

CZU: 616.5-002.525.2:616-005.6

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.25>

## LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC PRECOCE: DEBUT CU TROMBOZE

**Lucia MAZUR-NICORICI** – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

**Snejana VETRILĂ** – dr. șt. med., conf. univ.,

**Marina HANGAN** – medic rezident anul I,

**Maria GARABAJIU** – dr.șt. med., asist. univ.,

**Virginia ȘALARU** – dr. șt. med., conf. univ.,

**Victoria SADOVICI** – dr. șt. șt. med., asist. univ.

**Natalia LOGHIN-OPREA**, – dr. șt. șt. med., asist. univ.

**Minodora MAZUR** – dr. hab. șt. med., prof. univ.

Disciplina de Cardiologie, Departamentul Medicină Internă

IP USMF „Nicolae Testemițanu“ din Republica Moldova

*E-mail: marinahn208@gmail.com*

### Rezumat.

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună dobândită, cu afectare multiorganică și prezentare clinică extrem de variabilă și eterogenă. afectează persoanele cu vârsta medie 15 și 44 de ani. Raportul femeii/bărbați este de 13:1, în timp ce la copii și vârstnici de numai 2:1 [2, 5]. LES prezintă un spectru larg de manifestări clinice și imunologice, fiind una dintre condițiile cu cele mai înalte rate ale mortalității printre maladiile sistemice [10]. În articol este prezentat cazul clinic al pacientei, cu vârsta de 19 ani cu istoric de tromboze arteriale și venoase timp de 6 luni, diagnosticată cu LES subacut, cu afectarea tegumentelor, vaselor, mucoaselor, rinichilor, mușchilor, sistemului hematopoietic, sistemului imun și sindrom antifosfolipidic seronegativ secundar. Diagnosticul a fost stabilit în baza criteriilor SLICC clinice și imunologice, testelor de laborator, ECG, EcoCG, radiografiei cutiei toracice, ultrasonografiei organelor interne, ultrasonografiei Doppler a vaselor membrelor inferioare și IRM cerebral. Pe fondal de tratament imunosupresiv, anticoagulant, antiagregant a diminuat activitatea bolii, starea pacientei s-a ameliorat, continuă tratamentul de întreținere.

**Cuvinte cheie:** Lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic, imunosupresie.

### Summary. Early systemic lupus erythematosus: onset with thrombosis.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a global pathology that can affect people of any age, with an average age of onset between 15 and 44 years. The female/male ratio is 13:1, while in children and the elderly it is only 2:1 [2, 5]. SLE can affect any organ and presents a wide spectrum of clinical and immunological manifestations, being one of the conditions with the highest mortality rates among systemic diseases [10]. This article presents the clinical case of patient X, aged 19 years, with subacute SLE, with involvement of the skin, vessels, mucous membranes, kidneys, muscles, hematopoietic system, immune system and secondary seronegative antiphospholipid syndrome. The diagnosis was established based on clinical and immunological SLICC criteria, laboratory tests, ECG, EcoCG, chest X-ray, ultrasonography of internal organs, Doppler ultrasonography of lower limb vessels and brain MRI. Against the background of immunosuppressive, anticoagulant, antiplatelet treatment, the patient's condition improved and she was discharged with the recommendation to continue the basic and symptomatic treatment.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, immunosuppression.

### Резюме. Ранняя системная красная волчанка: начало с тромбоза.

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой глобальную патологию, которая может поражать людей любого возраста, при этом средний возраст дебюта составляет от 15 до 44 лет. Соотношение женщин и мужчин составляет 13:1, тогда как у детей и пожилых людей оно составляет всего 2:1 [2, 5]. СКВ может поражать любой орган и характеризуется широким спектром клинических и иммунологических проявлений, являясь одним из состояний с самой высокой летальностью среди системных заболеваний [10]. В статье представлен клинический случай больной X, 19 лет, с подострой СКВ с поражением кожи, сосудов, слизистых оболочек, почек, мышц, системы кроветворения, иммунной системы и вторичным серонегативным антифосфолипидным синдромом. Диагноз устанавливался на основании клинико-иммунологических критериев SLICC, лабораторных исследований, ЭКГ, ЭкоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, доплерографии сосудов нижних конечностей и МРТ головного мозга. На фоне иммуносупрессивного, антикоагулянтного, антиагрегантного лечения состояние больной улучшилось, и она была выписана с рекомендацией продолжения базисного и симптоматического лечения.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, иммуносупрессия.

## Introducere

LES reprezintă o patologie autoimună eterogenă, care se caracterizează prin depunerea complexelor imune în diferite țesuturi, precum pielea, sinovia, plămâni, rinichi și alte organe. Interacțiunea complexă a unor serii de mecanisme precum apoptoza celulară defectă, implicarea complementului, formarea complexelor imune și inflamația țesuturilor culminează cu un proces de alterare a toleranței imune asupra celulelor proprii [2, 5]. Din motive insuficient cunoscute, LES afectează mai frecvent femeile, persoanele cu descendență afro-americană, hispanică sau asiatică, prezentând simptome severe asociate cu un prognostic nefavorabil pe termen lung. Acest prognostic este influențat de mai mulți factori, printre care statutul socio-economic, nivelul educației și a sistemului medical. Toate acestea au fost demonstrate în studiul LUMINA, inițiat în 1994 în SUA, pe un lot de 636 de pacienți [6, 10]. Incidența LES pare să fi crescut în rândul populației generale în ultimele 4 decenii, afectând o jumătate de milion de oameni în Europa și un sfert de milion de oameni în SUA [11]. Totuși, în ultimii ani, indicii morbidității, cât și ai mortalității s-au îmbunătățit ca urmare a descoperirii mecanismelor patogenetice, criteriile de diagnostic precoce, factorilor de prognostic, precum și utilizarea tratamentului cu imunosupresive [3]. În 7,2-12% diagnosticați cu LES a fost raportat istoric de tromboză, mortalitatea cauzată de aceasta fiind de 26,6%. O metaanaliză recentă a demonstrat că prezența în ser al anticoagulantului lupic asociat cu LES, crește de 6 ori riscul de a dezvolta tromboză venoasă [9]. Se estimează că aproximativ 10-50% dintre persoanele cu LES pot prezenta simptome ale sindromului antifosfolipidic (SAFL), care se caracterizează prin tromboze venoase și arteriale, adesea multiple, asociate cu pierderi fetale recurente, trombocitopenie și prezența anticorpilor anticardiolipinici. Pacienții cu SAFL primar progresează rar spre LES. Într-un lot de 128 de pacienți urmăriți timp de 9 ani, doar 8% au dezvoltat LES [8]. La fel ca și în cazul LES, etiologia SAFL este destul de complexă și presupune implicarea unor serii de mecanisme patogenetice, în care rolul cheie îi revine complementului [7]. În 2019 Colegiul American de Reumatologie (ACR) și Liga Europeană împotriva reumatismului (EULAR) au revizuit și aprobat criteriile clinice și imunologice de clasificare și diagnostic pentru LES. Astfel, în criteriile clinice sunt incluse manifestările constituționale, cutanate, musculoscheletale, renale, neuropsihiatrice, cardiovasculare, seroase, hematologice, gastrointestinale, mucoase, iar în criteriile imunologice prezența Ac ANA drept criteriu obligatoriu, AAFL, nivel scăzut al complementului și Ac specifici LES. Diagnosticul

se stabilește în prezența  $\geq 4$  dintre aceste criterii [1, 4]. Managementul pacienților cu LES este determinat în mare măsură de severitatea bolii și de funcția organului implicat. În acest scop sunt utilizate mai multe clase de medicamente, precum cele antiinflamatoare nesteroidiene, antimalarice, glucocorticosteroizi și imunosupresivele (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexat și micofenolat de mofetil) [4, 12]. În cazul SAFL, fie acesta primar sau secundar, tratamentul se bazează pe anticoagulante orale și/sau injectabile activitate vitamina K, antiagregante și hidroxiclороchina, cu o țintă a INR de 2-3. Datorită dovezilor convingătoare de implicare a complementului în manifestările vasculare, inhibarea funcției complementului pare a fi o strategie clinică destul de atractivă. Eculizumab și ravulizumab reprezintă o grupă de medicamente inhibitoare a complementului, care în baza unui studiu mic și au dovedit eficacitatea și siguranța, însă nu sunt aprobate la moment pentru tratamentul SAFL [8].

**Materiale și metode:** Evaluarea clinico-paraclinică a unui caz clinic cu lupus eritematos sistemic asociat cu sindrom antifosfolipidic secundar seronegativ anticipat de evenimente trombotice.

**Acuze la internare:** Pacienta în vârstă de 19 ani, studentă, internată pe data de 11.01.23 în IMSP Institutul de Cardiologie cu următoarele acuze: mialgii, artralgiile generalizate, parestezii în membrele superioare și inferioare, fotosensibilitate, fatigabilitate, astenie severă, xerostomie, scădere ponderală (-3 kg într-o lună), alopecie, iritabilitate, inapetență, diminuarea capacității de concentrare.

**Anamneza bolii:** Maladia a debutat în septembrie 2022 cu un episod de tromboză a vaselor în membrului inferior stâng confirmată prin USG Doppler a vaselor membrelor inferioare unde s-a confirmat ocluzie cu mase trombotice la nivelul venei femurale superficiale în treimea inferioară, venei poplitee și tibialis posterior în treimea superioară. A administrat tratament cu Sulodexid, Detralex, Aspirin, Rivaroxaban și ciorapi compresivi. Peste 2 luni la USG Doppler nu au fost identificate mase trombotice. În decembrie 2022, au apărut dificultăți de concentrare întreținute de repetate episoade de stres psiho-emoțional, s-a adresat la medicul neurolog s-a recomandat tratament cu Amitriptilină, MgB6. Peste două zile după administrarea tratamentului a apărut eritem facial, tremor difuz și accentuarea simptomelor neurologice preexistente. Peste 5 zile tratamentul a fost întrerupt din propria inițiativă, simptomele fiind interpretate ca reacție alergică. Tremorul a dispărut, iar eritemul facial persista. Pe data de 08.01.23 solicită serviciul de urgență 112, a fost spitalizată la INN „Diomid

Gherman". La RMN cerebral s-au depistat multiple (12) focare punctiforme de restricție a difuziei cu distribuție corticală și subcorticală fronto-parietal bilateral S>D posibil micro AVC ischemice (Fig.1). Cu suspecție de patologie autoimună a fost solicitată consultația medicului reumatolog și luată decizia de a transfera pacienta la IMSP IC pentru diagnostic suplimentar și stabilirea tacticii ulterioare de tratament.

**Date obiective:** Starea generală gravă, conștiința clară, poziție pasivă Constituția normostenică, dezvoltare fizică normală (IMC 17,3 kg/m<sup>2</sup>), tegumentele pale, eritem facial cu cruste keratozice, livedo reticularis la nivelul membrelor inferioare. Sistemul ganglionar superficial nepalpabil. Auscultativ respirație veziculară pe întreaga arie pulmonară. FR 18 r/min. Zgomotele cardiace ritmice, FCC 128 c/min, TA 100/70 mmHg. Xerostomie, abdomenul moale, indolor, participă în actul de respirație. Marginea inferioară a ficatului se palpează la 1 cm de la marginea rebordului costal. Splina fără particularități. Micțiunile

libere, indolore. Simptomul de tapotament Giordano-negativ bilateral. Ciclul menstrual neregulat, motiv pentru care a administrat (in anul 2021) tratament cu COC timp de 10 zile. Tratamentul a fost sistat din cauza intoleranței și reacțiilor adverse. Este conștientă, cooperantă și se orientează temporo-spațial. Pe traseul ECG tahicardie sinusală, cu FCC 127 c/min, AEC normală.

Cu diagnosticul prezumptiv de Lupus eritematos sistemic și sindrom antifosfolipidic (SAFL) secundar pacienta a fost examinată paraclinic: Analizele de laborator a serului sanguin au pus în evidență anemie fierodificitară (Hb- 66 g/l, er-2,6\*10<sup>12</sup>/L), Fe seric-2,66 U/L creșterea markerilor inflamației (VSH- 74 mm/oră, PCR- 20,9 mg/L) și anormalități imunologice (C3,C4 scăzut, anti ADN dc și ANA crescuți) (tab.1), creșterea transaminazelor (ALAT- 115 U/L, ASAT-215 U/L, a-amilaza -175,6 U/L) și scăderea albuminei serice (25,4 g/l). În urinogramă: leucociturie, proteinurie (0,21).

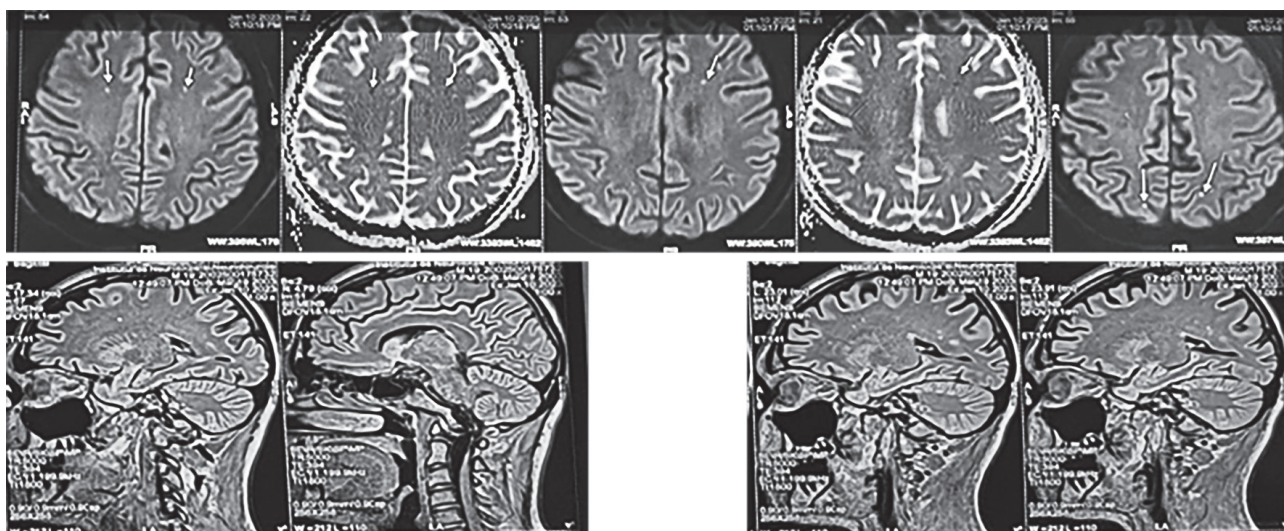


Figura 1. RMN cerebral

Tabelul 1

Rezultatele imunologice

Parametri	Rezultat	Interval de referință
Complement C3	0.309 g/L ↓	0.9-1.8
Complement C4	0.029 g/L ↓	0.1-0.4
Anticorpi anti Cardiolipinici AACL IgG	5.70 U/ml	<10
Anticorpi anti Cardiolipinici AACL IgM	5.10 U/ml	<7
Anticorpi anti β2Gp1A AAβ2Gp1A IgA/IgM/IgG	9.00 U/ml	<10
Anticoagulantul lupic AL	38.30	25-42
Anticorpi anti ADN dublu catenar Ac anti ADN d/c	584 ↑	> 15 pozitiv
ANA	1/3200 ↑	1/80

La **examenul ecografic** al organelor interne: ecogenitate crescută a parenchimului ficatului și pancreasului și deformarea moderată a SCB a ambilor rinichi. În porțiunile vizibile ale venei porta, venei lienale și venei cave inferioare nu au fost determinate semne de tromboză. **Ecocardiografia transtoracică** a evidențiat un cord funcțional normal, cu fracția de ejeție a ventriculului stâng de 66% și aparat valvular intact.

**Radiografia cutiei toracice** relevă un desen pulmonar obișnuit, fără opacități vizibile. Hili pulmonari cu structură păstrată. Diafragma și sinusurile diafragmale se vizualizează clar. Cordul de dimensiuni normale.

În baza criteriilor de diagnostic al Colegiul American de Reumatologie (ACR) și Liga Europeană împotriva reumatismului (EULAR) a fost stabilit **diagnosticul clinic**: Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate înaltă (SLEDAI-18 p.) cu manifestări constituționale (febră, pierdere ponderală), afectarea tegumentelor (eritem facial cu cruste cheroatozice, alopecie), vaselor (livedo reticularis), mucoaselor (enantem), rinichilor (sdr. nefrotic), mușchilor (mialgie, astenie musculară) sistemului hematopoietic (anemie, leucopenie, limfopenie), imunologic (ANA, anti ADN d/c, hipocomplementemie). Indicele de lezare -1p (tromboză venoasă). Sindrom antifosfolipidic secundar seronegativ manifestat prin tromboze arteriale (focare ischemice cerebrale), și tromboze venoase (tromboza venei safena, poplitee și tibialis posterior în treimea superioară). Hepatită autoimună cu activitate moderată.

A fost inițiată terapia de prima intenție în LES cu glucocorticoizii: Metilprednisolon 250 mg i/v puls terapie nr. 5, asociat cu terapie orală cu Metilprednisolon 40 mg/zi, Ciclofosfamida 200 mg i/v, Hidroxiclorochină 200 mg/zi, Aspirină 75 mg și Enoxiparină 0.4 UI s/c. Tratamentul simptomatic a inclus Sorbifer 320/60 mg și Acid Ursodeoxicolic 250 mg. Pe fondal de tratament, starea generală a pacientei s-a ameliorat semnificativ, cu diminuarea fatigabilității disparența mialgiei, artralgiei, scăderea în intensitate a eritemului facial. Pacienta a fost externată la domiciliu cu recomandări de a continua tratamentul de fond și simptomatic cu evaluarea periodică a hemoleucogramei, urogramei și examenului biochimic al sângelui.

### Concluzii și discuții

Raționamentul prezentării acestui caz clinic pune spre discuție unele obiective de bază: stabilirea consecutivității apariției acestor două patologii (LES și SAFL), confirmarea diagnosticului precoce, abordarea terapeutică în faza acută a bolii și managementul prevenției secundare a evenimentelor trombotice.

În ultimii ani, perioada medie necesară pentru diagnosticul LES a diminuat semnificativ de la 59 de luni (până în anul 1980) la 28 de luni între anii 1980-1989 și la 20 de luni între anii 1990-2010. În cazul pacientei, diagnosticul a fost stabilit după 4 luni de la debutul simptomatologiei, ceea ce a permis inițierea precoce a tratamentului de fond, cu reducerea marcată a simptomatologiei și prevenirea dezvoltării complicațiilor severe în timp. În acest articol am prezentat cazul clinic al unei paciente de 19 ani, expusă în ultimul an stresului psihoemoțional, administrarea de anticoncepționale, care în asociere cu factorii imuni și hormonală a determinat manifestarea clinică a două patologii autoimune severe precum LES în asociere cu sindromul antifosfolipidic.

Conform ultimelor recomandări în managementul SAFL seronegativ, pacienților cu tromboembolism arterial sau venos în anamneză, li se recomandă utilizarea heparinelor nefracționate sau cu masă moleculară mică (HBPM) în faza acută a bolii, urmată de tratament pe termen lung cu warfarină, sub monitorizarea INR la valoarea țintă de 2-3. În cazul în care obiectivul terapeutic nu este atins, se recomandă asocierea statinelor, aspirinei (75-100 mg/zi) și hidroxiclorochinei. Strategia de bază în evaluarea necesității continuării tratamentului antitrombotic este reprezentată de pozitivarea anticorpilor incluși în extra-criterii Anti fosfatidilserină/protrombină, Ac direcționați împotriva complexului vimentină/cardiopolipină, titrul acestora, precum și evaluarea riscului cardiovascular. În urma tratamentului administrat, conform protocolului clinic național și recomandărilor EULAR, starea generală a pacientei s-a ameliorat semnificativ și a fost externată cu o serie de recomandări, care au drept scop atât profilaxia evenimentelor trombotice ulterioare cât și menținerea LES în faza de remisiune clinică.

### Bibliografie

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:1151-1159.
2. Ben-Menachem, Erez MBCHB, MBA, FANZCA\*. Systemic Lupus Erythematosus: A Review for Anesthesiologists. *Anesthesia & Analgesia* 111(3):p 665-676, September 2010. | DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181e8138e
3. Cervera, Ricard; Khamashta, Munther A.; Font, Josep; Sebastiani, Gian Domenico; Gil, Antonio; Lavilla, Paz; Mejía, Juan Carlos; Aydintug, A. Olcay; Chwalinska-Sadowska, Hanna; de Ramón, Enrique; Fernández-Nebro, Antonio; Galeazzi, Mauro; Valen, Merete; Mathieu, Alessandro; Houssiau, Frédéric; Caro, Natividad; Alba, Paula; Ramos-Casals, Manuel; Ingelmo, Miguel; Hughes,

- Graham R.V. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine* 82(5):p 299-308, September 2003. | DOI: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55
4. Mazur M., Mazur-Nicorici L., Vetrilă S., et al. Lupus eritematos sistemic la adult. PCN-318. Chișinău, 2020. P. 12-19.
5. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.
6. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.
7. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021 Mar;19(3):607-616. doi: 10.1111/jth.15082. Epub 2021 Feb 10. PMID: 32881236; PMCID: PMC8080439.
8. Jose A. Gómez-Puerta, Ricard Cervera, Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome, *Journal of Autoimmunity*, Volumes 48–49, 2014, Pages 20-25, ISSN 0896-8411
9. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Dec;29(12):2531-6. PMID: 12465147.
10. Demas KL, Costenbader KH. Disparities in lupus care and outcomes. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Mar;21(2):102-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328323daad. PMID: 19339919; PMCID: PMC2774141.
11. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367. Epub 2007 May 15. PMID: 17504841.
12. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011 Dec 1;365(22):2110-21. doi: 10.1056/NEJMr1100359. PMID: 22129255.