

1. INTRODUCERE
2. EVALUARE DIAGNOSTICĂ ȘI FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ DECIZIA TERAPEUTICĂ
3. SCOPUL TRATAMENTULUI
4. RECOMANDĂRI EULAR
5. METODE DE TRATAMENT
  - 5.1. Măsuri generale
  - 5.2. Tratament farmacologic
    - 5.2.1. Antinfamatoare nonsteroidiene
    - 5.2.2. Corticoterapia
    - 5.2.3. Antimalarice de sinteză
    - 5.2.4. Imunosupresoare
      - a) Ciclofosfamida
      - b) Azatioprina
      - c) Mycophenolat
      - d) Ciclosporina
      - e) Metotrexat. Leflunomide
    - 5.2.5. Terapii biologice
    - 5.2.6. Plasmafereza
    - 5.2.7. Imunoglobuline iv
    - 5.2.8. Terapia hormonală
    - 5.2.9. Terapia anticoagulantă
  6. TRATAMENTUL AFECTĂRILOR DE ORGAN
    - A) Simptomele constituționale
    - B) Afectarea cutanată
    - C) Afectarea articulară
    - D) Afectarea hematologică
    - E) Afectarea cardiopulmonară
    - F) Afectarea neuropsihiatrică
    - G) Afectarea renală
  7. LUPUSUL ȘI SARCINA
  8. MONITORIZAREA ACTIVITĂȚII BOLII

## 1. INTRODUCERE

L.E.S. este o afecțiune cronică inflamatorie cronică, cu afectare multisistemică caracterizată prin pierderea pasageră a toleranței la self și apariția fenomenelor autoimune. Multiplele anomalii imune întâlnite în evoluția bolii sunt responsabile de apariția unei game largi de autoanticorpi dintre care cei antinucleari sunt cei mai reprezentativi. Manifestările clinice și biologice sunt urmarea distrucțiilor celulare și tisulare induse de autoanticorpi prin reacția de citotoxicitate sau prin participarea la formarea complexelor imune. Etiologia bolii este necunoscută. Apariția anomaliilor imunologice este consecința interacțiunii dintre factorii genetici, hormonal, imunologici cu anumiți factori de mediu (raze ultraviolete, infecții, medicamente, factori nutriționali).

Prevalența în populație variază în funcție de zona geografică, rasă, sex, vârstă. Prevalența globală este estimată la 30-50 cazuri/100000 de locuitori. Oricum se consideră că este o boală a cărei prevalența s-a triplat în ultimii 30 ani. Afectează în principal grupa de vârstă 15-45 ani, raportul sex ratio fiind 8-10: 1.

Este o boală cu evoluție cronică cu perioade de exacerbări și remisiuni. -25% ating remisiune susținută, pe de altă parte -50% dezvoltă leziuni ireversibile de organ.

Gravitatea bolii rezultă din posibilitatea afectării multiorganice: cutanat, musculoarticular, seroase, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, ocular și mai ales din afectarea renală și neuropsihiatrică. Datorită îmbunătățirii metodelor paraclinice, diagnosticării formelor ușoare, apariției unor medicamente noi supraviețuirea pacienților a crescut de la 50% în 1950 la 90%. Totuși mortalitatea rămâne de 3-5 ori mai mare față de populația generală.

Există un risc mare de complicații atât legate de boală cât și de tratamentul urmat (corticoterapia și imunosupresoare). Decesele precoce sunt datorate activității bolii (nefrita, vasculita, neurolupus), trombozelor și infecțiilor, cele tardive sunt legate de complicațiile cardiovasculare, boala renală terminală și neoplazii (limfoame nonHodgkiniene și neoplazii genitourinare).

## 2. EVALUARE CLINICĂ ȘI FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ DECIZIA TERAPEUTICĂ

Diagnosticul pozitiv al LES impune prezența succesivă a cel puțin 4 din cele 11 criterii ACR (revizuite în 1997)

1. Rash malar - eritem facial fix plan/elevat la nivelul proeminențelor malare cu respectarea șanțului nazolabial
2. Lupus discoid - plăci eritematoase cu cruste keratozice aderente, obstrucție foliculară; posibil cicatrici atrofice

3. Fotosensibilitate - rash cutanat după expunere la radiații ultraviolete
4. Ulcerații mucoase (orale, nazofaringiene) nedureroase observate de medic
5. Artrite simetrice neerozive, afectând cel puțin două articulații periferice caracterizate prin durere, tumefacție, exudat
6. Serozita;

(a) pleurită - istoric de durere pleurală, frecătură pleurală auscultată de medic sau revărsat pleural sau

(b) pericardită - frecătură pericardică, semne EKG sau evidențiere lichid pericardic

7. Afectarea renală:

(a) proteinurie persistentă > 0,5 g/zi sau > +++ dacă nu se poate determina cantitativ sau

(b) cilindrii hematici, granuloși, tubulari sau micști

8. Afectarea neurologică:

(a) convulsii

sau

(b) psihoză în absența unor medicamente sau a dezordinilor metabolice ca uremia, cetoacidoza sau perturbări electrolitice

9. Afectarea hematologică:

(a) anemie hemolitică cu reticulocitoză

sau

(b) leucopenia < 4000/mm<sup>3</sup> la 2 determinări

sau

(c) limfopenie < 1500/mm<sup>3</sup> la 2 determinări

sau

(d) trombocitopenie < 100000/mm<sup>3</sup> în absența unor medicamente care le-ar putea induce

10. Anomalii imunologice

(a) Ac antiADNdc

(b) Ac antiSm

(c) teste pozitive pentru Ac antifosfolipide

1. Ac anticardiolipină de tip IgG, IgM

2. test pozitiv pentru anticoagulant lupic

3. teste serologice fals pozitive pentru sifilis > 6 luni confirmate prin teste de imobilizare sau absorbție

11. Ac antinucleari: titru anormal de ANA detectați prin imunofluorescență sau metode echivalente în absența medicamentelor cunoscute a induce lupus medicamentos

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de activitatea și severitatea bolii.

Manifestările clinice sunt extrem de polimorfe de aceea evaluarea clinică inițială trebuie făcută atent cuprinzând un istoric detaliat, examen fizic atent și explorări paraclinice adecvate pentru a stabili numărul de organe afectate, severitatea leziunilor și rata de deteriorare.

Evaluare clinică inițială:

- simptome constituționale (febră, astenie, scădere ponderală), examen clinic ținut pe aparate și sisteme, inclusiv neurologic

- HLG, test Coombs, funcție renală, hepatică

- Ac antiADNdc, antiSm, antiRo, antiLa, anticardiolipină, antibeta2glicoproteină 1, anticoagulant lupic, în măsura posibilului antiRNP, antiproteina P ribozomală, antineuronali și antiC1q

- VSH, CRP (CRP nu se corelează cu VSH având valori normale sau doar ușor crescute chiar în forme active de boală; crește mai ales în infecții supradugate), nivel seric C3, C4

- Sumar urină, Addis, proteinurie/24 ore, biopsie renală în măsura în care e necesară

- Radioscopie/radiografie pulmonară; ecografie cardiacă, EKG

- În funcție de manifestările clinice neuropsihiatrice asociate: RMN, CT, SPECT, EEG, puncție lombară

Evaluarea pacienților trebuie să cuprindă de asemenea și identificarea unor factori triggeri ai puseelor de boală: infecții, medicamente, expunere la raze ultraviolete etc.

Există mai multe instrumente/indicatori compoziți de evaluare a activității bolii (SLEDAI, ECLAM, BILAG, SLAM), în practică fiind recomandată folosirea a cel puțin unuia, de regulă cel mai folosit este SLEDAI.

Sunt considerați factori de prognostic negativ pentru LES:

- statutul socioeconomic precar

- afectarea de organ: renală (în special formele proliferative, dar și cele cu index mare de cronicitate), neuropsihică, afectarea pulmonară

- trombocitopenia

- asocierea sindromului antifosfolipidic

- asocierea hipertensiunii arteriale

3. SCOPUL TRATAMENTULUI

Având în vedere riscul de afectare poliviscerală scopul este diagnosticarea precoce a pacienților, monitorizarea regulată, detaliată, inițierea tratamentului adecvat cu inducerea remisiunii și menținerea acesteia pe o perioadă cât mai îndelungată și prevenirea efectelor secundare ale terapiei.

4. RECOMANDĂRILE EULAR

Recomandările de tratament ale EULAR pentru LES pe baza argumentelor medicinei bazate pe dovezi luând în considerare cele 4 nivele de evidență respectiv:

□ I la meta-analiza studiilor clinice control-randomizate, Ib studii clinice control randomizate,

□ IIa studii clinice controlate, Ib terapie cvasiexperimentală

□ III studii descriptive (comparative, de corelație, caz control)

□ IV raportări, opinia/experiența clinică ale experților

Pornind de la nivelele de evidență disponibile pentru fiecare abordare terapeutică, au fost clasificate gradele de recomandare în următoarele 4 categorii:

- A: studii consistente de nivel 1
- B: studii consistente de nivel 2-3
- C: studii consistente de nivel 4
- D: studii inconsistente/neconcluzive de orice nivel.

**1. Prognostic:** la pacienții cu LES manifestările clinice noi (rash, artrite, serozite, manifestările neurologice și convulsii/psihoză), teste de laborator (HLG, proteinuria, sumarul de urină), teste imunologice (C3, Ac antiADNdc, antiRo, antiLa, antiRNP, antifosfolipide) pot oferi informații importante despre prognosticul general și afectarea majoră de organ de aceea se recomandă evaluarea acestora la fiecare pacient. În cazuri selecționate se recomandă RMN cerebral și biopsie renală

**2. Monitorizare:** manifestări clinice noi ca numărul și tipul leziunilor cutanate, artritele, serozita, manifestări neurologice (convulsii/psihoză), teste de laborator (HLG), teste imunologice (C3, AcantiADNdc, antiC1q) și indicatorii globali de activitate sunt corelați cu activitatea bolii, au valoare predictivă pentru puseele bolii de aceea se recomandă folosirea de rutină a acestora.

Cele menționate anterior sunt considerate indicatori fideli de evaluare a activității clinice a bolii deși nu se cunoaște încă pragul de schimbare semnificativ statistic ce impune modificări terapeutice și nici valoarea prognostică a acestora

**3. Comorbidități:** pacienții cu LES au risc crescut datorită bolii sau tratamentelor de: infecții (mai ales de tract urinar), ateroscleroza accelerată, hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat, osteoporoză, necroza avasculară, neoplazii (mai ales limfoame nonHodgkiniene) de aceea se impune o monitorizare atentă și ținută.

**4. Tratament:** în tratamentul LES fără manifestări organice majore, antimalaricele de sinteză și -sau glucocorticoizii sunt recomandați. AINS pot fi folosite judicios la pacienții cu risc redus de complicații. La pacienții nonresponsivi sau la cei la care doza de cortizon nu poate fi redusă la un nivel acceptabil pentru uzul cronic se vor lua în considerare agenții imunosupresivi ca azathioprine, mycophenolate mofetil și methotrexat (deși nu există multe studii clinice randomizate și utilizarea trebuie făcută judicios ținând cont de efectele secundare).

**5. Terapia adjuvantă:** fotoprotecția, modificarea stilului de viață, exerciții, abandonarea fumatului, controlul greutateii aduc beneficii pentru prognosticul pe termen lung al pacienților (mai ales dacă există factori de risc cardiovasculari). În funcție de situația clinică și tratamentul pacienților vor fi luate în considerare: aspirină în doză antiagregantă, calciu, vitamina D, bisphosphonați, statine, antihipertensive (de elecție inhibitori de ACE). Contraceptivele estrogenice sau terapia de substituție hormonală pot fi folosite după evaluarea judicioasă a riscurilor.

Este recomandată folosirea de rutină a Aspirinei în asociere cu tratamentul cu corticosteroizi, la cei cu Ac antifosfolipide și dacă există cel puțin un factor de risc pentru ateroscleroză.

Deși există încă dispute despre folosirea preparatelor hormonale la pacientele cu LES, 2 studii controlate randomizate au arătat că estrogenii nu cresc riscul puseelor de boală. Terapia de substituție hormonală poate fi indicată după evaluarea riguroasă a riscului tromboembolic.

**6. Diagnosticul neurolupusului:** protocolul diagnostic (clinic, de laborator, imagistic, evaluare neuropsihologică) al manifestărilor neuropsihiatrice la un pacient cu LES nu diferă de cel al unui pacient nonlupic

**7. Tratamentul neurolupusului:** manifestările neuropsihice considerate de origine inflamatorie (nevrita optică, stare confuzională acută, mielita transversă, neuropatiile craniene sau periferice, psihoză) pot beneficia de tratament imunosupresor

#### **8. Sarcina:**

**(a) mama:** nu există diferențe de fertilitate față de populația normală; sarcina poate crește activitatea bolii, dar puseele sunt de regulă ușoare; mamele cu nefrită lupică și sindrom antifosfolipidic au risc crescut de preeclampsie și necesită monitorizare atentă

**(b) făt:** mai ales dacă mama are afectare renală/sindrom antifosfolipidic/AcantiRo, antiLa există risc crescut de avort, naștere prematură, retard de creștere intrauterină și bloc atrioventricular congenital

Prednisolonul și alți glucocorticoizi nonfluorinați, Azatioprina, Ciclosporina, Aspirina în doze mici sunt permise în tratamentul gravidei lupice deși eficacitatea lor nu a fost dovedită în studii clinice randomizate. Pentru Hidroxiclorochină există un singur studiu clinic randomizat. Sunt contraindicate MTX, MMF și Ciclofosfamida.

**9. Sindromul antifosfolipidic:** prezența anticorpilor antifosfolipidice se tratează cu Aspirină în doze mici; asocierea unui istoric de tromboze necesită tratament cu anticoagulante orale. De regulă se recomandă menținerea unui INR între 2-3, trombozele arteriale, trombozele recurente sub anticoagulante sau trombozele la nivelul sistemului nervos impun un grad mai ridicat de anticoagulare INR=3-4, cu precauție asupra riscului de sângerare.

La gravide (la care folosirea anticoagulantelor cumarinice e contraindicată) se vor folosi Aspirina în doze mici și heparina nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică.

**10. Nefrita lupică - monitorizare:** biopsia renală, sumarul de urină, proteinuria, funcția renală au valoare predictivă independentă de aceea se vor interpreta în asociere. Modificările imunologice (AcantiADNdc, C3) au sensibilitate limitată de predicție a răspunsului la tratament de aceea vor fi folosite ca informații suplimentare celor menționate anterior.

Biopsia renală este importantă pentru confirmarea diagnosticului, stabilirea tipurilor de leziuni active sau cronice, evaluarea prognosticului și alegerea tratamentului adecvat. Repetarea biopsiei renale nu este recomandată de rutină.

Nu există studii randomizate care să stabilească un protocol specific de monitorizare.

**11. Nefrita lupică - tratament:** formele proliferative beneficiază de tratament cortizonic și imunosupresoare. Doar Ciclofosfamida ameliorează prognosticul pe termen lung cu riscul unor efecte secundare importante. Mycophenolatul ameliorează prognosticul asemănător Ciclofosfamidei pe termen scurt și mediu, dar cu un profil de toxicitate mai mic. Absența răspunsului la o schemă inițială necesită intensificarea tratamentului. Permanent trebuie avută în vedere posibilitatea recăderilor.

Ciclofosfamida asociată corticoterapiei încetinește progresia leziunilor renale mai mult decât corticoterapia izolată, dar nu influențează mortalitatea. Pulsterapia cu Ciclofosfamidă are profil de toxicitate mai mic decât administrarea orală.

Azatioprina asociată corticoterapiei reduce mortalitatea față de monoterapia cu corticosteroizi dar nu influențează prognosticul afectării renale. Profilul de toxicitate al Ciclofosfamidei administrată în pulsuri este mai mic decât al

preparatelor orale. Insuficiența gonadală este un efect secundar important dependent de doză și vârstă. Prevenirea ei prin folosirea derivaților de GnRH necesită evaluare în studii randomizate

Mycophenolatul este recomandat ca terapie de inducție în cazuri selecționate.

Există 4 studii clinice randomizare care atestă eficacitatea MMF în inducția remisiunii în procente asemănătoare Ciclofosfamidei, cu un profil de toxicitate mai mic dar cu un risc mai mare de recăderi. Eșecul unui răspuns terapeutic (proteinurie < 1 g, ameliorarea funcției renale) necesită intensificarea tratamentului.

Poate fi folosit pentru menținerea remisiunii indusă de Ciclofosfamidă (un singur studiu clinic randomizat) cu eficacitate similară Azatioprinei, cu un profil risc-beneficii asemănător tratamentului de întreținere cu Ciclofosfamidă.

Rituximabul poate fi o alternativă la cei nonresponsivi la Ciclofosfamidă (deși există doar un singur studiu nerandomizat)

În ciuda tratamentului agresiv 1/3 dintre cei care ating remisiunea complet recad.

**12. Nefrita lupică - boala renală terminală:** pacienții dializați/transplantați au același prognostic pe termen lung ca pacienții dializați/transplantați nonlupici, nondiabetici. Transplantul este considerată metoda de tratament de elecție (studii retrospective).

Asocierea sindromului antifosfolipidic este asociată cu risc crescut de evenimente trombotice și rejet de grefă.

Recomandări	Nivel de evidență
1. Pronostic	
Rash Artrita Serozita Convulsii/Psihoza	B B B D
Anemie severă Leucopenie/limfopenie Trombocitopenie ^ Creatinina   Sumar urină/proteinuria C3/C4   v AcantiADNdc AcantiRo AcantiLa AcantiRNP Ac antifosfolipidici	B C B  B B B  B B C B B
Imagistica - RMN Biopsia renală	B B
2. Monitorizare	C
Rash Anemie Limfopenie Trombocitopenie C3/C4   v AcantiClq AcantiADNdc	B B C B  B B
3. Comorbidități	
Infecții Ateroscleroza Hipertensiune Dislipidemie Diabet zaharat Osteoporoza Necroza avasculară Neoplazii	C B B B C C C B
4. Tratamentul formelor necompliate	
Hidroxiclorochina AINS Corticosteroizi Azatioprina Mycophenolat Metotrexat	A D A B D A

5. Terapii adjuvante	
Fotoprotecție	B
Renunțare la fumat	D
Controlul greutateii	D
Exercițiu fizic	D
Aspirina în doză mică	D
Calciu/vitamina D	A
Bisfosfonați	A
Statine	D
Antihipertensive	D
Contraceptive orale	A
Terapie de substituție hormonală	A
6. Diagnostic lupus neuropsihic	
Cefalee	A
Anxietate	C
Depresie	C
Disfuncție cognitivă	B
EEG	B
Acantiproteină P ribozomală	B
Testare neuropsihică	B
CT	B
RMN	B
PET	B
SPECT	C
Alte explorări (MTI, DWI, MRS, T2 relaxing time)	C
7. Tratament neurolupus neuropsihic cu corticosteroizi și imunosupresie	A
8. Sarcina	
Fertilitate neafectată	C
^	
activitatea lupusului	B
^	
riscul de eclampsie	B
^	
risc de naștere prematură	B
^	
risc de retard de creștere intrauterină	C
^	
risc de BAV congenital	B
Prednisolon	D
Azatioprina	D
Hidroxiclorochina	A
Aspirina în doze mici	D
9. Sindromul antifosfolipidic	
Prevenția primară - Aspirina în doze mici	A
Prevenție secundară - Anticoagulante orale; la gravide: aspirina în doze mici + Heparina nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică	A
10. Nefrita lupică - monitorizare	
Biopsia renală repetată	B
Sumar de urină	B
Proteinurie	B
Creatinina	B
AcantiADNdc	B
C3	B
11. Nefrita lupică - tratament	

Corticoterapia+ imunosupresie previn apariția bolii renale terminale	A
Ciclofosfamida ameliorează prognosticul pe termen lung	A
Mycophenolatul ameliorează prognosticul pe termen scurt și mediu	A
12. Boala renală terminală	
Dializa	B
Transplant	B
Transplant superior dializei	C

## 5. METODE DE TRATAMENT

### 5.1. Recomandări generale:

1) evitarea expunerii la radiațiile ultraviolete; se recomandă folosirea cremelor de fotoprotecție > 30 care vor fi aplicate indiferent de anotimp cu 30-60 minute anterior expunerii, apoi la fiecare 4-6 ore

2) nici un tip de dieta nu modifică semnificativ evoluția bolii; se recomandă o dietă echilibrată adaptată greutateii corporale, activității bolii (ex: perioade de activitate aport caloric ușor crescut); pacienților dislipidemici li se recomandă regim hipolipidic; nu sunt recomandate suplimentele nutriționale, cu excepția vitaminei D la cei cu deficit dovedit, respectiv vitamina D 800 UI/zi și Calciu 1500 mg/zi, eventual asociate cu bisfosfonați la cei cu consum cronic de corticosteroizi și femeilor postmenopauză

3) sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii

4) deși vaccinurile au fost implicate în reactivarea bolii, datorită imunosupresiei se recomandă vaccinare antigripală și antipneumococică a pacienților; sunt contraindicate vaccinurile cu virusuri vii atenuate (varicela, rubeola, rujeola)

5) evitarea medicamentelor care pot induce fotosensibilitate (ex: sulfamide, peniciline) și a celor implicate în producerea lupusului medicamentos, precum și a unor alimente ce cresc sensibilitatea pielii la RUV (pătrunjel, țelină)

### 5.2. Tratament farmacologic

#### 5.2.1. Antiinflamatoare nonsteroidiene

AINS sunt indicate în formele ușoare de boală pentru afectarea articulară (anterior folosirii corticosteroizilor și asociat Hidrixlorochinei), pentru controlul febrei și tratamentul serozitei. De asemenea se pot folosi pe perioada retragerii corticosteroizilor.

Folosirea lor la pacienții cu lupus are o serie de probleme particulare:

- inducerea meningitei aseptice (ibuprofen)
- determină frecvent hepatocitoliză (mimând afectarea hepatică din cadrul bolii)
- efectele secundare renale (nefrita interstițială, necroza tubulară acută, sindrom nefrotic) pot mima activitatea bolii; în aceste condiții se recomandă întreruperea lor și monitorizarea atentă a pacienților
- la cei cu factori de risc aterotrombotici, în special sindromul antifosfolipidic se va evita folosirea celor COX 2 selective

#### 5.2.2. Corticoterapia

Dozele variază în funcție de severitatea bolii și tipul interesării viscerale. Doze mici < 0,5 mg/kg/zi sunt eficiente în manifestările articulare, cutanate, febra, în timp ce în pericardită, miocardită, miozită, anemie hemolitică, trombocitopenie dozele indicate sunt în jur de 1 mg/kg/zi. La pacienții cu afectare renală sau a sistemului nervos se folosesc doze de 1-2 mg/kg/zi. Durata tratamentului cu aceste doze nu trebuie să depășească 4-6 săptămâni. La această categorie de pacienți poate fi benefică folosirea pulsterapie cu Metilpredisolon 1 g/zi 3 zile consecutiv. De preferat administrarea într-o singură priză dimineața, dozele foarte mari pot fi fracționate în mai multe prize. Odată cu ameliorarea manifestărilor clinice în funcție de toleranța pacientului și experiența reumatologului dozele se vor scădea treptat (cu 10%/săptămână din doză); când este posibil se va trece la terapie alternă folosind cea mai mică doză de întreținere care permite controlul activității bolii (de preferat 5- 10 mg).

Unele tipuri de leziuni cutanate răspund la terapia topică cu corticosteroizi

Ținând cont de durata îndelungată a tratamentului pacienții vor fi monitorizați riguros pentru prevenirea și combaterea efectelor secundare (dislipidemie, diabet, hipertensiune, glaucom, cataractă, infecții, osteoporoză, osteonecroză, miopatie, ulceratii gastrointestinale etc)

#### 5.2.3. Antimalaricele de sinteză

Au efect favorabil asupra manifestărilor cutanate, articulare, serozitei, simptomelor constituționale.

Cel mai folosit preparat este Hidroxilorochina, dozele variind între 200-600 mg/zi (nedepășind 6 mg/kg) datorită toxicității oculare. Beneficiul clinic apare la 46 săptămâni. Beneficii suplimentare se obțin și prin efectelor lor antigregant și hipolipemiant.

Dintre efectele secundare sunt de menționat: crize de hemoliză la cei cu deficit de glucozo6fosfatdehidrogenază, neuropatii periferice, intoleranța digestivă, pigmentări cutanate. Cea mai de temut este însă toxicitatea oculară deoarece poate produce leziuni retiniene ireversibile. De aceea se recomandă control oftalmologic la 6 luni pentru identificarea premaculopatiilor.

5.2.4. Imunosupresoarele - de regulă rezervate cazurilor grave cu afectare renală, afectarea sistemului nervos, în cazuri de corticorezistență sau corticodependență.

a) Ciclofosfamida este cel mai folosit imunosupresor. De regulă se preferă administrarea în pulsuri lunare în doza de 10-15 mg/kg.

Protocolul recomandat de administrare al Ciclofosfamidei este:

Estimați clearance-ul la creatinină prin metodele standard
Calculați suprafața corpului ( $m^2$ ): $SC = \sqrt{h} \text{ (cm)} \times G \text{ (kg)} / 3600$
Mod de administrare Ciclofosfamidă (CY)
Doza inițială CY $0.75 \text{ g/m}^2$ ( $0.5 \text{ g/m}^2$ 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)
Ajustați dozele următoare de CY până la doza maximă de $1 \text{ g/m}^2$ astfel încât să mențineți valoarea cea mai mică a leucocitelor $> 1500/\mu\text{L}$ . Dacă valoarea cea mai mică a leucocitelor devine $< 3000/\mu\text{L}$ , descreșteți următoarea doză cu 25%, dacă numărul leucocitelor scade $< 1500/\text{mmc}$ nu se administrează pulsul.
Repetăți 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 $< 1 \text{ g/day}$ , 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
Protejați vezica urinară împotriva cistitei hemoragice indusă de CY
Mențineți diureza 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.
Luați în considerare Mesna (fiecare doză trebuie să reprezinte 20% din doza totală de CY) intravenos sau oral la 0, 2, 4, și 6 ore după administrarea CY. Mesna este în special importantă atunci când este dificil de a obține o diureză susținută sau dacă pulsul de CY este administrat în ambulatoriu
Dacă se anticipează o diureză dificil de menținut (de ex., sindromul nefrotic sever) sau dificultăți de micționare (de ex., vezica neurogenă), inserați un cateter urinar cu trei căi, cu irigarea vezicii cu soluție de antibiotice standard (de ex., 3 L) sau soluție salină normală pentru 24 ore pentru a minimiza riscul de cistită hemoragică
Antiemetice (uzual administrate oral)
Dexametazonă 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
Monitorizați balanța lichidelor în timpul hidratării. Creșteți 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 $\leq 1 \text{ g/m}^2$ )
Comune: predispoziție semnificativă la infecții în special infecții pulmonare cu Pneumocystis carinii de aceea post puls se recomandă profilaxie cu doze mici de Biseptol; 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 $3.75 \text{ mg}$ subcutan 2 săptămâni înainte de fiecare doză de CY. La bărbați, utilizați testosteron $100 \text{ mg}$ intramuscular la fiecare 2 săptămâni

Administrarea iv 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, modificări unghiale)
- hematologice (leucopenie, anemie aplastică)
- genitourinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiența gonadală)
- neoplazii (carcinom vezică, cervix, vulvar)
- cardiopulmonare (fibroza pulmonară, necroza miocardică)
- metabolice (secreție inadecvată de ADH)

**b)** Azatioprina folosită de novo sau după pulsterapia cu Ciclofosamidă

Dozele uzuale sunt de 1-2,5 mg/kg/zi, se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg.

Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni.

Efectele secundare de care trebuie ținut cont sunt:

- intoleranța digestivă
- toxicitate hepatică (creșteri TGO, TGP, uneori sindrom colestatic sever)
- în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală, pancreatită, hepatită
- supresie medulară cu creșterea riscului de infecții
- creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame

**c)** Mycophenolatul mofetil este un inhibitor de sinteză purinică, folosit de novo sau după terapie cu Ciclofosamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice

Dozele variază între 1-3 g/zi

Dintre efectele secundare sunt de menționat:

- toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite)
- leucopenie cu creșterea riscului de infecții

**d)** Ciclosporina A acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase.

Dozele uzuale variază între 2,5-5 mg/kg; efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni tratament.

Efectele secundare uzuale sunt:

- toxicitatea renală, hipertensiune arterială
- toxicitatea hepatică
- cutaneomucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie)
- crize epileptiforme, tremor

**e)** Metotrexatul - poate fi folosit în cazul formelor ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară

Leflunomide - are aceleași indicații cu MTX, deși există foarte puține studii efectuate

**5.2.5.** Terapii biologice - deși de-a lungul timpului au fost încercate diverse preparate (anticorpi antiCD40, antiC5a, antiB7, LJP394, antiCD20, anti BLYSS) până în prezent nici unul nu este validat. Cele mai promițătoare rezultate le-au adus studiile cu Belimumab(anti BLYSS)

**5.2.6.** Plasmafereza este folosită doar în cazuri excepționale: alveolite hemoragice, purpura trombocitopenică, sindroame de hipervâscozitate, crioglobulinemie. Trebuie obligatoriu asociată cu Ciclofosamidă.

**5.2.7.** Imunoglobuline iv folosite și ele în cazuri excepționale: trombocitopenie, anemie hemolitică refractară la corticosteroizi și imunosupresie, afectare neurologică refractară la tratamente convenționale, afectare cutanată severă refractară la tratamente convenționale.

**5.2.8.** Terapiile hormonale - deși de-a lungul timpului au fost încercate Bromocriptina, Tamoxifen, Dehidroepiandrosteron, singurul care a demonstrat ceva beneficii este danazolul folosit în prezent în cazul trombocitopeniilor refractare la celelalte metode terapeutice.

**5.2.9.** Tratamentul anticoagulant - folosit pentru tratamentul trombozelor din cadrul sindromului antifosfolipidic.

## 6. TRATAMENTUL AFECTĂRILOR DE ORGAN

A) Simptomele constituționale - de regulă responsive la AINS și doze mici de corticosteroizi

**b)** Afectarea cutanată

- fotoprotecție conform recomandărilor menționate mai sus
- corticosteroizi în doze mici (de regulă nu se depășește doza de 20 mg/zi)
- în absența manifestărilor sistemice se pot folosi corticosteroizi topici (pentru leziuni superficiale preparate cu potență mai mică - hidrocortizon, pentru leziuni profunde preparate cu potență medie sau mare, în special derivați fluorinați - triamcinolon, betametazonă). Pentru scalp se vor folosi: loțiuni, geluri, soluții. Preparatele cu potență mare nu se vor folosi mai mult de câteva săptămâni datorită apariției rapide a efectelor secundare: atrofie cutanată, teleangiectazii, hipertricoză

- antimalarice de sinteză

- Dapsona în doza de 25-100 mg/zi se folosește pentru tratamentul leziunilor buloase, paniculitei, dar și în tratamentul ulcerărilor orale, leziunile cronice și subacute neresponsive la corticoterapie și antimalarice de sinteză. Dintre efectele secundare sunt de menționat anemia hemolitică și epidermoliza toxică buloasă.

- alternative terapeutice pentru manifestările cutanate refractare la cele menționate mai sus: Mycophenolat, Ciclosporina, Imunoglobuline, retinoizi topici sau orali.

**c)** Afectarea articulară

- AINS

- corticosteroizi în doze mici

- antimalarice de sinteză

- în cazurile refractare Metotrexat sau Leflunomide

#### d) Afectarea cardiopulmonară

- pentru serozite: AINS, corticosteroizi doze medii, antimalarice de sinteză
- pneumonita lupică: corticosteroizi în doze mari și imunosupresie cu Ciclofosfamidă pulsuri lunare minim 6 luni
- hemoragia alveolară: corticosteroizi în doze mari și imunosupresie cu Ciclofosfamidă pulsuri lunare asociate cu plasmafereză
- miocardita corticosteroizi doze mari (1 mg/lg) și imunosupresie cu Ciclofosfamidă sau Azatioprină
- hipertensiunea pulmonară: vasodilatatoare, anticoagulante (conform protocolului menționat la tratamentul sclerodermiei)

#### E) Afectarea hematologică

Anemiile beneficiază de tratament adaptat cauzei.

- anemia de boală inflamatorie cronică nu necesită tratament specific, se ameliorează odată cu instituirea corticoterapiei
- anemie asociată insuficienței renale - dacă Hb, 11 g/dl este simptomatică pacienții pot beneficia de tratament cu eritropoietină
- anemia feriprivă (hemoragii pulmonare, menstruații abundente, ulcerații intestinale secundare AINS sau corticoterapiei) beneficiază de substituție cu fier
- anemia aplastică poate fi secundară tratamentelor cu Ciclofosfamidă, Ciclosporină
- anemia hemolitică autoimună: corticosteroizi doze medii-mari (0,75-1 mg/kg). Între 75 și 96% dintre pacienții răspund după 2 săptămâni de tratament, dozele vor fi menținute timp de 4-6 săptămâni după care vor fi scăzute progresiv. Absența răspunsului impune însă inițierea tratamentului cu Azatioprină sau Ciclofosfamidă. Absența răspunsului la terapie asociată corticosteroizi și imunosupresoare impune splenectomie. Există studii izolate despre beneficii ale tratamentului cu Danazol 600- 800 mg/zi, Imunoglobuline iv 0,4 g/kg 5 zile consecutiv, Mycophenolat și Rituximab.
- anemia hemolitică microangiopatică din cadrul purperei trombotice trombocitopenice: formele medii - corticosteroizi doză medie-mare, formele severe
- plasmafereză

Leucopenia poate avea mecanism imun sau poate fi secundară medicamentelor, hipersplenismului, infecțiilor, disfuncțiilor leucocitare sau medulare. De regulă răspunde la doze medii de cortizon. Formele severe necesită administrare de G-CSF pentru a preveni infecțiile. Limfopenia în sine nu necesită tratament, dar dacă numărul de limfocite CD4 < 200 mmc se impune profilaxie pentru Pneumocystis carinii.

Trombocitopenia poate avea mecanism autoimun sau poate fi secundară medicamentelor sau în cadrul purperei trombotice trombocitopenice. Scăderea numărului de plachete sub 50.000/mmc impune corticoterapie doze mari. În absența răspunsului se pot asocia cu rezultate variabile în funcție de amploarea studiului: Danazol, Azatioprină, Mycophenolat, Rituximab, splenectomie. Purpura trombotică trombocitopenică se tratează cu corticosteroizi în doze mari și plasmafereză.

#### F) Afectarea neurologică

Ghidurile actuale specifică că manifestările neuropsihice care răspund la corticoterapie și imunosupresie sunt: sindromul cerebral organic, neuropatii craniene și periferice, mielita transversă, psihoza și convulsiile. Tratamentul lupsului neuropshiatric este însă mult mai nuanțat.

Accidentele vasculare cerebrale au numeroase cauze: sindrom antifosfolipidic, ateroscleroza, infecții, vasculita, embolii, valvulopatii, tromboze, purpura trombotică trombocitopenică, complicații ale hipertensiunii.

Accidentele vasculare cerebrale fără factori de risc identificabili (fibrilație, trombi cardiaci, Ac antifosfolipide, stenoze arteriale) necesită administrare de Aspirină în doze antiagregante.

Accidentele vasculare cerebrale din cadrul sindromului antifosfolipidic necesită anticoagulare orală pe termen nelimitat.

Accidentele vasculare cerebrale asociate vasculitei cerebrale necesită corticoterapie în doze mari asociate cu pulsuri lunare de Ciclofosfamidă (minim 6)

Dintre cauzele de convulsii putem enumera: sindrom antifosfolipidic, tulburări metabolice, complicații HTA, infecții, tumori, traumatisme, AVC, vasculite, efecte secundare medicamente. Cele generale beneficiază de fenitoină și barbiturice, cele focale de carbamazepină, clonazepam, acid valproic. Dacă sunt asociate vasculitei impun corticoterapie în doze mari.

Cefaleea - 8 studii randomizate au demonstrat că prevalența nu diferă de cea din populația generală, nu are un mecanism patogen particular, nu se corelează cu activitatea bolii, cu afectarea SNC și ca atare nu necesită tratament specific.

Neuropatiile (cu confirmare EMG) vor fi tratate cu corticosteroizi în doze medii-mari (30-60 mg/zi), asociate cu gabapentin (100 mg X 3.zi) și doze mici de antidepressive triciclice.

Tulburările de mișcare (coree, ataxie, coreoatetoză, distonii, hemibalism) semnifică afectarea cerebelului și a ganglionilor bazali și se corelează cu alte semne de afectare a SNC sau cu sindromul antifosfolipidic. Deși folosirea corticosteroizilor poate fi utilă, de regulă dispar spontan după câteva săptămâni-luni

Neuropatiile craniene (ptoza palpebrală, diplopie, nistagmus, defecte vizuale, nevralgie trigeminală, dizartria, vertij, hipoacuzia) impun screening pentru sindromul antifosfolipidic, dar și diagnostic diferențial cu o scleroză multiplă asociată. Se tratează cu doze mari de cortizon, în absența răspunsului se asociază pulsuri de Ciclofosfamidă (minim 6 luni)

Vasculita retiniană se va trata cu doze mai de corticosteroizi și pulsuri de Ciclofosfamidă

Mielita transversă este asociată unei vasculite a arterelor spinale sau sindromului antifosfolipidic. Trebuie excluse însă: infecții, tumori, traumatisme, hernii de disc, fracturi, abcese epidurale, afecțiuni demielinizante. Dacă este secundară vasculitei se tratează cu Prednison 1,5 mg/kg/zi, pulsuri de Ciclofosfamidă și plasmafereză.

Dacă este asociată sindromului antifosfolipidic se folosesc corticosteroizi, pulsuri de Ciclofosfamidă și anticoagulante.

Meningita impune excluderea cauzelor infecțioase și medicamentoase (ibuprofen, azioprina).

Manifestările psihiatrice apar de regulă în primii 2 ani, diagnosticul fiind dificil. Pot avea cauze funcționale sau organice (cerebrita lupică, Acantineuronali, antiproteina P ribozomală, antifosfolipide, antiNMDA). În cazul celor funcționale

explorările imagistice (RMN, CT, SPECT, EEG, potențiale evocate), imunologice, analiza LCR sunt normale. Sunt de asemenea un diagnostic de excludere: infecții, medicamente, tulburări hidroelectrolitice și metabolice, embolii arteriale, tulburări psihiatrice primare).

Psihoza poate fi asociată corticoterapiei (caz în care se vor scădea dozele rapid) sau unor cauze organice caz în care necesită tratament cu corticosteroizi în doze mari și/sau asocierea Ciclofosfamidei în absența răspunsului. Este obligatorie asocierea cu terapie antipsihotică.

Tulburările cognitive (afazie, apraxie, agnozie, tulburări de memorie, de personalitate, alterarea rațiunii, a gândirii abstracte) - cele asociate sindromului antifosfolipidic necesită anticoagulare, cele asociate Acantineuronali se tratează cu corticosteroizi în doze medii - mari. Administrarea pe termen lung a dozelor antigregante de aspirină la vârstnici a ameliorat declinul funcției cognitive.

Demența (alterarea memoriei, a gândirii abstracte, a capacității de a efectua lucrurile simple) probabil este secundară unor accidente ischemice mici recurente la cei cu sindrom antifosfolipidic. Nu există tratament specific cu excepția scăderii dozelor sau înlăturării medicamentelor care pot agrava manifestările (inclusiv corticosteroizi) și suportul familial.

Depresia, anxietatea, fobiile, abuzul de alcool, tulburările maniaceale, paresteziile, dificultățile de exprimare, afectarea capacității de concentrare sunt de regulă funcționale.

#### G) Afectarea renală

Scopul este recunoașterea precoce a afectării renale pentru a preveni leziunile cicatriciale, atrofiile, fibroza. Polimorfismul clinic, evolutiv și al răspunsului la tratament e o provocare suplimentară. Afectarea renală apare de regulă în primii 2 ani de evoluție a bolii, frecvența scăzând semnificativ după 5 ani.

Evaluare clinică inițială cuprinde:

- examen clinic (edeme, HTA)
- sumar urinar, Addis/Stansfeld-Webb, proteinurie/24ore
- funcție renală (creatinină, rata de filtrare glomerulară, clearance creatinină)
- C3, C4, CH50, AcantiADNdc, antiSm (modificări ale titrurilor mai degrabă decât prezența lor)
- biopsia renală (valoare diagnostică, prognostică, implicații terapeutice)

Indicații de biopsie renală:

- evaluarea inițială:
  - > sindrom nefritic
  - > hematurie glomerulară asociată cu proteinurie > 0.5 g/24 ore
  - > hematurie glomerulară cu proteinurie < 0,5 dar cu hipocomplementemie și AcantiADNdc +
  - > proteinurie > 1-2 g/24 ore mai ales dacă există hipocomplementemie și AcantiADNdc +
- repetarea biopsiei
  - > proteinurie > 2 g/24 ore dacă nu există sindrom nefrotic inițial sau creștere cu > 50% dacă există
  - > deteriorare neexplicabilă a funcției renale (creștere cu > 30% a valorii bazale a creatininei)
  - > recădere cu sindrom nefritic sau nefrotic
  - > hematurie glomerulară persistentă și proteinurie > 2 g/zi sau > 3 g/zi dacă există hipocomplementemie

O serie de elemente histologice au valoare prognostică. Pe baza acestora se calculează scorurile de activitate și cronicitate.

Indicatori de activitate:

1. proliferare endocapilară
2. exudat leucocitar în glomeruli (PMN)
3. necroza fibrinoidă (scor dublat)
4. semilune celulare (scor dublat) straturi de celule epiteliale proliferate și monocite dispuse pe capsula Bowman
5. depozite hialine: material hialin PAS pozitiv în ansele capilare
6. infiltrat inflamator interstițial: infiltrat leucocitar intertubuli

Indicatori de cronicitate:

1. Scleroza glomerulară
2. semilune fibroase straturi de țesut fibros pe capsula Bowman
3. Atrofie tubulară: îngroșarea membranei bazale tubulare, degenerarea epitelii tubular
4. Fibroza interstițială

nici un glomerul afectat = 0 puncte

25% glomeruli afectați = 1 punct

25- 50% glomeruli afectați = 2 puncte

> 50% glomeruli afectați = 3 puncte

Scor maxim de activitate = 24, de cronicitate = 12

Factori de prognostic prost asociați afectării renale:

- 1) demografici: sex masculin, statut socioeconomic precar
- 2) clinici: imposibilitatea atingerii remisiunii în 2 ani; asocierea sarcinii, recăderile multiple, afectarea majoră extrarenală, hipertensiunea
- 3) laborator: sediment urinar nefritic, sindromul nefritic persistent, retenția azotată, anemia, trombocitopenia, sindromul antifosfolipidic, microangiopatia trombotică, hipocomplementemia, titruri mari de AcantiADNdc
- 4) histologici: clasele III și IV de nefrită, clasa IV cu elemente de clasa III sau IV; semilune celulare, necroza fibrinoidă, index mare de activitate, index de cronicitate > 3, combinație de leziuni active cu cele cronice

Opțiuni terapeutice:

- corticosteroizi doze mari, se preferă administrarea pulsterapiei pentru efectul rapid apoi administrarea cronică orală
- Ciclofosfamida - dozele, protocolul de administrare sunt cele menționate mai sus

În prezent două scheme terapeutice acceptate pentru terapia de inducție

<> Protocolul NIH - administrarea la 4săptămâni în pulsuri a unei doze de 10-15 mg/kg timp de 6 luni, apoi la interval de 3 luni până la 2 ani pentru menținere

<> Protocolul EUROLUPUS - administrarea de pulsuri de 500 mg la 2 săptămâni timp de 3 luni, urmată de tratament de întreținere de regulă cu Azatioprină

- Azatioprina - de regulă folosită pentru menținerea remisiunii; este folosită ca tratament de inducție doar în formele ușoare de boală. Poate fi folosită în sarcină.

- Mycophenolat - de asemenea folosit de regulă ca tratament de întreținere (din considerente financiare mai rar ca Azatioprina); poate fi folosită în formele ușoare și ca tratament de inducție dar cu un risc mai mare de recădere.

- Rituximab - există doar date izolate provenite din studiile necontrolate sau raportări de cazuri.

- Ciclosporina - folosită de elecție în sindromul nefrotic al glomerulonefritei membranoase

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de severitatea afectării renale, opțiunea pacientului și accesibilitate.

Severitatea afectării renale:

**A.** forme proliferative:

▪ Ușoare: tip III fără leziuni histologice severe (semilune, necroză fibrinoidă), index de cronicitate < 3, proteinurie nonnefrotică, funcție renală normală

▪ Moderate:

- forme proliferative ușoare fără răspuns/cu răspuns parțial sau întârziat (> 12 luni) la tratamentul de inducție

- forme proliferative focale cu leziuni histologice severe sau creștere creatinină > 30% valoare normală

- forme proliferative difuze fără leziuni histologice severe

▪ Severe

- forme moderate fără răspuns la 6-12 luni de tratament

- tip proliferative focale sau difuze cu alterarea funcției renale și leziuni histologice severe > 25% glomeruli

- tipul V cu leziuni proliferative

- forme proliferative cu index cronicitate > 3, index de activitate > 10

- glomerulonefrita rapid progresivă (dublarea creatininei în 2-3 luni)

**b.** Nefropatia membranoasă:

▪ forme ușoare: proteinurie nonnefrotică cu funcție renală normală

▪ forme moderate: proteinurie nefrotică cu funcție renală normală

▪ forme severe: proteinurie nefrotică cu afectarea funcției renale (creatinină > 30% față de valoarea normală)

Scheme terapeutice:

**A.** Forme proliferative

Terapia de inducție:

- forme ușoare:

Prednison 0,5-1 mg/kg 4-6 săptămâni cu reducere progresivă a dozelor (până la 0,125 mg/kg în terapie alternă)

Pentru a permite scăderea rapidă a corticosteroizilor se poate asocia de la debut sau pe parcurs Azatioprina 1-2 mg/kg/zi

Dacă după 3 luni nu a fost atinsă remisiunea sau apare agravarea bolii se inițiază Mycophenolat sau pulsterapie cu Ciclofosamidă.

- forme moderate:

Dozele de cortizon sunt cele menționate anterior

Se recomandă folosirea de la debut a MMF (mai ales la femeile care doresc copii)

Dacă după 3 luni nu a fost atinsă remisiunea se recomandă inițierea pulsterapiei cu Ciclofosamidă.

- forme severe:

Dozele de cortizon sunt cele menționate anterior. De preferat pulsterapii lunare.

Imunosupresia recomandată este cea cu Ciclofosamidă pulsuri lunare (7) sau cu MMF 1 g/zi 12 luni (absența răspunsului la 6-8 săptămâni permite creșterea dozei la 3 g/zi)

Terapia de întreținere:

- forme ușoare și medii: prednison 7,5-15 mg la 2 zile asociate cu AZT sau MMF

- forme severe: pulsuri de Ciclofosamidă la 3 luni timp de un an de la remisiune (de regulă atinsă la 1,5-2 ani); doar în cazuri selecționate se folosește AZT sau MMF

**B.** Nefropatia membranoasă

Terapia de inducție:

- forme ușoare: corticosteroizi în doze mari eventual asociați cu AZT

- forme moderat-severe: corticosteroizi doze mari (inclusiv pulsterapie lunară) asociați cu imunosupresie cu pulsuri de Ciclofosamidă la 2 luni 6 pulsuri sau cu Ciclosporină 3-5 mg/kg un an

Terapia de întreținere:

- forme ușoare: corticosteroizi doze mici terapie alternă +/- AZT

- forme medii-severe: corticosteroizi doze mici terapie alternă +/- AZT sau AZT în monoterapie

Scopul tratamentului este de atingere a remisiunii complete, însă nu există criterii universal definite. Cea mai acceptată definiție a remisiunii complete este:

- absența semnelor de activitate extrarenală

- sediment urinar inactiv

- proteinurie < 1 g/zi

- nivel normal al complementului în condițiile absenței oricărui tratament imunosupresor, exceptând doze mici de cortizon (< 10 mg/zi)

Remisiunea parțială este definită ca ameliorarea sedimentului urinar, funcției renale, proteinurie dar persistă încă modificări semnificative. Totuși -1/3 din formele moderat severe recad chiar după inducerea remisiunii complete.

În fața unei suspiciuni de recădere trebuie excluse alte cauze: deshidratare, medicamente, toxicitatea substanțelor de contrast, hipertensiune necontrolată.

Recăderile pot fi

- cu sindrom nefritic sau nefrotic

- forme ușoare/moderate (creatinină normală, sediment urinar activ, proteinurie < 2 g/zi (forme ușoare), > 2 g/zi (forme moderate) sau forme severe (sediment urinar activ, creșterea creatininei > 30% valoarea bazală)
- se va lua în considerare oportunitatea repetării biopsiei renale (sindrom nefrotic, sindrom nefritic dacă anterior există tipul II sau V de afectare renală).

Tratamentul recăderilor:

- sindrom nefritic forme ușoare/moderate: corticosteroizi doze mari, în absența răspunsului la 8 săptămâni se va trata ca recădere severă; alternativa: corticosteroizi asociați cu AZT sau MMF
- sindrom nefritic forme severe Ciclofosfamidă pulsuri lunare sau MMF: alternativa: corticosteroizi + AZT sau MMF
- proteinurie rang nonnefrotic: corticosteroizi: alternativa: AZT sau Ciclosporină
- proteinurie rang nefrotic: corticosteroizi + AZT sau puls la 2 luni cu Ciclofosfamidă sau MMF

Tratamentul condițiilor asociate care pot deteriora suplimentar funcția renală

- hipertensiunea (factor de prognostic independent de progresie a leziunilor renale) menținută < 130/80 mmHg, chiar 110/75 mmHg la cei cu proteinurie > 1 g/zi - de elecție sunt inhibitorii enzimei de conversie/blocanții receptorilor de angiotensină (monitorizare riguroasă creatinină și kalemie)
- dislipidemia - cu menținere LDL < 100 mg/dl, trigliceride < 150 mg/dl; asocierea tratament antiagregant permanent
- pacienții cu sindrom nefrotic au risc trombotic crescut

În ciuda tratamentului 10-20% din nefritele lupice ajung în stadii terminale de insuficiență renală. Tratamentul acestora se va face în colaborare cu servicii de nefrologie:

- supliment vitamina D3
- evitarea medicamentelor nefrotoxice
- menținerea hematocritului -30-34% cu ajutorul eritropoietinei
- combaterea acidozei metabolice (regim hipoproteic, restricție salină moderată, folosirea bicarbonatului sau a carbonatului de calciu cu rol suplimentar de chelator al fosfaților)

De regulă activitatea bolii diminuează odată cu instalarea insuficienței renale. În condițiile unei creatinine > 5 mg/dl, sediment urinar normal, biopsie cu leziuni cicatriciale, atrofile, rinichi de dimensiuni mici nici un imunosupresor nu mai poate aduce beneficii. În stadii terminale se inițiază dializă peritoneală (care conferă un grad de independență) sau hemodializa. Se preferă folosirea unor doze cât mai mici de cortizon sau imunosupresoare datorită riscului mare de infecții.

Nu există un interval clar stabilit după cât timp pacienții se pot transplanta, de regulă se recomandă minim 3 luni de dializă. Rejetul de grefă e rar, cu excepția celor care asociază sindrom antifosfolipidic la care se recomandă anticoagulare riguroasă.

## 6. LUPUSUL ȘI SARCINA

Pacientele cu LES au risc mai mare de naștere prematură, avorturi spontane, moarte făt în uter, retard de creștere intrauterină, preeclampsie (în mod particular la cele cu sindrom antifosfolipidic, afectare renală, hipertensiune) și lupus neonatal.

Pe de altă parte sarcina poate reactiva lupusul în funcție de activitatea bolii în momentul concepției (până la 90% risc la pacientele cu nefrită). Se recomandă un interval de minim 6 luni de remisiune sau activitate minimă a bolii până la momentul concepției.

Recăderile sunt de regulă ușoare cu manifestări cutanate, articulare, febră, serozită; 5% fac recădere cu afectare severă de sistem nervos și renală.

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de clasele de risc recomandate de FDA:

- A.** fără riscuri fetale
- B.** studiile pe animale nu au arătat riscuri dar pe om nu există studii controlate
- C.** nu există studii adecvate nici la om nici la animale care să ateste prezența riscurilor
- D.** risc fetal existent, dar beneficiile administrării în sarcină depășesc riscurile
- X.** riscurile depășesc beneficiile

Astfel

- clasa B: corticosteroizi, inhibitori pompa protonică cu excepția Omeprazol (clasa C), MetilDopa, blocante calciu
- clasa C: AINS, Hidroxiclorochina, Ciclosporina, Mycophenolat, Heparina, Hidralazina, betablocante diuretice, antidepressiv triciclice, inhibitori selectivi ai receptorilor de serotonină

- clasa D: Azatioprina

- clasa X: Metotrexat, Leflunomide, Ciclofosfamidă, IEC, anticonvulsivante

Corticosteroizii sunt inactivați de placentă cu excepția Dexa și Betametazonei care pot fi folosite în tratamentul lupusului neonatal, respectiv blocul atrioventricular. Nu sunt considerate teratogene (cazuri izolate de palatoschizis) dar pot determina complicații obstetricale (ruptura prematură membrane, naștere prematură, diabet gestațional, infecții, hipertensiune). Pot fi folosite pe perioada lactației.

Hidroxiclorochina nu este considerată teratogenă, dar are latență foarte mare în organism astfel încât fie se întrerupe cu minim 3 luni anterior concepției fie se continuă pe toată perioada sarcinii, în cazul recăderilor și în perioada de lactație.

Teratogenicitatea Ciclosporinei este discutabilă, determinând în plus complicații obstetricale și hipertensiune. E contraindicată pe perioada lactației. Metotrexatul, Leflunomide se întrerup la ambii parteneri cu minim 3 luni anterior concepției.

Azatioprina deși este încadrat în categoria D poate fi folosit în tratamentul formelor severe de lupus din sarcină întrucât ficatul fătului nu dispune de inozin fosforilază pentru conversia la metaboliți activi, fiind oarecum protejat de efectele secundare.

## 7. MONITORIZAREA ACTIVITĂȚII BOLII

Monitorizarea pacienților include:

- monitorizarea activității bolii (criterii clinice, paraclinice, imagistice și imunologice)
- evaluarea indicilor de cronicitate
- evaluarea calității vieții (HAQ, SF36)

- monitorizarea și prevenirea efectelor secundare ale medicamentelor  
 Pentru monitorizarea activității bolii de regulă se folosește chestionarul SLEDAI.

Scor SLEDAI	Descriptor	Definiție
8	Convulsii	Recent instalate, excludere cauze infecțioase, metabolice, medicamentoase
8	Psihoza incoerență,	Alterarea abilității de a desfășura activități normale datorită unei percepții distorsionate a realității (halucinații, gândire ilogică, lipsită de consistență comportament catatonice, bizar sau dezorganizat (excludere cauze metabolice, medicamentoase),
8	Sindrom cerebral organic	Alterarea statusului mental cu afectarea orientării, intelectului, memoriei cu debut rapid, evoluție fluctuantă; reducerea capacității de focalizare, de a menține atenția asupra mediului și cel puțin două din următoarele alterarea percepției, vorbire incoerență, insomnie sau somnolență diurnă, amplificarea sau diminuarea activității psihomotorii (excluderea cauzelor metabolice, infecțioase, medicamentoase)
8	Afectare oculară	Modificări ale FO: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudate seroase sau hemoragii în coroid, nevrita optică (excludere cauze infecțioase, medicamentoase, HTA)
8	Neuropatii	Neuropatii craniană senzitivă/motorie recent instalată craniene
8	Cefalee	Cefalee persistentă, severă, posibil migratorie, nerespensivă la analgezice
8	Accident	AVC recent în condițiile excluderii cauzelor aterosclerotice vascular cerebral
8	Vasculita	Ulcerații, gangrenă, infarcte periunghiale sau hemoragii în

			așchie, noduli dureroși în pulpa degetelor, sau dovada
			bioptică/angiografică a unui proces de vasculită
4	Artrite		>= 2 articulații cu semne inflamatorii
4	Miozita		Durere/slăbiciune musculară proximală asociată cu creștere
			CK/aldolază, semne EMG și elemente de miozită la biopsie
4	Cilindrii		Cilindrii hematici, granuloși sau tubulari
4	Hematurie		> 5 hematii/câmp (excludere infecții, litiaza etc)
4			Proteinurie  > 0,5/24 ore
4	Piurie		> 5 leucocite/câmp (excludere infecții)
2	Rash		Rash-uri de tip inflamator
2	Alopecie		Alopecie difuză sau localizată
2	Ulcerații		Ulcerații orale sau nazale
			mucoase
2	Pleurezie		Durere pleurală asociată cu frecătură pleurală, revărsat
			lichidian/pahipleurită
2	Pericardita		Durere pericardică asociată cu cel puțin una dintre: frecătură
			pericardică, semne EKG sau Echo de pericardită
2			Hipocomple  ^
	mentemie		C3, C4, CH50 sub limita inferioară de referință a laboratorului
2	Titru		Peste valoare de referință laboratorului
			AcantiADNdc
1	Febră		> 38°, excludere cauze infecțioase
1	Trombocitopenie		< 100000/mmc (excludere cauze medicamentoase)

1	Leucopenie	< 3000/mmc (excludere cauze medicamentoase)
---	------------	---

Vor fi evaluate modificările apărute în ultimele 10 zile. Scorul maxim este 105, rareori evaluările depășesc 40 puncte.

SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) este un chestionar de evaluare a distrucțiilor tisulare datorită bolii. Sunt evaluate modificări apărute în ultimele 6 luni la nivelul a 12 organe și sisteme, scorul maxim este 47, rareori însă depășește 12 puncte. Creșterea lui în timp se corelează cu prognosticul și mortalitatea pacienților.

Tip de afectare	Scor
Ocular	
Antecedente de cataractă	1
Modificări retiniene sau atrofie optică	1
Neuropsihiatric	
Tulburări cognitive (deficit memorie, concentrare dificilă, afectarea capacității de a efectua calcule, afectarea limbajului scris sau vorbit, afectarea nivelului de performanță) sau psihoză majoră	1
Convulsii ce au necesitat tratament min 6 luni	1
Antecedente de AVC	1 sau 2 dacă sunt > 2
Neuropatii craniene sau periferice (excluzând nevrita optică)	1
Mielita transversă	1
Renal	
RFG < 50%	1
Proteinurie > 3,5 g/24 ore	1
Boala renală terminală (incluzând dializați/transplantați)	3
Pulmonar	
HTAP	1
"Shrinking lung syndrome"	1
Fibroza pulmonară	1
Infarct pulmonar	1
Fibroza pleurală	1
Cardiovascular	
Angină sau bypass coronarian	1
Antecedente de IMA	1 sau 2 dacă sunt > 2
Cardiomiopatie (disfuncție ventriculară)	1
Valvulopatii (suflu sistolic/diastolic > III/VI)	1
Pericardită > 6 luni sau pericardiotomie	1
Boala vasculară periferică	
Claudicație > 6 luni	1
Pierdere minor de țesut (ex: pulpa degetului)	1
Pierdere majoră de țesut (ex: deget, membru)	1 sau 2 dacă sunt a >2
Tromboza venoasă	1
Gastrointestinal	
Infarct sau rezecție intestinală inferior de duoden, ficat, splină sau vezica biliară	1 sau 2 dacă sunt > 2
Insuficiența mezenterică	1
Peritonita cronică	1
Stricturi sau intervenții chirurgicale ale tractului intestinal superior	1
Insuficiența pancreatică necesitând substituție enzimatică	1
Musculoscheletal	
Atrofie sau slăbiciune musculară	1
Artrita deformantă sau erozivă (inclusiv cele reductibile)	1
Osteoporoza cu fracturi inclusiv vertebrale (exclusiv osteonecoza aseptică)	1
Osteonecroza aseptică	1 sau 2 dacă sunt > 2
Osteomielita	1
Cutanat și altele	
Alopecie cicatricială	1

Cicatrici extensive cu excepția celor de pe scalp, pulpa degetelor	1
Ulcerații cutanate (exclusiv cele secundare trombozei)	1
Insuficiența gonadală precoce	1
Diabet zaharat	1
Neoplazii (exclusiv displazii)	1 sau 2 dacă sunt > 2

#### Bibliografie

1. Ronald J Falk, MD, Peter H Schur, MD, Gerald B Appel, MD Section Editor, Richard J Glassock, MD, MACP Deputy Editor, Alice M. Sheridan - Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus, [www.uptodate.com/online](http://www.uptodate.com/online)
2. M. Hochberg - Rheumatology, Mosby Elsevier, fourth edition, 2008,
3. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee including therapeutics Ann Rheum Dis 2008 67: 195-205, G Bertias, J P A Ioannidis, J Boletis
4. R. Ionescu - Esențialul în reumatologie, Ed. Amaltea 2008, 348-382