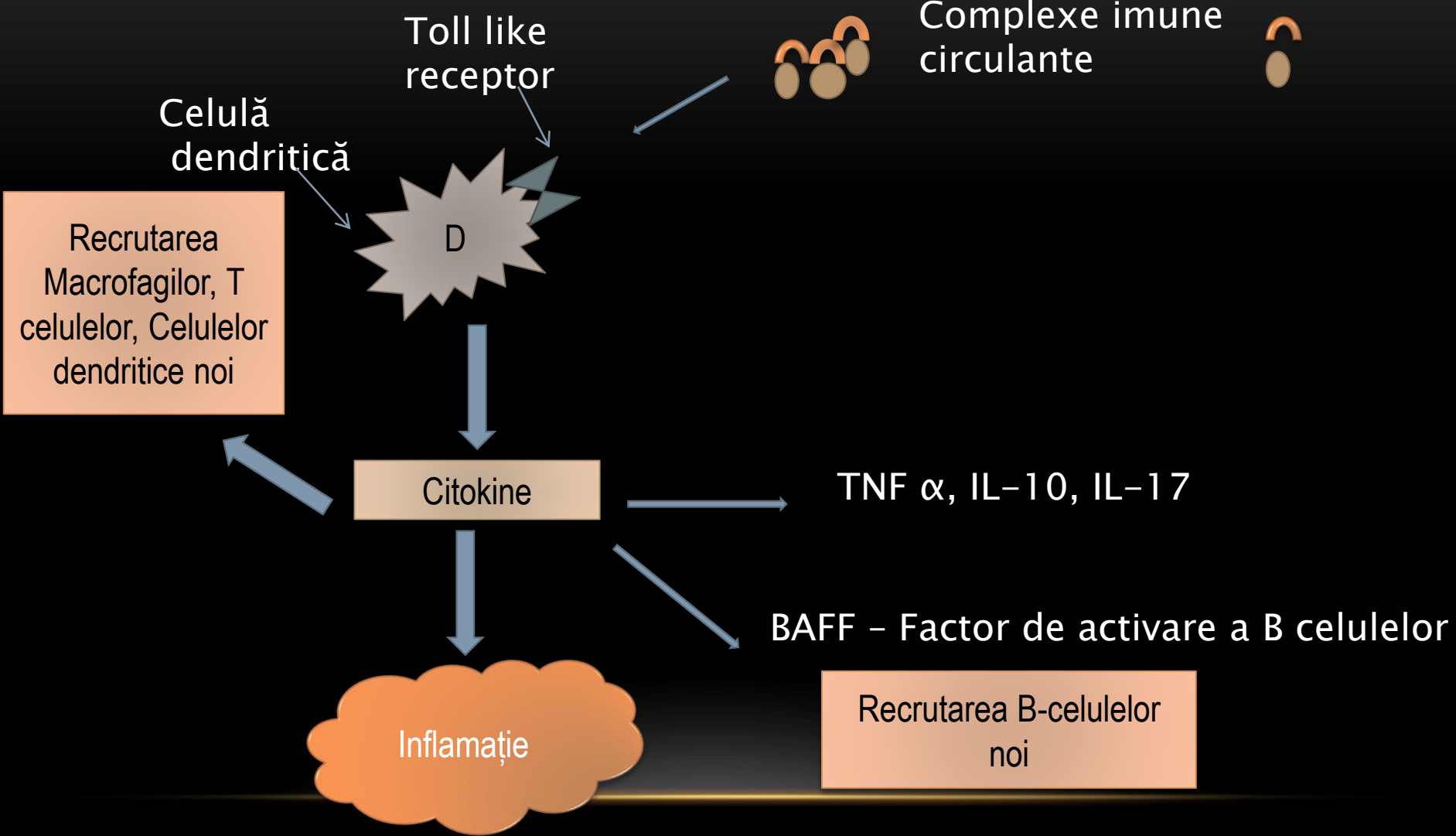
PATOFIZIOLOGIE

- Anticorprii se unesc cu antigenele, formând

complexe imune circulante (CIC) – (ADN+antiADN, cu activarea complemetului),

care se depun în țesuturi, provocând o reacție inflamatorie prin producerea de citokine proinflamatorii, vasoactive și chemotactice (pentru neutrofile) și enzime lizozomale proinflamatorii.

PATOFIZIOLOGIE



PATOFIZIOLOGIE

- De exemplu, în **Afectarea renală**, autoanticorpii către componentele nucleului sau se depozitează sau se formează în regiunea mesangială, subendotelială sau subepitelială a glomerulei.
- Aceste complexe imune activează sistemul complementului, ceea ce duce la inflamație și atracție celulelor inflamatorii către rinichi.
- Repetarea de mai multe ori acestui ciclu duce la necroză fibrinoidă, apariția cicatricilor și scăderea funcției renale.

PATOFIZIOLOGIE

- În aceeași mod CIC se depozitează în plămânii, creier, pielea, articulații, inima.
 - În afară de asta există autoanticorpi: antieritrocitari, antigranulocitari (antineutrofile), antilimfocitari, antiplachetari, antimacrofagali.
 - În rezultat apare: anemia hemolitică, leucopenia, limfopenia, trombocitopenia.
-

FACTORII DE RISC PENTRU LES

- ▶ **Sexul feminin**
- ▶ **Origine etnică (afroamericani, hispanici)**
- ▶ **Localizarea geografică**
- ▶ **Expunere la raze UV**
- ▶ **Administrarea unor medicamente**

Profilaxia specifică nu există!

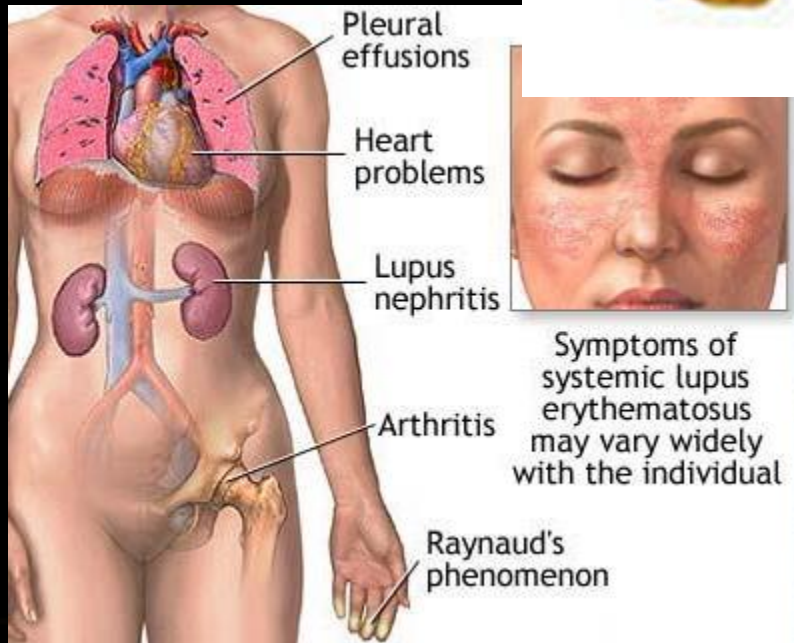
DIAGNOSTIC

- ▶ Este unul din cele mai complicate din reumatologie.
- ▶ Debutul și evoluție pot avea un tablou variabil.
- ▶ Majoritatea simptomelor precoce sunt nespecifice (slăbiciune, astenie, artralгии, febră).
- ▶ Manifestările severe de obicei apar la debut sau în primele luni-ani.
- ▶ Multe simptome sunt legate cu LES, dar o parte cu efectele adverse a tratamentului sau maladiile concomitente.

DIAGNOSTIC. DEBUT.

- ▶ Debutul este variabil, de **la lent**, cu manifestări subclinice, până la **acut** sau chiar **fulminant**.
- ▶ Manifestări generale sunt:
 - febră,
 - fatigabilitate,
 - pierdere ponderală,
 - tulburări trofice,
 - insomnie,
 - cefalee,
 - inapetență,
 - limfadenopatie.

DIAGNOSTIC



Symptoms of systemic lupus erythematosus may vary widely with the individual

DIAGNOSTIC.

MANIFESTĂRILE MUCO-CUTANATE.

Fotosensibilitate

- Au pînă la 50% din pacienți.
- Poate fi sub forma de erupții cutanate, roșată, slăbiciune extremă sau fatigabilitate.
- De obicei **simptomele apar timp de cîteva minute** de la începutul expunerii la razele ultraviolete.

DIAGNOSTIC.

MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.

Rash malar

- ▶ Au pînă la 50% din pacienți.
- ▶ Este cunoscut ca rash “de fluture”.
- ▶ Reprezintă o eritemă fixată, plată sau ridicată asupra pielii deasupra eminețelor malare, cu extindere spre plice nazolabiale.
- ▶ Diagnostic diferențiat include: acne rosacea, dermatita seboreică, erupțiile porimorfe solare, dermatita de contact.

DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.
RASH MALAR.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE
RASH MALAR.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH
MALAR.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH
MALAR.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH
MALAR.



DIAGNOSTIC.

MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.

Rash discoid

- ▶ **Se începe ca papule sau plăgi eritematoase, care devin infiltrate, cu cruste atașate marginal și foliculele astupate.**
- ▶ **Plăgile se extind, lăsând hipopigmentare centrală, cicatricii atrofile și alopecie permanentă.**
- ▶ **Leziunile se dezvoltă de-a lungul liniei creșterii părului și în canalele auriculare.**
- ▶ **Ele pot fi găsite și pe părțile corpului expuse la soare: frunte, bărbie, nas, obraji, gât, brațe, situate în mod relativ simetric.**

DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH DISCOID.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH
DISCOID.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH
DISCOID.



DIAGNOSTIC. MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH DISCOID.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH
DISCOID.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE. RASH
DISCOID.



DIAGNOSTIC.

MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.

Rash discoid

- **Unii pacienți au numai rash discoid.**
 - **Acest tip a lupusului se numește **Lupus discoid.****
 - **Numai 10% din pacienți cu lupus discoid ulterior vor dezvolta LES.**
-

DIAGNOSTIC.

MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.

Ulcere orale și nazofaringiene

- ▶ **Sunt indolore**
- ▶ **Trebuie diferențiate de la cele herpetice, care sunt întotdeauna dureroase.**
- ▶ **La fel se întâlnesc eritem, atrofii și depigmentări pe buze (cheilită), peteșii ale mucoasei bucale.**



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.



DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.



Enanțem al palatului moale

DIAGNOSTIC.
MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.



Ulcerații bucale

DIAGNOSTIC.

MANIFESTĂRILE MUCOCUTANATE.

Alte manifestări sunt:

Alopecia

Alopecia -manifestare a lupusului, afectând preponderent regiunea temporală prin căderea părului în focar sau difuză.



DIAGNOSTIC. MANIFESTĂRILE MUSCULOSCHELETALE.

Artrite și artralgi:

- Sunt comune în lupus
 - Artralgiile pot fi în orice articulație, dar cel mai tipic se observă implicare simetrică a articulațiilor mâinilor, radiocarpiene și genunchilor.
 - Artirita este simetrică, migratorie, non-erozivă.
 - Deformațiile se întâlnesc rar, și dacă apar sunt reversibile.
-

DIAGNOSTIC. MANIFESTĂRILE MUSCULOSCHELETALE.

Artrita în lupus



Artropatia Jaccoud o forma de artrită non-erozivă în LES cu deviație ulnară și subluxație degetelor II-V în art. MCF reversibile.

DIAGNOSTIC. MANIFESTĂRILE MUSCULOSCHELETALE.

- **Necroza aseptică** a articulației coxo-femorale se întâlnește la pacienții cu sindromul antifosfolipidic sau după tratamentul îndelungat cu corticosteroizi.
- **Osteoporoza** este o complicație frecventă și se agravează de la tratamentul cu glucocorticosteroizi.

DIAGNOSTIC. MANIFESTĂRILE MUSCULOSCHELETALE.

- **Mialgiile (15-64%) și Miozitele (5-11%).**
- **Se înregistrează o astenie musculară proximală, dureri musculare, tumefierea și indurția mușchilor, majorarea concentrației unor fermenți (creatinfosfochinazei, trasaminazelor).**

DIAGNOSTIC. AFECTAREA RENALĂ.

- Este cauza majoră morbidității și mortalității în lupus.
- Afectarea clinică a rinichilor se întâlnește în 50% de pacienți, dar patomorfologic schimbările pot fi depistate și la pacienții fără semne clinice de Afectarea renală (lupus nefrita silențioasă).
- Datele clinice variază de la proteinurie asimptomatică pînă la sindromul nefritic și nefrotic (proteinurie, hematurie, cilindrurie).

APECTAREA RENALĂ.

- Cercetarea imunohistologică depistează în glomeruli- depozite de Ig G și C3 a complementului, fibrină, mai rar IgM și IgA.
- La microscopie sunt găsite depuneri de complexe imune subendoteliale, subepiteliale și intramembranoase, care sunt marcheri ai nefritei lupice.

APECTAREA RENALĂ.

CRITERIILE DE CLASIFICARE A LUPUS NEFRITEI (ISN/WHO) BAZATE PE BIOPSIE RENALĂ, 2003

Clasa I	Lupus nefrita mesangială minimală
Clasa II	Lupus nefrita mesangioproliferativă
Clasa III	Lupus nefrita focală
	III (A): Leziuni active, lupus nefrita focală proliferativă
	III (B): Leziuni active și cronice
	III (C): Leziuni neactive cu cicatricii, lupus nefrita focală sclerozantă
Clasa IV	Lupus nefrita difuză
	IV-S (A): Leziuni active, lupus nefrita difuză segmentală proliferativă
	IV-G (A): Leziuni active, lupus nefrita difuză globală proliferativă
	IV-S (A/C): Leziuni active și cronice difuze segmentale
	IV-G (A/C): Leziuni active și cronice difuze globale

DIAGNOSTIC. AFECTAREA RENALĂ.

CRITERIILE DE CLASIFICARE A LUPUS NEFRITEI (ISN/WHO) BAZATE PE BIOPSIE RENALĂ, 2003

Clasa IV	Lupus nefrita difuză
	IV-S (C): Leziuni cronice neactive difuze segmentale cu cicatricii
	IV-G (C): Leziuni cronice neactive difuze globale cu cicatricii
Clasa V	Lupus nefrita membranoasă
Clasa VI	Lupus nefrita sclerozantă avansată

- **Clasele III și IV, în general, fac o nefrită mai severă și un pronostic mai prost.**
- **Se recomandă efectuarea biopsiei renale când se înrăutățesc indicii funcției renale sau în cazul tabloului clinic neclar.**

DIAGNOSTIC. AFECTAREA PULMONARĂ.

- ▶ Se întâlnește în 65% din pacienți.
- ▶ **Durerea pleuritică** în cutia toracică este cel mai frecvent simptom pulmonal în LES.
- ▶ **Pleurezia** este cea mai frecventă manifestare pulmonară.
- ▶ Lichidul pleural este de tip exudativ, conține $3-5 \times 10^3$ de leucocite în mm^3 , nivelul normal a glucosei, nivelul scăzut a complementului și este pozitiv pentru ANA.

DIAGNOSTIC. AFECTAREA PULMONARĂ.

- **Mai rar se întâlnește (< 10%) pneumonita lupică, maladie interstițială pulmonară, hipertensiunea pulmonară, hemoragie alveolară, embolismul pulmonar.**
- **Principală manifestare a acestor maladii deseori este dispnee.**

DIAGNOSTIC. AFECTAREA PULMONARĂ.

- ▶ **Pneumonita acută și hemoragie alveolară pot să se prezinte identic.**
- ▶ **Simptomele includ: febră, tuse, dispnee, pleurezie cu crepitație inspiratorie.**
- ▶ **Testele funcționale pulmonare vor ajuta în diagnostic diferențial.**
- ▶ **TC va depista simptomul sticlei mate în cazul alveolitei.**

NOȚIUNI GENERALE

- **Simptomele variază de la moderate până la cele periculoase pentru viață.**
- **Simptomele, care apar în primii ani de boală de obicei predomină toată viața.**
- **Afectează preponderent femeii de vârstă reproductivă.**
- **Este unul din cele mai complicate diagnostice în reumatologie.**

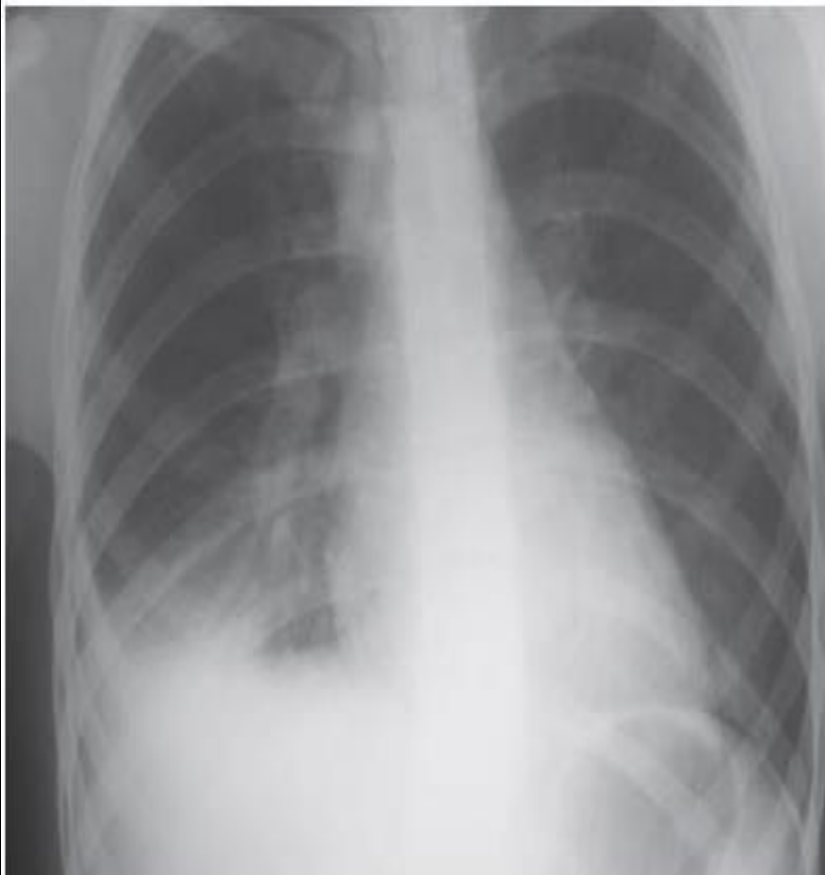
NOȚIUNI GENERALE

- **Pentru a stabili diagnostic de LES avem nevoie de o afecțiune poliorganică cu disfuncție imună și, în special, prezența autoanticorpilor.**
 - **Există criterii diagnostice propuse de ACR pentru LES.**
-

DIAGNOSTIC. AFECTAREA PULMONARĂ.

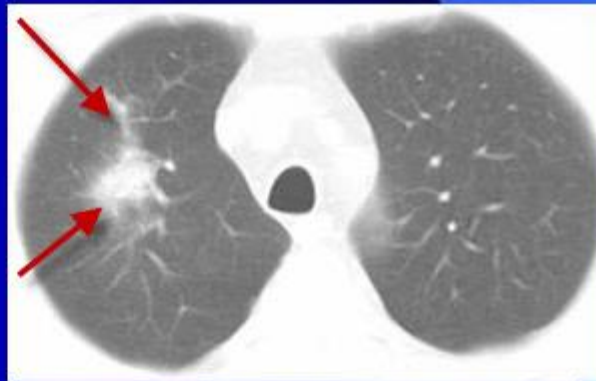
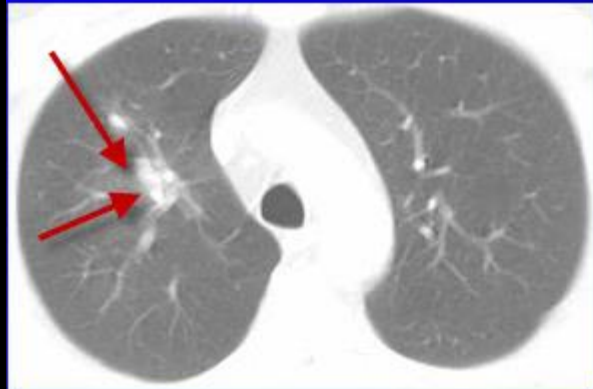
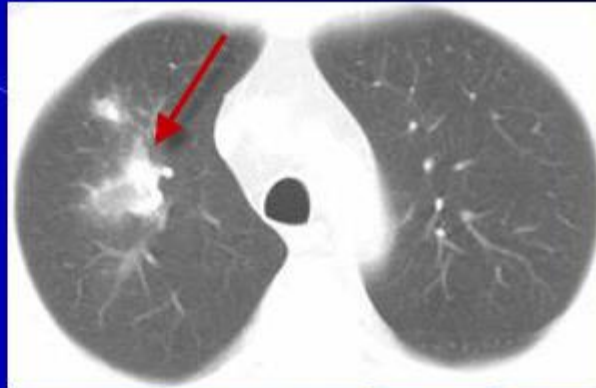
- **Maladie interstițială pulmonară** este caracteristică pentru maturii cu vârsta între 20-30 de ani, care au fost diagnosticați cu LES din copilărie.
- **Evenimentele tromboembolice** se înregistrează la pacienții cu sindromul antifosfolipic.

DIAGNOSTIC. AFECTAREA PULMONARĂ.



Pleurezie exudativă în LES

DIAGNOSTIC. AFECTAREA PULMONARĂ.



Lupus pneumonita

DIAGNOSTIC. AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ.

- ▶ În proces patologic pot fi implicate - pericardul, miocardul, endocardul, valvele și arterele coronariene.
- ▶ **Pericardita** - exsudativă, mai rar constrictivă, este cea mai frecventă manifestare cardiacă.
- ▶ Deseori se asociază cu alte manifestări serioase, precum pleurita.
- ▶ Simptomul principal este durerea: surdă, sesizată în regiunea inferioară a sternului sau sub stern, dependentă de poziția corpului (ameliorându-se în poziție șezândă). Frotaja pericardiacă - se auscultă rar.

DIAGNOSTIC. AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ.

- ▶ **Pericardita** se depistează des la echocardiografie chiar la pacienți asimptomatici și nu este importantă din puncte de vedere hemodinamic.
- ▶ Exsudatul este fibrinos, în cantități mici și fără consecințe serioase (aderențe ne semnificative).
- ▶ **Tamponada cardiacă** apare rar, de obicei după perioade îndelungate de pericardita necontrolată. În cazurile date se efectuează pericardiocenteza.
- ▶ Lichidul din pericard este pal-galben, uneori cu striuri sangvinolente, leucocite $> 20000/\text{mm}^3$ (polinucleare, limfocite), anticorpi antinucleari ANA, CIC, LE- celule, nivelul complementului este redus.

DIAGNOSTIC. AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ.

- **Cardiopia ischemică** este o manifestare comună pentru LES.
- De obicei este cauzată de ateroscleroza avansată, mai rar din cauza vasculitei arteriilor coronariene.
- Femei tinere cu LES au riscul de a face CPI de 55 de ori mai mare decât femeile sănătoase de aceeași vîrstă.
- CPI trebuie suspectată chiar la femei tinere.

DIAGNOSTIC. AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ.

- **Murmur sistolic** apare în pînă la 40% din cazuri.
- Cele mai frecvente cauze sunt: anemia, febra, tahicardia sau cardiomegalia.
- **Afectarea valvei mitrale** (în particular prolaps) este cea mai frecventă cauză murmurului sistolic de origine valvulară.
- Un exemplu extrem a afectării valvulare în LES este **endocardita Libman-Saks**, care se dezvoltă la 6-10% din pacienți cu LES.

DIAGNOSTIC. AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ.

- ▶ Endocardita Libman-Saks reprezintă o tromboendocardita non-infecțioasă a valvei mitrale, sau aortice sau tricuspide.
- ▶ Des poate fi asimptomatică. Fragmentele detașate a leziunii reprezintă embolii sistemici.

Afectarea valvulară în LES este un factor de risc important pentru complicații serioase: **maladie cerebrovasculară, embolie periferică, insuficiența cardiacă, endocardita infecțioasă.**

DIAGNOSTIC. AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ.

- **Miocardita** apare rar, este asimptomatică, se asociază cu pericardita.
- Tipic se prezintă prin tahicardie.
- La ECG pot fi depistate tulburări de ritm și conductibilitate.
- La Echo-doppler CG – hipokinezie globală a miocardului.
- Teste biochimie depistează creșterea enzimelor cardiace – creatinfosfokinazei și troponinelor.

DIAGNOSTIC. AFECTAREA VASELOR PERIFERICE.

- **Fenomenul Raynauld** la mâini, picioare, urechi, nasul, care este indus de frigul sau emoții este o plîngere frecventă.
- Pentru a confirma diagnostic avem nevoie de schimbarea pielii în 2 culori (roșu, alb sau albastru).
- **Livedo reticularis, paniculită lupică.**
- **Tromboza arterelor sau a venelor membrelor sau a organelor interne este caracteristică pacienții cu sindrom antifosfolipidic.**

DIAGNOSTIC. AFECTAREA VASELOR PERIFERICE.

Manifestări vasculare cutanate:



Fenomenul Raynaud,
20-30%



Livedo reticularis

DIAGNOSTIC. AFECTAREA VASELOR PERIFERICE.

**Manifestările vasculare
cutanate:**

paniculita lupică –

**Afectarea nodulară a pielii
(infiltrație perivasculară
subcutanată cu celule
mononucleare).**



Paniculita lupică

DIAGNOSTIC. AFECTAREA VASELOR PERIFERICE.



Tromboze venoase periferice

DIAGNOSTIC. AFECTAREA VASELOR PERIFERICE.



Tromboze venoase periferice

DIAGNOSTIC. AFECTAREA TRACTULUI GASTROINTESTINAL.

- Majoritatea simptomelor sunt datorate mai mult efectelor adverse a tratamentului, decât LES propriu zis.
- AINS, Azatioprinei și GCS se asociază cu pancreatita.
- Creșterea enzimelor hepatice apare în urma administrării AINS.
- Simptomele afectării TGI din cauza LES propriu zis apar la 20% din pacienți.

DIAGNOSTIC. AFECTAREA TRACTULUI GASTROINTESTINAL.

- ▶ **Anorexie, greață și dispepsie** sunt simptome în lupusul activ.
- ▶ Disfagie, diminuarea peristaltismului, dilatarea esofagului (5%) sunt semnele **afectării esofagului**.
- ▶ **Ulcere duodenale și gastrice** pot fi provocate de LES și de efectele adverse ale medicamentelor (GCS).
- ▶ **Durerea abdominală** este provocată de ulcer, peritonită, pancreatită sau vasculita mezenterică lupică.
- ▶ În cazuri complicate pentru diagnostic diferențiat se efectuează TC abdominală.

DIAGNOSTIC. SEMNE ȘI SIMPTOME AFECTĂRII NEUROPSIHATRICE.

- ▶ Spectrul simptomelor este foarte vast, de la cele **ne semnificative** (scăderea concentrației și dereglările sferei emoționale) pînă la simptomele **severe** (ictus, convulsii și psihoze).
- ▶ ACR a elaborat criteriile afectării neuropsihiatrice în LES.
- ▶ Chiar avînd criteriile poate fi greu de a efectua diagnostic diferențial între simptomele **funcționale** (psihologice) și **organice** (din cauza afectării SNC sau periferic).
- ▶ Dacă simptomele sunt organice urmează diferențierea cauzei lor (LES sau altă patologie).
- ▶ Pacienții cu Lupus SNC pot avea **anticorpii antiribosomalii P**.

DIAGNOSTIC. CRITERIILE ACR PENTRU MANIFESTĂRILE NEUROPSIHATRICE ÎN LES.

Sistemul Nervos Central

- Meningita aseptică
- Maladie cerebrovasculară
- Sindromul demielinizării
- Cefalee
- Dereglări motorii
- Convulsii
- Mielopatie
- Starea acută de confuzie
- Anxietate
- Disfuncții cognitive
- Dereglări a dispoziției
- Psihoze

Sistemul Nervos Periferic

- Sindromul Guillan-Barre
- Neuropatie autonomă
- Mononeuropatie
- Miastenia gravis
- Neuropatie cranială
- Plexopatie
- Polineuropatie

DIAGNOSTIC. SEMNE ȘI SIMPTOME AFECTĂRII NEUROPSIHATRICE.

După frecvența în ordinea de descreștere se întâlnesc:

- Depresie
- Dereglări cognitive
- Cefalee
- Dereglări a dispoziției
- Maladie cerebrovasulară
- Convulsii
- Polineuropatie
- Anxietate
- Psihoze



Des întâlnite

Rar întâlnite

DIAGNOSTIC. SIMPTOMELE PSIHIATRICE.

- ▶ **Dereglări psihiatrice este un diagnostic de excludere.**
- ▶ **Trebuie excluse: infecții, dereglări echilibrului electrolitic, efectele adverse a medicației, formațiuni de volum, embolii arteriali, maladii psihiatrice primare.**
- ▶ **Depresie se întâlnește cel mai frecvent, are mai mult origine funcțională decât este provocată de LES.**
- ▶ **Cele mai severe simptome psihiatrice apar în primii 2 ani de la debut.**

DIAGNOSTIC. SIMPTOMELE PSIHIATRICE.

- ▶ **Psihoza asociată LES** reprezintă o urgență medicală.
- ▶ Trebuie tratată cu antipsihotice combinate cu puls-terapie GCS cît mai rapid pentru a preveni leziune permanentă a creierului.
- ▶ **Defectele cognitive** se manifestă în pierderea memoriei de lungă sau scurtă durată, inabilitatea de a judeca și a gândi abstract, în afazie, apraxie, agnosie și schimbările personalității. Nu corelează cu activitatea maladiei.

DIAGNOSTIC. SIMPTOMELE NEUROLOGICE.

- ▶ **Ictus** se înregistrează la 19% din pacienți cu LES. HTA, dislipidemia și activitatea maladiei sunt factorii de risc.
- ▶ La pacienții cu ictus se depistează frecvent anticorpilor antifosfolipidici.
- ▶ Sunt caracteristice atacuri ischemice tranzitorii sau ictusuri mici recurente.
- ▶ **Convulsii** se întâlnesc la 10-20% din cazuri. Pot fi parțiale (complexe și focale) și generalizate.
- ▶ Sunt asociate cu prezența anticorpilor antifosfolipidici și anti Sm

DIAGNOSTIC. SIMPTOMELE NEUROLOGICE.

- ▶ **Cefalee** – atît senzație de presiune cît și migrena.
- ▶ **Neuropatie** apare la 10-15% din pacienți, de obicei din cauza vasculopatiei vasa nervorum n. periferici.
- ▶ Nervii sensorii sunt afectați mai mult decît cei motorii. Apar parestezii asimetrice, amorțeala.
- ▶ **Manifestări rare** cuprind: mielita transversă, vasculita SNC, sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile, dereglări motorii (horea, ataxia), neuropatii craniale, meningita aseptică.

DIAGNOSTIC. SIMPTOMELE HEMATOLOGICE.

- ▶ **Anemia** este cea mai frecventă schimbare hematologică în LES.
- ▶ Etiologia acestei anemii poate fi diferită:
 - **Anemia din maladia cronică**
 - **Anemia hemolitică autoimună**
 - **Anemia hemolitică microangiopatică**
 - **Anemia din cauza insuficienței renale**
 - **Anemia ferodificitară**
- ▶ **Anemia hemolitică autoimună** se caracterizează prin nivelul crescut a reticulocitelor și bilirubinei indirecte, nivelul scăzut a haptoglobinei și testul Coombs pozitiv. Este caracteristică în sindromul antifosfolipidic.
- ▶ În **anemia hemolitică microangiopatică** se înregistrează șistocite în frotiul din sângele periferic, LDH și bilirubina crescute.

DIAGNOSTIC. SIMPTOMELE HEMATOLOGICE.

- **Leucocitopenia** se întâlnește des și corelează cu activitatea maladiei.
- **Neutropenia** apare din cauza activității maladiei, medicamentelor administrate (CYC sau AZA), disfuncției măduvei osoase sau hipersplenismului.
- **Limfopenia**, în special T limfocitară, se depistează la 50% din pacienți. Poate fi cauzată de terapia cu GCS.

DIAGNOSTIC. SIMPTOMELE HEMATOLOGICE.

- ▶ **Trombocitopenia** cu nivelul Thr între 100,000 și 150,000/ μ L se înregistrează în 50%, cu cifrele Thr < 50,000/ μ L numai la 105 din pacienți.
- ▶ **Purpura idiopatică trombocitopenică** este cea mai frecventă cauză a trombocitopeniei.
- ▶ Anticorpșii se unesc cu trombocitele, urmează fagocitoza la nivelul splinei și destrucție mediată imun.
- ▶ Purpura idiopatică trombocitopenică uneori poate fi primul simptom al lupusului.

DIAGNOSTIC.

SEMNELE ȘI SIMPTOMELE OFTALMICE.

- Cea mai răspândită manifestare este **conjunctivita sicca**.
- La fel se înregistrează: **uveita anterioară, cheratita, episclerita** cu fotofobie și durere.
- Durere oculară fără fotofobie este caracteristică **scleritei**.
- **Vasculopatia retinei** de obicei se asociază cu lupusul SNC.
- Administrarea GCS poate înrăutăți evoluția glaucomei și contribui la formarea cataractei.

TESTELE DIAGNOSTICE DE LABORATOR

- ▶ LES este una din maladii în care testele diagnostice au o valoare suplimentară anamneșticului și examenului clinic minuțios.
- ▶ Inițial se indică:
 - Analiza generală a sîngelui cu VSH (anemie, Lei, Thr-penie, VSH crescut)
 - Analiza generală a urinei (proteinurie, hematurie, cilindrurie)
 - Proteina C-reactivă
 - Testele biochimice generale
- ▶ Aceste analize oferă o informație diagnostic importantă și trebuie efectuate fiecărui pacient suspect pentru LES.

TESTELE DIAGNOSTICE DE LABORATOR

- ▶ Paralel se testează **nivelul complementului C3 și C4**. El poate avea o valoare la pacienți în care corelează cu activitatea maladiei (complement ↓ - activitatea ↑).
- ▶ Se efectuează **testul pentru anticorpii ANA** (pozitiv la 99% din pacienți cu LES). Pacienții cu maladii autoimune au titrele înalte (>1:160) și mai mult. Atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu titre >1:640.
- ▶ Când se depistează ANA în titru mare, se indică **anti dsADN, anti Sm, anti SS-A, anti-SS-B, anticorpii antifosfolipidici, anti ribo P, etc.**

DIAGNOSTIC SEROLOGIC

Indicii	Valorile normale	Pozitivitatea în LES
Anticorpi antinucleari (ANA)	Negativ	>99%
Anti-dsADN Ig G	<20 U/ml	60-90%
Anti Sm (RNP)	Negativ	10-40%
Anti- SS-A (Ro)	< 15 U/ml	10-35%, lupus neonatal
Anti –SS-B (La)	< 15 U/ml	10-15%, Thr, Lei -penia
Anti-histone	Negativ	Lupus medicamentos
Anti-cardiolipine IgG	<10 U/ml	Sindr. antifosfolipidic
Anti-cardiolipine IgM	<10 U/ml	Sindr. antifosfolipidic
Anti-fosfolipidici IgG	<10 U/ml	Sindr. antifosfolipidic
Anti-fosfolipidici IgM	<10 U/ml	Sindr. antifosfolipidic
Anti-ribo P	Negativ	15-30%, afect. SNC
Anti nucleosome	Negativ	Corelează cu activit. LES

PROCEDURI IMAGISTICE

Alegerea procedurii depinde de tabloul clinic și probabilitatea testului de avea o importanță diagnostică sau prognostică.

- ▶ **Durere toracică** – Ro-grafie cutiei toracice și/sau TC, ECG; Echo doppler CG.
- ▶ **Durere articulară** – Ro-grafie art. afectate.
- ▶ **Afectare renală** – USG rinichilor (dimensiuni, obstrucție tractului urinar).
- ▶ **Dureri abdominale** – USG, TC cu/fără angiografie.
- ▶ **Manifestările din partea SNC** – RMN cerebrală
- ▶ **Neuropatie sau slăbiciune periferică** – teste de conductibilitate cu electromiografie

PROCEDURI DIAGNOSTICE

Alegerea procedurii depinde de tabloul clinic și probabilitatea testului de avea o importanță diagnostică sau prognostică.

- ▶ **Rash-** biopsie cutanată
- ▶ **Afectare renală** – biopsie renală
- ▶ **Lichid din cauza serozitelor** (pleurita, pericardita, ascita) – puncție pentru a obține și evacua lichidul
- ▶ **Citopenie cu suspecție la afectarea măduvei osoase** – puncția măduvei osoase
- ▶ **Artrita** cu prezența lichidului în exces - artrocenteza

CRITERII DIAGNOSTICE PENTRU LES

1. **Rash malar**
2. **Rash discoid**
3. **Fotosensibilitate** (observat de pacient sau medic)
4. **Ulcere orale** (indolore, observate de medic)
5. **Artrita** (non-erozivă, ≥ 2 articulații periferice)
6. **Serozita** (pleurita – durere, murmur, evidența exudatului pleural; pericardita documentată prin ECG, sau murmur, sau EchoCG – exudat)
7. **Afectarea renală** (proteinuria persistentă $>0,5$ g/zi, sau cilindre celulare (Er, Hb, granulare, tubulare, mixte)
8. **Afectarea neurologică** (convulsii, psihoza sau altele în absența altor cauze – uremia, ketoacidoza, disbalanță electrolitică)

CRITERII DIAGNOSTICE PENTRU LES

8. **Afectarea hematologică** (Anemia hemolitică cu reticulocitoza, leucopenia $<4,000/\text{mm}^3$ în două sau mai multe analize, limfopenia $<1,500/\text{mm}^3$ în două sau mai multe analize, trombocitopenia $<100,000/\text{mm}^3$ în absența medicamentelor, care pot cauza)
9. **Afectarea imunologică** (anticorpii antifosfolipidici, sau anti ADN dublu catenar în titru crescut, sau anti Sm , sau testul la sifilis fals pozitiv cel puțin 6 luni și confirmat prin Treponema pallidum immobilizare sau testul de absorbție anticorpilor către treponema)
10. **Anticorpii antinucleari** (titru crescut anticorpilor antinucleari prin reacția de imunofluorescență sau echivalent în orice moment, în lipsa administrării medicamentelor ce pot provoca lupus medicamentos indus)

Pentru a stabili diagnostic avem nevoie de 4 sau mai multe criterii prezente simultan sau succesiv !!!!

CRITERII DIAGNOSTICE PENTRU LES. EXEMPLU.

- ▶ Pentru a stabili diagnostic de LES avem nevoie de afectare poliorganică cu prezența semnelor autoimunității.
- ▶ Un/o pacient(ă) cu LES foarte probabil va avea slăbiciune, dureri articulare, dureri în cutia toracică și **fotosensibilitate**.
- ▶ Examenul clinic va depista **rash malar, ulcere orale indolore, câteva articulații tumefiate și dureroase**.
- ▶ Datele de laborator vor demonstra **anemie moderată, proteinurie, testul Coombs pozitiv, anticorpii ANA în asociere cu anti_{ds}ADN**.
- ▶ Ro-grafia cutiei toracice va depista **exudatul pleural bilateral**.

Avem 9 criterii din 11. Inițial simptomele pot fi mai șterse, cu evoluția maladiei ele progresează.

CRITERII DIAGNOSTICE PENTRU LES

1. Rash malar
2. Rash discoid
3. Fotosensibilitate
4. Ulcere orale
5. Artrita
6. Serozita
7. Afectarea renală
8. Afectarea neurologică
9. Afectarea hematologică
10. Afectarea imunologică
11. Anticorprii antinucleari

- ▶ Pentru a stabili diagnostic avem nevoie de 4 sau mai multe criterii!!!!

Fiecare criteriu va fi descris detaliat ulterior.

ACR (1997)

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- Febra reumatismală acută
- Artrita juvenilă
- Artrita reumatoidă, artr.reactive
- Dermatomiozita/polimiozita
- BMȚC, SS
- Vasculitele sistemice (purpura Henoch-Schonlein)
- Lupus nefrita cu periarterita nodoasă și cu glomerulonefritele
- Eritemul nodos

ACTIVITATEA BOLII

- Activitatea LES se apreciază după indicele **SLEDAI - 2k** (SLE Disease Activity Index) - ce include 24 parametri, este evaluat în puncte.
- Scorul maxim - 105 puncte.

TRATAMENT. GCS

- Preparatele de linia întâi în tratamentul LES sunt **glucocorticosteroizii**.
- În patologia organică gravă, doza de **GCS** trebuie să constituie **0,5 - 1 mg/kg**, cu diminuare până la doza de întreținere (5-10 mg/zi).

TRATAMENT

- ▶ Se recomandă administrarea intravenoasă a metilprednisolonei în doze mari: **pulsterapia** (500-1000 mg/24 ore) timp de 3-5 zile.
- ▶ Indicațiile pentru pulsterapie la debutul maladiei sunt:
 - vârsta tânără
 - lupus nefrita fulminantă, progresivă,
 - activitatea imunologică înaltă
 - afectarea sistemului nervos.

TRATAMENT

- În afectare renală și afectare SNC des se recomandă **pulsterapia intravenoasă combinată:**
1000mg metilprednisolon 3 zile+1000mg de ciclofosfan i/v .

Schema diminuării dozei de prednisolon după remisiunea clinică și ameliorarea datelor de laborator

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

TRATAMENT. CITOSTATICE

- Indicațiile pentru tratamentul complex al LES cu citostatice sunt:
 - nefrită lupică acută,
 - vasculitele,
 - formele rezistente la GCS,
 - necesitatea micșorării dozei de GCS,
 - activitate înaltă a Lupusului,
 - evoluție progresivă sau fulminantă.

TRATAMENT. CITOSTATICE

- Se utilizează: **ciclofosfamid (ciclofosfan)** în pulsterapie 1000 mg i/v prima zi, ulterior câte 200 mg/zi, (doza sumară 5000 mg).
- **Azatioprina** se prescrie câte 2-2.5 mg/kg/zi, metotrexatul câte 7,5-20 mg/săptămână per os; CellCept câte 250 mg/zi

TRATAMENT. CITOSTATICE

- **Metotrexat** -7,5-10-15-20mg pe săptămână per os sub controlul sângelui.
- **Mofetil Micofenolat** - 250 mg pe zi

Altă schemă:

500mg pe zi prima săptămână,

500mg de 2ori/zi -a 2-a săpt-nă,

750mg de 2ori/zi –a 3-a săpt-nă,

1000mg de 2ori/zi a 4-a săpt-nă.

TRATAMENT

- **Remediile nesteroidiene antiinflamatorii (AINS)** se utilizează în febră, sindromul articular și serozite.
 - **Aminochinolonele**, cu eficacitate antiinflamatorie și imunosupresivă, se prescriu în caz de fotosensibilitate și afectarea pielii.
 - **Alte remedii:** anticoagulante, antiagregante, diuretice, preparate de Ca și K.
-

TRATAMENT

- ▶ Metode extracorporale de tratament: plasmafereza, hemosorbția.
 - ▶ Plasmafereza și hemosorbția sunt indicate în terapia cazurilor rezistente la terapia clasică.
 - ▶ Metode de perspectivă: cele biologice, administrarea anticorpilor mononucleari și a anti T-helperilor.
-

Tratamentul lupusului ce evoluează cu unele semne specifice

Tromboze

**-Aspirina,
anticoagulante**

**-Avorturi, moartea
intrauterină a fătului**

**-Aspirina și alte
remedii**

-Citopenie

-GCS intravenos

-Glomerulonefrită

-GCS, citostatice

-Tromboze ale vaselor

-Anticoagulante

-Vasculite

-GCS, citostatice

**-Infarcte (secundare pe
fond de vasculită)
prostaciclina**

-GCS, citostatice,

-Trombocitopenie

-gamaglobulină i/v

MĂSURILE PROFILACTICE:

- Profilaxia și tratamentul corect al infecțiilor virale și bacteriene.
 - Excluderea influenței radiației solare la persoanele cu predispoziție la LES.
 - Excluderea polipragmaziei.
 - Dispensarizarea persoanelor din familiile predispuse la LES.
-

TRATAMENTUL BIOLOGIC

Anticorpi monoclonali anti-TNF a:

Influximab (Remicade)- 3mg/kg
(maxim-10mg/kg) 1-2-6 săptămîni, apoi
fiecare 8 săptămîni.

Adalimumab (Humira)-40mg,
s.c., fiecare 2 săptămîni.

- ⊙ **Belimumab (Benlysta)** inhibă activitatea B-lymphocyte stimulator (BLyS);
- ⊙ **etanercept (Enbrel)**; Receptori pentru TNFa, 25mg s.c. 2ori pe săptămîna/ times a week.

**Mulțumesc
pentru
atenție!**

