C.6. Boli autoimune ale ţesutului conjunctiv (lupus eritematos, sclerodermii,dermatomiozită)

**BOLILE ŢESUTULUI CONJUNCTIV**

Autoimunitatea este fenomenul de apari­ţie a unei reacţii imune împotriva propriilor antigene cu formare de autoanticorpi: antior­gan, antiţesut şi antimembrană celulară.

Momentul apariţiei autoanticorpilor şi al fenomenelor de autoimunitate îl repre­zintă ruperea toleranţei imune, dezechili­bru cu mecanism încă insuficient elucidat în explicaţia căruia sunt aduse mai multe ipoteze.

1. **Ipoteza predispoziţiei genetice** con­form căreia bolile autoimune au determi­nism poligenic, implicând atât complexe majore de histocompatibilitate CMH cât și gene non-CMH.

Prezenţa anumitor grupe HLA în geno­mul unor indivizi îi predispune pe aceştia la apariţia unor boli autoimune. În general, s-a observat că sunt mai afectaţi subiecţii pose­sori de HLA DR. De exemplu, o frecvenţă crescută a HLA DR4 a fost observată la pa­cienţii cu artrită reumatoidă, iar lupusul eri­tematos sistemic se asociază mai frecvent cu HLA-DRW2 şi HLA-DRW3.

Genele non-CMH includ acele gene im­plicate în distrugerea antigenului, apopto­za, semnalizarea celulară şi producerea de citokine.

**Ipoteza clonei interzise** are la bază ide­ea că prin mutaţii somatice apar accidental modificări ale sistemului imunocompetent și anume, se dezvoltă limfocite cu reacti­vitate faţă de propriile structuri. Aceste limfocite sunt incapabile de a recunoaşte structurile “self”. Se dezvoltă, astfel, clone - self reactive care sunt “interzise” încă din timpul vieții embrionare. Cu alte cuvinte, apar alterări funcţionale ale limfocitelor în recunoaşterea antigenelor.

1. **Ipoteza antigenelor sechestrate** por­neşte de la faptul că există în organism anu­mite structuri cum ar fi, cristalinul sau epi­dermul, care în mod normal nu vin niciodată în contact cu sistemul limfoid, de aceea ele nu sunt recunoscute de sistemul imunitar ca proprii (self). În anumite situaţii patologice (iradieri, infecţii virale, traumatisme etc.) prin lezarea membranelor şi sistemelor de protecție ale acestor “structuri excluse”, ele vor intra în contact cu sistemul imun care nu le recunoaşte, le consideră ca “nonself” (străine) şi dezvoltă reacţii imune agresive împotriva lor.
2. **Ipoteza structurilor antigenelor pro­prii** se bazează pe faptul că unele antige­ne proprii pot să-şi modifice structura, fie la nivelul haptenei, fie la nivelul proteinei purtătoare sub acţiunea unor agenţi fizici (expunere la frig), chimici, bacterieni, vi­rali, medicamentoşi transformându-se în nonself şi devenind un antigen “alterat” care nu mai este recunoscut de limfocitele T şi B.
3. Declanşarea bolilor autoimune mai poa­te fi explicată şi prin apariţia de **modificări patologice ale imunomodulării adaptati­ve** (hiperreactivitatea limfocitelor Th, inter­venţia celulelor B1 autoreactive, scăderea tonusului celulelor supresoare, intensifica­rea citotoxicităţii celulelor NK).

**Lupusul eritematos**

Este o afecțiune inflamatorie cronică, cu etiopatogenie insuficient cunoscută, în care factorii de mediu şi ai gazdei determină pierderea autotoleranţei şi inducerea autoi­munităţii, fenomene care duc la distrugerea celulelor și țesuturilor gazdei.

***Epidemiologie***

Lupusul eritematos (LE) apare predo­minant la femeia aflată în perioada fertilă, raportul F/B fiind de 9 la 1. Debutul LES este foarte rar întâl­nit înaintea vârstei de cinci ani. La vârsta pre-pubertară incidența este mai crescută la baieţi, unul din 5 copii cu LES fiind de sex masculin..

***Etiopatogenie***

În patogeneza bolii sunt incriminate mai multe teorii:

**1. Predispoziţia genetică** este susținută de următoarele argumente:

* existenţa cazurilor familiale de LE, precum şi de apariţia bolii la gemenii homozigoţi,
* evidenţierea de anomalii imunologice caracteristice LE la o parte dintre rudele unui bolnav,
* prezenţa numărului mare de bolnavi în cadrul unor grupe etnice sau rasiale,
* peste 70% dintre indivizii cu LE au HLA DRW3 şi HLA DRW2.

**2. Dezechilibrul sistemului imunitar** este confirmat de evidenţierea unui număr mare de autoanticorpi, boala interesând atât fibrele de colagen, cât și celelalte structuri ale ţesutului conjunctiv.

Printre autoanticorpii întâlniți, menţionam:

* anticorpii antinucleari (ANA, anti ADN monocatenar şi anti ADN dublu catenar),
* anticorpii antiribonucleoproteine: antiRo (SS-A) și anti La (SS-B),
* anticorpii anticitoplasmatici, anticorpii an­tieritrocitari, antilimfocitari sau antitrombo­citari și antiţesut organ-specifici.

Aceşti anticorpi sunt responsabili de modificările histopatologice cu substrat variat şi localizări multiple, inclusiv la ni­velul organului cutanat.

Asociat cu prezența autoanticorpilor, în LE este constant prezentă hipergamaglobu­linemia, valoarea serică scăzută a comple­mentului și titru ridicat de complexe imune circulante.

**3. Acțiunea factorilor externi (de mediu):**

*3.1. Expunerea la soare (radiaţiile ul­traviolete şi luminoase):*

*3.2. Expunerea la frig*

*3.3. Traumatismele*

*3.4. Infecţiile virale și microbiene*

*3.5. Medicamentele* (griseofulvina, te­traciclina, sulfamide, fenitoina, hidrazida, anticoncepţionale) pot induce LE ca urma­re a proprietaţilor lor de fotosensibilizare. A fost sugerat că acestea produc o creşterea a apoptozei keratinocitelor şi a citokinelor proinflamatorii, precum TNF-α şi IFN-α.

*3.6. Fumatul.* Un studiu recent a aratat că fumătorii au un risc crescut de a dezvolta lupus eritema­tos sistemic comparativ cu nefumătorii sau cu foştii fumători. În plus, pacienţii cu lu­pus eritematos cronic rezistent la tratament sunt, adeseori, fumători.

Schematic, patogeneza lupusului erite­matos se poate rezuma, astfel:

* Pe terenul predispus genetic, sub acţiunea factorilor de mediu, apar modificări ce­lulare care transformă self-ul în non-self.
* Dereglarea echilibrului dintre reactivi­tatea imunocelulară şi imunoumorală a pacientului se soldează cu exces de lim­focite T helper, deficit de limfocite T supresoare şi scăparea de sub control a limfocitelor B care produc autoanticorpi în exces.
* Complexele imune circulante în exces precipită, atât la nivelul vaselor **mici (ar­terele mici, arteriolele şi venulele)** du­când la apariţia vasculitei, cât și în ţesuturi declanşând reacţii inflamatorii cu distru­geri celulare. Astfel, rezultă noi antigene ce întreţin procesul patologic. Acest me­canism explică afectarea cutanată dar și sistemică a leziunilor din lupus.

James Gilliam a împărţit leziunile cuta­nate din lupusul eritematos în:

* manifestări cutanate ce prezintă caracte­ristici histologice specifice bolii,
* manifestări cutanate care nu au caracte­risticile histologice ale bolii sau se întâl­nesc şi în alte boli.

**Clasificarea Gilliam a leziunilor cu­tanate asociate cu lupus eritematos:**

**I. Leziuni cutanate specifice bolii lupice:**

**A. Lupus eritematos cutanat cronic (LECC)**

1. Lupus eritematos cronic discoid (LED)

a. LED localizat

b. LED generalizat

2. LECC hipertrofic/verucos

3. Lupus profund/paniculită lupică

4. LED al mucoaselor

a. LED oral

b. LED conjunctival

5. Lupus tumidus (plăci urticariene de LE) 6. Chilblain lupus

7. LED lichenoid (Lupus eritematos/ lichen plan overlap, lupus planus)

**B. Lupus eritematos cutanat acut (LECA/ACLE)**

1. localizat (rash malar, rash în fluture)

2. generalizat (lupus maculo-papular, lupus rash, LES rash, rash, dermatită lu­pică fotosensibilă)

**C. Lupus eritematos cutanat suba­cut (LECS/SCLE)**

1. SCLE inelar (lupus marginatus, eri­temul centrifug simetric, eritemul ine­lar autoimun, lupus eritematos gyratus repens)

2. SCLE papulo-scuamos (LED di­seminat, LE subacut diseminat, LE diseminat superficial, LE psoriazi­form, LE pitiriaziform, LE fotosensibil maculo-papular)

**II. Leziuni cutanate nespecifice pre­zente în lupusul eritematos:**

A. Boli vasculare cutanate

1. vasculite:

a.leucocitoclazică: purpura palpabilă şi vasculita urticariană;

b.leziuni cutanate de tip periarterită nodoasă;

2. vasculopatii: leziuni Degos-like, li­vedo vasculitis;

3. teleangiectazia periunghială;

4. livedo reticularis;

5. tromboflebitele;

6. fenomenul Raynaud;

7. eritromelalgia;

B. Alopecia necicatricială: părul lupic, alopecia areată, telogen efluvium.

C. Sclerodactilia

D. Nodulii reumatoizi

E. Cutis calcinosis

F. Leziunile buloase nespecifice de LE

G. Urticaria

H. Mucinoza papulo-nodulară

I. Cutis laxa/anetoderma

J. Acantosis nigricans

K. Eritemul multiform

L. Ulcerul cutanat

M. Lichenul plan

**A. Lupusul eritematos cutanat cronic (LECC)**

Este colagenoza majoră cel mai frec­vent întâlnită, afectând în special adulţii. Evoluează cu manifestări clinice caracte­ristice, care respectă o anumită topografie. Are evoluţie cronică şi prognostic benign.

Îmbracă mai multe forme clinice:

**A.1. Lupusul eritematos clasic dis­coid (LED)** poate afecta atât copiii cât şi bătrânii, dar cel mai frecvent se întâlneşte la adulții cu vârste cuprinse între 20 şi 40 de ani. Raportul femei/bărbați este 3:2 până la 3:1.

Prevalenţa bolii este mai crescută la rasa neagră, dar LED poate interesa toate rasele. Aproximativ 5% dintre pacienţii cu LED pot dezvolta, în timp, forma sistemică de boală. Leziunile cutanate din LED pot fi agravate de fotoexpunere, dar nu la fel de mult ca cele din lupusul sistemic şi suba­cut. De asemenea, traumatismele cutanate pot determina leziuni lupice prin fenome­nul Koebner.

*Tablou clinic*

În general, leziunile cutanate nu se în­soţesc de simptomatologie subiectivă su­părătoare. Rareori, pacienţii acuză prurit discret.

Sunt acceptate 2 forme clinice de boală: localizată şi generalizată/diseminată.

În *lupusul discoid localizat* sunt afectate doar capul şi gâtul, în timp ce în forma ge­neralizată sunt afectate şi alte regiuni, indi­ferent de prezenţa sau absenţa leziunilor pe cap şi gât.

*Lupusul discoid generalizat/diseminat* este asociat frecvent cu un LES subclinic şi este adesea rezistent la tratamentul stan­dard, necesitând frecvent terapie cu antima­larice şi imunosupresoare. În lupusul dise­minat leziunile afectează, frecvent, feţele de extensie ale braţelor, antebraţelor şi mâi­nilor. Palmele şi plantele pot fi sediul unor leziuni erozive, dureroase şi dizabilitante în timp.

Leziunile clasice de LED încep ca macule roşii-violacee, papule sau plăci, de mici dimensiuni, care dezvoltă rapid o su­prafaţă hiperkeratozică. Leziunile iniţiale evoluează spre placarde eritematoase aco­perite de o scuamă aderentă, care se extin­de la nivelul orificiilor foliculare dilatate. În timp, apar eritemul şi hiperpigmentarea periferică lăsând central o zonă atrofică, te­langiectazii şi hipopigmentare. În acest sta­diu leziunile pot conflua formând placarde mari şi desfigurante.

Cel mai frecvent sunt afectate faţa (in­clusiv sprâncenele, genele, nasul şi buzele), scalpul, urechile, decolteul şi feţele ex­tensoare ale braţelor. Un placard simetric, hiperkeratozic în formă de fluture poate fi ocazional întâlnit la nivel malar şi la baza nasului, dar nu trebuie confundat cu leziu­nile din lupusul eritematos acut, care sunt tranzitorii, edematoase şi cu scuame mi­nime. Atât, LED facial cât şi forma acută respectă, de obicei, sanţurile nazolabiale. Pot fi dificil de diferenţiat leziunile faciale iniţiale din LED de cele din LE acut, dar induraţia şi rezistenţa la steroizii topici sau inhibitorii de calcineurina pledează pentru forma cronică. LED afectează caracteristic urechea ex­ternă, inclusiv porţiunea externă a canalului auditiv.

La nivelul zonelor păroase (scalp, gene, sprâncene), lupusul determină alopecie ci­catricială cu impact major asupra calităţii vieţii bolnavului. Afectarea foliculului pi­los este o trăsătură predominantă a bolii. Dopurile keratozice pot înlocui firul de păr. Scalpul este afectat în 60% din cazurile de LED, iar alopecia cicatricială apare la o tre­ime din pacienţi. Aceasta diferă de alopecia noncicatricială din LES.

**A.2. Lupusul eritematos hipertrofic/ hiperkeratozic sau verucos** este o formă rară de LECC caracterizată prin hiperkera­toză exagerată, mult mai accentuată decât în LED. Afectează mai ales feţele de exten­sie ale braţelor, toracele posterior şi faţa.

**A.3. LE profundus/ paniculita lupică (boala Kaposi- Irgang)** este o formă rară de LED caracterizată de leziuni inflamato­rii la nivelul dermului inferior şi ţesutului subcutanat. Cam 70% dintre pacienţi au le­ziuni tipice de LED şi leziuni de paniculită. *LE profundus* include paniculita lupică şi leziuni de LED, în timp ce *LE paniculitis* se referă la cei care au doar afectare subcu­tanată. Acesta este reprezentat de noduli subcutanaţi însoţiţi de depresiuni profun­de, care afectează capul, braţele proximal, toracele, spatele, sânii, fesele şi coapsele.

**A.4. Lupusul eritematos Chilblain (CHLE)** este o formă rară de lupus erite­matos cronic cutanat, descris pentru prima dată de Hutchinson în 1888. Termenul *chi­lblain lupus* provine din anglo-saxonă de la *chil-rece şi blegen-inflamat*.

Iniţial, leziunile apar sub forma unor plăci roşii-violacee, papule şi placarde situate la ni­velul degetelor şi feţei, fiind declanşate de frig şi umezeală. În evoluţie, apar plăci scuamoa­se şi zone atrofice asociate cu telangiectazii. Leziunile seamană cu cele vechi din LED sau pot imita leziunile acrale de vasculită.

Chilblain lupus se asociază adeseori cu anticorpi anti RO/SSA şi cu fenomen Raynaud. Aceşti pacienţi au, de obicei, asociate leziuni de LED la nivel facial şi la nivelul capului. Aproximativ 20% din bol­navii cu Chilblain lupus dezvoltă LES.

**A.5. Lupus eritematos tumidus (LET)** este o variantă de LEC în care se observă histologic, la nivel dermic de­pozite în exces de mucină şi superficial inflamaţie perianexială şi perivasculară. Modificările tipice de lupus sunt slab re­prezentate şi constau în plăci urticaria–like edematoase. De asemenea, pot fi întalnite plăci urticariene inelare.

În funcţie de topografie, există mai mul­te forme clinice de lupus eritematos cutanat ce afectează aceeaşi zonă:

***1. La nivelul feţei:***

* lupusul eritematos fix, discoid, localizat, în special pe obraji, a fost descris anterior.
* lupusul centrifug, este frecventă o leziu­ne unică, superficială, eritemato-infiltra­tiv-scuamoasă care progresează prin mar­gini, având tendinţa spre atrofie centrală.
* lupusul eritematos *in vespertilio* localizat pe obraji şi piramida nazală, are aspectul unui fluture cu aripile deschise, corpul fluturelui ocupând piramida nazală.
* forma cuperozică este dominată de pre­zenţa telangiectaziilor
* forma congestivă (eritematoasă pură) seamănă cu aspectul leziunilor de la nive­lul feţei din lupusul eritematos sistemic.
* forma cretacee, hiperkeratozică, mult mai rară, se diferenţiază printr-o scuamă groasă, evoluţie trenantă şi răspunsul ca­pricios la tratament.

***2. La nivelul mucoaselor,*** LE afectează cel mai frecvent mucoasa orală şi mai rar mucoasele genitală, nazală şi conjunctivală. La nivel oral, cel mai adesea, este afec­tat palatul, procesele alveolare şi limba. Debutul este cu plăci eritematoase, nedure­roase care evoluează cronic şi pot fi confun­date cu lichenul plan. Leziunile orale sunt foarte bine delimitate, au margini albicioa­se, reliefate, cu striuri radiare albicioase şi telangiectazii, asemănător unui fagure de miere.

***3. La nivelul pavilioanelor urechilor*** se întâlnesc fie placarde tipice de lupus cro­nic fix acoperite de leziuni infiltrative hi­perkeratozice luând aspectul de chilblain lupus, fie în concha urechii se instalează direct leziuni cicatricial-atrofice, deprimate rareori acoperite de scuame.

***4. La nivelul zonei păroase a capu­lui***, lupusul eritematos cronic se manifestă sub forma unor plăci eritemato-scuamoasetipice, care evoluează cu alopecie cicatrici­ală definitivă. Mult mai rar, în această for­mă de lupus apar mici plăci eritematoase rozate, pe care nu se evidenţiază scuama şi atrofia, dar care netratate la timp lasă lezi­uni alopecice.

***5. La nivelul mâinilor şi antebraţelor*** şi mai rar pe dosul picioarelor, se localizează atât forme de lupus eritematos fix discoid, cât şi leziuni profunde de paniculită lupi­că care evoluează sub forma unor infiltra­ţii nodulare, profunde urmate de cicatrici inestetice.

***6. La nivelul unghiei,*** atât lupusul eri­tematos cronic, cât şi cel sistemic, pot de­termina eritem al repliului unghial, telan­giectazii, lunula roşie, paronichie, pitting, onicoliză şi leuconichie striată. *Diagnosticul pozitiv al LECC*

Diagnosticul clinic al lupusului erite­matos cronic este, în general, uşor de făcut având în vedere simptomatologia şi topogra­fia particulară pe părţile expuse la lumină.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se face prin examen histopatologic şi teste imunologice.

***Examenul histopatologic*** evidenţiază:

* la nivelul epidermului, fie o hiperkerato­ză cu ortokeratoză ce formează dopurile cornoase în ostiumul folicular, fie atrofie epidermică cu o degenerescenţă vacuola­ră în stratul bazal şi orizontalizarea inter­liniei dermo-epidermice.
* la nivelul dermului, există vasodilataţie capilară, edem în grade variate, infiltrat celular limfocitar perivascular şi periane­xial iar în faze tardive şi leziuni degene­rative fibrilare colagene.

Imunofluorescenţa directă efectuată pe fragmente prelevate din leziune eviden­ţiază depozite granulare de IgG, IgM şi complement, localizate la nivelul joncţiunii dermo-epidermice (lupus band-test) la un procent de până la 60% din cazuri. Acelaşi test efectuat pe tegumente apa­rent sănătoase este negativ.

*Evoluție*

Evoluţia fără tratament a leziunilor de LECC este către arii mari de distrofie şi atrofie cutanată și alopecie. Remisiunea spontană poate să apară uneori şi activitatea bolii poate să scadă după tratament în cazul leziunilor vechi. Recăderea după întrerupe­rea tratamentului este tipică de aceea este necesară scăderea treptată a medicaţiei.

*Complicații*

Carcinomul spinocelular poate să apară, uneori, pe leziunile cronice de LED.

Riscul de transformare din lupus eri­tematos cronic într-o formă subacută sau acută de boală este de 5-10% din totalul pacienţilor iar momentul acestei transfor­mări evolutive este imprevizibil.

*Tratament*

***Tratamentul general*** cuprinde următoa­rele clase:

1. antimalaricele de sinteză: Hidroxiclorochina în doză de 200 - 400 mg zilnic o perioadă între 4 - 6 săptămâni până la remiterea simptomatologiei clinice, apoi în doză de întreţinere de 200 mg/zi timp de 1 - 2 luni.

Această grupă de medicamente este fo­losită cu rezultate mulţumitoare pe scară largă pentru următoarele efecte:

* antiinflamatoare, prin inhibiţia activităţii prostaglandinelor şi stabilizarea membra­nelor lizozomale;
* fotoprotectoare, obţinute prin stabilizarea ADN-ului
* imunodepresoare, prin scăderea stimulă­rii limfocitelor T.

Reamintim necesitatea efectuării exa­menului oftamologic înaintea începerii tra­tamentului cu antimalarice şi la fiecare 6 luni în timpul tratamentului fiind cunoscut riscul apariţiei leziunilor oculare de tipul depozitelor corneene, chiar al retinopatiilor ireversibile datorită toxicităţii secundare.

2. În cazurile rezistente la tratamen­tele obişnuite se mai pot asocia corti­zonice (Prednison 40-50 mg/zi) şi chiar Ciclofosfamida 50-100mg/zi.

Alte tipuri de medicamente folosite sunt:

* clofazimina (Lampren) 100mg/zi
* diaminodifenilsulfonele (Dapsone/ Disulone)
* derivaţii de betacaroten (Carotaben) 75-250mg/zi
* talidomida 200mg/zi
* retinoizii 1mg/kgcorp/zi în formele hiperkeratozice
* biflavonoide asociate cu vitamina C

***Tratamentul local*** constă din aplicaţii de dermatocorticoizi. Aceştia sunt indicaţi în formele incipiente când încă nu s-a in­stalat atrofia. În curele de întreţinere se folosesc der­matocorticoizi cu potenţă redusă. Soluţiile de corticoizi clasa I sau II sunt utilizate pentru scalp.

Infiltraţiile intralezionale cu cortizonice de depozit şi mai rar masajele locale cu zăpadă carbonică (crioterapia).

Oricare ar fi forma de lupus eritematos, în zilele însorite este absolut indicată fo­toprotecţia prin toate mijloacele posibile şi evitarea medicamentelor cu potenţial fotosensibilizant precum hidroclorotia­zida, tetraciclinele, griseofulvina sau piroxicamul.

**B. Lupusul eritematos sistemic**

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cu evoluție ondulantă, caracterizată prin inflamație cronică, tulbu­rări imunologice, leziuni ale tegumentelor și mucoaselor și afectarea organelor inter­ne. Specific pentru LES este declanşarea sau agravarea bolii după fotoexpunere.

*Tablou clinic*

A. *Simptomatologia generală* este ne­specifică și se poate manifesta prin subfe­brilități până la febră moderată, astenie fizi­că, anorexie, scădere ponderală sau mărirea de volum a ganglionilor limfatici.

*B. Leziunile cutanate* pot precede cu perioade variate de timp visceralizarea şi au un aspect particular, constând din pete eritematoase, discret edematoase, dispuse pe părţile descoperite, asociate cu o scua­mă minimă dar fără atrofie. Uneori, pot să apară macule şi papule care în timp devin hiperkeratozice şi confluează.

Lupusul eritematos acut generalizat se prezintă ca o erupţie morbiliformă sau exantem, accentuate la nivelul feţelor ex­tensoare ale braţelor şi mâinilor dar respec­tând articulaţiile pumnilor. Această formă poate fi efemeră durând cateva ore, zile, săptămâni, totuşi la unii pacienţi persistă un timp îndelungat. Cea mai frecventă manifestare cutanată la nivelul feţei este forma “în vespertilio” care se asociază cu leziuni eritematoase pe gât, decolteu, dosul mâinilor şi mai rar pe palme şi faţa pulpară a degetelor.

În LES, manifestările cutanate pot fi foarte variate, pacienţii prezentând:

* fotosensibilitate;
* rash-uri *malare* caracterizate, fie de un eritem fix, plat sau elevat la nivelul emi­nenţelor malare cu tendinţa de a respec­ta sanţurile nazo-labiale, fie de plăci dis­coide eritematoase, elevate cu scuame aderente şi dopuri foliculare cu atrofie centrală la nivelul leziunilor vechi, ase­mănătoare LED;
* debut prin fenomen Raynaud în cca. 30% din cazuri;
* livedo reticularis;
* leziuni urticariene (urticaria vasculitis);
* manifestări purpurice la nivelul mem­brelor inferioare;
* tromboflebite profunde (prezenţa anti­corpilor antifosfolipidici este factor pre­dispozant pentru aceste manifestări);
* ulceraţii în cadrul vasculitei necrotice;
* telangiectazii periunghiale;
* erupții diverse: bule, erupţii de tip po­limorf, exantem maculo-papulos;
* ulceraţii orale sau nazo-faringiene nedureroase.

*C. Manifestări musculo-scheletale*

La 90% din cazuri apare poliartrita si­metrică, migratorie, nedeformantă, neero­zivă. Redoarea matinală o întâlnim la apro­ximativ 50% dintre pacienți. Mialgiile apar în 60% din cazuri și dintre aceştia 5% vor dezvolta miozită. Osteonecroza se poate datora leziunilor vasculitice, dar cel mai frecvent este secundară tratamentului cu glucocorticoizi.

*D. Manifestările viscerale*:

*1.Manifestările cardiace* cuprind afectarea pericardului, miocardului sau endocardului.

*2. Manifestările pulmonare* sunt repre­zentate de pleurită, exprimată clinic prin durere toracică sau pleurezii în cantitate micĂ, de obicei fără expresie clinică.

*3. Manifestările digestive* sunt repre­zentate de dureri abdominale, greață și văr­sături, datorate tulburărilor de motilitate.

*4. Manifestările renale* pot apărea de la debutul bolii și sunt reprezentate de protei­nurie, hematurie, piurie în absența infecției urinare și creșterea creatininei.

*5. Adenopatia* apare la copii, tineri şi rasa neagră iar splenomegalia o întâlnim la 10% dintre pacienţi.

*6. Manifestările neurologice* se datorea­ză afectării, atât a sistemului nervos central cât şi periferic sau a meningelui.

*7. Manifestările hematologice* includ anemia (adesea hemolitică), leucopenia asociată cu limfopenie şi trombocitopenia uneori severă. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută în faza acută de boală, dar o creştere moderată poate persis­ta şi în perioadele de remisiune, astfel încât nu poate fi utilizată ca parametru de moni­torizare a bolii.

Modificările imunologice cu mare specificitate pentru diagnosticul de LES sunt:

* Anticorpi anti-ADN dublu catenari (60%) care se asociază cu nefrita lupică
* Anticorpi anti-Sm (25%)
* Anticorpi anti-rRNP (10%) ce arată afectarea sistemului nervos central şi PCNA (proliferating cell nuclear anti­gen) (3%)
* Anticorpi anti-ADN mc arată riscul pentru conversia LED în LES
* Anticorpi anti-histone întâlniți în lupu­sul subacut indus medicamentos
* Anticorpi anti-U1RNP overlap cu boala de ţesut conjunctiv
* Anticorpi anti-Ro/SSA în lupusul suba­cut, sindrom Sjogren și lupusul neonatal
* Anticorpi anti-La/SSB în sindrom Sjogren şi lupusul subacut
* Anticorpi anti-Ku în overlap cu boala de ţesut conjunctiv

Criteriile clinice și imunologice de înca­drare a LES stabilite de SLICC (Systemic Lupus Internațional Colaborating Clinics) sunt

**I. Criterii clinico-paraclinice:**

1. Lupus cutanat:

a) acut: rash-ul malar, lupusul bulos, le­ziunile de necroliză epidermică toxică spe­cifică LES, rash-ul maculo-papular, rash-ul fotosensibil;

b) subacut: leziuni psoriaziforme nonin­durate și/sau leziuni anulare policiclice cu vindecare fără cicatrice cu sau/fără depig­mentare postinflamatorie sau telangiectazii.

2. Lupus cutanat cronic: leziuni discoide clasice (localizate sau generalizate), lupus verucos hipertrofic, paniculită lupică, lu­pus tumidus, lupus overlap, lupus discoid/ lichen plan, leziuni asemănătoare degerătu­rilor (Chilblain lupus).

3. Ulcerațiile bucale sau nazale (în ab­sența altor cauze precum, boală Behcet, bolile inflamatorii intestinale, infecție cu virus herpetic, artrite reactive, vasculite).

4. Alopecia fără cicatrici (în absența al­tor cauze de alopecie).

5. Sinovită care afectează cel puțin două articulații.

6.Serozita: pleurezie, pericardită.

7. Afectarea renală: preteinurie>500 mg/24 ore sau hematurie. 8. Afectare neurologică: convulsii, psi­hoză, mielită, neuropatie periferică sau cra­niană, mononevrită multiplex, stări confu­zionale acute.

9. Anemia hemolitică.

10. Leucopenia < 4000/mm3 sau limfo­penia <1000/mm3 (în absența altor cauze cu­noscute care să justifice leuco-limfopenia).

11. Trombocitopenia <100000/mm3 (în absența altor cauze cunoscute justificative).

**II. Criterii imunologice**

* anticorpi antinucleari crescuți;
* anticorpi anti AND-dublu catenari crescuți;
* prezența anticorpilor anti-Sm;
* anticorpi antifosfolipidici pozitivi;
* complement C3, C4 scăzut;
* test Coombs direct pozitiv, în absența anemiei hemolitice.

**Diagnosticul pozitiv** de LES se pune pe cel puțin 4 criterii clinico-paraclinice și imunologice, incluzând cel puțin un criteriu clinico-paraclinic și unul imunologic.

**Tratamentul lupusului eritematos sistemic**

Tratamentul trebuie ghidat în funcţie de activitatea şi severitatea bolii. Evaluarea pacienţilor trebuie să cuprindă, de aseme­nea şi identificarea factorilor triggeri ai puseelor de boală: infecţii, medicamente, expunere la raze ultraviolete etc.

**Recomandări generale:**

1) evitarea expunerii la radiaţiile ultra­violete: se recomandă folosirea cremelor de fotoprotecţie>50 care vor fi aplicate indife­rent de anotimp, cu 30-60 minute anterior expunerii, apoi la fiecare 4-6 ore.

2) se recomandă o dietă echilibrată adaptată greutăţii corporale şi activităţii bolii (în perioadele de activitate aport ca­loric uşor crescut)

3) sarcina este contraindicată în perioa­da de activitate a bolii. 4) sunt contraindicate vaccinurile cu virusuri vii atenuate (varicela, rubeola, rujeola).

5) evitarea medicamentelor care pot induce fotosensibilitate (ex: sulfamide) şi a celor implicate în producerea lupusului medicamentos, precum şi a unor alimente care cresc sensibilitatea pielii la radiațiile ultraviolete (patrunjel, ţelină).

**Tratamentul general**

**1. Antiinflamatoare nonsteroidiene**

AINS sunt indicate în formele uşoare de boală, asociate Hidroxiclorochinei (anteri­or folosirii corticosteroizilor) pentru afec­tarea articulară, pentru controlul febrei şi tratamentul serozitei.

**2.Corticoterapia**

Dozele variază în funcţie de severitatea bolii şi tipul interesării viscerale. Dozele mici <0,5mg/kgc/zi sunt eficiente în mani­festările articulare, cutanate, febră, în timp ce în afectarea cardiacă sau hematologică, miozită, dozele indicate sunt de 1mg/kgc/zi.

**3. Antimalaricele de sinteză**

Au efect favorabil asupra manifestări­lor cutanate, articulare, serozitei. Cel mai folosit preparat este Hidroxiclorochina, dozele variind între 200-600mg/zi (nede­păşind 6mg/kg) datorită toxicităţii oculare. Beneficiul clinic apare la 4-6 săptămâni. Beneficii suplimentare se obţin şi prin efec­tul lor antigregant şi hipolipemiant.

**4. Imunosupresoarele –** se folosesc în cazurile grave cu afectare renală, afectarea sistemului nervos, în cazuri de corticorezis­tenţă sau corticodependenţă.

a) **Ciclofosfamida** este cel mai folosit imunosupresor. De regulă, se preferă ad­ministrarea în pulsuri lunare în doză de 10- 15mg/kgc .

b) **Azathioprina (Imuran)** este utiliza­tă în asociere cu glucocorticoizii, în special pentru prevenirea recăderilor la scăderea dozelor de glucocorticoizi. Se administrea­ză 1-3 mg/kgc/zi, efectul se instalează lent în luni de zile.

c) **Mycophenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit *de novo* sau după terapia cu Ciclofosfamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1 -3 g/zi.

d) **Ciclosporina A** acţionează prin inhi­barea activităţii limfocitelor T, folosită de elecţie pentru tratamentul nefritei mem­branoase. Dozele uzuale variază între 2,5- 5mg/kg ; efectul imunosupresor se instalea­ză după 2-3 luni tratament.

e) **Metotrexatul** – poate fi folosit în ca­zul formelor uşoare de boală, mai ales cu afectare articulară. Dozele utilizate sunt de 15-20 mg/zi în asociere cu acidul folic.

f) **Leflunomida**- are aceleaşi indicaţii cu metotrexatul, în special pentru afectarea articulară, dozele fiind similare cu cele din artrita reumatoidă, 20 mg/zi.

**5. Terapiile biologice** –Cele mai promiţătoare rezultate le-au adus studiile cu Belimumab şi Rituximab.

**6. Plasmafereza** este folosită doar în cazuri excepţionale: alveolite hemoragi­ce, purpura trombotică trombocitopenică, sindroame de hipervâscozitate, crioglobu­linemie. Trebuie obligatoriu asociată cu Ciclofosfamida.

**7. Imunoglobuline iv** folosite şi ele în cazuri excepţionale: trombocitopenie, ane­mie hemolitică refractară la corticosteroizi şi imunosupresoare, afectare neurologi­că refractară la tratamente convenţionale, afectare cutanată severă refractară la trata­mente convenţionale.

**8**. **Terapiile hormonale** – deşi de-a lun­gul timpului au fost încercate Bromocriptina, Tamoxifen, Dehidroepiandosteron, singu­rul care a demonstrat ceva beneficii este Danazolul folosit în prezent în cazul trom­bocitopeniilor refractare la celelalte metode terapeutice.

**9. Tratamentul anticoagulant** –pentru tratamentul trombozelor din cadrul sindro­mului antifosfolipidic.

**10. Tratamentul afectărilor de organ şi al comorbidităţilor.**

**C. Lupus eritematos cutanat subacut (LECS/SCLE)**

LECS/SCLE este o formă intermediară între lupusul eritematos discoid (LED) şi lupusul eritematos sistemic (LES).

Lupusul cutanat subacut implică, în primul rând, epidermul şi dermul superior şi este asociat cu anticorpi anti-Ro/SSA, artralgii şi fotosensibilitate. Majoritatea pacienţilor nu au afectare sistemică semnificativă.

*Epidemiologie*

LECS/SCLE este mai rar întâlnit decât LED sau LES. Se caracterizeazã printr-o predominanţă a sexului feminin, iar vâr­sta de debut este, de obicei, între 30-40 de ani. Boala poate debuta şi după decada a VI-a de viaţă, în special când este indusă medicamentos.

*Tablou clinic*

LECS/SCLE se caracterizează prin:

a) *leziuni cutanate* care apar inițial ca macule eritematoase sau papule cu evoluție spre plăci inelare sau policiclice. Uneori, apar leziuni papulo-scuamoase sau hiper­keratozice. Leziunile sunt fotosensibile și sunt distribuite pe zonele descoperite: tora­ce superior, umeri, zona V a decolteului, fe­ţele de extensie ale brațului, dar mai rar pe față. Dacă lupusul subacut afectează fața, leziunile apar lateral și respectă regiunile centrale și malare..

b) afectare predominant musculo-scheletală;

c) absența afectărilor de organ cu evolu­ție gravă, renală și/sau nervoasă.

*Diagnosticul pozitiv* se stabilește pe baza criteriilor clinice, histopatologice și biologice.

1. Din punct de vedere histopatologic, mo­dificările sunt mai puţin pronunţate decât în LED. La nivelul epidermului, se pot obser­va atrofie minimă şi modificări vacuolare, iar la nivelul dermului se remarcă discret infiltrat inflamator limfocitar.
2. Explorarea paraclinică evidențiază pre­zența următoarelor modificări:

* *anticorpii anti-Ro,* caracteristici aces­tei forme de lupus, care sunt prezenţi la aproximativ 60%-90% dintre pacienți
* a*nticorpii antinucleari (ANA*) sunt pozi­tivi la 60%-80% dintre pacienți
* *anticorpii anti-La şi anticorpii anti-AD­Ndc* (de obicei în titru foarte mic) întâlniți la 40% dintre pacienți.
* *Factorul reumatoid* - prezent în 20% din cazuri.
* *Anticorpi anti-U1RNP* apar în cazurile cu leziuni discoide predominante și simp­tome ușoare de LES sau boală mixtă de ţesut conjunctiv.

1. În boala activă sunt prezente semne ale inflamaţiei cu creşterea proteinei C reactive, vitezei de sedimentare a hemati­ilor şi hipergamaglobulinemie. În funcție de evoluția bolii, pot apăre și modificări hematologice.

*Evoluţie şi prognostic*

Evoluţia bolii nu este foarte clară, se pare că 10-15% dintre pacienţi dezvoltă afectare sistemică. *Tratament*

Răspunsul la tratamentul cu antimalari­ce este mai puţin pozitiv decât în LED. De obicei, corticosteroizii sunt mai eficienţi, în special când există şi afectare sistemică. Cel mai frecvent este folosită asocierea dintre antimalaricele de sinteză cu corticosteroizi.

În formele severe, de tranziţie către LES sunt utile: azatioprina, metotrexatul şi ciclofosfamida. Ca medicaţie topică se folosesc corti­costeroizii şi inhibitorii de calcineurină în asociere cu creme cu protecţie pentru UVB şi UVA.

**Alte forme clinice de lupus eritematos**

*1. Lupus indus medicamentos*

La anumiți indivizi cu susceptibilitate genetică, utilizarea unor medicamente de­termină apariția unui sindrom clinico-bi­ologic asemănător lupusului eritematos sistemic.

Simptomatologia poate fi asemănătoa­re cu cea din LES, uneori diagnosticul di­ferențial fiind dificil, dar de multe ori s-a remarcat absența manifestărilor clinice, cu decelarea modificărilor imunologice.

Clinic, cel mai frecvent, apar manifestări articulare, pulmonare și la nivelul seroase­lor (pleurezie, pericardite). Afectarea cuta­nată, renală sau nervoasă este rar întâlnită.

Imunologic, se caracterizează prin pre­zența anticorpilor anti-histone și absența an­ticorpilor anti-ADN dublu catenar. În mod obișnuit, simptomatologia dispare la o luna după întreruperea medicamentului implicat.

a) *medicamente care induc lupus erite­matos sistemic fără afectare cutanată*: hi­dralazina, izoniazida, procainamida, mino­ciclina, statinele, anti-TNF alfa.

Apariția lupusului indus medicamentos este dependentă de doză în cazul hidralazi­nei și de timp în cazul procainamidei.

b) *medicamente care induc lupus eri­tematos subacut*: inhibitorii de enzimă de conversie, fenitoină, griseofulvină, be­ta-blocante, tetraciclină, calciu-blocantele, Tamoxifen, Paclitaxel, Lefluvomida, inhi­bitorii de pompă de proton, terapia anti -TNF alfa, alfa-Interferon.

*2. Lupus eritematos și sarcina*

Există numeroase controverse în litera­tură în legătură cu influența sarcinii la pa­cienta cu lupus eritematos sistemic. Se pare că sarcina crește riscul apariției unui episod acut al bolii, dar nu influențează negativ evoluția bolii pe termen lung. La pacientele cu LES, sarcina este reco­mandată când boala este în remisiune clini­co-biologică de cel puțin 6 luni.

*3. Sindromul antifosfolipidic* este o boa­lă autoimună dobândită, caracterizată de asocierea/apariția anticorpilor antifosfoli­pidici la o pacientă diagnosticată cu LES, care prezintă tromboze arteriale sau venoa­se și avorturi spontane repetate.

**Sclerodermia**

Sclerodermia este o boalǎ de ţesut con­junctiv caracterizatǎ prin alterări vasculare, activare imună, inflamaţie şi producerea excesivǎ de colagen în tegument şi or­ganele interne cu distrugerea arhitecturii normale şi disfuncţie tisulară şi organică. Manifestǎrile clinice sunt variate în func­ţie de afectarea organelor interne: plămân, inimǎ, rinichi, tub digestiv, uneori cu evo­luţie severǎ.

*Epidemiologie*

Femeile sunt mai frecvent afectate de­cât barbaţii cu un raport F:B de 3:1- 14:1. Debutul bolii este între 30 şi 50 de ani. Scleroza sistemică sau sclerodermia sis­temică (SS) are cea mai mare mortalitate specifică bolii comparativ cu celelalte cola­genoze, dar variază în funcţie de etnie, rasă, sex, severitatea afectării organelor şi vârsta la momentul diagnosticului.

*Etiopatogenie*

Sclerodermia are o etiopatogenie pluri­factorială în determinismul căreia participă:

* predispoziţia genetică
* existenţa unei microangiopatii care se in­stalează precoce şi este patognomonică.
* concomitenţa dereglării echilibrului din­tre sinteza şi distrugerea colagenului, având la bază un proces de destabilizare imunologică.

**1. *Prescleroderma****:* fenomen Raynaud, modificări ale capilarelor la nivelului pa­tului unghial, ischemie digitală.

**2*. Sclerodermia sistemică***

a) *cu afectare cutanată difuză*, sunt in­teresate fața, extremitățile proximale și distale, trunchiul. Se asociază cu afectare viscerală multiplă și uneori severă.

b) *cu afectare cutanată limitată*, sunt interesate fața, gâtul și porțiunea distală a membrelor.

c) *sindromul CREST,* considerat o for­mă limitată de sclerodermie sistemică, se manifestă prin: calcinoză subcutanată (C), fenomen Raynaud (R), tulburare de motilitate esofagiană (E), sclerodactilie (S) și telangiectazii (T).

**3*. Sclerodermia localizată*** formă de sclerodermie cu evoluție strict cutanată.

**4.*Scleroză sistemică “sine scleroder­ma****”-* fără afectare cutanată, uneori pre­zintă fenomen Raynaud. Sunt implicate organele interne (plămân, rinichii, cord, tub digestiv), în special, printr-un proces de fibroză.

**Sclerodermia sistemică**

Boala afectează predominant femei­le între 30-50 ani, are evoluţie cronică, progresivă şi asociază o simptomatologie caracteristică tegumentară cu interesări multiviscerale. Afectarea cutanată precede cu perioade variate de timp pe cea viscerală.

*Tablou clinic*

1. *Sindromul Raynaud*

Debutul se face în aproximativ 95% din cazuri prin sindromul Raynaud, de­clanşat la contactul mâinilor cu frigul, apa rece sau stresul emoţional. Fenomenul Raynaud este consecinţa unei vasocon­stricţii paroxistice, recurente, localizate la nivelul arterelor extremităţilor. Vasospasmul se instalează, în mod obişnu­it, la nivelul arterelor digitale de la mâini şi picioare, deşi, în unele cazuri, acesta poate apărea chiar la vârful nasului și al urechilor.

*Manifestările clinice* ale sindromului Raynaud trec prin trei etape, deşi foarte rar pacienţii le pot descrie ca atare:

* Inițial, după expunerea la frig, dege­tele devin albe, reci, cu parestezii pe zone bine delimitate faţă de tegumentul neafec­tat, timp de câteva minute. Aceste modifi­cări descriu *faza sincopală*.
* Ulterior, în *faza asfixică*, degetele sunt cianotice, în continuare reci şi apare durerea. Diferenţierea faţă de acrocianoză se face prin capilaroscopia unghială care evidenţiază rarefacţia anselor capilare, cu caracter permanent. c.
* În ultima fază, *faza de eritroză/ hi­peremie,* degetele devin roşii, calde şi parestezice.

***Manifestările cutanate***

La intervale variabile de timp de la de­butul sindromului Raynaud, apare afectarea tegumentară care prezintă 3 stadii: stadiul edematos, stadiul scleros (indurat) şi sta­diul atrofic.

* În *stadiul edematos* pielea pare întinsă, dând degetelor aspectul de “cârnat”, iar feţei aspectul de “mască”. Edemul nu lasă godeu.
* Ulterior, degetele devin subţiri, efilate, cu tegumentul palid, rece, ceros şi parcă aderent direct la periostul falangelor, cu dispariţia pliurilor cutanate normale.
* În etapa următoare la nivelul mâinilor se instalează sclerodactilia, invalidantă, de­getele rămânând fixate în poziţie de fle­xie, fără mobilitate şi uneori prezentând la nivelul articulaţiilor interfalangiene şi pe faţa pulpară a degetelor mici ulcera­ţii dureroase sau cicatrici caracteristice, comparate cu aspectul “ronţăit de şoa­rece” sau “ciupite de molii”.

La nivelul feţei, acroscleroza se insta­lează lent şi îmbracă în formele tardive de evoluţie un aspect caracteristic de “mumie” sau “icoană bizantină“. Tegumentul feţei este palid, rece, aderent la planurile subi­acente, subţiat, rigid, fără pliuri (riduri) şi cu mimica mult diminuată. Trăsăturile feţii au o expresie particulară datorită efilării na­sului şi instalării microstomiei, iar în timp apare şi tendinţa de micşorare a fantelor palpebrale.

La aproximativ jumătate din cazuri, în etapele tardive de evoluţie, la nivelul feţei şi extremităţilor apar telangiectazii. Calcinoza dermică se instalează rareori la nivelul degetelor sau gambelor şi constă din prezența unor formaţiuni nodulare vizibile, proeminente sau doar palpabile, dure, nedu­reroase care prin eliminarea conţinutului ge­nerează ulceraţii dureroase cu evoluţie lentă.

1. ***Sindromul CREST*** este o formă parti­culară, rară, de sclerodermie care asociază: calcinoza, sindromul Raynaud, esofagita, sclerodactilia şi telangiectazia.
2. ***Sindromul Thibierge - Weissenbach*** asociază manifestările sclerodermiei pro­gresive cu calcinoza.

***Manifestările viscerale*** sunt consecin­ţa proceselor patologice vasculare (factor patogenic iniţial) şi interesează organele interne în grade variate.

**1. *Afectarea tubului digestiv*** este cel mai frecvent întâlnită. În 75% din cazuri­le de sclerodermie sistemică, esofagul este interesat precoce. Suferinţa începe prin disfagie şi/ sau odinofagie, la început inter­mitentă, ulterior permanentă şi supărătoare.

***2. Afectarea pulmonară*** este frecventă, dar apare tardiv şi constă în tulburări de di­fuziune alveolo-capilară, urmată de scăde­rea capacităţii pulmonare şi de un proces de fibroză difuză interstiţială

***3. Afectarea renală***, mai rar întalnită, apare în fazele tardive de boală şi poate consta din modificări minore, cu evoluţie benignă, caracterizate prin albuminurie, re­tenţie azotată discretă sau chiar hipertensi­une arterială.

***4. Afectarea cardiacă,*** decelată în 30- 50% din cazuri, este reprezentată, în princi­pal, de leziunile miocardului, fie primitive prin tulburări ale microcirculaţiei muşchiu­lui cardiac, fie secundare datorate coexis­tenţei cu HTA sau afectării pulmonare.

***5.Afectarea osteo-articulară*** se întâl­neşte la peste 50% din pacienţi şi constă din artralgii precoce sau tardive, osteopo­roză, mergând până la liza ultimelor falan­ge (acro-osteoliză), manifestări evidenţiate radiologic.

6.***Afectarea musculară*** constă din mi­algii asociate uneori cu miozite.

**7*. Afectare nervoasă*** – se întalneşte foarte rar, fiind afectat, în special, nervul trigemen.

**Sclerodermia localizată**

Este forma de sclerodermie care evolu­ează la nivel cutanat, afectând arii tegumen­tare bine delimitate, de dimensiuni variabile, uneori ţesutul subcutanat şi muschii subia­cenţi. Fenomenul Raynaud, acroscleroza şi interesarea viscerală sunt absente.

Este de 3-4 ori mai frecventă la femei de­cât la barbaţi, iar incidenţa maximă se con­stată între 20-40 ani. Evoluţia este cronică, cel mai adesea favorabilă.

*Clasificarea* sclerodermiei localiza­te realizată de Peterson şi colaboratorii (1995) cuprinde:

* *morfeea în plăci*: morfeea în plăci, mor­feea în picături, atrofodermia Pasini şi Pierini, morfeea cheloidiană, lichenul scleros şi atrofic;
* *morfeea generalizată;*
* *morfeea buloasă;*
* *morfeea liniară:* morfeea în bandă, morfeea în lovitură de sabie, atrofia he­mifacială progresivă;
* *morfeea profundă*: morfeea subcutanată, fasceita cu eozinofile, morfeea „profun­dă” şi morfeea panscleroasă invalidantă a copilului.

Dintre *formele clinice* de sclerodermie*,* vom prezenta pe cele mai frecvent întâlnite:

1. ***Sclerodermia în plăci (morfeea în plă­ci)*** este cea mai des întâlnită. Debutează prin una sau mai multe plăci, rotund-ovalare, ini­ţial mici, de nuanţă roz-violacee care devin alb-marmorate, gălbui în zona centrală, iar la periferie prezintă un inel liliachiu (lila-ring) (Figura 14.6 a). În evoluție, plăcile se extind în suprafaţă iar tegumentul interesat devi­ne infiltrat, apoi scleros cu suprafaţa netedă, lucioasă şi ceroasă. Dispar firele de păr, cât şi anexele glandulare. În timp, se instalează atrofia tegumentului, plă­cile luând aspect uşor deprimat, cu hipo sau hiperpigmentare. La nivelul scalpului, morfeea lasă alopecie cicatricială.
2. ***Morfeea buloasă*** a fost descrisă pentru prima dată în 1896 de către Morrow. Apar bule subepidermice, în tensiune, în prezen­ţa unor leziuni de morfee clasică sau pro­fundă. Mecanismele formării bulei sunt neelucidate, posibil traumatic sau datorită obstrucţiei limfatice secundare sclerozei.

***Sclerodermia liniară (în bandă)*** se lo­calizează la nivelul membrelor, capului sau excepţional pe trunchi. Afectează adulţii tineri şi adolescenţii şi poate fi secundară unor traumatisme locale. Când este locali­zată pe frunte sau pe scalp se asociază cu retracţii musculare sau poate afecta chiar aponevrozele îmbrăcând aspectul “în lovi­tură de sabie”.

1. ***Sclerodermia inelară*** este rară şi se loca­lizează la nivelul extremităţii unui membru, foarte rar pe prepuţ, sub forma unei benzi circulare. Netratată, se poate solda cu impo­tenţa funcţională a membrului respectiv.
2. ***Sclerodermia gutată (în picătură)*** constă dintr-o multitudine de leziuni ro­tund-ovalare mici de câţiva milimetrii, alb-sidefii, lucioase, uşor deprimate şi gru­pate, cu localizare mai ales pe torace, care dau aspectul de “stropit cu apă“.
3. ***Atrofodermia Pasini şi Pierini,*** for­mă foarte rară şi particulară de morfee, se caracterizează prin plăci hiperpigmentate atrofice, cu contur bine delimitat, localizate pe trunchi şi pe părţile proximale ale mem­brelor, în absenţa semnelor inflamatorii şi de scleroză.
4. ***Atrofia hemifacilă progresivă (sindro­mul Parry-Romberg)*** debutează, în general, înainte de 20 ani. Evoluţia este cronică. Contrar morfeei în bandă, primele leziuni apar în ţesutul subcutanat, muşchi sau os. Dermul este atins ulterior. El rămâne ade­sea fin, mobil, fără scleroză. Hemiatrofia faciesului se produce în 2-10 ani. Au fost descrise şi complicaţii neurologice: crize convulsive, paralizii de nervi periferici.
5. *Diagnosticul pozitiv*
6. Diagnosticul sclerodermiei se face pe baza simptomatologiei clinice caracteristi­ce, dar pentru confirmare se efectuează ex­plorări imunologice, imagistice și biopsia cutanată.

* Capilaroscopia patului unghial (explora­re care nu poate fi făcută la populaţia de culoare) arată rărirea capilarelor, prezen­ţa de megacapilare, microhemoragii, anse capilare ramificate, edem pericapilar, zone avasculare.
* Determinarea presiunii sistolice la nivelul arterelor digitale înainte şi după răcirea extremităţilor contribuie la diferenţierea fenomenului Raynaud primar de cel se­cundar sclerodermiei sistemice, respectiv a sensibilităţii la rece.
* Flowmetria laser-Doppler evidenţiază modificările microcirculaţiei de la nivel tegumentar.
* Examenul histopatologic cutanat arată atrofia a 2/3 inferioare ale dermului şi prezența unor trabeculi fibroși subcuta­naţi rezultaţi prin depunerea colagenului tip I şi III. Explorarea afectărilor de organ:

*Explorarea imunologică*

Există autoanticorpi cu specificitate crescută pentru sclerodermie: anticorpii an­ti-topoizomeraza-I, anticorpii anti-centro­mer, anticorpii anti ARN-polimeraza III și anticorpii anti U3-RNP (fibrilarina).

1. anticorpii anti-topoizomeraza-I (Scl- 70)
2. anticorpii anti-centromer
3. aticorpii anti-ARN polimerază III
4. anticorpii anti U3-RNP
5. anticorpii anti U1-RNP
6. anticorpii anti PM-Scl
7. anticorpii anti 7-2RNP
8. anticorpii antinucleari

American Rheumatology Association a definitivat două grupe de criterii de di­agnostic pentru sclerodermie.

*Criterii majore:*

* îngrosarea proximală a tegumentului

*Criterii minore:*

* sclerodactilia
* atrofia pulpei digitale
* cicatrici digitale deprimate
* fibroza pulmonară bilaterală

Pentru diagnosticul pozitiv sunt necesa­re un criteriu major şi două sau mai multe criterii minore.

*Prognostic*

Sclerodermia este boala de ţesut con­junctiv cu cea mai ridicatǎ mortalitate. Prognosticul depinde de subtipul de boală şi organele afectate. Pacienţii cu scleroder­mie cutanată limitată au o rata de supra­vieţuire de 70% la 10 ani, comparativ cu 20% la pacienţii cu sclerodermie cutanată difuză.

*Tratament*

Tratamentul trebuie sa fie ţintit, în prin­cipal, în funcţie de afectarea de organ. În pofida numeroaselor progrese făcute în ul­timii ani în rândul terapiilor vasodilatatoa­re, niciun tratament nu a reuşit să modifice mortalitatea globalǎ şi sǎ influenţeze sem­nificativ evoluţia şi extensia fibrozei**.**

**Tratamentul non – farmacologic** pre­supune aplicarea unor măsuri generale mai ales în scop de prevenție pentru pacienții cu fenomen Raynaud:

* *evitarea expunerii la frig;*
* *protejarea extremităților prin îmbrăcă­minte adecvată, purtarea de mănuși în anotimpul rece;*
* *evitarea fumatului;*
* *evitarea stresului emoțional;*
* *evitarea infecțiilor;*
* *evitarea unor medicamente precum: sim­patomimetice, medicamentele antimigre­noase (agoniştii de serotonină), β−blo­cante (Propranolol), anticoncepţionale;*
* terapie fizică şi exerciţiile regulate pentru a menţine o bună circulaţie, mobilitatea articulară şi forţa musculară.

Tratamentul sclerodermiei sistemice trebuie ghidat în funcţie de organul afectat:

**Tratamentul sindromului Raynaud şi al ulcerelor digitale**

**a. Sindromul Raynaud**

* *Inhibitorii canalelor de calciu (nifedipi­na, nicardipina, diltiazem)* reduc frecven­ţa şi severitatea episoadelor ischemice. Sunt recomandaţi ca primă linie de tra­tament.
* *Prostanoizi* reduc frecvenţa şi severitatea fenomenului Raynaud asociat scleroder­miei.
* *unguentele cu nitroglicerinǎ*
* *Pentoxifilina* are efect antiinflamator prin inhibarea sintezei de TNF-alfa, şi favori­zează circulaţia arterială periferică prin scăderea vâscozităţii sângelui ducând la creştarea saturaţiei tisulare în oxigen.
* *Antagonişti de serotonină (Ketanserin, Fluoxetin*) cu beneficii suplimentare prin efectul lor antiagregant.

**Alte terapii:** nitraţi, sartani (Losartan), inhibitori ai enzimei de conversie (Enalapril), antiagregante, anticoagulante (heparine cu moleculă mică).

**b. Ulcere digitale**

* *Prostanoizii* reduc numărul ulcerelor şi timpul de vindecare, această terapie (mai ales Iloprost iv) trebuie avută în vedere în tratamentul ulcerelor active.
* *Bosentan (antagonist dual al receptoru­lui de endotelină)* scade riscul de apariţiei a ulcerelor noi.
* *Inhibitorii canalelor de calciu (nifedipi­na, nicardipina, diltiazem)*
* *Simpatectomia*;
* *Terapia cu oxigen hiperbar* în centre specializate;
* *Debridarea, amputarea şi grefele* pot fi necesare pentru ulcerele ischemice digitale.

**2. Tratamentul afectării cutanate în sclerodermia sistemică**

**Metotrexatul** îmbunătăţeşte scorul cuta­nat în sclerodermia sistemică difuză pre­coce. Efectul pozitiv al Metotrexatului pe alte organe nu a fost stabilit.

**Alte medicamente imunosupresoare (ciclofosfamida , micofenolat mofe­til, azathioprina, ciclosporina A)** au fost utilizate pentru afectarea cutanată, dar eficacitatea lor nu a fost demonstra­tă pe studii extinse, ci doar în situaţii individuale.

* 1. **Terapiile vasodilatatoare şi adjuvante** sunt reprezentate de: blocantele de calciu (nifedipina, felo­dipina, amlodipina, diltiazem);
  2. **3. Tratamentul hipertensiunii pul­monare (HTP) asociate sclerodermiei sistemice**

1. **Bosentan, Sitaxentan (antagonisti dual al receptorului de endotelină ERA)** cresc toleranţa la efort, capacitatea de exerciţiu, unii parametri hemodinamici şi supravieţuirea.

**Sildenafil (inhibitor de fosfodiestera­ză)** ameliorează parametrii de activitate în HTP asociată sclerodermiei sistemice (tole­ranţa la efort, capacitatea de exerciţiu, clasa funcţională, parametrii hemodinamici)

**Prostanoizii** determină ameliorarea to­leranţei la efort, capacitatea de exerciţiu, clasa funcţională, parametrii hemodinamici şi supravieţuirea.

4. **Tratamentul care vizează stoparea dereglărilor sintezei de colagen:**

1. **Corticoterapia** trebuie folositǎ cu pre­cauţie datoritǎ riscului de a induce criza re­nalǎ sclerodermicǎ şi alte complicaţii vas­culo-ocluzive. Practic, singurele indicaţii sunt tratamentul alveolitei fibrozante şi al miozitelor asociate. La oprirea tratamentu­lui cortizonic apar recăderi ale bolii.
2. **Terapia imunosupresoare**

Actual, sunt indicate: Metotrexatul în tratamentul afectǎrii cutanate din formele precoce extensive şi Ciclofosfamida, sin­gurul imunosupresor cu beneficii, în trata­mentul alveolitei fibrozante.

**Miopatii inflamatorii**

Miopatiile inflamatorii sunt un grup de afecțiuni care se manifestă prin slăbiciune musculară datorată prezenței unui proces inflamator la nivelul muschiului scheletic și asociată, în anumite situații, cu leziuni cutanate.

Dermatomiozita (DM) și polimiozita (PM) sunt cele mai reprezentative miopa­tii inflamatorii care afectează musculatura scheletică și tegumentul. Polimiozita intere­sează doar musculatura scheletică, în timp ce dermatomiozita asociază și leziuni cutanate.

*Clasificarea bolilor musculare inflamatorii*

1. Miopatii idiopatice:

* PM idiopatică (primitivă);
* DM idiopatică (primitivă);
* PM-DM asociată cu neoplazie;
* PM-DM a copilului asociată cu vasculita;
* PM-DM asociată cu alte boli ale țesutu­lui conjunctiv sau cu vasculite;
* Miozita cu incluziuni celulare.

2. Alte miopatii inflamatorii:

* Miozita osifiantă
* Miozita indusă de medicamente sau substante toxice;
* Miozita cu celule gigante;
* Miozita eozinofilică;
* Miozita de cauza infectioasă;
* Miozita localizată sau focală.

**Dermatomiozita**

Dermatomiozita este o boală autoimu­nă cu prognostic grav, ce asociază erupţie cutanată caracteristică cu miozită inflama­torie şi alterarea marcată a stării generale.

*Epidemiologie*

Din fericire boala este rară, aproximân­du-se cca. 4 cazuri la 1 milion de locuitori. Afectează predominant sexul feminin şi in­teresează atât copiii, cât şi adulţii în jurul vârstei de 50 ani.

*Etiopatogenie*

În etiopatogenia dermatomiozitei-poli­miozitei sunt cunoscute mai multe ipoteze:

***1. Teoria infecţioasă*** conform căreia sub acţiunea unor infectii virale (virus Cocsakie B, parvovirus B19, virusul Epstein Barr, HIV) sau parazitare (Toxoplasma Gondii, Borelia) are loc formarea unor antigene la nivelul fibrei musculare.

***2. Teoria vasculară,*** caracteristică der­matomiozitei, pledează pentru existenţa unui fenomen de injurie vasculară cu mi­croangiopatie neinflamatorie și ischemie secundară, complement-mediată şi a unor reacţii limfocitare perivasculare. Această ipoteză ste susținută clinic de asocierea cu ulcerațiile cutanate.

***3. Teoria tumorală*** se bazează pe observa­ţia declanşării dermatomiozitei concomitent cu evoluţia unei neoplazii viscerale (DM-PM paraneoplazică), însă nu întotdeauna ablația tumorii duce și la vindecarea DM-PM.

***4.Teoria autoimună*** susţine existen­ţa unor autoanticorpi îndreptați împotriva unor complexe citoplasmatice ARN pro­teice, implicate în procesul de sinteză pro­teică. În favoarea acestei teorii pledează asocierea DM-PM cu alte boli autoimmune (tiroidita Hashimoto).

*Tablou clinic*

***Semnele generale*** se instalează precoce şi constau din alterarea marcată a stării ge­nerale, astenie cu sau fără asocierea febrei şi tahicardiei.

La majoritatea cazurilor se adaugă scă­derea rapidă şi masivă în greutate.

***Manifestarea cutanată*** patognomoni­că este *rash-ul heliotrop* ce constă într-o erupție periorbitală sub forma unor leziuni eritemato-edematoase, bine delimitate de culoare purpuriu deschis ca a heliotropu­lui (plantă cu flori violacee), sau violaceu închis care intereseaza ambele pleoape si­metric “în ochelari” asociate cu edem ferm și dureros. Uneori, erupția se poate extinde pe toată fața cu exceptia vâr­fului nasului și regiunii periorale.

* La nivelul decolteului, coatelor, genun­chilor, pe fața dorsală a articulaţiilor in­terfalangiene ale mâinilor apar macule sub formă de plăci sau benzi eritematoase uneori edematoase, ușor denivelate (*sem­nul Gottron*). Se întâlnesc la 50% din ca­zuri. *Papulele Gottron* sunt papule erite­mato-violacee localizate pe fața dorsală a articulațiilor metacarpofalangiene, inter­falangiene proximale, coate, genunchi, maleole mediale.
* Mâinile pot prezenta leziuni de tip urti­carie și hiperkeratoză cu linii orizontale “murdare” care dau aspect de “ *mână de mecanic*”.
* În jurul unghiilor pot apărea benzi eri­temato-edematoase înguste, semiluna­re, asociate cu telangiectazii şi scuame discrete, dureroase la presiune “*semnul manichiurii*”.
* În alte cazuri apar asocieri de eriteme, atrofii, telangiectazii, leuco şi melano­dermii (plăci poikilodermice) dispuse pe părţile latero-cervicale sau pe decolteu.
* În unele forme rare de dermatomiozită (forma spinulozică) pot apărea şi papu­le foliculare pe faţă, dosul mâinilor şi picioarelor.
* Leziunile cutaneo-mucoase mai puțin caracteristice bolii sunt: eritemul în “flu­ture” la nivelul feței, în “V” in regiunea cervicală anterioară sau în “pelerină” pe ceafă, umeri și spate, *semnul șalului*. Se pot însoți de senzație de durere sau prurit.

Leziunile cutanate pot fi scuamoase, dar scuama este mai puțin reprezentativă com­parativ cu cea din LES sau LED.

***Manifestările musculare*** interesează musculatura striată a centurilor scapulară şi pelvină, musculatura gâtului şi paraver­tebrală predominând fenomenele de astenie musculară.

Masele musculare prezintă dureri spon­tane şi la presiune. Mersul, ortostatis­mul, urcatul scărilor şi ridicarea braţelor sunt deosebit de dificile pentru pacienţi. Concomitent, se pot asocia tulburări de de­glutiţie prin afectarea faringelui și a muscu­laturii esofagului sau tulburări respiratorii prin interesarea musculaturii paravertebra­le, intercostale și a diafragmului.

Obiectiv, în funcţie de tipul dermatomi­ozitei şi momentul evolutiv al bolii, există modificari specifice ale maselor musculare afectate.

Iniţial, se constată o împăstare difuză, cu senzaţia de infiltrare a grupelor musculare respective, pentru ca ulterior să se înregistre­ze o atrofie musculară asociată cu scleroză.

În fazele tardive, consistenţa muşchilor este lemnoasă la palpare şi deseori se asoci­ază cu depuneri calcare în masa musculară sau perimuscular, depuneri care accentuea­ză durerea şi scad funcţionalitatea.

***Manifestările articulare*** se caracteri­zează prin poliartralgii sau poliartrite nede­formante și apar la aproximativ 1/3 dintre pacienți.

***Manifestările cardiace*** întâlnite la apro­ximativ 10% dintre pacienți, constau în tul­burări de ritm și de conducere.

***Manifestările pulmonare*** sunt reprezen­tate de pneumopatii acute, repetate și de asa numitul “plămân polimiozitic” ce constă din asocierea infiltratului interstitial bazal cu al­veolită și apare în formele de DM care evo­luează cu anticorpi antisintetază.

La nivelul ***tractului digestiv***, la copii pot apărea ulcere gastro-duodenale iar adulţii pot dezvolta diverticuloză colonică.

*Diagnosticul pozitiv*

Diagnosticul dermatomiozitei este la­borios şi necesită asocierea unor explorări paraclinice foarte variate.

**Citoliza musculară** este evidențiată prin creşterea titrurilor aldolazelor serice, creatinfosfokinazei, lacticdehidrogenazei și a transaminazelor. Creatinuria poate ajunge până la 1 g în 24 ore.

**Explorarea biologică a inflamației**:

* VSH uneori crescut peste 50mm/h este util in aprecierea activității bolii. Are va­lori normale în polimiozita cronică.
* electroforeza (cu creşteri ale a şi bglo­bulinelor), fibrinogenul și proteina C re­activă au valori crescute în perioadele de activitate a bolii.

**Examenul histopatologic al leziunilor cutanate** prezintă 3 caracteristici: dermati­ta de interfață saracă celular, o vasculopatie a microvaselor dermice și depozite de mu­cină bine reprezentate localizate în derm. Acestea pot fi declanșate sau agravate de expunerea la soare.

**Examenul histopatologic al muscula­turii** afectate se face pe baza biopsiei mus­culare. Fragmentul bioptic trebuie să conți­nă epiderm, derm, hipoderm, mușchi și să aibă cel puțin 1 cm lungime.

Daca evaluăm leziunile histologice musculare în funcție de fazele bolii vom observa:

**a.** în faza acută: infiltrat inflamator (pe­rivascular, endo-perimisium), degeneres­cenţă vacuolară a fibrei musculare striate, necroză și angeită (muşchi, piele, tract in­testinal cu tromboze şi microinfarcte)

**b**. în faza cronică: fibrozare (endo-pe­rimisium), atrofie perifasciculară, rege­nerare a fibrelor musculare și calcificări musculare.

**Diagnosticul pozitiv** de dermatomiozi­tă/polimiozită se stabileşte pe baza urmă­toarelor criterii propuse de Bohan si Peter in 1975:

1. prezenţa asteniei musculare proxima­le, progresive şi simetrice

2. creşterea titrului enzimelor de cito­liză musculară: ALAT, ASAT, LDH, CK, aldolaza;

3. alterări ale electromiogramei de tip miopatic (prezenţa asociată de potenţiale microvoltate polifazice, fibrilaţie de repaus şi salve repetate de frecvență înaltă)

4. modificări histopatologice caracteris­tice la biopsia musculară și absența semne­lor sugestive pentru o altă miopatie

5. afectarea cutanată tipică pentru der­matomiozită (singurul criteriu de diferenți­ere a dermatomiozitei de polimiozită).

Pentru diagnosticul de certitudine este necesară întrunirea a 4 criterii, iar pentru cel de probabilitate asocierea a trei dintre acestea.

PM definită =criteriile 1 - 4;

PM probabilă = oricare 3 din criteriile 1 - 4;

PM posibilă = oricare 2 dintre criteriile1 - 4.

DM definită = criteriul 5 şi oricare 3 dintre criteriile 1 - 4;

DM probabilă = criteriul 5 şi oricare 2 dintre criteriile 1 - 4;

DM posibilă = criteriul 5 şi oricare din­tre criteriile 1 – 4;

Pentru definirea afectarii cutanate în cadrul dermatomiozitei, pacientul trebuie să prezinte cel puțin una din următoarele leziuni:

* rash-ul heliotrop;
* teleangiectaziile periunghiale;
* semnul sau papulele Gottron;
* semnul șalului;
* biopsia cutanată sugestivă.

*Evoluție și prognostic*

Mortalitatea variază între 25 și 80%, afectarea pulmonară și cardică jucând ro­lurile principale. Tratamentul precoce cu glucocorticoizi determină o scădere a mor­talității cu până la 10% în cazul copiilor.

Supraviețuirea pacienților fără tratament este, în medie, de 2 ani la bărbaţi şi de 5 ani la femei

*Tratament*

**1. Corticosteriozii (CS)** în doze mari sunt indicaţia terapeuticǎ de primǎ inten­ţie, deşi nu a fost raportatǎ creşterea ratei de supravieţuire prin adminstrarea lor, dar ameliorează forţa musculară.

Tratamentul se inițiază cu *Prednison* în doză de 1mg/kg/zi p.o. (maximum 80- 100 mg/zi), dozǎ care se menţine timp de 4-6 sǎptǎmâni sub monitorizare continuǎ atât a răspunsului terapeutic (clinic şi bi­ologic), cât şi a eventualelor efecte adver­se. Menţinerea dozei de 1 mg/kg/ zi pes­te aceastǎ perioadă poate induce miopatie cortizonicǎ. Ameliorarea clinico-biologicǎ apare, de regulǎ, la câteva sǎptǎmâni – ma­xim 3 luni. Dupǎ 4-6 sǎptǎmâni, doza de CS se scade; dacǎ nu a fost inregistratǎ ameliorare clinicǎ şi biologicǎ în acest in­terval este necesarǎ asocierea unui agent imunosupresor.

**2. Medicaţia imunosupresoare**

50% dintre PM/DM necesitǎ asocierea medicaţiei imunosupresoare datoritǎ efec­telor adverse (miopatie cortizonică)/ eşecu­lui terapeutic la CS/ rezistenţei la CS. Principalele medicamente imunosupre­soare utilizate în PM/DM sunt Metotrexat (MTX), Azatioprina (AZT), Ciclofosfamida (CFM), Ciclosporina (Cs).

**MTX** este utilizat de primă intenţie, cu doze de 5-25 mg sǎptǎmânal, în dozǎ unicǎ, de preferat injectabil (în anumite condiţii sunt necesare doze de pânǎ la 30-50 mg/ sǎptǎmânǎ); profilaxia cu acid folic 5 mg/ sǎptǎmânǎ este absolut necesarǎ.

**AZT** în dozǎ de 1.5-3 mg/kg oral (100- 200 mg/zi). Se preferǎ la pacienţii cu afec­tare pulmonarǎ de tip interstiţial/ sindromul anti-sintetază, dat fiind profilul de toxicita­te pulmonarǎ a MTX.

**CFM** este mai rar utilizatǎ, neexistǎnd date concludente asupra eficacităţii sale; se preferǎ administrarea în *puls*-*terapie* lunarǎ.

**3. Terapia cu imunoglobuline IV (IGIV)**

IGIV reprezintǎ terapia de linia a doua în asociere cu CS pentru formele refracta­re de DM sau se recomandǎ în asociere cu medicaţia imunosupresoare ca metodǎ de scǎdere a CS în DM.

**Boala mixtă a tesutului conjunctiv (Sindromul Sharp)**

Boala mixtă de țesut conjunctiv (BMTC) este un overlap-sindrom descris de Sharp și caracterizat printr-o combinație a unor ele­mente clinice majore din LES, SS, PM și poliartrita reumatoidă, asociate cu prezența de anticorpi anti-RNP.

*Tablou clinic*

Cel mai adesea, boala debutează prin sindrom Raynaud, apoi se asociază ar­tralgiile, mialgiile și manifestările cuta­nate caracterizate prin infiltrarea scleroa­să a tegumentelor membrelor sau a unor zone circumscrise de pe trunchi sau prin apariția unor placarde eritemato-infiltra­tiv-scuamoase asemănătoare cu cele din lupus. Nu există manifestări cutanate caracte­ristice, ci sunt leziuni de tip LES, SS sau CREST. Rareori, se acompaniază de uscă­ciunea mucoasei nazale, bucale sau chiar conjunctivale.

*Tratament*

Tratamentul general se stabilește în funcție de simptomatologia clinică domi­nantă şi constă din corticoterapie, imuno­depresoare, antimalarice de sinteză, antiin­flamatoare nesteroidiene, vasodilatatoare.