

## APECTAREA SISTEMULUI NERVOS ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC. CAZ CLINIC

Viorica VARVARIUC, Lucia DUTCĂ,  
Liliana GROPPA,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
IMSP SCM Sfânta Treime

### Summary

#### **The damage of nervous system in systemic lupus erythematosus. Case report**

*Systemic lupus erythematosus (SLE) is an multisystemic autoimmune disease of connective tissues, which takes many clinical issues. Neurolupus, according to several authors occurs in 25-75% of patients. Neuropsychiatric impairment is considered a negative prognostic factor in SLE and is an important cause of morbidity and mortality. Practically no data specific instrument would characterize the damage of CNS in SLE. In acute damage of CNS and high activity of SLE pulse therapy with immunosuppressive medications is able to induce clinical and laboratory improvement in most of the cases. We report the clinical case of a 36 years old patient with SLE with clinical and paraclinical signs of neuropsychiatric impairment.*

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, central nervous system

### Резюме

#### **Повреждение нервной системы при системной красной волчанке. Клинический случай**

*Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, которая создает много клинических проблем. Нейролупус по нескольким авторам происходит у 25-75% пациентов. Поражения ЦНС считается отрицательным прогностическим фактором при СКВ, и является важной причиной заболеваемости и смертности у пациентов. Практически нет специфических лабораторных и инструментальных данных, которые могли бы характеризовать повреждения ЦНС при СКВ. При остром поражении ЦНС и высокой активности СКВ, успешно используется иммуносупрессивная пульс терапия, способная индуцировать клиническое и параклиническое улучшение в большинстве случаев. Мы сообщаем о клиническом случае у 36-летней пациентке с СКВ с клиническими и инструментальными признаками психоневрологических нарушений.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, центральная нервная система

### Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o afecțiune autoimună, multisistemică a țesutului conjunctiv, cu diverse aspecte clinice. Afectarea sistemului nervos central (SNC) în lupus schimbă complet datele referitoare la patogenie, evoluție și tratament și ar fi recomandabil să o considerăm ca un sindrom distinct.

Conform clasificării Colegiului American de Reumatologie, criteriile privind atingerea SNC în lupus s-au modificat semnificativ, de la convulsii și psihoză până la 19 sindroame diferite [1]. Incidența LES variază de la 4 la 250 de cazuri la 100000 de locuitori (aproximativ o jumătate de milion de oameni în Europa și un sfert de milion în SUA).

Este cunoscută predilecția bolii pentru femei (femei/barbați = 7/1, 9/1), în special pentru grupa de vârstă 15-45 de ani [2]. În lume mor în fiecare an până la 6 pacienți cu LES la 1 milion de locuitori [3, 4], iar rata de supraviețuire la 10 ani este de 60% [5, 6].

Trebuie de remarcat faptul că fiecare exacerbare a LES amenință cu dezvoltarea unor complicații severe ce includ și leziuni ale sistemului nervos. Neurolupusul, conform mai multor autori, apare la 25-75% dintre pacienți [7, 8]. Afectarea SNC se datorează în principal patologiei vasculare, care include vasculopatie, tromboze, vasculite, infarcte, hemoragii, inclusiv și scleroza multiplă în plăci.

Manifestările clinice includ diferite tipuri de crize convulsive: mari, mici, de tipul epilepsiei lobului temporal, hiperkinezii; pacienții prezintă cefalee de tipul migrenei, rezistentă la tratament analgezic, dar cu răspuns bun la terapia cu glucocorticoizi. Paraliziile nervilor cranieni sunt, de obicei, însoțite de oftalmoplegie, simptome cerebeloase, piramidale și nistagmus. Au loc tulburări vizuale, atacuri ischemice tranzitorii. Sindroamele psihiatrice sunt diverse și caracterizate prin manifestări afective, cerebrale organice și schizofreniforme [9, 10].

Practic nu sunt date instrumentale specifice care ar caracteriza lezarea SNC în LES. Markerii imunologici des întâlniți în neurolupus sunt prezența în sânge a anticorpilor antifosfolipidici, anticardiolipinici, anticerebrolizina, antigangliozidici. Analiza lichidului cefalorahidian evidențiază prezența markerilor nespecifici precum: anticorpi antineuronali, anti-La, anti-Ro, anti-RNP, anti-Sm, anti-P.

În ultimii ani se utilizează pe larg tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, care evidențiază microinfarcte, chisturi, lărgirea ventriculelor și a spațiului subarahnoidal, atrofia ușoară a cortexului cerebral. Electroencefalografia este anormală și evidențiază modificări difuze nespecifice, activitate paroxistică, asimetria alfa-ritmului emisferelor cerebrale [11].

Afectarea SNC în LES determină adesea prognosticul, tabloul clinic, calitatea vieții pacienților și necesită o aplicare combinată obligatorie a terapiei antiinflamatoare, angio- și neuroprotectoare.

Tratamentul constă în mai multe etape: inhibarea rapidă a răspunsului imun la debutul bolii și în exacerbările acute (inducerea remisiei); terapia pe termen lung cu imunosupresoare în doze suficiente, pentru a menține remisia clinică și de laborator a bolii.

În cazurile cu afectare acută a SNC și activitate înaltă a LES se utilizează cu succes schema de tratament cu puls-terapie cu metilprednisolon 1000 mg intravenos, o dată în zi, timp de 3 zile, plus ciclofosfan 1000 mg în a doua zi. În evoluția cronică a LES, doza zilnică de prednisolon constituie 15-20 mg/zi, cu scăderea treptată a dozei până la doza de întreținere. Sunt acceptate preparate precum mofetil micofenolat și leflunomid. Grupul de agenți neuroprotectori includ actovegin, instenon, medicamente ce îmbunătățesc circulația cerebrală – vinpocetină, agenți cu acțiune antihipoxică și nootropă: piracetam, cerebrolizin; la indicație – preparate sedative, anticonvulsivante și antidepresive [11].

### Caz clinic

Pacienta N., 36 de ani, a fost internată în secția de reumatologie a IMSP SCM Sf. Treime la 10.02.2016.

**Acuze la internare:** crize convulsive mici, cefalee de tip tensional persistentă, tremor al mâinilor, vertij, slăbiciune musculară, mialgii, artralгии periodice, atacuri de anxietate; dereglări de memorie, dispoziție; palpitații periodice, fotosensibilitate tegumentară, s. Raynaud, fatigabilitate pronunțată.

**Anamneza maladiei.** Se consideră bolnavă din anul 2006, iar în 2008 a fost diagnosticată pentru prima dată cu LES. Debutul bolii se caracteriza prin artralгии generalizate, dar fără artrite; mialgii, osalgii, subfebrilitate timp de 2 luni, cefalee, livedo reticularis, fotosensibilitate, slăbiciune generală pronunțată, pierdere ponderală.

Starea s-a agravat după prima naștere, în 2007. Până în prezent s-a tratat cu AINS, metilprednisolon în doze de la 4 mg până la 12 mg/zi, miorelaxante, IPP, Ca+Vit. D3, pentoxifilină, vinpocetină. Din 2013, în legătură cu înrăutățirea statusului neurologic, intensificarea cefaleei, apariția convulsiilor, în tratament s-a indicat clonazepam 0,5 mg/zi și acid valproic 300 mg/zi. Starea pacientei însă nu s-a ameliorat. Începând din luna ianuarie 2016, convulsiile s-au intensificat, au devenit mai frecvente, cefaleea – mai pronunțată, s-au intensificat celelalte acuze. S-a hotărât internarea în SCM Sf. Treime pentru reevaluarea stării pacientei și a tratamentului.

**Examenul obiectiv:** starea generală de gravitate medie, conștiința clară, tegumente palide, pe abdomen și coapse vitiligo, pe coapse și gambe livedo reticularis, la palpare artralгии moderate generalizate, mialgii, dureri moderate la palparea coloanei cervicale. În pulmoni auscultativ, pe toată aria pulmonară, se atestă murmur vezicular, raluri lipsesc, FR – 19/ minut. Zgomote cardiace ritmice, sonore, FCC 90 bătăi/min, TA – 100/60 mmHg. Abdomenul nu este mărit în volum, la palpare e moale, indolor, splina și ficatul nu se palpează. Tranzit intestinal prezent, scaun regulat, micțiuni libere, indolare; semnul Giordano negativ bilateral.

**Examenul paraclinic. Hemoleucograma:** hemoglobina 98 g/l, eritrocite  $3,6 \times 10^{12}/l$ , IC 0,82, leucocite  $2,7 \times 10^9/l$ , nesegmentate 1%, segmentate 44%, eozinofile 1%, limfocite 52%, monocite 2%, VSH 44 mm/oră, anizocitoză, poichilocitoză.

**Analiza biochimică a sângelui:** fără modificări.

**Analiza generală a urinei:** fără modificări.

2008: anticorpi anti AND dc 52,1 Un/ml; ANA 4,51;

2014: anti-PR3 (ANCA) – 1,0; anti-cardiolipina IgG – 5,7; anti-Sm/RNP – 1,1;

Anti-ds DNA IgG – 180,3 (norma <20 UI/ml); anti-MPO (ANCA) – 0,7;

05.02.2016 – CC3-0,71 (norma 0,83-1,77 g/l); CC4-0,16 (norma 0,16-0,47 g/l).

### Evoluția datelor de laborator pe parcursul anilor

Anul	2006	2008	2010	2012	2014	2016
Hemogl.	110 g/l	86 g/l	82 g/l	110 g/l	99 g/l	98 g/l
Eritrocite	$3,7 \times 10^{12}/l$	$3,6 \times 10^{12}/l$	$2,5 \times 10^{12}/l$	$2,8 \times 10^{12}/l$	$3,7 \times 10^{12}/l$	$3,6 \times 10^{12}/l$
Leucocite	$5,6 \times 10^9/l$	$2,8 \times 10^9/l$	$2,0 \times 10^9/l$	$2,2 \times 10^9/l$	$2,8 \times 10^9/l$	$2,7 \times 10^9/l$
Tromboc.		$465 \times 10^9/l$	$217 \times 10^9/l$	$381 \times 10^9/l$	$315 \times 10^9/l$	
Limfocite	41%			66%	39%	52%
VSH	10 mm/h	34 mm/h	28 mm/h	12 mm/h	5 mm/h	44 mm/h
PCR	negativ	96 Un/ml	24 Un/ml	negativ	negativ	negativ
FR	negativ	negativ	32	negativ	negativ	negativ
ASL-O		negativ	negativ	negativ	400	

**Ecocardiografia:** Valva aortică tricuspidadă, îngrosată, valva mitrală îngrosată, cavitățile cordului nu sunt dilatate, funcția de pompă a miocardului VS este bună, FE 63%. Doppler Echo-Cs: Vmax. – N, insuficiența VAo. gr. I, VM. gr. I, VTr. gr. I-II.

**Electroencefalograma din 04.01.2016:** semne de activitate epileptiformă în partea stângă.

**Date în dinamică la rezonanța magnetică nucleară (16.04.2013).** Examenul multiplanar RM evidențiază prezența multiplelor focare de microglioza localizată la nivelul foricepsurilor anterioare bilateral și subcortical, fronto-parietal pe stânga focar cel mai dimensionat, cu semnificație RM izohipointense. Concluzie: Date imagistice pentru focare de microglioza posibil pe fundal de vasculită în cadrul LES.

**Consultația neurologului post-examen RMN.** Angiopatie cerebrală gr. I-II pe fundal de vasculită lupică, cu focar de glioză postischemică fronto-parietală pe stânga. Disfuncție vegetativă suprasedimentară.

**Examenul prin RMN din 12.09.2015.** Peri- și supraventricular, în substanța albă bilateral se determină focare multiple hiperintense în T2, hipointense în T1 de formă și contururi neregulate, cu tendința spre confluere, cu dimensiuni de la punctiforme până la 0,85 cm în diametru, fără edem perifocal, fără "efect de masă". Spațiile perivasculare Robin-Virchow sunt dilatate la nivelul regiunii bazale. Spațiul subarahnoidian este dilatat, ușor difuz. Dilatarea fisurilor silviene. Concluzie: focare multiple în substanța albă bilateral, mai mult caracteristice pentru focare de demielinizare (scleroză multiplă?). Dilatarea ușoară a spațiului subarahnoidian.

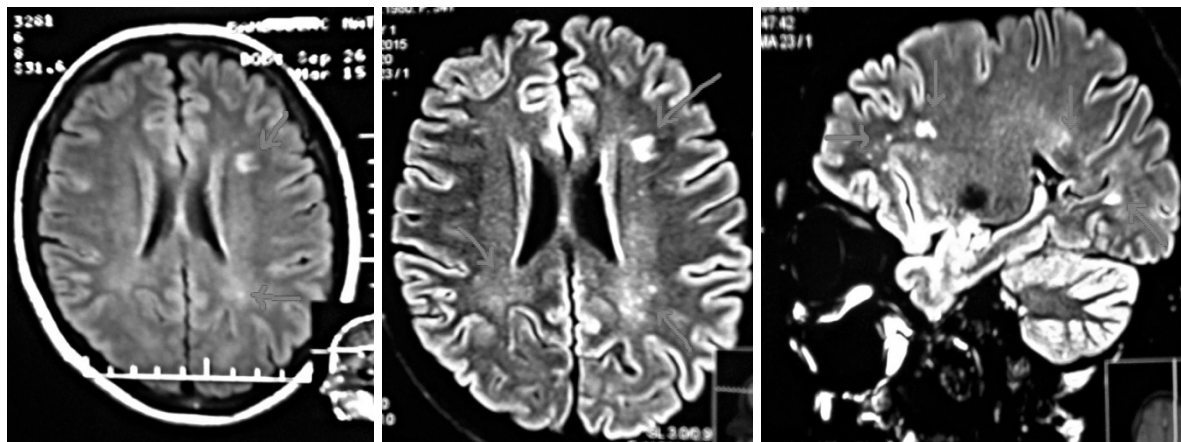


Figura 1. RMN 2013

Figura 2. RMN 2015

Figura 3. RMN 2015

**Diagnosticul clinic.** Lupus eritematos de sistem, evoluție cronică, activitate I, cu afectarea tegumentelor (fotosensibilitate, vitiligo, livedo reticularis, sindrom Raynaud), articulațiilor (artralgii, artropatia Jaccoud), mușchilor (mialgii),

sistemului nervos (convulsii, cefalee, vertij, pseudoscleroză multiplă, sindrom vestibulo-atactic), sistemului reticuloendotelial (anemie, leucopenie, trombocitopenie), sistemului gastro-intestinal (gastrită cronică eritematoasă). Osteoporoză secundară.

**Tratamentul efectuat.** Sol. vinpocetină 2 ml pe sol. NaCl 0,9% – 200 ml în perfuzie i.v., sol. metylprednisolon 500 mg în perfuzie i.v. (timp de 3 zile), sol. ciclofosfan 1000 mg în perfuzie i.v., (în a II-a zi), sol. heparină 2500 UI x 4 ori/zi subcutanat, sol. ketoprofen 2 ml i.v., sol. vit. B1/B6 2 ml i.v., sol. ranitidină 2 ml i.v., tab. prednisolon 20 mg/zi, sol. panangini 10 ml i.v., tab. sibazoni 1/zi.

Starea pacientei s-a ameliorat, cefaleea și vertijiiile s-au diminuat, convulsiile nu s-au repetat în perioada aflării în staționar, iar analizele s-au îmbunătățit (hemoglobina 116 g/l, eritrocite  $3,8 \times 10^{12}/l$ , leucocite  $4,0 \times 10^9/l$ , VSH 18 mm/h). S-a recomandat efectuarea EEG și RMN în dinamică, în mod programat.

**Electroencefalograma din 07.03.2016:** semne de desincronizare parțială, ca urmare a disfuncției vegetative moderate. Activitate epileptiformă la moment nu se determină.

## Concluzii

Pacienta N., de 36 de ani, a dezvoltat LES al cărui tablou clinic este dominat de dereglări neurologice serioase, precum convulsii, cu un răspuns slab la tratament anticonvulsivant. Din datele RMN cert se observă creșterea numărului și a dimensiunilor focarelor de glioză postischemică, ceea ce duce la creșterea frecvenței crizelor convulsive și a cefaleei pronunțate.

Majorarea anticorpilor Anti-ds DNA IgG–180,3; scăderea CC3–0,71 și CC4–0,16 sugerează o activitate înaltă a procesului imun și necesitatea unui tratament mai agresiv prin puls terapie cu metilprednisolon și ciclofosfan. Acest tratament s-a dovedit a fi eficient și a dus la ameliorarea clinică și paraclinică a stării pacientei date.

## Bibliografie

1. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J., Laing H. et al. *Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus*. In: J. Rheumatol., 2003; vol. 30; p. 985-992.
2. Jonsson H., Nived O., Sturfelt G. et al. *Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval*. In: Br. J. Rheumatol., 1990; vol. 29, p. 185-188.
3. Doi Y., Yokoyama T. *Trends in mortality from intractable diseases in Japan, 1972–2004 / M. Sakai*. In: Nippon Koshu Eisei Zasshi, 2007, vol. 54, № 10, p. 684-694.

4. Trethewey P. *Systemic lupus erythematosus*. In: *Dimens. Crit. Care Nurs*, 2004, vol. 23, № 3, p. 111-115.
5. Zonana-Nacach A., Yabez P., Jimnez-Balderas F.J. et al. *Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus*. In: *Lupus*, 2007, vol. 16, № 2, p. 997-1000.
6. Heller T., Ahmed M., Siddiqqi A. et al. *Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population*. In: *Lupus*, 2007, vol. 16, № 11, p. 908-914.
7. Дядык А.И. *Системная красная волчанка: современное состояние проблемы*. В: *Укр. ревматол. журн.*, 2002, т. 7, № 1, с. 23-29.
8. *Справочник по ревматологии*. Под ред. В.А. Насоновой. Москва: Медицина, 1995, 272 с.
9. Лисицина Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. *Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой*. В: *Научно-практ. ревматол.*, 2008; № 4, с. 21-27.
10. Nived O., Sturfelt G., Liang M.H., De Pablo P. *The ACR nomenclature for CNS lupus revisited*. In: *Lupus*, 2003; nr. 12, p. 872-876.
11. Д.Л. Файзулина, В. В. Шпрах. *Поражение нервной системы при системной красной волчанке*. В: *Сибирский медицинский журнал*, 2009, № 7, с. 5-8.