

BOLILE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Autoimunitatea este fenomenul de apariție a unei reacții imune împotriva propriilor antigene cu formare de autoanticorpi: antiorgan, antițesut și antimembrană celulară.

Momentul apariției autoanticorpilor și al fenomenelor de autoimunitate îl reprezintă ruperea toleranței imune, dezechilibru cu mecanism încă insuficient elucidat în explicația căruia sunt aduse mai multe ipoteze.

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

Prezența anumitor grupe HLA în genomul unor indivizi îi predispune pe aceștia la apariția unor boli autoimune. În general, s-a observat că sunt mai afectați subiecții posesori de HLA DR. De exemplu, o frecvență crescută a HLA DR4 a fost observată la pacienții cu artrită reumatoidă, iar lupusul eritematos sistemic se asociază mai frecvent cu HLA-DRW2 și HLA-DRW3.

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

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

Ipoteza antigenelor sechestrare pornește 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 situații patologice (iradiere, infecții virale, traumatisme etc.) prin lezarea membranelor și sistemelor de protecție ale acestor “structuri excluse”, ele vor intra în contact cu sistemul imunitar care nu le recunoaște, le consideră ca “nonself” (străine) și dezvoltă reacții imune agresive împotriva lor.

Ipoteza structurilor antigenelor proprii se bazează pe faptul că unele antigene proprii pot să-și modifice structura, fie la nivelul haptenei, fie la nivelul proteinei purtătoare sub acțiunea unor agenți fizici (expunere la frig), chimici, bacterieni, virali, medicamentoși transformându-se în nonself și devenind un antigen “alterat” care nu mai este recunoscut de limfocitele T și B.

Declanșarea bolilor autoimune mai poate fi explicată și prin apariția de **modificări patologice ale imunomodulării adaptative** (hiperreactivitatea limfocitelor Th, intervenția celulelor B1 autoreactive, scăderea tonusului celulelor supresoare, intensificarea citotoxicității celulelor NK).

Lupusul eritematos

Este o afecțiune inflamatorie cronică, cu etiopatogenie insuficient cunoscută, în care factorii de mediu și ai gazdei determină pierderea autotoleranței și inducerea autoimunității, 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 băieți, unul din 5 copii cu LES fiind de sex masculin..

Etiopatogenie

În patogeneza bolii sunt incriminate mai multe teorii:

1. Predispoziția genetică este susținută de următoarele argumente:

- existența cazurilor familiale de LE, precum și de apariția bolii la gemenii homozigoți,

- evidențierea de anomalii imunologice caracteristice LE la o parte dintre rudele unui bolnav,
- prezența numărului mare de bolnavi în cadrul unor grupe etnice sau rasiale,
- peste 70% dintre indivizii cu LE au HLA DRW3 și HLA DRW2.

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

Printre autoanticorpii întâlniți, menționăm:

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

Acești anticorpi sunt responsabili de modificările histopatologice cu substrat variat și 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 (radiațiile ultraviolete și luminoase):

3.2. Expunerea la frig

3.3. Traumatismele

3.4. Infecțiile virale și microbiene

3.5. Medicamentele (griseofulvina, tetraciclina, sulfamide, fenitoina, hidrazida, anticoncepționale) pot induce LE ca urmare a proprietăților lor de fotosensibilizare. A fost sugerat că acestea produc o creșterea a apoptozei keratinocitelor și a citokinelor proinflamatorii, precum TNF- α și 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 foștii fumători. În plus, pacienții cu lupus eritematos cronic rezistent la tratament sunt, adeseori, fumători.

Schematic, patogenеза lupusului eritematos se poate rezuma, astfel:

- Pe terenul predispus genetic, sub acțiunea factorilor de mediu, apar modificări celulare care transformă self-ul în non-self.
- Dereglarea echilibrului dintre reactivitatea imunocelulară și imunoumorală a pacientului se soldează cu exces de limfocite T helper, deficit de limfocite T supresoare și 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 și venulele)** ducând la apariția vasculitei, cât și în țesuturi declanșând reacții inflamatorii cu distrugeri celulare. Astfel, rezultă noi antigene ce întrețin procesul patologic. Acest mecanism explică afectarea cutanată dar și sistemică a leziunilor din lupus.

James Gilliam a împărțit 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 și 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 psoriazi-form, LE pitiriaziform, LE fotosensibil maculo-papular)

II. Leziuni cutanate nespecifice prezente în lupusul eritematos:

A. Boli vasculare cutanate

1. vasculite:
 - a.leucocitoclastică: purpura palpabilă și 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 adulții. Evoluează cu manifestări clinice caracteristice, care respectă o anumită topografie. Are evoluție cronică și prognostic benign.

Îmbracă mai multe forme clinice:

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

Prevalența bolii este mai crescută la rasa neagră, dar LED poate interesa toate rasele. Aproximativ 5% dintre pacienții 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 și subacut. De asemenea, traumatismele cutanate pot determina leziuni lupice prin fenomenul Koebner.

Tablou clinic

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

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

În *lupusul discoïd localizat* sunt afectate doar capul și gâtul, în timp ce în forma generalizată sunt afectate și alte regiuni, indiferent de prezența sau absența leziunilor pe cap și gât.

Lupusul discoïd generalizat/diseminat este asociat frecvent cu un LES subclinic și este adesea rezistent la tratamentul standard, necesitând frecvent terapie cu antimalarice și imunosupresoare. În lupusul diseminat leziunile afectează, frecvent, fețele de extensie ale brațelor, antebrățelor și mâinilor. Palmele și plantele pot fi sediul unor leziuni erozive, dureroase și dizabilitante în timp.

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

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

La nivelul zonelor păroase (scalp, gene, sprâncene), lupusul determină alopecie cicatricială cu impact major asupra calității vieții 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 pacienți. 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 fețele de extensie ale brațelor, toracele posterior și fața.

A.3. LE profundus/ paniculita lupică (boala Kaposi- Irgang) este o formă rară de LED caracterizată de leziuni inflamatorii la nivelul dermului inferior și țesutului subcutanat. Cam 70% dintre pacienți au leziuni tipice de LED și leziuni de paniculită. *LE profundus* include paniculita lupică și leziuni de LED, în timp ce *LE paniculitis* se referă la cei care au doar afectare subcutanată. Acesta este reprezentat de noduli subcutanați însoțiți de depresiuni profunde, care afectează capul, brațele proximal, toracele, spatetele, sânii, fesele și 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 și blegen-inflamat*.

Inițial, leziunile apar sub forma unor plăci roșii-violacee, papule și placarde situate la nivelul degetelor și feței, fiind declanșate de frig și umezeală. În evoluție, apar plăci scuamoase și zone atrofice asociate cu telangiectazii. Leziunile seamănă cu cele vechi din LED sau pot imita leziunile acrale de vasculită.

Chilblain lupus se asociază adeseori cu anticorpi anti RO/SSA și cu fenomen Raynaud. Acești pacienți au, de obicei, asociate leziuni de LED la nivel facial și 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 și superficial inflamație perianexială și perivasculară. Modificările tipice de lupus sunt slab reprezentate și constau în plăci urticaria-like edematoase. De asemenea, pot fi întâlnite plăci urticariene inelare.

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

1. La nivelul feței:

- 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 tendința spre atrofie centrală.
- lupusul eritematos *in vesperilio* localizat pe obraji și piramida nazală, are aspectul unui fluture cu aripile deschise, corpul fluturelui ocupând piramida nazală.
- forma cuperozică este dominată de prezența telangiectaziilor
- forma congestivă (eritematoasă pură) seamănă cu aspectul leziunilor de la nivelul feței din lupusul eritematos sistemic.
- forma cretacee, hiperkeratozică, mult mai rară, se diferențiază printr-o scuamă groasă, evoluție trenantă și răspunsul capricios la tratament.

2. La nivelul mucoaselor, LE afectează cel mai frecvent mucoasa orală și mai rar mucoasele genitală, nazală și conjunctivală. La nivel oral, cel mai adesea, este afectat palatul, procesele alveolare și limba. Debutul este cu plăci eritematoase, nedureroase care evoluează cronic și pot fi confundate cu lichenul plan. Leziunile orale sunt foarte bine delimitate, au margini albicioase, reliefate, cu striuri radiare albicioase și 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, deprimare 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 evidențiază scuama și atrofia, dar care netratate la timp lasă leziuni alopecice.

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

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

Diagnosticul clinic al lupusului eritematos cronic este, în general, ușor de făcut având în vedere simptomatologia și topografia particulară pe părțile expuse la lumină.

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

Examenul histopatologic evidențiază:

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

Imunofluorescența directă efectuată pe fragmente prelevate din leziune evidențiază depozite granulare de IgG, IgM și complement, localizate la nivelul joncțiunii dermo-epidermice (lupus band-test) la un procent de până la 60% din cazuri. Același test efectuat pe tegumente aparent sănătoase este negativ.

Evoluție

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

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 pacienților 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 întreținere de 200 mg/zi timp de 1 - 2 luni.

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

- antiinflamatoare, prin inhibiția activității prostaglandinelor și stabilizarea membranelor lizozomale;
- fotoprotectoare, obținute prin stabilizarea ADN-ului
- imunodepresoare, prin scăderea stimulării limfocitelor T.

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

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

Alte tipuri de medicamente folosite sunt:

- clofazimina (Lampren) 100mg/zi
- diaminodifenilsulfonele (Dapsone/ Disulone)
- derivații 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 aplicații de dermatocorticoizi. Aceștia sunt indicați în formele incipiente când încă nu s-a instalat atrofia. În curele de întreținere se folosesc dermatocorticoizi cu potență redusă. Soluțiile de corticoizi clasa I sau II sunt utilizate pentru scalp.

Infiltrațiile intralezionale cu cortizonice de depozit și mai rar masajele locale cu zăpadă carbonică (crioterapia).

Oricare ar fi forma de lupus eritematos, în zilele însorite este absolut indicată fotoprotecția prin toate mijloacele posibile și evitarea medicamentelor cu potențial fotosensibilizant precum hidroclorotiazida, tetraciclina, 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 declanșarea 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 și au un aspect particular, constând din pete eritematoase, discret edematoase, dispuse pe părțile descoperite, asociate cu o scuamă minimă dar fără atrofie. Uneori, pot să apară macule și papule care în timp devin hiperkeratozice și confluează.

Lupusul eritematos acut generalizat se prezintă ca o erupție morbiliformă sau exantem, accentuate la nivelul fețelor extensoare ale brațelor și mâinilor dar respectând articulațiile pumnilor. Această formă poate fi efemeră durând cateva ore, zile, săptămâni, totuși la unii pacienți persistă un timp îndelungat. Cea mai frecventă manifestare cutanată la nivelul feței este forma “în vespertilio” care se asociază cu leziuni eritematoase pe gât, decolteu, dosul mâinilor și mai rar pe palme și fața pulpară a degetelor.

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

- fotosensibilitate;
- rash-uri *malare* caracterizate, fie de un eritem fix, plat sau elevat la nivelul eminențelor malare cu tendința de a respecta sanțurile nazo-labiale, fie de plăci discoide eritematoase, elevate cu scuame aderente și 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 (prezența anticorpilor antifosfolipidici este factor predispozant pentru aceste manifestări);
- ulcerații în cadrul vasculitei necrotice;
- telangiectazii periunghiale;
- erupții diverse: bule, erupții de tip polimorf, exantem maculo-papulos;
- ulcerații 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 aceștia 5% vor dezvolta miozită. Osteonecroza se poate datora leziunilor vasculitice, dar cel mai frecvent este secundară tratamentului cu glucocorticoizi.

D. Manifestările viscerele:

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 și rasa neagră iar splenomegalia o întâlnim la 10% dintre pacienți.

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

7. *Manifestările hematologice* includ anemia (adesea hemolitică), leucopenia asociată cu limfopenie și trombocitopenia uneori severă. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută în faza acută de boală, dar o creștere moderată poate persista și 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 și 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 țesut conjunctiv
- Anticorpi anti-Ro/SSA în lupusul subacut, sindrom Sjogren și lupusul neonatal
- Anticorpi anti-La/SSB în sindrom Sjogren și lupusul subacut
- Anticorpi anti-Ku în overlap cu boala de țesut conjunctiv

Criteriile clinice și imunologice de încadrare a LES stabilite de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating 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 funcție de activitatea și severitatea bolii. Evaluarea pacienților trebuie să cuprindă, de asemenea și identificarea factorilor triggeri ai puseelor de boală: infecții, medicamente, expunere la raze ultraviolete etc.

Recomandări generale:

1) evitarea expunerii la radiațiile ultraviolete: se recomandă folosirea cremelor de fotoprotecție >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 greutății corporale și activității bolii (în perioadele de activitate aport caloric ușor 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) și a celor implicate în producerea lupusului medicamentos, precum și a unor alimente care cresc sensibilitatea pielii la radiațiile ultraviolete (patrunjel, țelină).

Tratamentul general

1. Antiinflamatoare nonsteroidiene

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

2. Corticoterapia

Dozele variază în funcție de severitatea bolii și 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 (nedepășind 6mg/kg) datorită toxicității oculare. Beneficiul clinic apare la 4-6 săptămâni. Beneficii suplimentare se obțin și prin efectul lor antigregant și hipolipemiant.

4. Imunosupresoarele – se folosesc în cazurile 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 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** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, folosită de elecție 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 ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară. Dozele utilizate sunt de 15-20 mg/zi în asociere cu acidul folic.

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

5. Terapiile biologice –Cele mai promițătoare rezultate le-au adus studiile cu Belimumab și Rituximab.

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

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

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.

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

10. Tratamentul afectărilor de organ și al comorbidităților.

C. Lupus eritematos cutanat subacut (LECS/SCLE)

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

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

Epidemiologie

LECS/SCLE este mai rar întâlnit decât LED sau LES. Se caracterizează printr-o predominanță a sexului feminin, iar vârsta de debut este, de obicei, între 30-40 de ani. Boala poate debuta și după decada a VI-a de viață, 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, fețele 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.

Din punct de vedere histopatologic, modificările sunt mai puțin pronunțate decât în LED. La nivelul epidermului, se pot observa atrofie minimă și modificări vacuolare, iar la nivelul dermului se remarcă discret infiltrat inflamator limfocitar.

Explorarea paraclinică evidențiază prezența următoarelor modificări:

- *anticorpii anti-Ro*, caracteristici acestei forme de lupus, care sunt prezenți la aproximativ 60%-90% dintre pacienți
- *anticorpii antinucleari (ANA)* sunt pozitivi la 60%-80% dintre pacienți
- *anticorpii anti-La și 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 țesut conjunctiv.

În boala activă sunt prezente semne ale inflamației cu creșterea proteinei C reactive, vitezei de sedimentare a hematiilor și hipergamaglobulinemie. În funcție de evoluția bolii, pot apărea și modificări hematologice.

Evoluție și prognostic

Evoluția bolii nu este foarte clară, se pare că 10-15% dintre pacienți dezvoltă afectare sistemică.

Tratament

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

În formele severe, de tranziție către LES sunt utile: azatioprina, metotrexatul și ciclofosfamida. Ca medicație topică se folosesc corticosteroizii și inhibitorii de calcineurină în asociere cu creme cu protecție pentru UVB și 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, Leflunomida, 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 boală de țesut conjunctiv caracterizată prin alterări vasculare, activare imună, inflamație și producerea excesivă de collagen în tegument și organele interne cu distrugerea arhitecturii normale și disfuncție tisulară și organică. Manifestările clinice sunt variate în funcție de afectarea organelor interne: plămân, inimă, rinichi, tub digestiv, uneori cu evoluție severă.

Epidemiologie

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

Etiopatogenie

Sclerodermia are o etiopatogenie plurifactorială în determinismul căreia participă:

- predispoziția genetică
- existența unei microangiopatii care se instalează precoce și este patognomonică.
- concomitența dereglării echilibrului dintre sinteza și distrugerea colagenului, având la bază un proces de destabilizare imunologică.

1. Prescleroderma: fenomen Raynaud, modificări ale capilarelor la nivelulul 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 membrilor.

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 evoluție cronică, progresivă și asociază o simptomatologie caracteristică tegumentară cu interesări multiviscerale. Afectarea cutanată precede cu perioade variate de timp pe cea viscerală.

Tablou clinic

Sindromul Raynaud

Debutul se face în aproximativ 95% din cazuri prin sindromul Raynaud, declanșat la contactul mâinilor cu frigul, apa rece sau stresul emoțional. Fenomenul Raynaud este consecința unei vasoconstricții paroxistice, recurente, localizate la nivelul arterelor extremităților. Vasospasmul se instalează, în mod obișnuit, la nivelul arterelor digitale de la mâini și picioare, deși, în unele cazuri, acesta poate apărea chiar la vârful nasului și al urechilor.

Manifestările clinice ale sindromului Raynaud trec prin trei etape, deși foarte rar pacienții le pot descrie ca atare:

- Inițial, după expunerea la frig, degetele devin albe, reci, cu paretezii pe zone bine delimitate față de tegumentul neafectat, timp de câteva minute. Aceste modificări descriu *faza sincopală*.
- Ulterior, în *faza asfixică*, degetele sunt cianotice, în continuare reci și apare durerea. Diferențierea față de acrocianoză se face prin capilaroscopia unghială care evidențiază rarefacția anșelor capilare, cu caracter permanent. c.
- În ultima fază, *faza de eritroză/hiperemie*, degetele devin roșii, calde și 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) și stadiul atrofic.

- În *stadiul edematos* pielea pare întinsă, dând degetelor aspectul de “cârnat”, iar feței aspectul de “mască”. Edemul nu lasă godeu.
- Ulterior, degetele devin subțiri, efilate, cu tegumentul palid, rece, ceros și parcă aderent direct la periostul falangelor, cu dispariția pliurilor cutanate normale.

- În etapa următoare la nivelul mâinilor se instalează sclerodactilia, invalidantă, degetele rămânând fixate în poziție de flexie, fără mobilitate și uneori prezentând la nivelul articulațiilor interfalangiene și pe fața pulpară a degetelor mici ulceratii dureroase sau cicatrici caracteristice, comparate cu aspectul “ronțăit de șoarece” sau “ciupite de moli”.

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

La aproximativ jumătate din cazuri, în etapele tardive de evoluție, la nivelul feței și extremităților apar telangiectazii. Calcinoza dermică se instalează rareori la nivelul degetelor sau gambelor și constă din prezența unor formațiuni nodulare vizibile, proeminente sau doar palpabile, dure, nedureroase care prin eliminarea conținutului generează ulceratii dureroase cu evoluție lentă.

Sindromul CREST este o formă particulară, rară, de sclerodermie care asociază: calcinoza, sindromul Raynaud, esofagita, sclerodactilia și telangiectazia.

Sindromul Thibierge - Weissenbach asociază manifestările sclerodermiei progresive cu calcinoza.

Manifestările viscerale sunt consecința proceselor patologice vasculare (factor patogenetic inițial) și 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. Suferința începe prin disfagie și/ sau odinofagie, la început intermitentă, ulterior permanentă și supărătoare.

2. Afectarea pulmonară este frecventă, dar apare tardiv și constă în tulburări de difuziune alveolo-capilară, urmată de scăderea capacității pulmonare și de un proces de fibroză difuză interstițială

3. Afectarea renală, mai rar întâlnită, apare în fazele tardive de boală și poate consta din modificări minore, cu evoluție benignă, caracterizate prin albuminurie, retenție 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 microcirculației mușchiului cardiac, fie secundare datorate coexistenței cu HTA sau afectării pulmonare.

5. Afectarea osteo-articulară se întâlnește la peste 50% din pacienți și constă din artralгии precoce sau tardive, osteoporoză, mergând până la liza ultimelor falange (acro-osteoliză), manifestări evidențiate radiologic.

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

7. Afectare nervoasă – se întâlnește 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 țesutul subcutanat și mușchii subiacenți. Fenomenul Raynaud, acroscleroza și interesarea viscerală sunt absente.

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

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

- *morfeea în plăci*: morfeea în plăci, morfeea în picături, atrofodermia Pasini și Pierini, morfeea cheloidiană, lichenul scleros și 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” și morfeea panscleroasă invalidantă a copilului.

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

Sclerodermia în plăci (morfeea în plăci) este cea mai des întâlnită. Debutează prin una sau mai multe plăci, rotund-ovalare, inițial mici, de nuanță 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 suprafață iar tegumentul interesat devine infiltrat, apoi scleros cu suprafața netedă, lucioasă și ceroasă. Dispar firele de păr, cât și anexele glandulare. În timp, se instalează atrofia tegumentului, plăcile luând aspect ușor deprimat, cu hipo sau hiperpigmentare. La nivelul scalpului, morfeea lasă alopecie cicatricială.

Morfeea buloasă a fost descrisă pentru prima dată în 1896 de către Morrow. Apar bule subepidermice, în tensiune, în prezența unor leziuni de morfee clasice sau profunde. Mecanismele formării bulei sunt neelucidate, posibil traumatic sau datorită obstrucției limfatice secundare sclerozei.

Sclerodermia liniară (în bandă) se localizează la nivelul membrelor, capului sau excepțional pe trunchi. Afectează adulții tineri și adolescenții și poate fi secundară unor traumatisme locale. Când este localizată pe frunte sau pe scalp se asociază cu retracții musculare sau poate afecta chiar aponevrozele îmbrăcând aspectul “în lovitură de sabie”.

Sclerodermia inelară este rară și se localizează la nivelul extremității unui membru, foarte rar pe prepuț, sub forma unei benzi circulare. Netratată, se poate solda cu impotența funcțională a membrului respectiv.

Sclerodermia gutată (în picătură) constă dintr-o multitudine de leziuni rotund-ovalare mici de câțiva milimetri, alb-sidefii, lucioase, ușor deprimare și grupate, cu localizare mai ales pe torace, care dau aspectul de “stropit cu apă”.

Atrofodermia Pasini și Pierini, formă foarte rară și particulară de morfee, se caracterizează prin plăci hiperpigmentate atrofici, cu contur bine delimitat, localizate pe trunchi și pe părțile proximale ale membrelor, în absența semnelor inflamatorii și de scleroză.

Atrofia hemifacială progresivă (sindromul Parry-Romberg) debutează, în general, înainte de 20 ani. Evoluția este cronică. Contrar morfeei în bandă, primele leziuni apar în țesutul subcutanat, mușchi sau os. Dermul este atins ulterior. El rămâne adesea fin, mobil, fără scleroză. Hemiatrofia faciesului se produce în 2-10 ani. Au fost descrise și complicații neurologice: crize convulsive, paralizii de nervi periferici.

Diagnosticul pozitiv

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 populația de culoare) arată rărirea capilarelor, prezența de megacapilare, microhemoragii, anse capilare ramificate, edem pericapilar, zone avasculare.
- Determinarea presiunii sistolice la nivelul arterelor digitale înainte și după răcirea extremităților contribuie la diferențierea fenomenului Raynaud primar de cel secundar sclerodermiei sistemice, respectiv a sensibilității la rece.
- Flowmetria laser-Doppler evidențiază modificările microcirculației de la nivel tegumentar.
- Examenul histopatologic cutanat arată atrofia a 2/3 inferioare ale dermului și prezența unor trabeculi fibroși subcutanați rezultați prin depunerea colagenului tip I și 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. anticorpii 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 deprimare
- fibroza pulmonară bilaterală

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

Prognostic

Sclerodermia este boala de țesut conjunctiv cu cea mai ridicată mortalitate. Prognosticul depinde de subtipul de boală și organele afectate. Pacienții cu sclerodermie cutanată limitată au o rată de supraviețuire de 70% la 10 ani, comparativ cu 20% la pacienții cu sclerodermie cutanată difuză.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie ținut, în principal, în funcție de afectarea de organ. În pofida numeroaselor progrese făcute în ultimii ani în rândul terapiilor vasodilatatoare, niciun tratament nu a reușit să modifice mortalitatea globală și să influențeze semnificativ evoluția și 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 (agoniștii de serotonină), β -blocante (Propranolol), anticoncepționale;
- terapie fizică și exercițiile regulate pentru a menține o bună circulație, mobilitatea articulară și forța musculară.

Tratamentul sclerodermiei sistemice trebuie ghidat în funcție de organul afectat:

Tratamentul sindromului Raynaud și al ulcerelor digitale

a. Sindromul Raynaud

- *Inhibitorii canalelor de calciu* (nifedipina, nicardipina, diltiazem) reduc frecvența și severitatea episoadelor ischemice. Sunt recomandați ca primă linie de tratament.
- *Prostanoizi* reduc frecvența și severitatea fenomenului Raynaud asociat sclerodermiei.
- *unguentele cu nitroglicerina*
- *Pentoxifilina* are efect antiinflamator prin inhibarea sintezei de TNF-alfa, și favorizează circulația arterială periferică prin scăderea vâscozității sângelui ducând la creșterea saturației tisulare în oxigen.

- *Antagoniști de serotonină (Ketanserin, Fluoxetin)* cu beneficii suplimentare prin efectul lor antiagregant.

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

b. Ulcere digitale

- *Prostanoizii* reduc numărul ulcerelor și 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 apariției a ulcerelor noi.
- *Inhibitorii canalelor de calciu (nifedipina, nicardipina, diltiazem)*
- *Simpatectomia;*
- *Terapia cu oxigen hiperbar* în centre specializate;
- *Debridarea, amputarea și grefele* pot fi necesare pentru ulcerale ischemice digitale.

2. Tratamentul afectării cutanate în sclerodermia sistemică

Metotrexatul îmbunătățește 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 situații individuale.

Terapiile vasodilatatoare și adjuvante sunt reprezentate de: blocantele de calciu (nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem);

3. Tratamentul hipertensiunii pulmonare (HTP) asociate sclerodermiei sistemice

Bosentan, Sitaxentan (antagonisti dual al receptorului de endotelină ERA) cresc toleranța la efort, capacitatea de exercițiu, unii parametri hemodinamici și supraviețuirea.

Sildenafil (inhibitor de fosfodiesterază) ameliorează parametrii de activitate în HTP asociată sclerodermiei sistemice (toleranța la efort, capacitatea de exercițiu, clasa funcțională, parametrii hemodinamici)

Prostanoizii determină ameliorarea toleranței la efort, capacitatea de exercițiu, clasa funcțională, parametrii hemodinamici și supraviețuirea.

4. Tratamentul care vizează stoparea dereglărilor sintezei de collagen:

Corticoterapia trebuie folosită cu precauție datorită riscului de a induce criza renală sclerodermică și alte complicații vasculo-ocluzive. Practic, singurele indicații sunt tratamentul alveolitei fibrozante și al miozitelor asociate. La oprirea tratamentului cortizonic apar recăderi ale bolii.

Terapia imunosupresoare

Actual, sunt indicate: Metotrexatul în tratamentul afectării cutanate din formele precoce extensive și 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 mușchiului 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 substanțe toxice;
- Miozita cu celule gigante;
- Miozita eozinofilică;
- Miozita de cauză infecțioasă;
- Miozita localizată sau focală.

Dermatomiozita

Dermatomiozita este o boală autoimună cu prognostic grav, ce asociază erupție cutanată caracteristică cu miozită inflamatorie și 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 și interesează atât copiii, cât și adulții în jurul vârstei de 50 ani.

Etiopatogenie

În etiopatogenia dermatomiozitei-polimiozitei sunt cunoscute mai multe ipoteze:

1. Teoria infecțioasă conform căreia sub acțiunea unor infecții virale (virus Cocksakie 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 existența unui fenomen de injurie vasculară cu microangiopatie neinflamatorie și ischemie secundară, complement-mediată și a unor reacții limfocitare perivasculare. Această ipoteză este susținută clinic de asocierea cu ulcerările cutanate.

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

4. Teoria autoimună susține existența unor autoanticorpi îndreptați împotriva unor complexe citoplasmice ARN proteice, implicate în procesul de sinteză proteică. În favoarea acestei teorii pledează asocierea DM-PM cu alte boli autoimune (tiroidita Hashimoto).

Tablou clinic

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

La majoritatea cazurilor se adaugă scăderea rapidă și 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 interesează ambele pleoape simetric “în ochelari” asociate cu edem ferm și dureros. Uneori, erupția se poate extinde pe toată fața cu excepția vârfului nasului și regiunii periorale.

- La nivelul decolteului, coatelor, genunchilor, pe fața dorsală a articulațiilor 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 și scuame discrete, dureroase la presiune “*semnul manichiurii*”.
- În alte cazuri apar asocieri de eriteme, atrofi, telangiectazii, leuco și melanodermii (plăci poikilodermice) dispuse pe părțile latero-cervicale sau pe decolteu.
- În unele forme rare de dermatomiozită (forma spinulozică) pot apărea și papule foliculare pe față, dosul mâinilor și picioarelor.
- Leziunile cutaneo-mucoase mai puțin caracteristice bolii sunt: eritemul în “fluture” la nivelul feței, în “V” în 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 și pelvină, musculatura gâtului și paravertebrală predominând fenomenele de astenie musculară.

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

Obiectiv, în funcție de tipul dermatomiozitei și momentul evolutiv al bolii, există modificări specifice ale maselor musculare afectate.

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

În fazele tardive, consistența mușchilor este lemnoasă la palpare și deseori se asociază cu depuneri calcare în masa musculară sau perimuscular, depuneri care accentuează durerea și scad funcționalitatea.

Manifestările articulare se caracterizează prin poliartralгии 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 așa 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 adulții pot dezvolta diverticuloză colonică.

Diagnosticul pozitiv

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

Citoliza musculară este evidențiată prin creșterea 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 în aprecierea activității bolii. Are valori normale în polimiozita cronică.
- electroforeza (cu creșteri ale a și 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 biptic trebuie să conțină epiderm, derm, hipoderm, mușchi și să aibă cel puțin 1 cm lungime.

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

- a.** în faza acută: infiltrat inflamator (perivascular, endo-perimisium), degenerescență vacuolară a fibrei musculare striate, necroză și angeită (mușchi, piele, tract intestinal cu tromboze și microinfarcte)
- b.** în faza cronică: fibrozare (endo-perimisium), atrofie perifasciculară, regenerare a fibrelor musculare și calcificări musculare.

Diagnosticul pozitiv de dermatomiozită/polimiozită se stabilește pe baza următoarelor criterii propuse de Bohan și Peter în 1975:

1. prezența asteniei musculare proximale, progresive și simetrice
2. creșterea titrului enzimelor de citoliză musculară: ALAT, ASAT, LDH, CK, aldolaza;
3. alterări ale electromiogramei de tip miopatic (prezența asociată de potențiale microvoltate polifazice, fibrilație de repaus și 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 criteriile 1 - 4.

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

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

DM posibilă = criteriul 5 și oricare dintre criteriile 1 - 4;

Pentru definirea afectării 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 cardiacă 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 bărbați și de 5 ani la femei

Tratament

1. Corticosteriozii (CS) în doze mari sunt indicația terapeutică de primă intenție, deși nu a fost raportată creșterea ratei de supraviețuire prin administrarea lor, dar ameliorează forța musculară.

Tratamentul se inițiază cu *Prednison* în doză de 1mg/kg/zi p.o. (maximum 80- 100 mg/zi), doză care se menține timp de 4-6 săptămâni sub monitorizare continuă atât a răspunsului terapeutic (clinic și biologic), cât și a eventualelor efecte adverse. Menținerea dozei de 1 mg/kg/ zi peste această perioadă poate induce miopatie cortizonică. Ameliorarea clinico-biologică apare, de regulă, la câteva săptămâni – maxim 3 luni. După 4-6 săptămâni, doza de CS se scade; dacă nu a fost înregistrată ameliorare clinică și biologică în acest interval este necesară asocierea unui agent imunosupresor.

2. Medicația imunosupresoare

50% dintre PM/DM necesită asocierea medicației imunosupresoare datorită efectelor adverse (miopatie cortizonică)/ eșecului terapeutic la CS/ rezistenței la CS. Principalele medicamente imunosupresoare utilizate în PM/DM sunt Metotrexat (MTX), Azatioprina (AZT), Ciclofosfamidă (CFM), Ciclosporina (Cs).

MTX este utilizat de primă intenție, cu doze de 5-25 mg săptămânal, în doză unică, de preferat injectabil (în anumite condiții sunt necesare doze de până la 30-50 mg/ săptămână); profilaxia cu acid folic 5 mg/ săptămână este absolut necesară.

AZT în doză de 1.5-3 mg/kg oral (100- 200 mg/zi). Se preferă la pacienții cu afectare pulmonară de tip interstițial/ sindromul anti-sintetază, dat fiind profilul de toxicitate pulmonară a MTX.

CFM este mai rar utilizată, neexistând date concludente asupra eficacității sale; se preferă administrarea în *puls-terapie* lunară.

3. Terapia cu imunoglobuline IV (IGIV)

IGIV reprezintă terapia de linia a doua în asociere cu CS pentru formele refractare de DM sau se recomandă în asociere cu medicația imunosupresoare ca metodă de scădere a CS în DM.

Boala mixtă a țesutului 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 și constă din corticoterapie, imunodepresoare, antimalarice de sinteză, antiinflamatoare nesteroidiene, vasodilatatoare.