

Bibliografie

1. Chandran V. Epidemiology of Psoriatic Arthritis. In: J Rheumatol 2009, vol. 36, p. 213- 215.
2. Gladman D., Antoni C., Mease P., Clegg D., and Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. In: Ann Rheum, 2005, vol. 64 p.14-17.
3. Sivas F., Mermerci B., Erkol I., Akbulut A., Barça N., Ozoran K., Bodur H. The relationship between enthesitis indices and disease activity parameters in patients with ankylosing spondylitis: In: Clinical Rheumatology, 2009, vol. 28, p.259-264.
4. Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, Scott DG, Symmons DP. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. J Rheumatol 1997;24:1744–9.
5. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64 (suppl II) :ii3–8.
6. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis at the interface of bone and cartilage. J.Rheumatol 2000,27-2295-2301

PARTICULARITĂȚILE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC ASOCIAT CU ANEMIA

Elena Samohvalov

Catedra Medicină Internă nr.3, USMF ”Nicolae Testemițanu”

Summary

Peculiarities of systemic lupus erythematosus associated with anaemia

We examined 26 patients with anemia from 53 SLE patients that were included in our study. There were evaluated blood and standard immunological tests in association with erythropoietin level by ELISA test, disease activity was appreciated by SLAM. After the investigations we determined the following forms of anemia: anaemia of chronic disease (ACD) n = 9 (34. 6%), iron deficiency anaemia (AID) n = 12 (46. 1%), autoimmune hemolytic anaemia (AHA) n = 2 (7. 7%) and other causes n = 3 (11. 5%). Haematological abnormalities manifested by anemia (Hb < 100 g / l) were detected in 100% of patients, leukopenia (< 4 x 10⁹/l) 30.7%, lymphopenia (<1500/ mm³) in 34.6%, and thrombocytopenia (< 100 x 10⁹/l) only in 11.5% cases. Laboratory investigations revealed immunological changes in 53.8% of examined patients, performed by detecting antiDNA-dc, ANA and aCL antibodies. Assessment of disease activity according to SLAM showed that low activity had only 3 (11.5%) patients, moderate activity was in 18 (69. 2%) patients and major activity was detected in 5 (19. 2%) patients. Anemia is a common manifestation of systemic lupus erythematosus and can be detected by simple clinical and laboratory tests.

Rezumat

Am evaluat 26 de pacienți cu anemie în LES din 53 pacienți cu LES care au fost incluși în lotul de studiu. S-au efectuat testele hematologice și imunologice standard, s-a asociat evaluarea eritropoietinei prin metoda ELISA, aprecierea activității bolii s-a efectuat după SLAM. După investigații am întâlnit următoarele forme de anemii: anemia bolii cronice (ABC) n = 9 (34. 6%), anemia fierodificitară (AF) n = 12 (46. 1%), anemie hemolitică autoimună (AHA) n = 2 (7. 7%) și alte cauze n = 3 (11. 5%). Modificări hematologice manifestate prin anemie (Hb < 100 g/l) au fost depistate la 100 % de pacienți, leucopenia (< 4 x 10⁹/l) la 30.7%, limfopenie (<1500/ mm³) la 34.6% și trombocitopenie (< 100 x 10⁹/l) numai la 11.5 %. Cercetările paraclinice au pus în evidență modificări imunologice la 53.8% de pacienți examinați, traduse prin depistarea antiADN-dc, ANA și anticorpilor aCL. Aprecierea activității bolii după SLAM au arătat că activitatea joasă a maladiei au avut numai 3(11.5 %) de pacienți, activitatea moderată a

fost la 18(69.2 %) de pacienți și activitate majoră a fost depistată la 5(19.2 %) pacienți. Anemie este o manifestare frecventă a lupusului eritematos sistemic și poate fi depistată prin teste simple clinice și paraclinice.

Întroducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) – maladie autoimună cu afectare multisistemică, de etiologie necunoscută cu manifestări clinice și paraclinice variate asociate cu hiperproducere de autoanticorpi și potențial fatal major ce reprezintă un domeniu de interes științific susținut și o problemă cu importante valențe medico-sociale (Manson J et al., 2006, Crow M., 2008., Bertias 2010).

Anemia este o manifestare frecventă la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Cele mai frecvente forme de anemie la acești pacienți sunt anemia din bolile cronice (ABC), anemia hemolitică autoimună (AHA), anemia fierodeficitară (AF), mielotoxicitatea indusă de medicamente, și anemia din insuficiență renală cronică. Alte tipuri de anemii, cum ar fi aplazia pură de celule roșii, anemia B12 deficitară, mielofibroza, anemia sideroblastică, sindromul hemofagocitic, și microangiopatia trombotică sunt rareori diagnosticate. Anemiile din bolile cronice sunt de obicei procese hipoproliferative. Este ipotetic că activitatea redusă a eritropoietinei (Epo) este rezultatul producției reduse și rezistenței la Epo-acțiune asupra celulelor eritroide, și joacă un rol important în patogenii ABC, observate în diverse boli autoimune sistemice. În plus, studiile recente au arătat că rezistența la Epo-acțiune în bolile autoimune sistemice poate fi atribuită autoanticorpilor împotriva Epo (anti-Epo). Atât gradul de producere redusă, cât și rezistența la Epo la pacienții cu LES și anemie a bolii cronice nu este cunoscută. În studiile afișate nu este cert plasată anemia în concordare cu manifestările clinice, nu este vizat pronosticul acestui lot de pacienți, iar datele prezentate sunt controversate.

Datele cu privire la anemia asociată cu LES au fost selectate minuțios din literatură, dar s-au dovedit serii cu număr mic de pacienți.

Anemia poate fi stabilită în aceste condiții la diminuarea producției celulelor roșii (prin supresia măduvei, deficit de nutrienți), creșterea distrugerii celulelor roșii (hemoliză, hypersplenism) și pierderea de sânge (hemoragii). Măsurarea producției reticulocitelor (prin indexul reticulocitar) a fost folosită pentru a face această distincție și a fost un pas major pentru determinarea cauzelor de anemie. Diagnosticul anemiei fieroprive se confirmă prin examinarea feritinei serice. Anemia B12 deficitară se stabilește morfologia eritrocitelor prin evaluarea vitaminei B12 serice sub 180 pmol / l, împreună cu unul sau mai multe dintre următoarele: un rezultat anormal al testului Schilling, care a fost corectat la repetarea testului cu factorul intrinsec exogen, sau prezența de anticorpi factorului antiintrinsec în sânge. Au fost utilizate criteriile clasice de anemia din bolile cronice, anemia hemolitică autoimună și aplazia pură de celule roșii.

Cu toate că anemia este o anomalie hematologică comună în LES și poate fi ușor clasificată cu teste de laborator simple. Anemia bolii cronice, anemia fierodificitară, anemia hemolitică autoimună și anemia din insuficiența renală cronică face marea majoritate a cazurilor, care trebuie diferențiată pentru tratamentul adecvat. Alte tipuri de anemie sunt rare. Desigur, o componentă a anemiei fierodificitare poate fi, de asemenea, prezentă la pacienții care au un alt tip de anemie. Deficit de fier la pacienți cu LES pare a fi frecvent ca rezultat al menoragiei și creșterii a pierderii de sânge prin tractul gastrointestinal, din cauza utilizării pe termen lung a corticosteroizilor sau remediilor antiinflamatorii nesteroidiene.

Reieșind din cele relatate ne-am propus un studiu particularităților LES asociat cu anemie în confruntare cu activitatea bolii, indexul lezării organice și impactul asupra calității vieții.

Scopul

Studierea formelor anemiei la pacienții cu lupus eritematos sistemic în asociere cu parametrii clinici și paraclinici.

Material și metode

Am examinat 26 de pacienți cu anemie în LES din 53 pacienți cu LES care au fost incluși în lotul de studiu. S-au efectuat testele hematologice și imunologice standard primite în reumatologia, evaluarea eritropoetinei (Epo) prin metoda ELISA și ferritinei. Seruri de la pacienți consecutivi au fost păstrate la -80°C , pentru determinarea eritropoetinei și ferritinei în ser. Eritropoetina în ser a fost detectată prin RIA (Inestar Cor, Stillwater, MN), în conformitate cu instrucțiunile producătorului (intervalul normal: $17,7 \pm 7,5$ mU / m). În studiile anterioare au fost demonstrate prin experimente omologice de inhibare, că testul pentru detectarea eritropoietinei a fost sensibil și specific. În plus, nu a existat nici o influență a hipergamaglobulinemiei în densitatea optica finală.

Rezultate

În lotul de studiu au fost incluși 53 pacienți cu LES veridic, care au respectat criteriile ACR, 1997 (M. Hochberg, 1997). Caracteristicile generale a lotului de studiu sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica clinico-statutară ale lotului general de studiu (n=26)

Parametrii evaluați	Pacienți cu LES, abs.
• femei	26
<i>Durata medie bolii, ani</i>	7.7 ± 0.87 (intervale variaționale 0.1-48)
<i>Vârsta la momentul cercetării, ani</i>	
• sub 30	8
• 31 - 50	9
• > 50	9
<i>Vârsta de debut al bolii, ani</i>	
• sub 21	6
• 22 - 50	13
• > 50	7
<i>Vechimea afectului, luni</i>	
• sub 24	6
• 25 - 59	8
• 60 - 120	8
• peste 121	5

Din tabel rezidă că durată medie a lupusului a fost de circa 94.5 luni - 8 ani, intervale variaționale de la o lună până la 31 ani. Analizând vârsta de debut, am constatat că boala s-a instalat de la vârsta de 13 până la 68 ani (32.02 ± 1.2), dintre care la 6 pacienți (23.07%) boala a debutat sub 21 de ani, la 13 (50.0%) pacienți- între 22 și 50 ani, și numai la 7 pacienți (26.9%) - peste 50 ani. Vârsta medie la momentul examinării a constituit 39.8 (18 - 68) ani.

Analiza grupelor de studiu în funcție de durata bolii a constatat că în grupul lupusului eritematos sistemic sub un an s-au inclus 6 pacienți, 2-5 ani – 8 pacienți, între 5 și 10 ani – 8 și 5 pacienți suportă lupusul pe durata de peste 10 ani.

Am fost interesați să evaluăm pacienții cu anemie din lotul de studiu prin prisma criteriilor de diagnostic.

Din tabel este elocvent că cele mai frecvente manifestări clinice au fost artrite/artralgiile (65.3%), rash malar 80.7 % și fotosensibilitate - și 69.2%. Eritemul discoid nu a fost descoperit nici la un caz din pacienți examinați.

Modificări hematologice manifestate prin anemie (Hb < 100 g/l) au fost depistate la 92.3 % de pacienți inclusiv leucopenia (< 4 x 10⁹/l) la 30.7%, limfopenia (<1500/ mm³) la 34.6% și trombocitopenie (< 100 x 10⁹/l) numai la 11.5 %. Cercetările paraclinice au pus în evidență modificări imunologice la toți pacienții examinați, traduse prin depistarea antiADN-dc, anticorpilor aCL sau ANA.

Tabelul 2

Manifestările clinice și paraclinice la pacienții cu LES, conform criteriilor de diagnostic (n = 26)

Manifestări evaluate	N	%
Rash malar	21	80.7
Eritem discoidal	4	15.3
Fotosensibilitate	18	69.2
Ulcerații orale	13	50.0
Artrite/artralgiile	17	65.3
Serozite		
• efuzie pericardică	4	15.3
• efuzie pleurală	8	30.7
Afectare renală	9	34.6
Afectare neuropsihiatrică	7	26.9
Modificări hematologice		
• anemie (Hb < 100 g/l)	24	92.3
• leucopenie (< 4 x 10 ⁹ /l)	8	30.7
• limfopenie (<1500/ mm ³)	9	34.6
• trombocitopenie (< 100 x 10 ⁹ /l)	3	11.5
Modificări imunologice	14	53.8
Anticorpi antinucleari (ANA)	16	61.5

Am fost tentați să utilizăm un instrument de apreciere a activității bolii care include indicii hematologici – indicele de activitate SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) – Măsurarea Activității Lupusului Sistemic - este indice ce reflectă starea a 13 parametri clinici și de laborator, evaluat în puncte. Scorul acestui instrument variază de la 0-85 puncte.

Aprecierea activității bolii după SLAM a arătat că activitate joasă a maladiei au avut numai 3(11.5 %) de pacienți, activitatea moderată a fost la 18(69.2 %) și activitate înaltă - la 5(19.2 %) pacienți.

Am continuat cercetarea prin aprecierea impactului modificărilor hematologice asupra activității bolii apreciate prin SLAM.

Spre deosebire de SLEDAI, indicele SLAM include nu numai semne obiective, parametri de laborator, dar și aprecierea nivelului de hemoglobină, hematocritul și VSH. Astfel, SLAM este considerat mai preferabil decât SLEDAI în aprecierea modificărilor hematologice, inclusiv în lupusul eritematos sistemic.

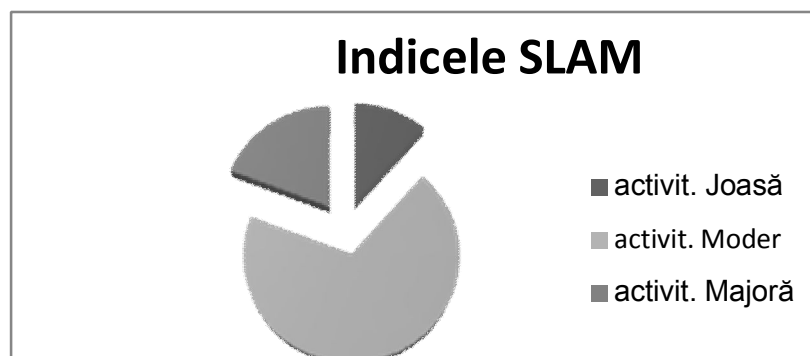


Figura 1

Componentele SLAM - sunt modificări constituțional (căderea părului, fatigabilitatea), afectarea pielii, afectarea ochilor, sistemul reticuloendotelial, sistemul pulmonar, sistemul cardiovascular, sistemul gastrointestinal, sistemul nervos, sistemul articular, sistemul renal, teste hematologice (Hb, hematocrit), teste imunologice, VSH.

La etapa ulterioară de cercetare am analizat doza cumulativă de glucocorticoide pentru corelări ulterioare.

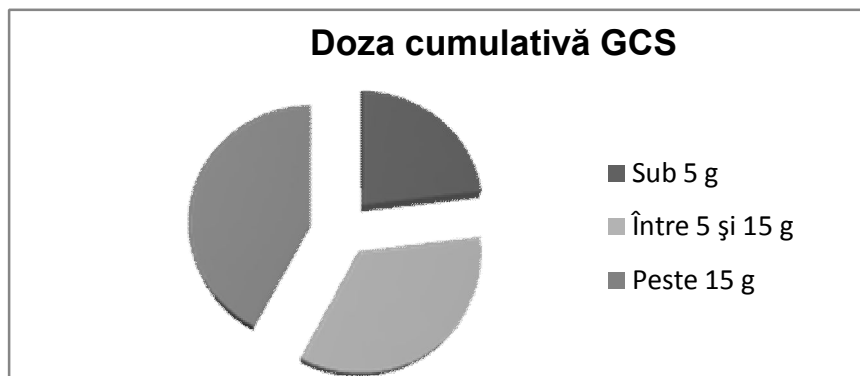


Figura 2

Din figura 2 rezidă că la 6(23%) pacienți doza cumulativă de GCS a constituit sub 5 gr. considerată joasă, la 9(34.6%) pacienți doza cumulativă de GCS a constituit 5 - 15 gr.- doză medie, la 11(42.3%) pacienți doza cumulativă de GCS a fost peste 15 gr. – înaltă.

Vectorul cercetării a fost înclinat spre evaluarea formelor de anemii (Figura 3).

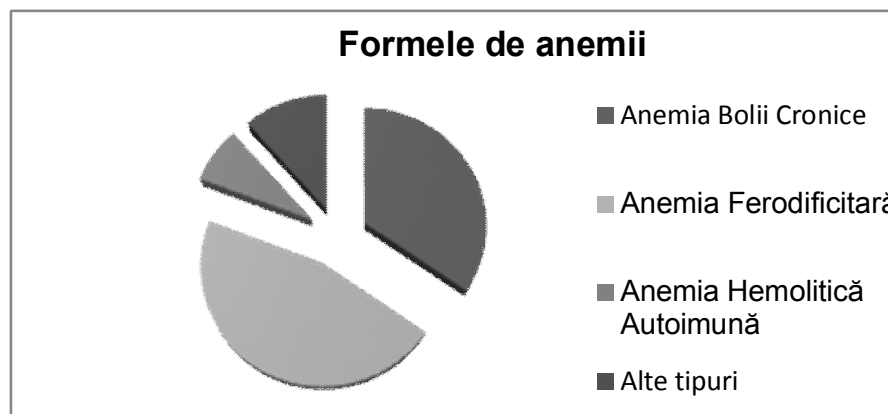


Figura 3

Din figura prezentată desprindem următoarele forme de anemii: anemia bolii cronice

n = 9 (34. 6%), anemia fierodificitară n = 12 (46. 1%), anemie hemolitică autoimună n = 2 (7. 7%) și alte tipuri n = 3 (11. 5%). S-a depistat eterogenitatea semnificativă în severitatea anemiei între grupuri, cea mai severă fiind anemia hemolitică autoimună. Proporțional pacienții cu anticorpi anticardiolipinici pozitivi au fost asociate cu un nivel scăzut de anticorpii anti-ADNc și difereau în mod semnificativ între cele patru grupuri; acești markeri au fost frecvent depistați la pacienții cu anemie hemolitică autoimună, și mai rar la pacienții cu anemie fierodificitară.

Pacienți cu anemia bolii cronice în cadrul lupusului eritematos sistemic au avut o activitate de boală semnificativ mai mare în comparație cu alte grupuri. Gradul de anemie ușor, a fost cu concentrații a hemoglobinei între 90-110 g / dl . Cu toate acestea, anemia a avut tendință să fie mai severă la pacienții și cu alte citopenii. S-a demonstrat că severitatea anemiei corelează cu activitatea bolii doar în rândul pacienților cu deficit de fier și nu în anemia bolii cronice și hemolitică.

Doză de GCS nu a corelat cu severitatea anemiei.

Așa dar, anemia bolii cronice s-a caracterizat prin nivelurile ferului și ferritinei normale, nivelul eritropoietinei fiind scăzut.

Anemia fierodeficitară s-a caracterizat prin nivel al eritropoietinei crescut și ferritina micșorată. Anemia hemolitică este rar întâlnită dar poate fi un eveniment cu pericol vital ce se asociază cu activitate înaltă a bolii, instalându-se atât precoce, cât și pe durata bolii.

Concluzii

1. Anemia este o manifestare frecventă a lupusului eritematos sistemic și poate fi depistată prin teste simple de laborator – hemoglobina, hematocrit și numărul eritrocitelor .
2. Anemia este asociată cu unele manifestări clinice în special cu afectarea renală și neuropsihiatrică, cât și cu activitatea înaltă a lupusului.
3. Anemia bolii cronice s-a caracterizat prin niveluri ferului și ferritinei normale, cu nivelul eritropoietinei scăzut.
4. Anemia fierodificitară s-a prezentat prin nivelul eritropoietinei crescute și ferritină micșorată.

Bibliografie

1. Alarcon GS, McGwin G Jr, Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ, et al, and the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 465–74.
2. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ, et al, and the LUMINA Study Group. Lupus in Minority Populations, Nature versus Nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2797–806.
3. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ, et al, and the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VIII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 191–202.
4. Boackle SA. Complement and autoimmunity. *Biomed Pharmacother* 2003;57:269–73.
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al, and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299–308.
6. Habib G.S., Saliba W.R., Froom P. Pure red cell aplasia and lupus // *Sem.Arthritis.Rheum.* - 2002. - Vol. 31, 4. - P. 279-283.
7. Kokori S.I., Ioanidis J.P., Voulgarelis M. et al. Autoimmune hemolytic anemia in patient with systemic lupus erythematosus // *Am.J.Med.* -2000. -Vol. 108, № 3. - P.198-204.

8. Liang MH, Fortin PR, Isenberg DA, Snaith L. Quantitative clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus: progress report and research agenda. *Rheumatol Int* 1991; 11: 133–6.
9. Nossent JC, Swaak AJG. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Quart J Med.* 1991;80:605–12.
10. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics.” *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 1–32.
11. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr, Friedman AW, Baethge BA, Bastian HM, et al, and the LUMINA Study Group. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 358–63.

DEREGLĂRILE HEMATOLOGICE ÎN LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

**Irina Cudelina, Elena Samohvalov, Lucia Mazur-Nicorici, Ana Pavalachii,
Snejana Talpa, Minodora Mazur**

Summary

Haemathological abnormalities in systemic lupus erythematosus

The occurrence and significance of haematological abnormalities were analysed in 32 prospectively studied patients with systemic lupus erythematosus. Anaemia occurred in 12 patients (36.2%), manifested by changes in the quantity of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit. The iron deficiency anaemia was recorded in most patients and consisted of 6 patients (50%). Anaemia of chronic disease was identified in 4 patients (33.3%) and only in individual patients were diagnosed autoimmune hemolytic anaemia and anaemia of chronic renal failure. Leukopenia was found in 47% of patients, lymphopenia – in 20% and thrombocytopenia in 27 % of patients with systemic lupus erythematosus. The most frequent symptoms registered in patients with lupus were arthritis / arthralgia - 84.3%, followed by skin manifestations - malar rash and photosensitivity -78.1%, oral ulcers - 59.3% and renal impairment in 50% of patients. No difference in damage of SLE patients with or without anaemia was marked. Our study marked a strong association between the decrease serum erythropoietin and anaemia of chronic disease. Laboratory examinations were performed for determining anemia of chronic disease in patients with lupus. To determine this type of anemia serum iron, erythropoietin, ferritin were assessed. We came to the conclusion that mild, moderate and severe anaemia were strongly associated with disease activity in SLE. Moderate and severe anemia were associated with the damage accrual. Different stages of anaemia can be used in monitoring disease activity and avoidance of damage accrual in SLE.

Rezumat

Instalarea și valoarea dereglărilor hematologice au fost analizate la 32 pacienți cu lupus eritematos sistemic. Anemia a fost stabilită la 12 pacienți (37.5%), manifestându-se prin schimbarea numărului eritrocitelor, hemoglobinei și nivelului hematocritului. Anemia fierodeficitară a fost înregistrată la 6 (18.7%) pacienți. Anemia bolii cronice a fost identificată la 4 (12.5%) pacienți și numai la 2 (6.2%) pacient a fost depistată anemia pe fondul insuficienței renale cronice.

În studiul efectuat leucopenia a fost depistată la 11 (34.3%) pacienți, limfopenia la 15 (46.8%) și trombocitopenia la 4 (12.5%) pacienți cu lupus eritematos sistemic.