

21. Terry H. O. et al. *Dysphagia in Inflammatory Myopathy: Clinical Characteristics, Treatment Strategies, and Outcome in 62 Patients*. In: Mayo Clinic Proceedings, vol. 82, Is. 4, 2007, p. 441-447.
22. Vetrilă S. *Aspecte clinico-paraclinice ale miopatiilor inflamatorii idiopatice*. Teza de dr. în medicină. Chișinău, 2009, 96 p.
23. Vitali C. et al. *Rectal incontinence due to an unusual localization of the myositis process in the external sphincter of a patient with dermatomyositis*. In: In: Arthritis Rheum., nr. 34 (10), 1991, p. 1337-1339.

**Natalia Loghin-Oprea**, doctorandă

Departamentul Medicină Internă,

Disciplina Medicină Internă,

USMF Nicolae Testemițanu,

Tel.: 069592207

E-mail: loghin\_n@yahoo.com

## MANIFESTĂRILE GASTROINTESTINALE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC TIMPURIU

**Maria PAȘALÎ, Lucia MAZUR-NICORICI, Victoria SADOVICI-BOBEICĂ, Minodora MAZUR,**  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

### Summary

#### *Gastrointestinal manifestations in early systemic lupus erythematosus*

*Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology, which develops at the base of imperfect immunoregulatory processes, genetically determined and associated with overproduction of autoantibodies. Gastrointestinal (GI) symptoms are common for SLE, but the major part of digestive involvement is caused by adverse effect of treatment and complications of disease, that's why appears late in the disease course and attract less attention than other systems involvement. We were interested to find out the variety of gastrointestinal symptoms as initial sign of disease and their evolution early in the disease course. This article is based on revised literature from 1952 to present date and demonstrate gastrointestinal involvement in SLE as a presenting manifestation and GI symptoms in first years of disease. Also we presented a case report of 57 years old patient with digestive manifestations as early sign of disease.*

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, gastrointestinal symptoms, gastrointestinal system

### Резюме

#### *Желудочно-кишечные проявления ранней системной красной волчанки*

*Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии,*

*которое развивается на фоне иммунорегуляторных процессов, несовершенных генетически и обусловленных гиперпродукцией аутоантител. Желудочно-кишечные (ЖК) симптомы являются характерными для СКВ, но большая часть поражений пищеварительной системы вызвана неблагоприятными эффектами лечения и осложнениями заболевания, поэтому они появляются поздно в процессе болезни и привлекают меньше внимания, чем вовлечение других систем. Нам было интересно выявить разнообразие желудочно-кишечных симптомов, как исходный признак болезни и их эволюцию на ранних стадиях заболевания. Эта статья основана на пересмотренной литературе с 1952 года до нынешнего времени и демонстрирует вовлечение желудочно-кишечного тракта как дебютирующее в СКВ и ЖК симптомы в первые годы болезни. Кроме того, мы представили клинический случай пациента 57 лет с пищеварительными проявлениями в качестве одного из начальных признаков заболевания.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, желудочно-кишечные симптомы, желудочно-кишечный тракт

### Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, fiind asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [7]. Simptomele maladiei sunt eterogene și fiecare dintre cele prezente are o importanță majoră pentru diagnosticul și pronosticul maladiei. Manifestările gastrointestinale se dezvoltă frecvent la pacienții cu lupus, dar nu sunt relatate ca fiind caracteristice pentru stabilirea certă a diagnosticului acestei boli. Incidența afectării gastrointestinale variază în funcție de etniile implicate în studii și reprezintă de la 18% în populația asiatică până la 25-40% în SUA și Europa [1, 14]. Manifestările gastrointestinale sunt caracteristice pentru LES tardiv sau se dezvoltă ca urmare a tratamentului medicamentos.

### Rezultatele studiilor în domeniu

Datele afișate în literatură relevă că la debut simptomele gastrointestinale în LES se întâlnesc rar și în primii ani de boală apar mai puțin frecvent, în funcție de semnele clinice caracteristice. În criteriile de clasificare ale LES SLICC, 2012, manifestarea gastrointestinală a fost inclusă și se întâlnește cel mai frecvent la debut și în faza inițială a bolii prin ulcerăriile bucale [11]. Ulcerăriile sunt leziuni ale mucoasei bucale, împreună cu cele discoidale și eritematoase, incidența lor este de 19-30% în total, conform ultimelor date științifice [10].

Datele studiului GLADEL elucidează ulcerăriile orale la debut până la 10% din toate manifestările prezente la pacienți, procentul semnelor cumulative pe parcursul maladiei în cohortă fiind deja de

40% [12]. Mai mult decât atât, datele lui Schioldt ne sugerează că ulcerările bucale se pot prezenta nu numai ca semn de debut al maladiei, ci și ca un predictor pentru dezvoltarea ulterioară a LES [9, 13]. Această teorie nu a fost susținută de savanți, care notează că ulcerările bucale și leziunile discoidale până la debutul maladiei pot fi generate și de altă boală decât LES [15]. Referitor la leziunile esofagiene și gastrice în cadrul lupusului, datele literaturii evidențiază până la 20% pacienți, dar nu acestea sunt caracteristice pentru debutul maladiei și nici nu apar în primii ani de boală. Aceste rezultate sunt explicate prin diverse teorii: ca procese vasculitice la nivelul mușchilor și al nervilor, care duc la dismotilitatea esofagiană și stomacală; ca boală de reflux gastroesofagian și boală peptică ulceroasă, ce apar ca urmare a tratamentului cu remedii steroidiene și nesteroidiene, evident că toate fiind dezvoltate mai târziu în evoluția lupusului [14]. Semnul care sugerează implicarea inițială a esofagului și a stomacului este disfagia, explicată pe contul apariției timpurii în cadrul LES în asociere cu sindromul Sjogren.

Leziunile intestinale întâlnite în cadrul LES sunt diverse și sunt atestate de la debut, frecvența apariției lor crescând pe durata maladiei. Boala inflamatorie intestinală este exprimată prin apariția unor așa simptome ca: greață, vomă, febră, crampe intestinale, diaree și durere abdominală persistentă, deseori având perioade de acutizare, manifestate ca abdomen acut. Simptomele enteritei lupice mai rar sunt semnul de debut al maladiei, totodată se întâlnesc de timpuriu în cadrul bolii [16].

În lucrările mai vechi, Hallegua et al. (2002) au prezentat doar doi pacienți din practica proprie, pe când datele literaturii mai noi (Mok, 2006) presupun că colita lupică poate precede debutul LES [3].

Pentru elucidarea probelor discutate, a fost propusă radiografia pe gol a abdomenului, care este utilă în stabilirea timpurie a diagnosticului de enterită lupică, tomografia computerizată fiind totuși cea mai bună metodă de diagnostic al patologiei [4]. Totodată, consecința importantă a bolii inflamatorii intestinale este enteropatia cu pierdere de proteine (EPP), care este sindromul clinic caracterizat prin hipoalbuminemie din cauza pierderii proteice (malabsorbției) în tractul gastrointestinal. Această patologie se întâlnește mai rar în LES, dar poate fi considerată semn de debut al maladiei.

Rezultatele studiilor efectuate de Mok et al. pe un lot de 16 pacienți și de Zheng et al. cu 15 pacienți, realizate în aceeași perioadă, confirmă că enteropatia cu pierdere de proteine poate fi o manifestare inițială a maladiei [8, 20]. În această ordine de idei, totuși prevalența enteropatiei cu pierdere de proteine rămâne rară, fiind, conform autorilor, de 2-3,2% din toți pacienți cu lupus eritematos sistemic [8, 20].

O altă patologie frecvent întâlnită în afecțiunile gastrointestinale în LES este pseudoobstrucția intestinală, prezentată prin dismotilitate intestinală, distensie intestinală și obstrucție, fără semne organice identificabile. Această patologie are o prevalență de aproximativ 2% din totalul patologiilor în cadrul lupusului, conform datelor publicate de Zhang (2007). În rezultatul studiului său, el a determinat 57,6% de asemenea manifestare timpurie în LES [19].

O patologie complicată este vasculita, ca afectare a sistemului gastrointestinal în cadrul lupusului eritematos sistemic. Această afecțiune nu este descrisă frecvent, iar datele literaturii demonstrează ponderea de la 0,2%, conform studiului efectuat de catre Drenkard pe o cohorta de 667 de pacienți, până la 1,1%, conform studiului realizat de Vitali et al. (1992), pe o cohortă de 704 pacienți [2, 18]. Conform datelor literaturii, vasculita reprezintă o complicație a maladiei și apare la pacienți cu boala activă și de lungă durată, extrem de rar fiind manifestată în primii ani ai lupusului eritematos sistemic.

Un interes aparte îl prezintă afectarea pancreasului în LES. Pancreatita este o manifestare serioasă la adulți, la copii prezentându-se uneori agresiv, fiind diagnosticată prin excluderea altei etiologii posibile, mecanice sau toxice. Datele literaturii din Europa și SUA raportează rata pancreatitei în lupus de 0,7-4% [5, 6]. Pancreatită acută dezvoltă 60% bolnavi în primii doi ani de LES, și 22% din pacienți prezintă această patologie ca manifestare inițială a maladiei, majoritatea cazurilor fiind asociate cu activitatea înaltă a lupusului, cu posibilă dezvoltarea a complicațiilor fatale [17].

Având în vedere datele de literatură prezentate, prin frecvența întâlnită rar manifestărilor digestive timpurii în evoluția maladiei, am găsit util să raportăm un caz clinic al pacientei cu lupus eritematos sistemic timpuriu și manifestări gastrointestinale.

### Caz clinic

Bolnava N., anul nașterii 1952, a fost internată în secția IV a Institutului de Cardiologie în octombrie 2009. La internare s-a prezentat cu acuze de fatigabilitate, artralгии în coate și genunchiul stâng, mialgii la nivelul membrelor inferioare, pirozis și disconfort abdominal, periodic însoțit de durere. Anamneza maladiei a evidențiat că pacienta se consideră bolnavă din iunie 2009, când a apărut pentru prima dată pirozisul, însoțit de disconfort abdominal. Bolnava N. s-a adresat la medicul de familie, datele investigaționale paraclinice indicate de către acesta au decelat mărirea transaminazelor (ALT- 65 U/l, AST – 59 U/l) și a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH 24 mm/h).

Pacienta a fost îndreptată la consultația hepatologului și au fost elucidate markerii hepatitelor

virale HVB și HVC, anticorpii antinucleari (ANA) și anticorpii specifici pentru hepatitele autoimune (Ac anti-mușchi neted). Astfel, hepatită virală și cea autoimună au fost excluse, însă titrul ANA s-a dovedit a fi majorat (titru 1:2000), ceea ce a determinat pacienta să se adreseze reumatologului. Consultul reumatologic a evidențiat următoarele semne: prezența fatigabilității, fotosensibilității, artralgiilor în coate și genunchiul stâng, mialgiilor la nivelul membrelor inferioare, pirozisului și a disconfortului abdominal și livedo reticular. Pentru a identifica cauza simptomelor prezente la pacientă, au fost indicate probele imunologice anti-ADN dublu catenar, fracțiile complementelor libere C3 și C4, anticorpii anticardiolipinici și anticoagulantul lupic. Rezultatele de laborator au identificat titru înalt al Ac anti-ADN (77 UI/ml) și al CL IgG – 40 GPL/ml (N<20), IgM – 25 MPL/ml (N<13), și scăderea fracției complementului C3 (0.68 g/l). În urma analizei semnelor clinice și paraclinice, rezultatelor investigațiilor de laborator, a fost stabilit diagnosticul de LES în baza criteriilor de clasificare ACR, 1997, 4 din 11.

A fost inițiat tratament cu GCS cu doza de 0,5 mg/kg/corp pe zi prednisolon echivalent, antiagregante și suplimentare cu Ca. Ulterior, doza de GCS a fost diminuată, conform schemei, până la 4 mg/zi. În luna mai 2010, la șapte luni după stabilirea diagnosticului, pacienta a fost spitalizată de urgență cu acuze la durere intensă abdominală difuză, vomă și suspexie la abdomen acut.

**Obiectiv:** starea generală gravă, atitudine pasivă. Tegumentele roz-pale, hiperemiate în regiunea decolteului. Examenul sistemului respirator nu a determinat modificări patologice. Zgomotele cardiace ritmice, FCC – 110/min, TA – 145/90 mm/Hg. Abdomenul dureros difuz la palpare, cu defans în regiunea mezogastrică. A fost identificată hepatomegalie +4 cm. Micțiunile libere, indolore, diureza pozitivă. Articulațiile genunchilor bilateral dureroase la palpare, hiperemiate, articulația genunchiului stâng ușor tumefiată.

**Examenul paraclinic:** hemoleucograma: Hb – 107 g/l, eritrocite –  $3.4 \cdot 10^{12}/l$ , leucocite –  $10.2 \cdot 10^9/l$ , trombocite –  $160 \cdot 10^{12}/l$ , VSH – 63 mm/h; funcția renală normală; lipidograma în normă; PCR – 48 mg/dl; ALT – 60 U/l, AST – 53 U/l, anti-ADN dublu catenar – 43 UI/ml. Ultrasonografia abdomenului a evidențiat ficatul moderat mărit, schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului. Fibrozarea moderată a pereților calicelor la rinichi. Semne de diateză urică.

A fost efectuată titrarea D-dimerilor, care au fost majorați (1.3 μg/ml FEU), după care a urmat angio-computertomografia abdominală, care a confirmat diagnosticul de tromboză mezenterială.

**Diagnosticul stabilit:** lupus eritematos sistemic, evoluție subacută, activitate 16 puncte SLEDAI-2k,

indicele SLICC/ACR DI 1 punct, cu afectarea tegumentelor (eritem în «V»), articulațiilor (artralgi), mușchilor (mialgi), sistemului digestiv (tromboză mezenterială). Sindrom antifosfolipidic secundar.

Cazul este relevant prin faptul că o pacientă cu lupus eritematos sistemic, asociat cu SAFL, la numai șapte luni de la stabilirea diagnosticului a dezvoltat o afectare digestivă gravă prin tromboza mezenterială, necaracteristică pentru perioada timpurie a maladiei, confirmată clinic și paraclinic. În rezultatul tratamentului personalizat s-au obținut rezultate bune prin remisia bolii de bază, fără complicații severe.

## Concluzii

Manifestările gastrointestinale sunt caracteristice pentru lupusul eritematos sistemic, dar majoritatea dintre ele sunt prezentate ca eveniment advers al medicației sau apar ca o complicație. În mai puține cazuri, afectarea digestivă este cauzată de activitatea înaltă a maladiei și se dezvoltă mai tardiv în cursul bolii. Datele literaturii relevă că manifestările gastrointestinale la debut și timpuriu în cursul maladiei nu sunt caracteristice pentru LES, dar trebuie să fie luate în considerație când sunt prezente. În unele cazuri, acestea pot fi prezentate ca un indicator al lupusului eritematos sistemic la debut și necesită să fie apreciate în context cu alte simptome ale maladiei, pentru stabilirea corectă a diagnosticului.

În cazul când manifestarea gastrointestinală se dezvoltă timpuriu în cursul bolii, urmează să fie diagnosticate și tratate cât mai devreme pentru evitarea afectării altor sisteme și organe. Manifestările gastrointestinale, marcate în literatură ca cel mai frecvent întâlnite, sunt ulcerațiile caviității bucale, pancreatita și afectarea intestinală, îndeosebi enteropatia cu pierdere de proteine și pseudoobstrucția intestinală. Aceste manifestări necesită atenție deosebită în cazul în care sunt prezente la un pacient cu suspexie sau cu diagnosticul stabilit de lupus eritematos sistemic și se cere o monitorizare atentă pentru rezolvarea cazului.

## Bibliografie

1. Chng H.H., Tan B.E. et al. *Major gastrointestinal manifestations in lupus patients in Asia: lupus enteritis, intestinal pseudo-obstruction, and protein-losing gastroenteropathy*. In: *Lupus*, 2010 Oct., no. 19, p. 1404-1413.
2. Drenkard C., Villa A.R., Reyes E. et al. *Vasculitis in systemic lupus erythematosus*. In: *Lupus*, 1997, no. 6, p. 235-242.
3. Hallegua D.S., Wallace C.J. *Gastrointestinal and Hepatic Manifestations*. In: Wallace D.J., Hahn B.H. Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*: 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002, p. 843-857.
4. Ju J.H., Min J.K., Jung C.K. et al. *Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE*. In: *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2009, no. 5, p. 273-281.
5. Lariño Noia J., Macías García F., Seijo Ríos S. et al. *Pancreatitis and systemic lupus erythematosus*. In: *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2009, no. 101, p. 571-579.

6. Makol A., Petri M. *Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors - a review of the Hopkins Lupus Cohort*. In: J. Rheumatol., 2010, no. 37, p. 341-345.
7. Mazur M. *Lupusul eritematos sistemic*. Chişinău: Prut Internațional, 2011. p.10.
8. Mok C.C., Ying K.Y., Mak A. et al. *Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine*. In: Rheumatology (Oxford), 2006, no. 45, p. 425-429.
9. Orteu C.H., Buchanan J.A., Hutchison I. et al. *Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed?* In: Br. J. Dermatol., 2001 Jun, no. 144, p. 1219-1223.
10. Patel P., Werth V. *Cutaneous lupus erythematosus: a review*. In: Dermatol. Clin., 2002 Jul, no. 20, p. 373-385.
11. Petri M. et al. *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. In: Arthritis Rheum., 2012, no. 64, p. 2677.
12. Pons-Estel B.A. et al. *The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. In: Medicine, Jan. 2004, v. 83, no 1.
13. Schiodt M. *Oral discoid lupus erythematosus. II. Skin lesions and systemic lupus erythematosus in sixty-six patients with 6-year follow-up*. In: Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1984, no. 57, p. 177-1780.
14. Steffan W. Schulz, Chris T. Derk. *The Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Survey of the Literature*. In: The Open Autoimmunity Journal, 2009, no. 1, p. 10-26.
15. Sultan S.M., Ioannou Y., Isenberg D.A. *A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus*. In: Rheumatology (Oxford), 1999, no. 38, p. 917-932.
16. Takeno M., Ishigatsubo Y. *Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus*. In: Intern. Med., 2006, no. 45, p. 41-42.
17. Tian X.P., Zhang X. *Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment*. In: World J. Gastroenterol., 2010 Jun 28, no. 16, p. 2971-2977.
18. Vitali C., Bencivelli W., Isenberg D.A. et al. *Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients*. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. In: Clin. Exp. Rheumatol., 1992, no. 10, p. 527-539.
19. Zhang L., Xu D., Yang H., Tian X. et al. *Clinical Features, Morbidity, and Risk Factors of Intestinal Pseudo-obstruction in Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Case-control Study*. In: J. Rheumatol., 2016 Mar, no. 43, p. 559-564.
20. Zheng W.J., Tian X.P., Li L. et al. *Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients*. In: J. Clin. Rheumatol., 2007, no. 13, p. 313-316.

**Maria Paşali**, doctorandă,  
 Departamentul Medicină Internă,  
 USMF Nicolae Testemiţanu,  
 Institutul de Cardiologie  
 Tel.: 079976903  
 E-mail: mariapashaly@gmail.com

## AFECTAREA SISTEMULUI DIGESTIV LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

**Victoria SADOVICI-BOBEICĂ**,  
 USMF Nicolae Testemiţanu,  
 Departamentul Medicină Internă

### Summary

#### *Involvement of the digestive system in patients with systemic lupus erythematosus*

*Systemic lupus erythematosus (SLE), autoimmune inflammatory disease characterized by hyperproduction of autoantibodies, virtually can affect every system and organ. The reported incidence of gastrointestinal manifestations attributable to SLE in literature varies widely because of different populations and study designs. The objective of this study was to investigate the manifestations of digestive system involvement in patients with SLE. For this purpose, we conducted a cross-sectional study of 102 adult SLE patients, fulfilling SLICC, 2012 classification criteria. The female to male ratio was 16:1 and the mean age  $\pm$  SD was 42,4 $\pm$ 13,3 years, with a disease duration of 93,9 $\pm$ 77,1 months. The analysis of digestive system pathology showed that each segment of the digestive tract can be affected by SLE. Most common manifestations were found to be oral or nasal ulcers (46,1%), chronic gastritis (10,8%) and chronic pancreatitis (14,7%). Acute pancreatitis, autoimmune hepatitis and mesenteric thrombosis were less common (2% cases for each manifestation), but with a potential influence on the morbidity and mortality of SLE patients. It was noticed a strong correlation between oral or nasal ulcers with disease activity by SLEDAI and by SLAM ( $r=0,78$  and  $r=0,75$ , respectively;  $p<0,05$ ). Chronic gastritis was linked to corticosteroid use and mesenteric thrombosis was related to secondary antiphospholipidic syndrome.*

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, digestive system, gastrointestinal system

### Резюме

#### *Поражение органов пищеварения у больных с системной красной волчанкой*

*Системная красная волчанка (СКВ), воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией антител, гипотетически может поражать любой орган или систему. Эпидемиологические данные о заболеваемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при СКВ в литературе широко варьируют из-за гетерогенности исследуемых популяций и исследовательских проектов. Целью нашего исследования было выявление поражений пищеварительной системы у пациентов с СКВ. С этой целью мы провели перекрестное исследование 102 взрослых пациентов с диагнозом СКВ, установленным согласно критериям SLICC 2012. Мы выявили, что*