

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Prof. Dr. Cristian Băicuș, clinica Medicală II, Spitalul clinic Colentina București

Prevalență. Etiologie și patogenie. Prevenție. Manifestări clinice și de laborator. Diagnostic și diagnostic diferențial. Pronostic. Tratament. Urmărirea pacienților cu LES.

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală cronică multisistemică autoimună de etiologie necunoscută, cu manifestări numeroase și evoluție și prognostic variabile, caracterizată printr prezența a numeroși autoanticorpi împotriva unor molecule specifice din nucleu (antigene ADN native) și citoplasmă, în asociere cu autoimunitatea mediată celular.

Țesuturile și celulele sunt afectate prin intermediul autoanticorpilor și al complexelor imune.

Prevalența este de 50/100.000 în populația generală (USA). Prin comparație, prevalența poliartritei reumatoide este de 800-2100/100.000 (de 3-9 ori mai frecventă), a artrozei de 68.000/100.000, a BPOC 6000/100.000 și a bolii coronariene de 4000/100.000.

90% dintre pacienți sunt femei, și cele mai multe paciente sunt tinere; 65% dintre ele au între 16 și 55 de ani, 20% au sub 16 ani, și 15% peste 55 de ani.

Un studiu făcut în Columbia pe 335 de pacienți cu LES a arătat că aproape jumătate (41%) aveau cel puțin încă o boală autoimună (tiroidită, sindrom Sjogren sau sindrom antifosfolipidic).

Etiologie și patogenie.

LES este o afecțiune polifactorială rezultând din interacțiunea terenului genetic cu factorii de mediu și disfuncția imună.

Fundalul genetic este demonstrat de faptul că boala are un risc mult mai mare de apariție la ambii gemeni monoziigoți, decât în cazul celor dizigoți. Există o agregare familială: 5% dintre rudele lupicilor fac boala, iar 10% fac o altă boală autoimună. Sunt mai multe gene afectate (între 4 și 8), atât dintre cele de histocompatibilitate, cât și altele, ducând la un deficit al componentelor C2 și C4 ale complementului.

Factorii de mediu nu sunt cunoscuți, cu excepția radiațiilor ultraviolete care pot determina apariția erupțiilor cutanate (fotosensibilitate), sau chiar declanșarea unui puseu de activitate a bolii. Există medicamente implicate în apariția lupusului medicamentos (cu manifestări clinice și autoanticorpi diferiți, totuși, de ai lupusului clasic – frecvent implicate erau procainamida și dihidralazina, care nu se mai folosesc, însă practic cele mai multe clase de medicamente pot declanșa lupusul medicamentos, e adevărat foarte rar; numai terapeuticele biologice anti-TNFalfa, folosite în tratamentul poliartritei reumatoide, pot declanșa un lupus medicamentos identic celui sistemic, cu ac. antiADNdc). Cercetările privind factorii infecțioși care ar putea duce la declanșarea bolii (virusuri/retrovirusuri) nu au dus la vreun rezultat. Hormonii sexuali par a fi implicați, din moment ce boala apare mult mai frecvent la femei decât la bărbați (9:1), și la acestea până la menopauză.

Pacienții cu lupus au și un răspuns imun anormal, cu activarea limfocitelor T helper (care stimulează limfocitele B în producția de autoanticorpi) și scăderea activității limfocitelor T supresoare și citotoxice.

Prevenția.

Neștiind etiologia, nu avem cum preveni boala. Odată însă boala apărută, trebuie să știm că acești pacienți au risc crescut de ateroscleroză, motiv în plus pentru renunțarea la fumat și tratamentul hiperlipemiilor și a hipertensiunii. De asemenea trebuie prevenită (sau tratată, dacă a apărut) osteoporoza la acești pacienți care iau corticosteroizi. În plus, trebuie evitată expunerea la soare, care poate duce la apariția puseului de boală la aceste paciente cu fotosensibilitate.

Manifestări clinice.

Manifestările clinice din LES sunt polimorfe, putând fi afectat orice sistem. Ceea ce spunea Alarçon-Segovia despre vasculite este valabil și în cazul lupusului, și anume că se aseamănă unui caleidoscop, cu manifestări diferite de la un bolnav la altul, sau la același bolnav, de la o etapă la alta.

95% dintre pacienți au manifestări sistemice (febră, astenie, scădere ponderală). Tot 95% dintre ei au manifestări musculoscheletale: artralgi/mialgii, **artrite** (poliartrită neerozivă), miozită, necroza aseptică de os (pentru aceasta din urmă, deși lupusul este trecut peste tot ca factor de risc, nu există studii; din acest motiv, nu se știe exact dacă

boala este într-adevar factor de risc independent, sau pacienții cu lupus fac necroză aseptică din cauza tratamentului, îndeosebi cu cortizon).

Manifestările cutanate constau în **rash malar**, **rash discoid**, alopecie, vasculită, paniculită. Rash-ul malar este o erupție facială în aripi de fluture = *vespertillo*, care respectă șanțul nazo-genian și apare după expunerea la soare (**fotosensibilitate**), uneori cu mult timp înaintea apariției bolii. Erupția discoidă constă în plăci eritematoase, ușor infiltrative, dispuse cel mai frecvent pe față, scalp, gât, uneori torace.

Manifestările hematologice constau în anemie (cel mai frecvent anemie cronică simplă, datorită faptului că lupusul este o boală inflamatorie, mai rar și specific **anemie hemolitică autoimună**, cu sferocite, LDH crescut și test Coombs pozitiv; și mai rar, anemie hemolitică microangiopatică în cadrul unei purpuri trombocitopenice, cu fragmente de hematii (schistocite) pe frotiu și trombocitopenie), **leucopenie** cu **limfopenie**, mai rar cu neutropenie, **trombocitopenie** de asemenea autoimună (cu anticorpi antitrombocitari prezenți) și splenomegalie, adenopatii. Manifestările neurologice pot fi și ele diverse, cel mai frecvent însă apar disfuncție cognitivă, **psihoză** și **convulsii**, rar neuropatie.

Manifestările cardiace și pulmonare constau din **pleurezie**, **pericardită** și miocardită, și mult mai rar endocardită verucoasă, neinfecțioasă Libman-Sacks (posibil asociată sindromului antifosfolipidic), coronaropatie inflamatorie (pe lângă faptul că lupusul este un factor de risc independent pentru ateroscleroză), pneumonită, fibroză interstițială, hipertensiune pulmonară și hemoragie intraalveolară (principalele cauze de hemoragie intraalveolară sunt bolile autoimune – în special lupusul, angita granulomatoasă Wegener și sindromul Goodpasture - și una fără mecanism imun, hemosideroza).

Manifestările renale sunt printre cele mai importante în lupus, în care este afectat glomerulul, așadar avem **proteinurie** (posibil în cantitate mare – sindrom nefrotic), **cilindri celulari**, hematurie cu origine renală (hematii decolorate și deformate) și insuficiență renală = creatinina crescută, scăderea clearance-ului la creatinină; dintre toate vasculitele, lupusul este singura în care avem și afectare tubulo-interstițială, astfel încât în sediment să apară și numeroase leucocite, cu scăderea densității urinare.

Manifestările gastrointestinale sunt ceva mai rare și constau în vasculită intestinală cu sângerare sau perforație, ascită, pancreatită; frecvent acești pacienți pot avea transaminazele crescute în perioadele de activitate ale bolii.

Pacienții care au și sindrom antifosfolipidic secundar fac tromboze venoase sau arteriale repetate și avorturi. Afectarea oculară este rară în lupus, cel mai frecvent (15%) apărând un sindrom Sjogren secundar.

Manifestări de laborator.

Lupusul este o boală inflamatorie, și atunci la acești pacienți găsim modificări de inflamație: VSH crescut, anemie inflamatorie (normocromă/normocitară la început, hipocromă/microcitară după un timp, cu sideremie scăzută (fierul este blocat în macrofage) și capacitatea de legare a transferinei scăzută, feritina nu este scăzută); spre deosebire de alte boli inflamatorii (multe dintre ele reumatologice), proteina C reactivă nu crește în lupus (cu excepția pacienților la care există poliserozită sau artrită), și nu avem nici leucocitoză sau trombocitoză reactive – dimpotrivă, în această boală ele scad. În plus, mai putem avea transaminaze crescute (în afectarea hepatică, dar și în cea musculară), deci și LDH, CK.

Celelalte modificări ce țin de afectarea de organ sunt leucopenie (mai ales prin limfopenie), anemie hemolitică autoimună, sindrom nefritic sau chiar nefrotic, retenție azotată.

ANA este un test foarte sensibil, 95-98% dintre pacienți îl au pozitiv, așadar în caz de negativitate, probabilitatea ca pacientul să aibă LES este foarte mică, doar 2-5% dintre ei nu-l au (SnNout, adică dacă un test este foarte sensibil, în caz de negativitate excludem diagnosticul); în schimb specificitatea este mică, așadar dacă este pozitiv, nu înseamnă neapărat lupus: 10-15% din populația normală îl are, însă în titruri mici, la fel ca și rudele celor cu lupus; el poate fi pozitiv în alte colagenoze (boala mixtă de țesut conjunctiv, sclerodermia, polimiozita/dermatomiozita, Sjogren, poliartrita reumatoidă), sau în boli nereumatologice (hepatită autoimună, boala Graves, scleroza multiplă, endocardită infecțioasă). Dacă ANA sunt pozitivi și suspționăm un lupus, mergem mai departe cu teste mai specifice dintre anticorpii antinucleari: anticorpii antiADN-dublu catenar (antiADNdc), sau anticorpii antiSm. Dacă sunt determinați prin imunofluorescență, specificitatea este de aproximativ 100%, și cum SpPin (adică, dacă un test foarte specific este pozitiv, punem diagnosticul), dacă sunt pozitivi diagnosticul de lupus este clar în contextul clinic descris mai sus. Și dacă sunt determinați prin ELISA, cum se întâmplă tot mai des în ultimul timp, specificitatea este foarte mare, deși este posibil ca, în cazul unor titruri puțin peste normal, să fie vorba despre rezultate fals pozitive.

Teoretic, cum ac antiADNdc sunt tot antinucleari, nu este posibil ca ANA să fie negativ, și antiADNdc pozitiv, din acest motiv se fac întâi ANA, screening. Totuși, există kit-uri ELISA pentru ANA care nu conțin și substrat pentru antiADNdc, și în acest caz nu putem să ne rezumăm la ANA și, dacă acesta iese negativ, să excludem boala, ci trebuie să facem de la început și antiADNdc. Ca să știm în ce situație ne aflăm, trebuie să întrebăm de la început laboratorul pentru ce anticorpi au substrat ANA (de obicei este scris și pe buletinul cu rezultatul analizei). O perioadă bună, cel puțin Synevo și Gral determinau ANA fără substrat pentru antiADNdc, și pentru a exclude LES trebuia să ne asigurăm că și antiADNdc erau negativi, ceea ce dubla, bineînțeles, costul investigației.

Componentele C3 și C4 ale complementului sunt scăzute în puseele de boală.

Diagnostic

- Gândiți-vă la lupus la pacienții(ele) tineri(e) cu artralгии, semne generale (febră, oboseală) și semne/simptome de afectare multiorganică.
- Majoritatea indivizilor cu anticorpi antinucleari (ANA) nu au LES; un ANA pozitiv în absența altor criterii clinice este insuficient pentru diagnostic.
- Odată ce suspiciunea clinică este înaltă, efectuați testele serologice specifice (antiADNdc, antiSm).
- Pentru diagnostic, aplicați criteriile ARA (American Rheumatology Association).

Criteriile ARA din 1997 (pentru diagnostic este nevoie de 4 din 11), cu formula mnemotehnică MD-SOAP-BRAIN:

Malar (rash în vespertillo).

Discoid (rash).

Serozită (pleurezie, pericardită).

Orale, ulcerații.

Artrită.

Photosensibilitate (rash, febră după expunerea la soare).

Blood (sânge):

anemie hemolitică autoimună, leucopenie (<5000/mm³), limfopenie (<1500/mm³), trombocitopenie (<100.000/mm³).

Renale: proteinurie (>500mg/24h), cilindri celulari.

ANA.

Imunologie (alți autoanticorpi):

antiADNdc, antiSm, antifosfolipidici (anticardiolipinici, lupus anticoagulant, test serologic pentru sifilis fals pozitiv).

Neurologice: convulsii sau psihoză.

Criteriile din 2012 sunt mai sensibile pentru că este nevoie tot de 4 pentru a pune diagnosticul, fiind mai multe decât cele dinainte: în loc de rash malar sau discoid avem lupus cutanat acut (în care intră și rash-ul malar) sau cronic (în care intră și rash-ul discoid), sunt luate în seamă și ulcerațiile nazale și apar în plus alopecia (care mai fusese în niște criterii anterioare), complement (C3, C4 sau CH50) scăzut și test Coombs direct pozitiv (chiar și în lipsa anemiei); la criteriile neurologice s-au adăugat afectarea neurologică periferică și medulară, iar la anticorpii antifosfolipidici se adaugă și anti-beta2-GP1.

Aceste criterii nu sunt absolut necesare pentru diagnostic, dacă tabloul este clar (de exemplu femeie tânără cu febră, artrite și/sau nefrită și ac. antiADNdc pozitivi) putem pune diagnosticul fără să așteptăm să apară alte criterii.

Dintre toate semnele și simptomele, cele care cresc cel mai mult probabilitatea de LES sunt rash-ul discoid (LR=18), rash-ul malar (LR=14), convulsii sau psihoză neexplicate (LR=13) și fotosensibilitatea (LR=11), absența niciunui dintre semne nescăzând atât de mult probabilitatea de LES încât să poată fi folosit pentru excluderea bolii. Dintre probele de laborator, cel mai mult cresc probabilitatea de LES testul pentru sifilis fals pozitiv (LR=30), ac. antiSm (LR=28), trombocitopenia (LR=21) și prezența cilindrilor celulari în urină (LR=12), lipsa niciuneia dintre modificările de laborator neputând exclude boala, cu excepția ANA (LR=0,02).

Diagnostic diferențial

Având în vedere că boala are manifestări atât de diverse, spectrul diagnosticului diferențial este foarte larg.

Practic, LES intră în diagnosticul diferențial al oricărei boli febrile (infecții inclusiv tuberculoza, limfoame, febra de origine necunoscută etc.).

LES intră în diagnosticul diferențial al oricărei artrite sau poliartralгии, miozite, al acnee rozacee (rash malar), anemii hemolitice autoimune, leucopenii, limfopenii, trombocitopenii, pleurezii sau pericardite, glomerulonefrite, hemoragii intraalveolare, vasculite și mai rar neuropatii.

De asemenea, la pacientele cu lupus diagnosticat, în cursul evoluției este uneori dificil de stabilit dacă unele manifestări sunt datorate bolii, sau tratamentului – de exemplu miozita, psihoza, necroza aseptică osoasă pot apărea și din cauza cortizonului. Mai mult, pacienta cu lupus fiind imunodeprimată atât datorită bolii, cât și tratamentului, în momentul apariției febrei însoțite de stare generală alterată trebuie făcut rapid diagnosticul diferențial între o activare a bolii și o infecție supraadăugată, deoarece tratamentul este total diferit: antiinfecțios în cazul infecției, și escaladarea terapiei imunosupresoare în primul caz. Semne de reactivare sunt apariția rash-ului, a artritelor,

apariția unor noi afectări de organ (de care trebuie să ne asigurăm că nu sunt de fapt infecții), scăderea complementului și creșterea titrului ac antiADNdc. În primul rând trebuie să eliminăm o infecție pe baza anamnezei, examenului clinic, al culturilor (hemo, uroculturi, spută inclusiv pentru bK), imagistică pulmonară, posibil lavaj bronho-alveolar, procalcitonină, PCR (care nu crește în mod normal în LES), leucocitoză (în puseul de LES avem mai degrabă leucopenie).

Prognostic

Într-o cohortă mare de pacienți cu lupus, supraviețuirea la 5, 10, 15 și 20 de ani de la diagnostic a fost de 95%, 91%, 85% și 78%.

Prognosticul sever al bolii este dat de afectarea renală, al cărei prognostic este umbrat la rândul său de hipertensiune, creatinina crescută și scorul de cronicitate al nefritei. Așadar, prognosticul pacientei cu LES depinde de forma și tratamentul nefritei lupice.

Tratament

Pacienții fără afectare de organ: hidroxiclorochină, AINS, prednison, azatioprină (pentru scăderea dozei de cortizon).

Afectare de organ vital (**rinichi**, SNC, plămân): tratament de inducție cu cortizon [doze în funcție de severitate: metilprednisolon în puls 1g/zi, 3 zile lunar dacă există insuficiență renală acută sau glomerulonefrită cu semiluni, sau prednison 1mg/kgc o lună, după care se scade] și obligatoriu imunosupresor (ciclofosamidă iv lunar sau micofenolat mofetil po zilnic, timp de 6 luni; într-un studiu recent, combinația tacrolimus+micofenolat+cortizon a fost superioară combinației ciclofosamidă+cortizon[Liu et al, Annals of Internal Medicine 2014]). Tratamentul de întreținere se face cu azatioprină sau micofenolat (care din păcate la noi nu este compensat, și este foarte scump).

Efectele adverse ale cortizonului sunt hipercorticismul iatrogen, infecțiile, hirsutismul, osteoporoza, necroza ischemică osoasă, cataracta, glaucomul, diabet, miozită, psihoză, ulcer.

Efectele adverse ale imunosupresoarelor: supresie medulară, infecții, infertilitate permanentă (sigură după 8g ciclofosamidă), toxicitate hepatică (azatioprină, micofenolat, metotrexat), cistită hemoragică (ciclofosamidă), alopecie, risc crescut de cancer.

Urmărirea pacienților cu LES

Dacă boala este ușoară, stabilă: control la fiecare 3-6 luni.

Dacă boala este gravă sau există complicații iatrogene: mai frecvent.

Se monitorizează hemograma, creatinina, sumarul de urină, proteinuria (raportul proteine/creatinină urinare). Dacă pacientul ia hidroxiclorochină, este nevoie de examen oftalmologic anual pentru depistarea eventualei afectări retiniene.

2 studii au arătat că monitorizarea ac antiADNdc și a complementului, cu creșterea dozei de cortizon în cazul modificării în sensul activării bolii, duce în cele din urmă la o doză totală mai mică de cortizon decât în cazul așteptării reactivării clinice a bolii pentru a crește doza.

Bibliografie selectivă

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, McGraw-Hill.
2. UpToDate., Basow, DS (Ed), Waltham, MA, 2015 (www.uptodate.com)
3. Essential Evidence Plus [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc. c2015. (<http://www.essentialevidenceplus.com>)