



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Lupus eritematos sistemic
la adult
Protocol clinic național**

PCN-318

Chișinău, 2018

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii
Moldova din 22.11.2017, proces verbal nr. 4**
**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii
Moldova nr. 381 din 07.03.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Lupus eritematos sistemic la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Minodora Mazur	USMF „Nicolae Testemițanu”
Lucia Mazur-Nicorici	USMF „Nicolae Testemițanu”
Snejana Vetrilă	USMF „Nicolae Testemițanu”
Victoria Sadovici- Bobeica	USMF „Nicolae Testemițanu”
Mariana Cebanu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Virginia Șalaru	USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Garabajiu (Pașali)	USMF „Nicolae Testemițanu”
Natalia Loghin-Oprea	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ana Știrbul	IMSP Institutul de Cardiologie
Tatiana Rotaru	IMSP Institutul de Cardiologie

Recenzenti oficiali:

Victor Ghicavii	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ghenadie Curocichin	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Diana Grosu-Axenti	Compania Națională de Asigurări în Medicină

CUPRINS	
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnostic	5
A.2. Codul bolii (CIM 10)	5
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	6
A.5. Data elaborării protocolului	6
A.6. Data următoarei revizuirii	6
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	6
A.8. Definițiile folosite în document	8
A.9. Informația epidemiologică	8
B. PARTEA GENERALĂ	9
B.1. Nivel de asistență medicală primară	9
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (reumatolog)	10
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	12
C.1. ALGORITM DE DIAGNOSTIC	13
C.1.1. Algoritm de conduită	14
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	15
C.2.1. Criteriile de clasificare a LES	15
C.2.2. Conduita pacientului cu LES	15
C.2.2.1. Anamneza	16
C.2.2.2. Examenul fizic	16
C.2.2.3. Investigațiile paraclinice în lupus eritematos sistemic	18
C.2.2.4. Diagnosticul diferențial	19
C.2.2.5. Criteriile de spitalizare	20
C.2.2.6. Tratamentul	20
C.2.2.7. Supravegherea pacienților	21
C.2.2.8. Tratamentul afectării neurologice	22
C.2.2.9. Tratamentul afectării renale	23
C.2.2.10. Sindromul antifosfolipidic în LES	24
C.2.2.11. Stările de urgență	29
C.3. MANAGEMENTUL LES	32
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	35
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	35
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	35
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de reumatologie ale spitalelor municipale și republicane	35
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	37
ANEXE	38
Anexa 1. Scorul activității LES (SLEDAI)	38
Anexa 2. Scorul SELENA/SLEDAI	39
Anexa 3. Scorul CLASI (determină modificările cutanate)	40
Anexa 4. Scorul SLICC (determinarea leziunilor organice)	41
Anexa 5. Medicamentele principale folosite în tratamentul LES	42
Anexa 6. Ghidul pacientului cu LES	43
Anexa 7. Fișa standartizată de audit	46
BIBLIOGRAFIE	47
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	

LES	Lupus eritematos sistemic
PCR	Proteina C reactivă
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
Ac anti ADN d/c	Anticorpi anti ADN dublu catenar
Anti Sm	Anticorpi anti Smith
ANA	Anticorpi antinucleari
Anti Ro	Anticorpi anti Ro
Anti La	Anticorpi anti La
SLEDAI	Indicele de activitate a lupusului eritematos sistemic
SLICC	Indicele de lezare organică
CLASI	Indice de determinare a leziunilor cutanate
NAD	Numărul articulațiilor dureroase
NAT	Numărul articulațiilor tumefiate
EcoCG	Ecocardiografie
ECG	Electrocardiografie
HLG	Hemoleucograma
Anti CL	Anticardiolipină
FR	Frecvența respirației
AL	Anticoagulant lupic
Anti P ribosomal	Antiproteina P ribozomală
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
GCS	Glucocorticosteroizi
MTP	Metilprednizolonum
MMF	Mycophenolate mofetil
CYC	Cychlophosfamidum
AZA	Azathioprinum

Prefață

Acest protocol a fost elaborat în anul 2017 de grupul de lucru al Ministerului Sănătății Republicii Moldova (MS RM), constituit din reprezentanții Departamentului Medicină Internă IP USMF "Nicolae Testemițanu" și angajații Institutului de Cardiologie.

Protocolul clinic național a fost elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind lupusul eritematos sistemic la persoanele adulte și utilizat pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții pe anul curent. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCIVĂ

A.1. Diagnosticul: Lupus eritematos sistemic.

În diagnostic vor fi reflectate următoarele compartimente:

- Activitatea maladiei
- Afectarea organică
- Bolile asociate și complicațiile lor.

Exemple de diagnoze clinice:

Lupus eritematos sistemic: activitate înaltă (scorul SLEDAI 10 p), cu afectarea tegumentelor (eritem facial "rash malar", alopecie în focar), vaselor (sindromul Raynaud), rinichilor (glomerulonefrită, BCR st. III KDOQI), plămânilor (afectare pulmonara interstițială), articulațiilor (sinovită ariculației genunchiului stîng), sistemului hematopoietic (limfopenie, trombocitopenie). SLICC/ACR IL 1 p- alopecie cronică cicatricială.

Lupus eritematos sistemic: activitate moderată (scorul SLEDAI 6 p), cu manifestări constituționale (febră, pierdere ponderală), afectarea tegumentelor (alopecie difuză non cicatriceala), vaselor (livedo reticular), SNC (crize pseudoepileptice). SLICC/ACR IL 0 p. Sindrom antifosfolipidic secundar.

Lupus eritematos sistemic: în remisie clinică și de laborator (SLEDAI 0 p), cu afectarea tegumentelor (eritem facial și decolteu), mucoaselor (enanțem pe palatul dur), vaselor (infarct periunghiale), rinichilor (glomerulonefrită lupică), articulațiilor (artralgii). SLICC/ACR IL 2 p-necroză avasculară bilaterală a capului de femur. Stare după protezare soldului drept 2012, stang 2014.

A.2. Codul bolii (CIM 10): M32.0-32.1+, 32.8, 32.9

A.3. Utilizatorii

- Oficiile medicilor de familie
- Centrele de sănătate
- Asociațiile medicale teritoriale
- Echipele asistenței medicale de urgență
- Secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane
- Secțiile de terapie și reumatologie ale spitalelor raionale, municipale și republicane

A.4. Scopurile protocolului

1. A optimiza numărul pacienților cu LES, care beneficiază de asistență educațională în domeniul lupusului eritematos sistemic în instituțiile de asistență medicală primară și în instituțiile de asistență medicală de staționar.
2. A spori proporția pacienților cu LES cu diagnosticul precoce de lupus eritematos sistemic.
3. A fortifica calitatea examinării clinice și paraclinice pacienților cu LES.
4. A spori numărul de pacienți cu LES la care boala este tratată adecvat și complex.

A.5. Data elaborării protocolului: 2018




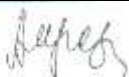


A.6. Data următoarei revizuirii: 2020

A.7. Lista informațiilor de contact ale autorilor care au participat la elaborarea PCN

Numele	Funcția deținută
Minodora Mazur	Profesor universitar, Dr.hab.șt.med., Departamentul Medicina Interna Disciplina Medicină internă-semiologie. IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Lucia Mazur-Nicorici	Conferențiar universitar, d.ș.m., Departamentul Medicină internă, Disciplina Cardiologie IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Snejana Vetrilă	Conferențiar universitar, d.ș.m., Departamentul Medicină internă, Disciplina Cardiologie IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Victoria Sadovici- Bobeica	Doctorand IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Mariana Cebanu	Asistent universitar, d.ș.m., Departamentul Medicină internă, Disciplina Medicina de Urgență IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Virginia Șalaru	Asistent universitar, d.ș.m., Catedra Medicină de Familie IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Maria Garabajiu (Pașali)	Doctorand IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

	“Nicolae Testemițanu”
Natalia Loghin-Oprea	Doctorand IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Ana Știrbul	Sef secție nr.4 Malformații cardiace dobândite IMSP Institutul de Cardiologie
Tatiana Rotaru	Doctorand IMSP Institut de Cardiologie

Protocolul a fost discutat și aprobat

Denumirea	Numele și semnătura
Comisia Științifico-Metodică de Profil „Reumatologia”	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document:

Lupus eritematos sistemic (LES): este o afecțiune inflamatorie cronică, cu afectare multisistemică, caracterizată prin pierderea pasageră a toleranței la self și apariția fenomenelor autoimune.

Overlap-sindrom: asocierea LES cu semne de artrită reumatoidă, dermatomiozită, sclerodermie sistemică și, de obicei, cu evoluția subacută a bolii.

Dezvoltarea maladiei pînă la vârsta de 18 ani indică forma juvenilă a LES.

Acutizare – creșterea scorului SLEDAI cu 3 sau mai multe puncte fata de evaluarea premergătoare cu instalarea sau agravarea manifestarilor de organ.

Acutizare severa - creșterea scorului SLEDAI cu 12 sau mai multe puncte fata de valoarea premergătoare, cu instalarea sau agravarea manifestarilor SNC, vasculita, nefrita, miozita sau manifestari hematologice sevre.

Remisiune clinică- lipsa simptomelor și semnelor clinice ale bolii la momentul examinării

Remisiune de laborator – indicii de laborator specifici bolii (ANA, anti ADN d/c, C3, C4, CH50, VSH) sunt în limitele normei

A.9. Informația epidemiologică

Incidența și prevalența lupusului eritematos sistemic raportate în studiile publicate enunță discrepanțe semnificative între datele diferitor țări. Prevalența raportată în lupusul eritematos sistemic este de la 20 până la 150 de cazuri la 100.000 populație. La femei, ratele de prevalență variază de la 164 (albi) până la 406 (afro-americieni) la 100.000. Vârsta medie la diagnostic este 48 ani, la femei fiind semnificativ mai mică decât la bărbații (47,3 vs 52.1 ani). S-a demonstrat vârsta cea mai sensibilă pentru instalarea LES a fost 15-44 și 20-39 de ani pentru bărbați și femei, respectiv, raportul de gender feminin/ masculin fiind 8,2 : 1, respectiv. Ca urmare a îmbunătățirii diagnosticului bolii, incidenta aproape s-a triplat în ultimii 40 de ani ai

secolului XX [1]. LES este răspândit în toate zonele geografice ale lumii, considerand că asupra incidenței, evoluției și pronosticului lupusului un rol important au factorii demografici, situația socio-economică și componența etnică a populației. În același timp, în pofida creșterii ratei de supraviețuire, 15-20% dintre pacienții cu LES decedează în interval de 15 ani după diagnosticare. Conform estimărilor, în Europa sunt 500.000 persoane care suferă de lupus, iar la nivel mondial datele indică 5 milioane de pacienți afectați de diverse forme ale bolii. Cea mai frecventă și severă formă de lupus, care afectează 70% dintre pacienți este lupusul eritematos sistemic, în care este posibilă afectarea oricărui sistem sau organ al corpului [2]. Conform datelor Biroului Național de Statistică, în Moldova incidența LES a fost de 94 cazuri, iar prevalența a reprezentat 21,2 cazuri la 100000 locuitori [3].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Prevenirea primară și secundară a LES nu sunt încă posibile	Obligatoriu: promovarea modului sănătos de viață, evitarea contractului cu: razele ultraviolete, fumul de țigară, agenții toxici; prevenirea expunerii la stresul psihoemoțional.
1.2. Profilaxia secundară	Referirea precoce a pacientului cu suspecție la LES, la primele simptome specifice, screeningul de rutină a LES în populația generală nu este recomandabil.	Evitarea contactului cu: razele ultraviolete, fumul de țigară, agenții toxici; prevenirea expunerii la stresul psihoemoțional. • Terapia adecvată a simptomelor (casetele -11,12)
1.3. Profilaxia terțiară	Micșorarea numărului de exacerbări ale LES. Prevenirea implicării altor organe și sisteme în procesul patologic	Informarea despre factorii de risc ai LES și consecințe. Evitarea contactului cu: razele ultraviolete, fumul de țigară, agenții toxici; prevenirea expunerii la stresul psihoemoțional (casete -11) • Terapia adecvată a simptomelor (casete -12) Referirea la CTDDCM pentru determinarea dizabilității și capacității de muncă
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de LES Vezi Algoritm C.1.	Identificarea și recunoașterea semnelor LES (modificări cutanate sugestive LES, febră, scădere ponderală, alopecie, fenomenul Raynaud persistent, eritem facial etc.), cât și suspectarea atingerilor organelor interne sunt importante în stabilirea diagnosticului precoce a maladei	Obligatoriu: • Anamneza (casete 5). • Examenul fizic (casete 6). • Examenul paraclinic (tabelul 1). • Diagnosticul diferențial (casetele 7-8). • Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate (anexele 1-2).
2.2. Recomandarea pentru consultația reumatologului și/ sau spitalizării, pentru confirmarea diagnosticului de LES	Referirea precoce la medicul specialist în cazul suspjecției de LES	• Recomandarea consultației la specialist pacienților cu LES primar depistat sau suspectat. • Evaluarea criteriilor de spitalizare (casete 8).
3. Tratamentul C.		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață ce permite evitarea afecțiilor sistemice severe și a complicațiilor	Obligatoriu: • Efectuează medicul de familie (casete 2).
3.2. Tratamentul medicamentos – supravegherea tratamentului indicat de către medicul specialist (casetele 14-23, 25).		

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (reumatolog)

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnosticul		
1.1 Confirmarea diagnosticului de LES, aprecierea activității bolii C 2.1-C2.3.4	Analiza semnelor clinice precoce și diagnosticarea afectării organelor, recomandarea tratamentului adecvat precoce și evaluarea ulterioară a pacienților	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza • Examenul fizic • Examenul paraclinic • Diagnosticul diferențial • Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate
2. Tratamentul C.2.2.6		
2.1 Tratamentul nemedicamentos	Modificarea stilului de viață ce ar amplifica afectarea organelor și complicațiilor	Efectuează medicul de familie
2.2 Tratamentul medicamentos		
2.2.1. Tratament antimalaric	Se recomandă, în special pacienților în stadiile precoce ale LES, manifestările cutanate, articulare, serozitei, simptomelor constituționale	Recomandabil (casetă 12): <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul sistemic (Antimalarice).
3.2. Tratamentul imunosupresiv	Se indică în: LES cu activitatea înaltă a bolii, afectări organice severe (rinichi, SN, vase).	Obligatoriu (casetă 17, 18, 19, 20) <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi (Prednizolonum, Methylprednizolonum) • Cyclophosphamidum • Azathioprinum • Methotrexatum Recomandabil <ul style="list-style-type: none"> • Mycophenolate mofetil • Cyclosporinum
3.3 Tratamentul afecțiunilor vasculare	Se indică la toți pacienții	•Antiagregante
3.4 Tratamentul afecțiunilor articulare	Se indică pacienților pentru combaterea sindromului algic, articular, febră	Recomandabil <ul style="list-style-type: none"> •AINS (Diclofenacum, Ibuprofenum, Nimesulidum, Meloxicamum)
4.Tratamentul complicațiilor	Se indică la toți pacienții cu complicațiile LES (nefropatie lopică, HTA, DZ, malignizare)	Inițial se indică de medic specialist
5. Decizia tacticii de tratament: staționar sau ambulatoriu	Determinarea necesității spitalizării	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de spitalizare de specialist
6. Tratament în condiții de	Indicat pacienților cu LES fără activitate sau joasă în	• Ajustarea tratamentului pentru controlul activității LES,

ambulatoriu	lipsa afectărilor noi de organe	ameliorarea calității vieții • Școlarizarea bolnavilor
7. Supravegherea		• Monitorizarea regulată, detaliată, menținerea remisiei, prevenirea efectelor secundare ale terapiei administrate. • Eșec al tratamentului • Necesitatea remediilor biologice
8. Recuperare		Recomandabil: • Programe de recuperare psihologică

B.3. Nivel de asistența medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea C.2.2.5.		Obligatoriu: • Spitalizarea în secție de reumatologie • Criterii de spitalizare (casetă8)
2.Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LES, aprecierea activității bolii C 2.1-C2.3.4	Diagnosticul precoce, initierea tratametului agresiv pentru a reduce activitatea și complicațiile maladei	Obligatoriu: • Anamneza • Examenul fizic • Examenul paraclinic • Diagnosticul diferențial • Evaluarea severității bolii și a gradului de activitate
3.Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos C.2.2.6.	Diminuarea activității maladei, complicațiilor	• Glucocorticosteroizi • Antimalarice de sinteză • Imunosupresoare
4.Externarea, nivelul primar de tratament continuu și de supraveghere		Extrasul obligatoriu va conține: • Diagnosticul precizat desfășurat • Rezultatele investigațiilor efectuate • Tratamentul aplicat • Recomandările explicite pentru pacient • Recomandările pentru medicul de familie

Evaluarea inițială a pacientului cu LES

Examen clinic orientat

- Manifestări cutanate lupus specifice
 - lupus cutanat acut (eritem malar, eritem lupic maculo-papular, necroliză toxică epidermală)
 - lupus cutanat subacut (anular, papulo-scuamos, veziculobulos)
 - lupus cutanat cronic (discoïd localizat sau generalizat, profund, cretaceu)
 - lupus cutanat intermitent (tumidus)
 - leziuni buloase în cadrul lupusului
- Manifestări cutanate lupus non specifice
 - patologie cutanată vasculară
 - urticarie
 - alopecie non-cicatricelală
 - ulcerații bucale sau nazale
 - leziuni buloase lupus non-specifice

Examen paraclinic

- General
 - analiza generală a sângelui
 - sumarul urinei
 - markerii de inflamație VSH, PCR
 - analiza biochimică a sângelui
 - probele funcționale renale
 - ECG
 - MRF
- Special
 - Ac anti ADNdc
 - Ac anti-Sm
 - ANA
 - fracțiile complementului C3, C4, CH50
 - Ac antiCL sau antiB2GP1, AL
 - testul Coombs

**Evaluarea activității maladei prin SLEDAI sau SLAM
Aprecierea indicelui de lezare organică SLICC/ACR**

Abordare personalizată

Determinarea ariei și extensiei implicării cutanate prin CLASI A și CLASI L

Suplimentarea tratamentului de bază cu HCQ în lipsa contraindicațiilor

Implicarea altor organe în LES (renal, SNC, vascular, articular)

Suplimentarea tratamentului de bază conform principiilor T2T

Aprecierea impactului LES asupra calității vieții

Măsuri de îmbunătățire a calității vieții (managementul durerii, depresiei, anxietății etc.)

Evaluarea dinamică
3 luni – SLEDAI, SLAM, SELENA/SLEDAI, CLASI
6 luni – calitatea vieții
12 luni – SLICC/ACR IL

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Criteriile de clasificare a Lupusului Eritematos Sistemice

Caseta 1. Criterii de diagnostic SLICC, 2012 [4]

Criterii clinice

1. Lupus eritematos cutanat, acut/subacut
2. Lupus cutanat cronic
3. Ulcerații orale/nazale
4. Alopecie fără descuamare
5. Sinovita inflamatorie obiectivizată de medic, tumefierea a două sau mai multe articulații, redoare matinală
6. Serozitate (pleurezie, efuzie pleurală sau frotatie pleurală; durere pericardică tipică, efuzie pericardică, frotatie pericardică sau pericardită la investigații paraclinice)
7. Afectarea renală: proteina/creatinina sau proteina în 24 h, reprezentând cel puțin 500 mg de proteina în 24 h sau cilindri eritrocitari, granuloși, tubulari sau micști
8. Afectarea neurologică: convulsii sau psihoză, mononeurite multiple, mielită, neuropatii periferice sau craniene, cerebrită (status acut confuzional)
9. Anemie hemolitică
10. Leucopenia (<4000/L) sau limfopenie (<1.500/ mmc) cel puțin o dată
11. Trombocitopenia (<100000/L cel puțin o dată)

Criterii imunologice

1. ANA
2. Ac anti-ADN dc
3. Ac anti-Sm
4. Anticorpi pentru sindrom antifosfolipidic (AL, test la sifilis fals pozitiv, anti CL, anti beta 2 GP1)
5. Titru complementului scăzut: C3, C4, CH50
6. Testul Coombs direct în absența anemiei hemolitice

Diagnosticul pozitiv al LES impune prezența succesivă a cel puțin 4 din 11 criterii

C.2.2. Conduita pacientului cu lupus eritematos sistemic

Caseta 2. Procedurile de diagnosticare în LES

- Anamnezic
- Examenul clinic
- Investigațiile de laborator, inclusiv imunologice
- Examenul radiologic al cutii toracice
- ECG
- EcoCG

Caseta 3. Obiectivele procedurilor de diagnosticare în LES

- Confirmarea diagnosticului de LES
- Aprecierea implicării organelor și a sistemelor în procesul patologic
- Evaluarea stării funcționale a organelor afectate
- Determinarea activității bolii

C.2.2.1 Anamneza

Caseta 4. Factorii de risc în dezvoltarea LES

- Factorii genetici
- Factorii hormonal – sexul feminin

- Razele ultraviolete
- Produsele alimentare (estrogeni exogeni)
- Agentii infecțioși, virali
- Medicamentele ce pot induce fotosensibilitate (sulfamide, peniciline) și medicamente ce pot induce lupusul

C.2.2.2. Examenul fizic

Caseta 5. Manifestările clinice ale lupusului eritematos sistemic

Manifestările constituționale

Febră, fatigabilitate, scăderea masei corporale, anorexia

Manifestările cutanate

- Lupus eritematos cutanat (LEC) acut:
 - LEC localizat: rash malar, rash în fluture
 - LEC generalizat (morbiliform)
 - Necroliza toxică epidermală – like
- Lupus eritematos cutanat subacut
 - Anular
 - Papuloscuamos, psoriasiform
 - Vesiculobulos anular
 - Necroliza toxică epidermală – like
- Lupus eritematos cutanat cronic
 - Discoid, discoid localizat sau generalizat
 - Hipertrofic/verucos
 - Profund/panicula
 - Tumidus/papulomucinos
 - Mucos (oral, nasal, conjunctival, genital)
 - Lupus cutanat cretaceu
 - Lupus discoid lichenoid
- Alopecia
- Fotosensibilitate
- Leziunile mucoaselor

Manifestările musculoscheletale

- Artrite/Artropatii. Este caracteristică afectarea poliarticulară, simetrică, episodică și migratorie, în special a articulațiilor mici
- Tendosinovite
- Necroza avasculară, cauzată de vasculite, sindromul antifosfolipidic și corticoterapia
- Miozite manifestate prin mialgii, crampe, indurație și tumefierea țesutului muscular

Manifestările renourinare

- Nefrita lupică reprezintă cea mai importantă manifestare a LES și poate implica toate structurile renale (glomerulii, structurile tubulo-interstițiale și vasculare). Nefrita decurge preponderent cu schimbări funcționale sau cu simptomatologie clinică și paraclinică dependentă de gradul afectării renale.

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

Manifestările neuropsihiatrice

Afectarea sistemului nervos central	Afectarea sistemului nervos periferic
- Meningită aseptică	- Polineuropatie inflamatorie acută demielinizantă (sindrom Guillain-Barré)
- Boala cerebrovasculară	- Neuropatii autonome
- Sindrom demielinizant	- Mononeuropatii
- Cefalee	- Miastenia gravis
- Dereglări motorii	
- Mielopatie	

- Convulsii
- Stări confuzionale acute
- Anxietate
- Disfuncții cognitive
- Dereglări de dispoziție /Psihoză

- Neuropatii craniale
- Plexopatii
- Polineuropatii

Manifestările cardiovasculare

- Pericardita care se manifestă prin durere pectorală și rareori prin dispnee
- Miocardită poate decurge cu manifestări minime: tahicardie, dispnee, febra cu instalarea diverselor dereglări de ritm și conducere, alterarea funcției sistolo-diastolice
- Dezvoltarea cardiomiopatiilor- creșterea în dimensiuni a cavităților cordului
- Risc sporit de ateroscleroză prematură, afectarea valvulară

Manifestările pleuro-pulmonare

- Dispneea de diferită intensitate
- Efuizia pleurală este caracterizată prin apariția durerii toracice în timpul înspirului expirului
- Pneumonia lupică se manifestă prin tuse umedă, dispnee, febră
- Pneumonita cronică fibrotică poate fi manifestată prin tuse seacă îndelungată, dar deseori este asimptomatică

Manifestările gastrointestinale

- Disfagie, pirozis și dispepsie sunt manifestările frecvente în afectarea esofagiană și gastrică
- Durere abdominală, hemoragii, dismotilitate intestinală, diareea, ulcere rectale și steatoreea sunt simptomele caracteristice afectării gastrice, intestinale, pancreatice
- Afectarea hepatică se manifestă prin mărirea limitelor ficatului- hepatomegalie

Manifestările oculare

- Ochi uscat (keratoconjunctivită sicca) este cea mai frecventă manifestare
- Durerea, inflamație vizibilă, roșeață, indică afectarea segmentului anterior al ochiului
- Scăderea acuității vizuale, diplopie sugerează o patologie neuro-oftalmică, hemoragie sau cataractă

Alte manifestări

- Limfadenopatie este caracteristică la debutul bolii și în exacerbări
- Splenomegalie se dezvoltă în cursul bolii și nu e neapărat însoțită de schimbări hematologice
- Sindromul Sjogren (cheratoconjunctivită uscată, xerostomie, mărirea glandelor parotide în volum);
- Sindromul Raynaud (modificări de culoare a pielii ale extremităților: paloarea și roșeața, asociată de durere sau parestezii)
- Sindromul antifosfolipidic (epizoade clinice de tromboză arterială/venoasă, tromboze în vasele mici; morbiditățile sarcinii – unul sau mai multe avorturi spontane, nașteri premature)

Caseta 6.Evaluare inițială de laborator [5]

- HLG, test Coombs, funcție renală, hepatică
- Ac antiADN dc, Ac anti Sm, Anti Ro, Anti La, anticardiolipină, anti-beta 2 glicoproteină, anticoagulant lupic, în măsura posibilului anti RNP, antiproteina P ribozomală, antineuronali și anti C1q
- VSH, PCR (PCR nu corelează cu VSH, VSH crescut corelează cu suprainfecțiile asociate), nivel seric C3, C4
- Sumar urină, proteinurie/24 ore, biopsie renală în măsura necesității
- Radioscopie/radiografie pulmonară, ecografie cardiacă, EKG
- RMN, CT, SPECT, EEG, puncție lombară – în funcție de manifestările clinice neuropsihiatrice asociate

C.2.2.3. Investigațiile paraclinice în lupus eritematos sistemic

Tabelul 1. Investigațiile de laborator și paraclinice

Investigații de laborator și paraclinice în LES	Semnele sugestive pentru LES	AMP	Nivel consultativ	Staționar
I	II	III	IV	V
Hemoleucograma	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator	O	O	O
Sumarul urinii	Determinarea afectării renale	O	O	O
Fracțiile proteice	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator		R	R
Ureea, creatinina	Determinarea funcției renale	O	O	O
Probele funcționale renale	Determinarea funcției renale	R	O	O
ALT, AST, bilirubina și fracțiile ei	Determinarea implicării ficatului, a mușchilor	O	O	O
CFK, LDH	Determinarea implicării mușchilor în proces autoimun	R	O	O
Proteina C-reactivă	Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator	O	O	O
Anticorpi Antinucleari, Anti-ADN, Anti-Sm	Determinarea originii autoimune și a pronosticului bolii, monitorizarea activității maladiei	R	O	O
Anticoagulant lupic, Anticorpi anticardiolipinici IgG sau/și IgM, Anticorpi Anti-beta2 glicoproteina IgG sau/și IgM, TP/TTPA	Determinarea prezenței sindromului antifosfolipidic		R	O
Titrul complementului C3, C4, CH50	Determinarea activității maladiei și pronosticului		R	O
Anticorpi Anti-Ro, Anti-La	Determinarea asocierii sindromului Sjogren		R	R
Testul Coombs direct	Determinarea prezenței anemiei hemolitice		R	O
Profilul TORCH	Identificării infecțiilor periculoase pentru făt în sarcină		R	R
Cercetarea radiologica a articulațiilor	Determinarea implicării osteo-articulare în procesul patologic	R	O	O
Examanul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente	Determinarea implicării pulmonilor, a pleurei, a cordului în procesul patologic	R	O	O
ECG, EcoCG	Determinarea implicării cordului în procesul patologic	O	O	O
Spirometria	Determinarea implicării pulmonilor în procesul patologic	R	O	O
USG organelor interne și a glandei tiroide	Determinarea implicării organice în procesul patologic	R	O	O

FEGDS	Determinarea complicațiilor tractului gastrointestinal			R
Biopsia renală	Determinarea gradului afectării renale			R
Biopsia cutanată	Determinarea gradului afectării cutanate			R
RMN cerebral	Determinarea patologiei neurologice		R	R
Dopplerografia vasculară	Determinarea complicațiilor tromboembolice		R	R
Densitometria osoasă	Diagnosticarea osteoporozei secundare		O	O
Consultația specialiștilor: dermatolog, nefrolog, cardiolog, neurolog, oftalmolog etc.	Efectuarea diagnosticului diferențial, aprecierea afectării organice și a complicațiilor maladiei.	R	O	O

C.2.2.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 7. Diagnosticul diferențial al LES [8]

- Artrita reumatoidă
- Polimiozita idiopatică
- Sclerodermia sistemică
- Vasculita
- Spondiloartropatie seronegativă
- Sindrom Sjogren
- Maladia nediferențiată a țesutului conjunctiv
- Boala mixtă a țesutului conjunctiv
- Rozacee
- Tiroidita autoimună
- Purpura trombocitopenică idiopatică
- Infecții (Epstein-Barr)
- Fibromialgia
- Patologia neurologică (sindromul Guillian Barre)
- Epilepsia
- Glomerulonefrita (postinfecțioasă, membranoproliferativă)

C.2.2.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 8. Criteriile de spitalizare a pacienților cu LES [8,9]

- Dificultățile în stabilirea diagnosticului
- Dezvoltarea complicațiilor bolii și/sau ale tratamentului aplicat
- Ineficacitatea tratamentului
- Comorbiditățile
- Determinarea gradului de dizabilitate de muncă

C.2.2.6. Tratamentul

Caseta 9. Principii globale de management [5,6]

- Managementul LES trebuie să se bazeze pe decizia comună a pacientului informat și a medicului
- Scopul tratamentului LES urmărește supraviețuirea pe termen lung, prevenirea leziunilor de organ și ameliorarea calității vieții, prin controlul activității bolii și reducerea la

minim a comorbidităților și toxicității medicamentoase

- Managementul LES necesită înțelegerea multiplelor sale aspecte și manifestări, care ar putea fi abordate multidisciplinar
- Pacienții cu LES necesită monitorizare regulată continuă și revizuirea și/sau ajustarea medicației

Caseta 10. Scopurile tratamentului [5,6]

- Ținta terapeutică trebuie să vizeze remisiunea simptomelor sistemice și a manifestărilor de organ, în cazul în care remisiunea nu poate fi atinsă se țintește cea mai mică activitate a bolii posibilă, măsurată printr-un instrument validat de determinare a activității bolii sau printr-un marker specific de organ
- Prevenirea acutizărilor (în special a celor severe) este o țintă reală la pacienții cu LES și trebuie să constituie un scop terapeutic
- Nu este recomandat ca tratamentul pacienților asimptomatici să fie escaladat doar în baza unei activități serologice stabile sau persistente
- Prevenția leziunilor de organ trebuie să constituie o țintă terapeutică majoră, deoarece aceasta prezice leziunile ulterioare și mortalitatea
- Factorii ce influențează negativ calitatea vieții, așa ca fatigabilitatea, durerea și depresia, trebuie abordați adițional controlului activității bolii și a leziunilor de organ
- Este recomandată recunoașterea și tratamentul precoce al lupusului renal
- Pentru ameliorarea pronosticului afectării renale este recomandat de a iniția și întreține tratamentul cu imunosupresive pentru minim 3 ani
- Tratamentul de întreținere al LES trebuie să țintească doze de GCS minime pentru controlul activității bolii și dacă este posibil, se GCS se vor elimina din schema terapeutică
- Prevenția și tratamentul morbidităților secundare sindromului antifosfolipidic trebuie să constituie un scop terapeutic în LES; recomandările terapeutice sunt similare sindromului antifosfolipidic primar
- Independent de administrarea altor remedii medicamentoase pe cale orală, o atenție deosebită se va acorda tratamentului cu antimalarice
- Pentru controlul comorbidităților la pacienții cu LES, se vor administra remedii terapeutice adjuvante corespunzătoare

Caseta11. Tratamentul nemedicamentos al LES [5,6,7]

- Evitarea expunerii directe la razele UV
- Utilizarea cremelor fotoprotectoare SPF >30
- Protecție împotriva stresului psiho-emoțional
- Menținerea unui regim alimentar echilibrat
- Evitarea terapiei cu estrogeni pentru a preveni acutizarea bolii
- Evitarea fumatului și consumului de alcool

Caseta 12. *Tratamentul medicamentos al LES [5,6,7]*

NOTĂ Produsele neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor vor fi marcate cu asterisc (*) și însoțite de o argumentare corespunzătoare pentru includerea lor în protocol.

LES fără afectare majoră de organ

GCS, antimalarice, AINS, imunosupresoare pentru cazurile refractare

LES neuropsihiatric sever

Terapie de inducere cu Methylprednisolonum i.v., urmată de Cyclophosphamidum* i.v. lunar sau Methylprednisolonum i.v. o dată la 4 luni în primul an și al doilea an Cyclophosphamidum* sau Methylprednisolonum i.v. o dată la 3 luni

Nefrita lupică

Terapie de inducere cu CGS i.v. și Cyclophosphamidum* i.v. sau Mycophenolate mofetil (cazuri particulare), urmată de terapia de menținere cu Azathioprinum sau Mycophenolate mofetil (în caz de intoleranță sau acutizare la utilizarea Azathioprinum)

Rituximabum poate fi o soluție la pacienții refractari la Cyclophosphamidum*

Boala renală terminală

Hemodializă sau transplantare renală

SAFL și LES

Aspirina pentru SAFL fără antecedente de eveniment trombotice

Anticoagulante indirecte (Warfarinum) cu ținta INR 2,0-3,0 pentru un eveniment trombotic în anamneză

Anticoagulante indirecte (Warfarinum) cu ținta INR 3,0-4,0 pentru pacienții cu recurența evenimentelor trombotice

LES și sarcina

Prednisolonum sau alt GCS non fluorinat, Azathioprinum, Cyclosporinum, Hydroxychloroquinum

C.2.2.7 Supravegherea pacienților cu LES

Caseta 13. *Supravegherea pacienților cu LES [5,7]*

Interogatoriul

Prezența/lipsa febrei

Pierdere/adăugare în greutate

Fatigabilitate

Rash nou apărut

Căderea parului

Durere toracică pleuritică

Durere și/sau tumefiere articulară

Examenul obiectiv

Tumefiere articulară

Rash/discoid

Alopecie

Ulceratii bucale

Semne de vasculită

Examenul fundului de ochi

Investigații

Hemoleucograma

Examenul biochimic al sângelui

Analiza generală a urinei

Examenul serologic (Ac anti-ADN dc, C3, C4)

Investigații radiologice (la necesitate)

Caseta 14. Factorii de pronostic negativ pentru LES [5]

- Statutul socioeconomic precar;
- După unele studii, vîrsta avansată, sexul masculin, rasa neagră;
- Afectare de organ: renală (în special formele proliferative, dar și cele cu index mare de cronicitate), neuropsihică, unele studii raportând și afectarea pulmonară;
- Trombocitopenia;
- Asocierea sindromului antifosfolipidic
- Asocierea hipertensiunii arteriale

C. 2.2.8. Tratamentul afectării neurologice**Caseta 15. Manifestările neuropsihiatrice care răspund la corticosteroizi și imunosupresoare**

- Sindromul cerebral organic
- Neuropatii craniene și periferice
- Mielita transversă
- Psihoza/ convulsii

Caseta 16. Tratamentul manifestărilor neuropsihiatrice

Neuropatiile (confirmate EMG) se recomandă corticosteroizi în doze medii-mari (30-60 mg/zi), asociate cu gabapentin 100 mg de 3 ori pe zi și doze mici de antidepresive triciclice

Vasculita retiniană- doze mari de corticosteroizi și pulsuri de Ciclofosamidă

Meningita impune excluderea infecțiilor și medicamentelor (ibuprofen, azatioprina)

Tulburările cognitive (afazie, apraxie, agnozie, tulburări de memorie, de gândire etc) – asociate SAFL necesită anticoagulare. Dacă sunt asociate Ac antineuronali – corticosteroizi în doze medii-mari.

Demența- nu există tratament specific cu excepția scăderii dozelor sau înlăturarea medicamentelor (inclusiv corticosteroizii) și suport familial

C. 2.2.9. Tratamentul afectării renale**Caseta 17. Evaluarea afectării renale (caseta 5, 6)**

Apare de regulă în primii 2 ani de boală, frecvența scăzînd semnificativ după 5 ani

Evaluare (caseta)

Indicații pentru biopsie renală:

- Evaluare inițială:
- Sindrom nefritic;
- Hematurie glomerulară cu proteinurie > 5 g/24 ore
- Hematurie glomerulară < 0,5, dar cu hipocomplementemie și Ac anti ADNc +
- Proteinurie > 1-2 g/24 ore dacă nu există sindrom nefrotic inițial sau creștere cu $\geq 50\%$ dacă există;
- Deteriorare neexplicabilă a funcției renale (creștere cu 30% a valorii bazale a creatininei);
- Recădere cu sindrom nefritic sau nefrotic;
- Hematurie glomerulară persistentă și proteinurie > 2 g/zi sau > 3 g/zi dacă există hipocomplementemie

Caseta 18. Severitatea afectării renale

- Forme proliferative:
- Ușoare: tip III, fără leziuni histologice severe, proteinurie non- nefrotică, funcție renală normală
- Moderate:

Forme proliferative ușoare fără răspuns/ cu răspuns parțial sau întârziat mai mult de 12 luni la tratament de inducție

Forme proliferative focale cu leziuni histologice severe sau creșterea cretininei > 30 %

Forme proliferative difuze fără leziuni histologice severe

- Severe:

Forme moderate fără răspuns la 6-12 luni de tratament

Tip proliferative focale sau difuze cu alterarea funcției renale

Tipul V cu leziuni proliferative

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

• Nefropatia membranoasă

- Forme ușoare: proteinuria non-nefrotică cu funcție renală normală

- Forme moderate: proteinurie nefrotică cu funcție renală normală

Forme severe: proteinurie nefrotică cu afectarea funcției renale (creșterea cretininei > 30 % față de valoarea normală).

Caseta 19. *Tratamentul afectării renale*

- Corticosteroizi doze mari, se preferă puls-terapie

- Cyclophosphamidum* (Puls-terapie 500 mg la 2 săptămâni timp de 3 luni, urmat de tratament cu Azathioprinum)

- Azathioprinum – în formele ușoare de boală, se permite în sarcină

- Mycophenolate mofetil- în formele ușoare și ca tratament de inducție, cu risc mare de recădere

- Rituximabum – i/v prin infuzomat

- Cyclosporinum- de elecție în sindromul nefrotic al glomerulonefritei membranoase

Caseta 20. *Tratamentul afectării renale în dependență de forme*

Forme proliferative

- Prednisolonum 0,5-1 mg/kg 4-6 săptămâni cu reducerea progresivă a dozelor

- Azathioprinum 1-2 mg/kg pe zi

- Cyclophosphamidum în puls-terapie sau Mycophenolate mofetil 1 g pe zi 12 luni

Nefropatia membranoasă

- Corticosteroizi în doze mari asociați cu Azathioprinum sau cu Cyclophosphamidum* puls-terapie la 2 luni 6 pulsuri sau Cyclosporinum 3-5 mg/kg 1 an.

C.2.2.10 Sindromul antifosfolipidic (SAFL) sau sindromul Hughes

Caseta 21. Definiție

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o maladie autoimună sistemică, manifestată prin tromboze arteriale și/ sau venoase și/sau morbiditate în sarcină, precum și un spectru de manifestări ale afectării organelor precum cordul, rinichii și tegumentele, asociate cu prezența anticorpilor antifosfolipidici.

Morbiditatea în sarcină este definită:

• Unul/sau mai multe avorturi spontane la termene tardive (>10 săptămâni de gestație)

• Una /sau mai multe nașteri premature a unui nou-născut sănătos morfologic la/sau înainte de 34 săptămâni de gestație din cauza pre-eclampsiei severe, eclampsiei sau insuficienței placentare severe.

• Trei / sau mai multe, avorturi spontane, consecutive și neexplicabile la un termen de până la 10 săptămâni de gestație

Anticorpilor antifosfolipidici sunt depistați la 30 % dintre pacientele cu LES, aceștia sunt direcționați împotriva proteinelor plasmatică cu afinitate pentru fosfolipidele cu sarcină negativă.

Caseta 22. Clasificare

- SAFL primar – în cazul în care sunt prezenți anticorpi antifosfolipidici (aPL), iar anticoagulantul lupic (LA) este negativ,
- SAFL secundar - când asociază o altă maladie autoimună, în special LES.

Manifestările clinice și consecințele sarcinii sunt similare în ambele tipuri ale SAFL (primar și secundar).

Caseta 23. Criteriile diagnostice ale SAFL

Conform **Declarației de Consens Internaționale (International Consensus Statement, 2006)** diagnosticul de SAFL este pozitiv dacă este prezent **cel puțin unul din criteriile clinice și unul din criteriile de laborator**, cu condiția că intervalul dintre manifestarea clinică și testul de laborator pozitiv nu este mai scurt de 12 săptămâni sau mai mare de 5 ani.

Criteriile clinice:

- **Tromboze vasculare** (unul sau mai multe episoade de tromboze arteriale sau venoase sau tromboze microvasculare în orice organ sau țesut (cu excepția tromboflebitei superficiale))
- **Complicații ale sarcinii:**
 - ❖ Una sau mai multe decese inexplicabile a unui făt morfologic normal la 10 sau mai multe săptămâni de gestație
 - ❖ Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive, neexplicabile, la un termen de până la 10 săptămâni de gestație, când au fost excluse anomaliile cromozomiale la părinți precum și anomaliile hormonale sau uterine materne
 - ❖ Una sau mai multe nașteri premature a unui nou-născut morfologic normal la un termen <34 săptămâni de gestație datorită pre-eclampsiei severe, eclampsiei sau semne de insuficiență placentară

Criteriile de laborator:

- **Anticoagulantul lupic** prezent la două sau mai multe determinări la un interval de cel puțin 12 săptămâni
- **Anticorpi anticardiolipinici IgG sau/și IgM** prezenți în ser sau plasmă, în titru mediu sau înalt (> 40 GPL sau MPL) la două sau mai multe determinări cu interval de cel puțin 12 săptămâni, măsurate prin metoda ELISA)
- **Anti-β2-glicoproteina 1 (aβ2GPI)** tip IgG sau/ și IgM sau anti-apolipoproteina H prezenți în plasmă la două sau mai multe determinări cu interval de cel puțin 12 săptămâni.

Anticorpii aPL pot scădea pe parcursul sarcinii, astfel că testul diagnostic este cel mai bine de efectuat înainte de sarcină sau la 12 săptămâni după.

În unele cazuri, în pofida prezenței manifestărilor clinice și complicațiilor importante, sugestive pentru SAFL, testele de laborator pot fi negative – așa numit-ul SAFL seronegativ. Opțiunile terapeutice în astfel de cazuri ar fi ideal de discutat înainte de sarcină în comun cu hematologul.

Caseta 24. Planificarea sarcinii și investigațiile înainte de sarcină

- Anamnezicul detaliat medical, obstetrical și al tratamentelor administrate
- Teste de laborator:
 - Confirmarea și documentarea persistenței anticorpilor aPL, LA și/sau anti-β2-glicoproteina 1, în cazul depistării oricăruia dintre acestea, este necesar de testat pentru anticorpii anti-Ro și anti-La
 - Hemoleucograma, pentru determinarea trombocitopeniei și anemiei
 - Evaluarea funcției renale
- Planificarea sarcinii este recomandată în perioada de remisie/ ameliorarea a bolii, deoarece sarcina în perioada activă a bolii este asociată cu mai multe complicații în timpul sarcinii.
- În cazul apariției unui eveniment tromboembolic în ultimele 6 luni, este recomandată

amânarea planificării sarcinii

- În cazul prezenței maladiilor sistemice asociate, precum hipertensiunea, artrita reumatoidă, epilepsia, boala inflamatorie intestinală este necesară optimizarea managementului și revizuirea agenților terapeutici pentru controlul bolii
- În cazul implicării rinichilor în cadrul maladiei autoimune, evaluarea înainte de sarcină trebuie să includă teste ale funcției renale, evaluări hematologice și a medicației antihipertensive
- Dacă pacienta primește IECA sau ARA ele trebuie substituite cu Methildopum sau/și Labetalolum. Este recomandată monitorizarea TA în unitățile medicale primare, pentru obținerea unui control stabil al TA înainte de concepere.
- Dacă diagnosticul de LES+SAFL a fost confirmat anterior, pacienta va fi sfătuită să înceapă administrarea dozelor mici de Acidum acethylsalicilicum chiar înainte de sarcină.
- La pacientele cu SAFL confirmat, este recomandată administrarea suplimentară (la dozele mici de acidum acethylsalicilicum) a injecțiilor s/c de HMMM începând cu 6 săptămâni de gestație și pe toată durata sarcinii
- În cazul în care pacienta este deja pe Warfarinum în rezultatul unui eveniment tromboembolic, este recomandată trecerea promptă la HMMM s/c de îndată ce sarcina a fost stabilită.
- În cazul în care pacienta urmează tratament cu Azathioprinum, Sulfasalazinum sau Hydroxychloroquinum pentru controlul simptomelor condițiilor asociate, așa ca artrita reumatoidă, boala inflamatorie intestinală, este recomandată administrarea dozelor mari de acid folic 5 mg/zi înainte de sarcină și continuate până la sfârșitul săptămânii 13 de gestație.
- **Consilierea înainte de sarcină** trebuie să includă discuții asupra posibilelor efecte ale LES±SAFL asupra sarcinii și vice versa:
 - ❖ Discuțiile trebuie să includă recomandări asupra controlului simptomelor și medicația admisibilă în sarcină
 - ❖ Femeile trebuie informate că managementul sarcinii poate fi multidisciplinar și va depinde de tipul comorbidităților care pot apărea în fiecare caz particular
 - ❖ Pacientelor trebuie furnizat un plan al conduitei sarcinii, care va evidenția etapele de monitorizare îndeaproape a dezvoltării oricăror evenimente precum pre-eclampsia, MIU, RDIU etc
 - ❖ Dacă sunt prezente comorbidități precum tabagism, obezitatea – discuții în privința modului cum acestea cresc riscul trombozilor și complicațiilor în sarcina asociată cu LES/SAFL
 - ❖ Asigură pacienta în privința alăptării: nu sunt contraindicații pentru alăptare nici în LES și nici în SAFL, chiar dacă pacienta primește tratament cu Sulfasalazinum sau Hydroxychloroquinum, HMMM sau Warfarinum după naștere. Cantitatea de Azathioprinum identificată în laptele matern este foarte mică, și se recomandă ca alăptarea să precedă administrarea dozei zilnice de Azathioprinum.

Caseta 25. Teste specifice pentru SAFL:

- Anticoagulantul lupic (LA) (testul cu venin de vipera Russel diluat = dRVVT – elevat).
- Anticorpi antifosfolipidici (aPL) sau anticorpi anticardiolipinici (aCL) (prezenți la 30-40% din pacienții cu LES – riscul avorturilor spontane este direct relaționat cu titrul acestor anticorpi, în special cu titrul aPL IgG).
- Screening-ul pentru lupus cât și pentru SAFL trebuie să fie pozitiv la evaluările repetate cu interval de cel puțin 12 săptămâni, și, ideal, la cel puțin 12 săptămâni după o sarcină recentă.
- În cazul în care unul sau ambele screening-uri, pentru lupus și SAFL sunt pozitive, anticorpii anti-Ro și anti-La trebuie evaluați.

Caseta 26. Teste adiționale, nespecifice SAFL:

- Hemoleucograma (dacă maladia este activă):
 - ❖ Anemie (normocromă, normocitară)
 - ❖ Leucopenie
 - ❖ Trombocitopenie
 - ❖ Anemie hemolitică
 - ❖ Reticulocitoză
 - ❖ MCV crescut.
- Urina (dacă maladia este activă):
 - ❖ Proteinurie (nefropatie lupică).
- Altele:
 - ❖ Anticorpi antinucleari (ANA): pozitivi în peste 95-99% din pacienți cu trombocitopenie severă din lupus netratat.
 - ❖ Frațiile C3 și C4 ale complementului: nivele elevate la cei cu nefropatie lupică.

Caseta 27. Complicațiile obstetricale în SAFL

- Antecedentele obstetricale sunt cei mai buni predictorii ai consecințelor sarcinii la pacientele cu LES și SAFL
- Una din complicațiile majore ale SAFL este pierderea sarcinii (vasopatia decidualei și tromboza placentară sunt cele mai frecvente cauze ale leziunilor inflamatorii ale placentei, care pot fi prevenite cu ajutorul heparinei, datorită efectului blocant asupra activării complementului).
- Avorturi spontane la termene precoce (datorită acțiunii directe a aPL asupra trofoblaștilor, ce inhibă invazivitatea lor)
- Avorturi spontane recurente la termene tardive. Prevalența anticorpilor aPL la femeile cu avorturi spontane recurente este de 15-20 %. La femeile cu avorturi spontane recurente cauzate de SAFL, rata avorturilor spontane prospective poate atinge 90%, dacă este netratat.
- Moartea intrauterină a fătului morfologic normal în a doua jumătate a trimestrului II sau în al III-lea trimestru. Decesul fătului este, de obicei, precedat de retenția creșterii intrauterine și oligohidramnios.
- Risc crescut de trombembolie (70%), atât arteriale, cât și venoase. Anticorpii aPL sunt depistați la aprox. 2% dintre cei ce se prezintă cu tromboembolism acut.
- Pre-eclampsia, în special severă și cu debut precoce. Apare la 30-50 % din femeile cunoscute a avea SAFL și netratate.
- Restricție de creștere intrauterină (RCIU), datorită insuficienței placentare (risc 30-40 % mai mare)
- Nașteri premature, de obicei datorate pre-eclampsiei sau RCIU
- La un management activ, rata sarcinilor finite cu succes atinge 85%

Caseta 28. Complicații obstetricale posibile

- Avort, avorturi repetate – în primul sau al doilea trimestru de sarcină
- Prematuritate
- Greutate mică la naștere
- Pre-eclampsie
- Moarte intrauterină (MIU) în al doilea și al treilea trimestru
- Tromboză venoasă profundă (TVP) și embolii pulmonare (daca asociat SAFL)
- Riscul acestor complicații este mai mare, dacă este prezent unul sau mai multe dintre următoarele:

- ❖ Implicare renală: Creșterea riscului de avorturi spontane, pre-eclampsie, restricție de creștere intrauterină (RCIU), naștere prematură și MIU au fost observate la pacientele cu nefropatie lupică, în special dacă nivelul creatininei serice >180 μmol/l, chiar dacă LES nu este activ.
- ❖ Hipertensiune arterială
- ❖ Prezența anticorpilor antifosfolipidici
- ❖ Boala activă la momentul concepției sau LES primar apărut în timpul sarcinii frecvent se asociază cu risc crescut de RCIU, naștere prematură sau pre-eclampsie.

Caseta 29. Impactul posibil asupra nou-născutului

- Greutate mică la naștere
- Naștere prematură
- Lupus neonatal (5% din cazuri):
 - 1 din 3 femei cu LES au anticorpi anti-Ro,
 - 1 din 20 de astfel de femei vor avea un copil cu lupus neonatal
 - incidența lupusului neonatal nu corelează cu severitatea bolii la mamă
 - risc înalt, dacă sunt prezenți anticorpi anti-Ro la mamă
 - se manifestă, de obicei, prin rash tranzitor prin fotosensibilizate
 - de regulă apare în primele 2 săptămâni după naștere și dispare în 4-6 luni;
 - se recomandă evitarea soarelui și fototerapia.
- Blocul cardiac congenital al nou-născutului este detectat la 2% din toți copiii născuți de la mame cu prezența anticorpilor anti-Ro
 - Se dezvoltă intrauterin, este permanent și poate fi fatal (15-30% mortalitate)
 - De regulă este depistat după 18-30 săptămâni de gestație
 - Odată ce bradicardia fetală este recunoscută, efectuarea EcoCG la 18-26 săptămâni de sarcină poate arăta disociere atrioventriculară, confirmând blocul
 - Blocul cardiac, de obicei, progresează de la gr. I la II înainte de dezvoltarea blocului complet
 - Mortalitatea perinatală este înaltă, 19% din copiii afectați decedând perioada neonatală precoce. Cu toate acestea, majoritatea copiilor ce supraviețuiesc această perioadă sunt bine, însă 50-60% dintre ei vor necesita implantare de pacemaker.
- În cazul în care anticorpii anti-Ro sunt detectați, este indicată EcoCG fetală la 20 și 32 săptămâni de sarcină.
- Copiii ce au supraviețuit pot necesita implantarea ulterioară de pacemaker.
- Mamele, care au născut un copil cu lupus neonatal, au un risc crescut (incidența de 16% a recurențelor) la o sarcină ulterioară.

Caseta 30. Managementul sarcinii în lupusul matern

- Ideal, consiliere înainte de sarcină și investigarea suplimentară a pacientelor cunoscute a avea lupus sau cu lupus recent diagnosticat cu ocazia investigațiilor pentru complicațiile sarcinii (moarte fetală intrauterină, pierderea sarcinii în al doilea trimestru, avorturi spontane recurente, pre-eclampsie severă cu debut precoce, retenție severă în dezvoltarea intrauterină etc.). Excluderea co-existenței SAFL și anticorpilor anti-Ro - cel mai bine înainte de sarcină.
- Doze mici de Acidum acetylsalicylicum sunt recomandate de la debutul până la sfârșitul sarcinii, iar la pacientele cu SAFL asociat, doze mici de Acidum acetylsalicylicum sunt recomandate încă din perioada de pre-concepție sau cel puțin de la debutul sarcinii (deoarece afectarea placentei începe de la debutul gestației).
- Nivel înalt de vigilență trebuie să fie menținut pentru hipertensiunea arterială, în special pentru pre-eclampsie cu debut precoce. Dopplerografia arterelor uterine la aproximativ

20-22 săptămâni de sarcină poate ajuta pentru identificarea pacientelor cu risc crescut.

- Supravegherea dezvoltării fetale prin măsurări repetate și Dopplerografii regulate.
- Nașterea la termen, de obicei la 38-40 săptămâni de gestație este recomandată, decizia fiind luată de la caz la caz. Nașterea mai devreme poate fi indicată în dependență de dezvoltarea complicațiilor importante precum retenția în dezvoltarea intrauterină, hipertensiune sau pre-eclampsie.
- Exacerbarea bolii (flare), în special a nefritei lupice, artritei sau bolii inflamatorii intestinale, necesită management multidisciplinar: de ex. administrare de GCS după consultație cu specialiști (nefrolog, reumatolog, gastro-enterolog etc.)
- În cazul exacerbării:
 - ❖ Consultația reumatologului/hematologului fără întârziere.
 - ❖ Elucidarea diagnosticului.
 - ❖ Prednisolonum, Azathioprinum pot fi utilizate; Tacrolimus poate fi utilizat în proteinurie severă.
 - ❖ Imunoglobuline i/v pot fi considerate.

Caseta 31. Managementul sindromului antifosfolipidic în timpul și după sarcină

- Abordarea multidisciplinară este esențială, cu implicarea hematologului, obstetricianului, moașei, reumatologului și nefrologului (în dependență de implicarea sistemică).
- Aspirina în doze mici (începând cu perioada dinaintea concepției) și heparine cu masă moleculară mică (HMMM) s/c, se administrează începând cu a 5-6-a săptămână de sarcină și pe toată durata sarcinii, fiind sistate în timpul travaliului, apoi reluate după naștere.
- Pe parcursul administrării HMMM trebuie monitorizat numărul trombocitelor, săptămânal în primele 3 săptămâni, ulterior fiecare 4-6 săptămâni.
- Excluderea anticorpilor anti-Ro și anti-La, dacă nu a fost efectuat anterior.
- Planificarea managementului antenatal, intrapartum și post-natal împreună cu un hematolog, anesteziolog.
- Ultrasonografii de rutină în primul trimestru de sarcină pentru monitorizarea viabilității și termenilor; posibile anomalii ultrasonografice la aprox. 20 săptămâni de gestație.
- Măsurări repetate ale dezvoltării ± Doppler la intervale regulate, începând cu săptămâna 26 de gestație. Dopplerografia arterelor uterine.
- În cazul dezvoltării hipertensiunii sau maladii renale: monitorizarea progresării și tratament corespunzător.
- Bandaje elastice compresive pe gambe pe durata sarcinii și perioada puerperală sunt recomandabile, datorită riscului înalt de tromboze.
- În cazul în care dezvoltarea fătului și starea lui generală este bună, nașterea este recomandată la 38 săptămâni de sarcină.
- Continuarea HMMM (de ex. Enoxaparini natrium) încă 6-12 săptămâni după naștere, poate fi substituită cu warfarina p/o după naștere.
- Profilaxia pe termen lung a tromboemboliilor este necesară dacă prezent anamnestice de tromboembolie.
- Continuarea dozelor mici de aspirină în perioada dintre sarcini.
- Administrarea contraceptivelor orale combinate este contraindicată datorită riscului asociat de tromboembolie (crește riscul cu 50 %), metode alternative trebuie precăutate.
- Profilaxia trombozelor în cazul călătoriilor aeriene lungi, imobilizare prelungită etc
- Recomandări de renunțare la fumat și scăderea masei corporale, în caz de exces ponderal.

Caseta 32. Medicația utilizată în sarcină la pacientele cu lupus

Medicamente admise în sarcină:

- Prednisolonum
- Acidum acethylsalicylicum
- Hydroxychloroquinum
- Azathioprinum
- Sulfasalazinum
- Cychlosporinum
- Tacrolimus
- În cazul LES+SAFL tratamentul standart este HMMM s/c și doze mici de aspirină. Heparinoterapia poate fi în mai multe moduri:
 - ❖ Evenimentele trombotice sunt tratate inițial cu infuzii i/v cu Heparini natrium nefracționată sau doze terapeutice de HMMM
 - ❖ HMMM subcutanat la fel pot fi folosite cu scop de profilaxie a trombozelor sau complicațiilor obstetricale. Dozele mici (20-40 mg/zi, s/c) sunt utilizate pentru prevenirea avorturilor spontane, pe când dozele mari (1 mg/kg fiecare 12 ore sau 1,5 mg/kg/zi) sunt utilizate pentru profilaxia trombozelor la pacienții (însărcinate sau nu) care au avut în anamneză evenimente trombotice.
- În cazul în care pacientul primește tratament cu sulfasalazină, hidroxiclorochină sau azatioprină este indicată prescierea dozelor mari de acidum folicum (5 mg/zi), datorită inhibării acidului folic de către aceste medicamente.
- Pentru controlul hipertensiunii arteriale sunt indicate antihipertensive ca Labetololum sau Methyldopum. IECA sau antagoniștii de receptori ai angiotensinei II sunt contraindicați pe parcursul sarcinii, dar pot fi considerați în perioada post-partum.
- Steroizii: De obicei sunt indicați pe o perioadă scurtă, pentru controlul exacerbărilor bolii. În cazul în care pacienta este pe GCS un termen îndelungat, trebuie de precauțat diabetul gestațional. Testul de toleranță la glucoză (TTG) poate fi efectuat mai precoce decât de obicei – 26-28 săptămâni de gestație.
- În cazul în care pacienta a primit GCS pe durata sarcinii, trebuie menționată necesitatea administrării hidrocortizonei în bolus (100 mg, i/v la 6-8 ore) pentru a acoperi perioada de travaliu și nașterea.
- Eficacitatea corticosteroizilor nu a fost demonstrată în SAFL primar, însă a fost dovedită creșterea ratei morbidității materne și a nașterilor premature.

Caseta 33. Medicamente, contraindicate în sarcină, pentru controlul sau tratamentul comorbidităților în lupus (administrarea acestora trebuie stopată înainte de concepere):

- Mycophenolate de mofetil
- Cychlophosfamidum*
- Rituximabum
- Methotrexatum
- Chlorambucilum
- IECA
- Warfarinum este contraindicată în sarcină, însă poate fi administrată post-partum.

Caseta 34. Categoriile de paciente ce necesită investigații și consiliere înainte de sarcină

- Pacientele cu antecedente de pierderi de sarcină (avorturi spontane recurente, moarte intrauterină a fătului)
- nașteri înainte de termen (mai mult de o naștere înainte de termen neatribuită altei cauze)
- pre-eclampsie severă cu debut precoce,
- retenție semnificativă de dezvoltare intrauterină,

- dezlipire de placentă,
- epizoade de tromboembolii (în timpul sau înafara sarcinii),
- afecțiuni renale,
- proteinurie persistentă inexplicabilă
- maladii autoimune asociate (artrită reumatoidă, sindromul Sjogren sau Behcet, sclerodermie) sau epilepsie

C.2.2.11. Stările de urgență

Caseta35. Urgențele în LES [10]

Urgențe neurologice: lupus cerebrită, accidente cerebo-vasculare, sindrom convulsiv, mielita transversă, psihoză, sindromul cerebral organic

Urgențe cardiovasculare: cardiopatie ischemică, IMA, vasculită, miocardită, endocardita

Urgențe respiratorii: pneumonita lupică acută, hemoragia pulmonară, TEAP

Urgențe gastrointestinale: ischemia mezenterială, perforație intestinală, pancreatita acută

Urgențe hematologice: anemia hemolitică autoimună, purpura trombotică trombocitopenică, trombocitopenia, SAFL catastrofic

Urgențe renale: glomerulonefrita rapid progresivă

Managementul stărilor de urgență va include spitalizarea pacienților în servicii specializate conform organelor și sistemelor implicate, abordare pluridisciplinară și supraveghere continuă.

Caseta 36. Managementul LES conform recomandărilor medicinei bazate pe dovezi			
<i>Sursa, anul publicării</i>	<i>Recomandări:</i>	<i>Nivel de evidență</i>	<i>Grad de recomanda</i>
Bertsias G. et al. 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. G Ann Rheum Dis 2008;67:195–205.	Tabloul clinic:		
	Rash	4	B
	Artrita	4	B
	Serozite	4	B
	Convulsii/psihoză	4	B
	Examinări de laborator:		
	Anemie severă	4	B
	Leucopenie/limfopenie	5	C
	Trombocitopenie	4	B
	Creatinina serică	4	B
	Proteinuria/sedimentul urinar	4	B
	C3/C4	4	B
	Anti-dsDNA	4	B
	Anti-Ro/SSA	4	B
	Anti-La/SSB	5	C
	Antiphospholipid	4	B
	Anti-RNP	4	B
	Imagistice:		
	RMN creier	4	B
	Patologie:		
	Biopsie renală	4	B
Comorbidități. Risc crescut de:			
Infecții	5	C	
Infecțiile tractului urinar	4	B	
Ateroscleroza	4	B	
Hipertensiune arterială	4	B	
Dislipidemie	4	B	
Diabet	5	C	
Osteoporoză	5	C	
Necroză avasculară	5	C	
Limfom Non-Hodgkin	4	B	
Altele	4	B	
Tratament LES			
Antimalarice	2	A	

AINS	1	D
GGS	2	A
Azathioprinum	4	B
Mycophenolate mofetil	6	D
Methotrexatum	2	A
Terapie aditivă în LES		
Fotoprotecție	4	B
Controlul greutateii		D
Calcium/vitamin D	2	A
Bifosfați	2	A
Antihipertensive		D
Diagnosticul de lupusneuropsihiatric:		
Tabloul clinic:		
Cefalee lupică	3	A
Anxietate	5	C
Depresie	5	C
Dereglări cognitive	4	B
Examinări de laborator:		
EEG	4	B
Anti-P	4	B
Ac. Antifosfolipidici	4	B
Teste neuropsihologice	5	C
Imagistice:		
TC	4	B
RMN	4	B
PET	4	B
Tratamentul lupusului cu afectarea SNC		
Imunosupresante (Cychlofosamidum*) în combinație cu	2	A
Sindromul antifosfolipidic		
Anticoagulante orale	2	A
Lupus nefrita: monitoring:		
Biopsie renală repetată	4	B
Sedimentul urinar	4	B
Proteinuria	4	B
Creatinina serică	4	B
Anti-dsDNA	4	B
C3	4	B
Nefrita lupică-tratament		

	Combi-nația GCS +imunosupresante (ciclofosfamida *)	1	A
	Mycophenolate mofetil are eficacitate similară cu Cychlophosfamidum* în trialurile de durată scurtă/medie	2	A
	Eficacitatea Cychlophasfamidum* în trialurile de lungă durată	1	A
	Boala cronică renală din cadrul LES (stadiul terminal):		
	Dializa este sigură în LES	3	B
	Transplantarea este sigură în LES	3	B
	Transplantarea este superioară dializei în cadrul LES	5	C

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOLUL

<i>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</i>	<p>Personal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medic de familie • Asistenta medicului de familie • Asistent social
	<p>Aparataj, utilaj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Fonendoscop • Electrocardiograf • Cântar • Laborator clinic standard pentru realizare de: (hemoleucograma, sumar al urinei, determinarea VSH, proteina C reactivă)
	<p>Medicamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINS • Glucocorticosteroidi <p>Antimalaricele de sinteză: Hydroxychloroquinum</p>
<i>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</i>	<p>Personal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reumatolog calificat • Medic de laborator
	<p>Aparataj, utilaj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Fonendoscop • Electrocardiograf • Cântar • Cabinet de diagnostic funcțional • Cabinet radiologic • Laborator clinic standard pentru realizare de: (hemoleucograma, proteina totală și fracțiile ei, fibrinogen, sumar al urinei; pentru determinare de: ALAT, ASAT, bilirubina totală și fracțiile ei, creatinină serică, fosfataza alcalină) • Laborator imunologic: C3, C4, Ac anticardiolipina de tip IgG, IgM, test pentru anticoagulant lupic, teste serologice pentru sifilis
	<p>Medicamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINS • Glucocorticosteroidi <p>Antimalaricele de sinteză: Hydroxychloroquinum</p>
<i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secția de reumatologie</i>	<p>Personal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reumatolog certificat • Medic-funcționalist certificat • Asistente medicale • Acces la consultații calificate: oftalmolog, neurolog, nefrolog, gastrolog, cardiolog
	<p>Aparataj, utilaj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Fonendoscop • Electrocardiograf • Cântar • Cabinet de diagnostic funcțional • Cabinet radiologic • Laborator clinic standard pentru realizare de: (hemoleucograma,

	<p>sumar al urinei, proteina totală și fracțiile ei, fibrinogen, creatinina serică; pentru determinare de: ALAT, ASAT, bilirubina totală și fracțiile ei, fosfataza alcalină, ceruloplasmină, proteina C reactivă)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborator imunologic: C3, C4, Ac anticardiolipina de tip IgG, IgM, test pentruanticoagulant lupic, teste serologice pentru sifilis • Laborator bacteriologic
	<p>Medicamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • AINS • Glucocorticosteroizi • Antimalaricele de sinteză: Hydroxychloroquinum • Imunosupresoare: Cychlophosphamidum*, Azathioprinum, Mycophenolate mofetil, Cychlosporinum

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

№	Scopul	Indicatorul	Numărător	Numitor
1	A spori numărul pacienților cu LES, care beneficiază de școlarizare în domeniul luposului în instituțiile medico-sanitare	Ponderea de pacienților cu LES, înregistrați și informați (ghidul pacientului cu LES, evenimente, discuții) pe parcursul ultimelor 3 luni (în %)	Numărul de pacienți cu LES, înregistrați pe parcursul ultimelor 3 luni în instituțiile medico-sanitare și oferite informații cu referire la lupus eritematos sistemic (ghidul pacientului cu LES, evenimente, discuții), pe perioada 1 an X 100.	Numărul total de adresări în instituțiile medico-sanitare, pe parcursul ultimelor 3 luni ale pacienților cu diagnosticul de LES confirmat, timp de 1 an
2	A spori valoarea stabilirii diagnosticului precoce de LES	Identificarea pacienților cu diagnosticul precoce de LES (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul confirmat de LES în primele 6 luni de la apariția simptomelor, pe durata ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul confirmat de LES și cu supravegherea la medicul de familie, specialist, pe parcursul ultimului an.
3	A fortifica calitatea examinărilor clinice și paraclinice ale pacienților cu LES	Ponderea pacienților cu diagnosticul confirmat de LES în primele 6 luni de la apariția simptomelor (în %)	Numărul de pacienți cu LES înrolați și aplicat necesarul examinărilor clinico-paraclinice pentru stabilirea diagnosticului de LES și evaluarea dinamicii bolii, pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul confirmat de LES și cu supravegherea la medicul de familie, specialist, pe parcursul ultimului an.
4	A optimiza numărul de pacienți cu LES tratați adecvat	Ponderea de pacienților cu LES tratați adecvat (în %)	Numărul de pacienți cu LES tratați conform PCN, pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul confirmat de LES și cu supravegherea la medicul de familie, specialist, pe parcursul ultimului an.

ANEXE

Anexa 1. Indicele de activitate a bolii SLEDAI

Manifestări	Determinarea	Puncte
Acces pseudoepileptic	De exclus metabolic, infecțios și medicamentos	8
psihoze	Dereglarea capacității de a efectua acțiuni în regim normal, a înțelege realitatea, halucinații, scăderea capacităților de asociere, gândire stranie, comportament dezorganizat, excluzând uremia.	8
Schimbări organice ale creierului.	Schimbarea logicii și orientării în spațiu, memoriei și capacității intelectuale incluzând incapacitatea de se concentra, vorbă fără legătură, insomnie sau somnolență de zi, creșterea activității psihomotorie	8
Schimbări oculare	Exudat seros, sau hemoragie, nevrita n. optic excluzând hipertensiunea arterială	8
Dereglarea nervilor craniali	Neuropatie nervilor craniali primar depistată	8
Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi migrenoasă, ce nu răspunde la analgezice opioide	8
Dereglarea circulației creierului	Primar depistată, excluzând urmările aterosclerozei	8
Vasculite	Ulcere, gangrenă, noduli dureroși falangieni, infarcte periunghiale	8
Artrite	> de 2 articulații cu semne de inflamație, tumefiere	4
Miozite	Dureri musculare proximale, slăbiciune asociată cu creșterea creatinfosfochinazei sau date ale electromiografiei/biopsiei.	4
Cilindruria	Cilindri granuloși sau eritrocitari	4
Hematurie	> 5 eritrocite c/v excluzând infecțiile și alte cauze	4
Proteinurie	> 0.5 c/v	4
Piurie	> 5 leucocite in c/v cu excluderea infecțiilor	4
Erupții cutanate	Erupții cu caracter inflamator	2
Alopecie	Creșterea focarelor sau difuz de cădere a părului	2
Ulcere mucoaselor	Ulcere mucoaselor și nasului	2
Pleurită	Durere pleurală în cutia toracică, îngroșarea pleurei	2
Pericardită	Depistată auscultativ, ECG, EcoCG	2
Scăderea complimentului	Scăderea C3 sau C4 de limitele normei	2
Anti ADN		2
Febră	>38 C excluderea infecțiilor	1
Trombocitopenie	< 100.000 x10 /l excluderea medicamentelor	1
Leucopenie	<3000 leucocite x10 /l excluderea medicamentelor	1

Total p

Anexa 2.

Indicele de acutizare SELENA/SLEDAI

○ Acutizare moderată sau ușoară	○ Acutizare severă
<input type="checkbox"/> Schimbare SLEDAI > 3 puncte <input type="checkbox"/> Apariția/agravareadiscoidului, fotosensibilitate, lupus profundus, Vasculită cutanată, lupusbulos Ulcerbucalsau nazal Pleurită Pericardită Artrită Febră (LES)	<input type="checkbox"/> Schimbare SLEDAI > 12 puncte <input type="checkbox"/> manifestări SNCnoisau agravate Vasculita Nefrita Miozita Pk < 60.000 Anemia: Hb < 7% sau diminuarea Hb > 3% Dublarea dozei de Prednisolonum Prednisolonum > 0.5 mg/kg/zi, spitalizare
<input type="checkbox"/> Majorarea Prednisolon, nu mai mult de >0.5 mg/kg/zi <input type="checkbox"/> Suplimentarea tratamentului cu AINS sau HCQ <input type="checkbox"/> ≥1.0 majorat PGA, nu mai mult de 2.5cm	<input type="checkbox"/> Prednisolonum > 0.5 mg/kg/zi <input type="checkbox"/> Suplimentarea tratamentului cu Cyclophosphamidum, Azathioprinum, Methotrexatum, Spitalizare <input type="checkbox"/> Majorarea PGA > 2.5cm

**Anexa 3. Indicele de Arie și Severitate a Lupusului Eritematos Cutanat
(Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity Index)
CLASI**

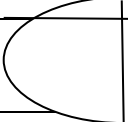


Localizarea anatomică	Eritem 0-Absent 1-Roz 2-Rosu 3-Rosu întunecat, purpuriu, violaceu, crustat, hemoragic	Hipertrofie/ hipercheratoză 0-absent 1-cicatrizare 2-aspect verucos/hipertrofi c	Dispigmentare 0-absentă 1-presentă	Cicatrici/atrofie/ paniculită 0-absent 1-cicatrizare 2-cicatrizări severe atrofice sau paniculită
Scalp				
Urechi				
Nasul (inclusiv aria malară)				
Fața (excl. aria malară)				
Zona decolteului				
Regiunea posterioară a gâtului și umerii				
Pieptul				
Abdomenul				
Regiunea fesieră				
Brațul și antebrațul				
Mâina				
Coapsa și gamba				
Piciorul				

Mucoasele Depigmentare

Leziuni ale mucoaselor	Durata dispigmentarilor după rezoluția leziunilor active
0-absente 1-prezente	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dispigmentarea se rezolvă în mai puțin de 12 luni (scorul dispigmentare rămâne neschimbat) ○ Dispigmentare se rezolvă în mai mult de 12 luni (scorul dispigmentare se dublează)

Alopecia

Cădere recentă a părului (în ultimele 30 zile, raportată de pacient)	 <p>Se persistă concomitent leziuni Cicatricelale, se vor calcula ambele elemente</p>
1-da 0-nu	
Scalpul se divizează în 4 cadrane. Un cadran se consideră afectat dacă conține minim o leziune.	
Alopecia	Cicatrizarea scalpului
0-absentă 1-difuză, non inflamatorie 2-focală sau difuză într-un cadran 3-focală sau difuză în două sau mai multe cadrane	0-absentă 3-într-un cadran 4-în doua cadrane 5-în trei cadrane 6-afectează întregul scalp

Scorul de activitate =

Scorul de lezare =

Anexa 4.

Indicele lezării organice SLICC / ACR IL

Sisteme de organe	Afectarea sistemelor și organelor	puncte
Ochii	- Cataracta - Modificarea retinei sau atrofia optică	1 1
SNC	- Tulburări cognitive sau psihoze accentuate - Convulsii ce necesită tratament mult de 6 luni - Accidente cerebro-vasculare sau rezecție cerebrală fără relație cu formațiuni maligne >1 este 2 - Mielită transversală - Neuropatie periferică sau modificări cranio-cerebrale (motorică sau sensitivă)	1 1 1-2 1 1
Rinichi	- Filtrația glomerulară <50 ml/min - Proteinuria >3.5 g/24 ore - Insuficiența renală cronică gr. III (transplant renal)	1 1 3
Plămâni	- Hipertensiunea pulmonară - Fibroză pulmonară - Plămân ratatinat - Pleură fibrozată - Infarct pulmonar (formațiune malignă)	1 1 1 1 1
Sistemul cardiovascular	- Angină pectorală sau șunt aorto-coronarian - Infarct miocardic - Cardiomiopatie - Afectarea valvelor - Pericardită sau pericardectomie	1 1-2 1 1 1
Vasele periferice	- Claudicație intermitentă - Atrofia țesuturilor moi a falangelor distale - Amputarea degetului sau membrului - Tromboze venoase	1 1 1-2 1
Sistemul gastrointestinal	- Infarct sau rezecție intestinală mai jos de duoden, ficat, splină, vezica biliară - Insuficiența mezenterială - Peritonită cronică - Stricțură intestinală sau intervenție chirurgicală la nivelul regiunii gastrointestinale (vre-o dată) - Insuficiența funcției duodenale (ce necesită corecție fermentativă) sau chist fals	1-2 1 1 1 1
Sistemul musculo-scheletal	- Atrofie musculară sau asterie - Artrită erozivă sau deformantă - Osteoporoză complicată cu fractură sau colaps vertebral - Necroză avasculară - Osteomielită - Ruptură de tendon	1 1 1 1-2 1 1
Pielea	- Alopecie cronică cicatriceală - Cicatrice extensivă/ pariculită localizată pe partea nepiloasă a capului - Ulcerații cutanate nedeterminate de tromboze (>6 luni)	1 1 1
Sistemul uro-genital	- Insuficiență gonadiană prematură (menopauză precoce la femei < 40 ani)	1
Sistemul endocrin	- Diabet zaharat	1
Malignizare	- Malignizare	1

Anexa 5. Medicamente de bază folosite în tratamentul LES

Medicament	Indicații	Dozaj (mg)	Doza zilnică (mg)	Nr. administrări zilnice
Antiinflamatorii non steroidiene	Afecare articulară, febră, serozite			
Ibuprofenum		400, 800	1600-3200	4
Diclofenacum		75, 100	75-150	1-2
Glucocorticosteroizi	Doze mici <0,5mg/kg/zi Afecare articulară, cutanată, febră Doze medii 1mg mg/ kg/zi Pericardită, miocardită, miozită, anemie hemolitică, trombocitopenie Doze mari 1-2 mg/kg/zi Afecare renală și neurologică			
Prednisolonum		1,5, 10 mg 25, 30, 40 mg	5-100	1-2
Methylprednisolonum		4, 16, 32, 100, 125, 250, 500 și 1000	4-1000	1-2
Antimalarice de sinteză	Afecare cutanată, afecare articulară, simptome constituționale			
Hydroxychloroquinum		200	200-400 (maxim 6 mg/kg/zi)	1-2
Imunosupresoare	Afecare renală, afectarea SNC, corticorezistență			
Cyclophosphamidum* se recomandă administrare în pulsuri lunare, 5-10 mg/kg		50, 100, 200, 500 și 1000	50-1000	1-2
Azathioprinum de novo sau după puls terapie cu CYC		25, 50	50-200 (1-2,5 mg/kg/zi)	1-2
Mycophenolatum de novo sau după puls terapie cu CYC		250, 500	1000-2000	2
Cyclosporinum A		25, 50, 100	2,5-5 mg/kg/zi	1-2
Methotrexatum	Afecare articulară	2,5, 10	7,5-15 mg/săptămână	1-4 ori per săptămână
Terapie biologică				
Belimumabum*	SLEDAI \geq 6 Activitate serologică înaltă	120, 400	10 mg/kg	1 la 2 săpt primele 3 doze, apoi 1 la 4 săpt
Rituximabum	SLEDAI \geq 6 la pacienții refractari sau intoleranți la terapia convențională	100,500	-----	-----

Anexa 6. Ghidul pacientului cu LES

Ce este lupusul eritematos sistemic?

Lupusul este o boala cronica ce se manifesta prin inflamatie, durere si leziuni ale tesuturilor din intregul organism. Lupusul eritematos sistemic afecteaza rinichii, inima, plamanii si celulele sanguine. Este o boala in care perioadele de acalmie se intretaie cu perioadele de acutizare, care se manifesta adesea prin febra, fatigabilitate, inflamatiile articulatilor.

Aceasta boala a fost numita lupus datorita modificarilor de la nivelul pielii care devine rosu-violacee si sensibil la soare, in zona pometilor de obicei, amintind de muscatura de lup.

Care sunt cauzele LES?

Lupusul fiind o boala autoimuna, sistemul imun al bolnavului nu reuseste sa faca diferenta intre tesuturile proprii si cele straine, atacand tesuturile proprii. Nu se stie cu exactitate de ce organismul isi ataca propriile tesuturi, dar se presupune ca boala are determinare genetica.

Concomitent, factori ce pot declansa procesul autoimun, numindu-se triggeri (factori declansatori) ce difera de la o persoana la alta:

- expunerea la soare si in special la ultraviolete B
 - factorii hormonal (deseori LES se manifesta pentru prima data in perioada de graviditate)
 - unele medicamente sunt triggeri pentru aparitia lupusului si a simptomelor specifice
 - unele infectii (citomegalovirus, parvovirus si virus hepatic C)
 - expunerea la o serie de substante chimice a fost, de asemenea, legata de aparitia lupusului
- Profilaxia secundară. Protejarea de razele ultraviolete și expunerea la razele solare provoacă fotosensibilitatea și pot înrăutăți simptomatologia bolii. Terapia cu estrogeni trebuie evitată pentru a preveni acutizările. Contracepția cu progesteron poate fi încurajată.

De evitat remediile sulfoalergenice. Reglarea spectrului lipidic și valorilor tensionate vor preveni instalarea CPI și progresarea nefritei lupice, prin utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie sau blocatorilor receptorilor angiotenzimei. Administrarea Ca, D3 și a bisfosfolipidelor va conduce la reducerea riscului de OP corticosteroid indusă.

Cum sa recunoastem LES?

Simptomele acestei boli pot evolua de la oboseala extrema, rash cutanat, dureri articulare, pana la manifestari mai severe cu afectarea rinichilor, inimii, plamanilor, celulelor sanguine sau a sistemului nervos.

Simptomatologia lupusului depinde de ce organe sunt afectate si cat de sever:

- oboseala: aproximativ 90% din bolnavii cu lupus prezinta acest simptom
- durerile articulare, mesculare: aproximativ 95% cazuri
- probleme ale pielii: rash cutanat in fluture, care cuprinde pometii si baza nasului, ulceratiile pielii si petesiile (pete rosii) la nivelul bratelor, mainilor, fetei, gatului sau spatelui, ulceratii la nivelul gurii sau a buzelor, rash rosu-violaceu, cu aspect solzos localizat pe fata, gat, scalp, urechi, brate si piept
- fotosensibilitatea afecteaza pana la 50% dintre bolnavii cu lupus
- simptome ale sistemului nervos: cefalee, pierderi ale memoriei, iritabilitate, anxietate, depresie
- afectiuni cardiace: bolnavii cu lupus pot dezvolta afectiuni ale inimii precum inflamarea sacului ce inconjoara inima (pericardita)
- febra: aproximativ 80% dintre bolnavii prezinta cresterea usoara a temperaturii corpului)
- modificari ale greutatii corporale: 60% dintre bolnavii cu lupus pierd in greutate
- pierderea parului (alopecia): 50% dintre bolnavii cu lupus relateaza prezenta perioadelor in care apare alopecia
- adenomegalia (cresterea in dimensiuni a ganglionilor limfatici): pana la 50% dintre cei cu lupus prezinta adenomegalie moderata
- fenomenul Raynaud: aceasta afectiune, prezenta la 20% dintre cei cu lupus, se manifesta la nivelul degetelor care devin initial palide, apoi capata o nuanza albastruie (cianotica); pielea afectata are sensibilitatea redusa, apar furnicaturile si este rece la atingere

- inflamatiia vaselor sanguine (vasculita): sangerarile pot duce la aparitia unor pete cu dimensiuni variabile, de culoare albastruie sau pete de dimensiuni mici, rosietice, diseminate pe suprafata pielii sau la nivelul patului unghial.

Cum tratam LES?

Tratamentul lupusului eritematos sistemic depinde de severitatea bolii, de organele afectate si de cat de mult este afectata activitatea zilnica. Tratamentul este individualizat si poate suferi modificari de-a lungul timpului. Actualmente, nu exista un tratament care sa vindece lupusul. Medicamentele si un regim adecvat de viata pot controla simptomele. Regimul de viata include in primul rand cunoasterea bolii. Medicamentele folosite in tratamentul lupusului includ antiinflamatoarele nesteroidiene, corticosteroizii, antipaludice, imunosupresive si terapii biologice.

Un stil de viata adecvat nu numai ca imbunatateste calitatea vietii, dar reduce si frecventa si severitatea episoadelor acute. Un regim de viata adecvat inseamna:

- cunoasterea si intelegerea bolii
- exercitii fizice regulate
- evitarea fumatului
- un regim alimentar echilibrat
- evitarea expunerii la agenti infectiosi, cum ar fi gripa sau virozele respiratorii, afectiuni ce pot declansa acutizarea lupusului; vaccinarea pentru Haemophilus influenzae si pneumococ poate fi recomandata
- control stomatologic regulat
- control oftalmologic regulat
- suport afectiv din partea anturajului.

Femeile de varsta fertila trebuie sa acorde o atentie deosebita problemelor legate de o eventuala sarcina.

Stresul poate declansa simptomele de lupus. Controlarea stresului este esentiala: simplificarea programului zilnic, minimalizarea listei cu obligatii, delegarea altor persoane pentru efectuarea unor obligatii zilnice.

De ademenia, se recomanda exercitii fizice regulate: o plimbare zilnica poate reduce stresul, imbunatati starea suflenteasca si poate ajuta in lupta impotriva bolii, folosirea tehnicilor de relaxare, cum ar fi meditatie sau yoga, ajuta la calmarea trupului si spiritului.

Oboseala este unul din cele mai comune simptome din lupus. Pentru a lupta impotriva oboselii sunt indicate: repausul fizic (bolnavii cu lupus pot necesita pana la 12 ore de somn pe noapte), limitarea activitatilor istovitoare (apelarea la ajutorul altor persoane, pauze mici si dese la programul zilnic).

Pentru pacientii cu LES se recomanda ingrijirea pielii si minimalizarea expunerii la soare: folosirea cremelor pe baza de cortizon pentru indepartarea simptomelor pielii, evitarea soarelui (utilizarea cremelor pentru protectie solara), evitarea plimbarilor in perioada pranzului, cand intensitatea soarelui este maxima.

De retinut

Apelati imediat la un medic in cazul aparitiei urmatoarelor simptome:

- dureri toracice
- dispnee (scurtarea respiratiei)
- prezenta sangelui in urina sau urinarea deasa si in cantitate scazuta
- febra peste 38C asociata sau nu cu dureri de cap si ale intregului corp, dar fara existenta unui contact anterior cu persoane bolnave de gripa sau viroze respiratorii
- aparitia depresiei sau a altor modificari afective
- amorteli si furnicaturi la nivelul mainilor si picioarelor
- edeme la nivelul gleznelor.

Anexa 7. FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN "LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC LA ADULT" staționar		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Numele medicului currant	nume, prenume, telefon de contact
4	Perioada de audit	data (ZZ-LL-AAAA)
5	Numărul fișei medicale (staționar) f.300/e	
6	Ziua, luna, anul de naștere a pacientului/ei	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
7	Mediul de reședință al pacientului/ei	urban = 1; rural = 2; necunoscut = 9
8	Genul/sexul pacientului/ei	masculin =1; feminin = 2
	Internarea	
9	Data debutului simptomelor	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
10	Data internării în spital	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
11	Timpul/ora internării la spital	ora (00:00); necunoscut = 9
12	Modul de internare al pacientului/ei în staționar	urgent = 2; programat = 3; de sine stătător = 4; necunoscut = 9
13	Secția de internare	secția de profil terapeutic = 2; secția de profil chirurgical = 3; secția de terapie intensivă = 4
14	Data și ora transferului în secția de terapie intensive în legătură cu agravarea stării generale	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
	Diagnosticul	
15	Respectarea criteriilor de clasificare și diagnostic	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
16	Evaluarea semnelor clinice după internare	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
17	Anamneza după internare	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
18	Examenul fizic și evaluarea statutului funcțional	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
19	Aprecierea gradului de activitate SLEDAI	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
20	Scorului de apreciere al lezării organice SLICC	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
21	Estimarea factorilor de risc după internare	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
22	Investigații paraclinice obligatorii	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
23	Investigații paraclinice recomandabile	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
24	Patologii asociate	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
25	Consultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
26	Investigații paraclinice indicate de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
27	Evaluarea semnelor critice clinice documentată	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
	Istoricul medical al pacientului	
28	Pacientul se află la evidența dispanserică?	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
29	Modul de depistare a pacientului/ei cu LES	depistare întâmplătoare = 3; adresare directă a pacientului = 4; necunoscut = 9

30	A fost efectuat managementul LES al pacientului/ei în condiții de ambulator?	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
31	Complicațiile acute ale LES înregistrate	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
32	Complicațiile cornice ale LES înregistrate	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
	Tratamentul	
33	Tratament cu AINS	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
34	Tratament steroidian	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
35	Puls-terapie	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
36	Tratament cu antimalarice	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
37	Tratament cu imunosupresive	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
38	Alte grupe de medicamente	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
39	Tratament non-farmacologic	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
40	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
41	Complicațiile înregistrate	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
42	Rezultatele tratamentului	ameliorare = 2; fără schimbări = 3; progresare = 4; complicații = 6; necunoscut = 9
43	Consilierea pacientului/ei documentată	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
	Externarea	
44	Respectarea criteriilor de externare documentate	nu = 0; da =1; necunoscut = 9
45	Data externării sau decesului	data externării (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9 data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
46	Cauzele decesului în spital	nu = 0; da =1; necunoscut = 9 deces favorizat de LES = 2; alte cauze de deces = 3

BIBLIOGRAFIE:

1. Somers EC., et al. Population-Based Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. In: Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ), 2014, vol. 66, p. 369-378.
2. Cervera R., et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients. In: Medicine, 1993, vol. 72, p. 113–24.
3. Anuarul Statistic al Republicii Moldova. Chișinău, 2015. 196 p.
4. Petri M., et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. In: Arthritis and rheumatism, 2012, vol. 64, p. 2677-2686.
5. Bertsias G., et al. 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. In: Ann Rheum Dis., 2008, vol.67, p.195-205.
6. Van Vollenhoven RF., et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. In: Ann Rheum Dis, 2014, vol. 73, p. 958-967.
7. Ionescu R. Ghiduri de diagnostic și tratament în Reumatologie. Editura Amaltea p. 25-55.
8. Mazur M. Lupusul eritematos sistemic. Ghid esențial. Chișinău: Prut internațional, 2011.
9. Isenberg – recomandări criterii de spitalizare
10. Dall'Era M., Yazdany J. Classification of lupus and lupus-related disorders. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed., 2012, ch. 1, p. 1-3. 712 p.