

ASPECTE TERAPEUTICE ÎN BOALA LUPICĂ LA COPIL

E.P. Ciofu*, Carmen Zăpucioiu*, D. Orășeanu*, C. Ulmeanu*, Ioana Oprescu*

REZUMAT

Autorii prezintă noțiuni actuale legate de stadializarea bolii lupice la copil și principiile generale de tratament precum și metodele terapeutice.

Se subliniază faptul că înainte de începerea tratamentului, pacientul trebuie evaluat din punct de vedere al gradului de afectare renală și că pentru aceasta este important de efectuat biopsia renală. Sunt enumerate tratamentele cu hidroxichlorchină, dapsone, corticoterapie, terapia cu ciclofosamidă, ciclosporină, agenți antitrombotici și anticoagulanți.

Cuvinte cheie: boala lupică, tratament, copil

ABSTRACT

Therapeutic aspects of lupus disease in children

Authors presents new concepts about the staging of lupus disease in children and general principles of treatment and therapy methods.

It is important to evaluate the grade of renal involment before the initiation of treatment, by renal biopsy.

It is mentioned the treatment with hydroxichloroquine, dapsone, corticotherapy, cyclophosphamide, cyclosporine, antithrombotics agents and anticoagulants.

Key words: lupus disease, therapy, children.

Lupusul eritematos sistemic (LES) este la copil o boală cu afectare multiorganică, cu manifestări clinice variate, la care se asociază o multitudine de fenomene imune. Evoluția naturală a bolii nu poate fi apreciată de la început. În general ea se caracterizează prin perioade de remisiune alternând cu perioade de exacerbare a manifestărilor clinice. Adesea, evoluția este progresivă conducând către deces dacă boala nu este tratată. LES la copil, are în general un aspect mult mai acut și mai sever decât la adult.

Stadializarea clinică în LES

Colegiul American de Reumatologie (CAR) a stabilit în 1982 criteriile pentru diagnosticarea LES. Acestea sunt:

1. Rash malar;
2. Rash discoid;
3. Erupție tegumentară fotosensibilă;

4. Ulcerații orale sau nazale;
5. Serozită, pleurită, pericardită;
6. Artrită: fără eroziune;
7. Nefrită cu proteinurie;
8. Afectarea sistemului nervos central (convulsii, psihoze);
9. Leucopenie sau trombocitopenie;
10. Serologie pozitivă: AAN+ (anticorpi antinucleari)
11. Serologie specială pozitivă (celule lupice, anticorpi antiDNA, reacții fals pozitive pentru lues).

În raport cu aceste criterii se consideră diagnostic pozitiv pentru LES atunci când se asociază patru semne. De asemenea se suspicionează LES în situația în care constatăm că pacientul are anticorpi antinucleari pozitivi și prezintă una din următoarele afecțiuni: purpură trombocitopenică, urticarie cronică sau angioedem, hipo- sau hipertiroidism, proteinurie izolată, hematurie izolată, lupus eritematos discoid.

| Stadiul | Criterii |
|---------|---|
| 0 | AAN+ Fără manifestări clinice |
| 0a | AAN+ VDRL fals+ Anticorpi anticardiolipinici+ Anticorpi RNP+ |
| 0b | AAN+ Celule lupice+ Anticorpi antiDNA+ |
| 1 | Serologie evidentă pentru LES și cel puțin un criteriu nesorologic din cadrul criteriilor publicate de CAR |
| 1a | Criteriile de la stadiul 1 și Proteinemie > 8g% sau Hb < 11g% (fără a fi anemie hemolitică) |
| 1b | Criteriile de la stadiul 1 și VSH > 25 mm/h |
| 2 | Serologie evidentă pentru LES și cel puțin un criteriu nesorologic și febră recurentă sau scădere în greutate sau alte simptome constituționale specifice |

*Prof. Dr. Eugen P. Ciofu, Dr. Carmen Zăpucioiu, Conf. Dr. Dumitru Orășeanu, Conf. Dr. Coriolan Ulmeanu, Dr. Ioana Oprescu - Clinica de Pediatrie a Spitalului Clinic Central de Copii "Grigore Alexandrescu", București

PRACTICA TERAPEUTICĂ

| | |
|----|--|
| 2a | Criteriile de la stadiul 2 și Proteinemie > 8g% sau Hb < 11 g% |
| 2b | Criteriile de la stadiul 2 și Complement scăzut |
| 3 | Patru semne din criteriile CAR pentru LES |
| 3a | Criteriile de la stadiul 3 și Proteinemie > 8g% sau Hb < 11 g% |
| 3b | Criteriile de la stadiul 3 și Complement scăzut |
| 4 | LES definit clinic și Afectare renală (proteinurie $\geq 0,5$ g/24 h) de tip glomerulonefrită minimă sau nefrită segmentală și focală Se impune biopsia renală |
| 4a | Criteriile de la stadiul 4 și Proteinemie > 8g% sau Hb < 11 g% |
| 4b | Criteriile de la stadiul 4 și Complement scăzut |
| 5 | LES definit și Glomerulonefrită membranoasă (biopsie) și Proteinurie > 2 g/24 h |
| 5a | Criteriile de la stadiul 5 și Semne clinice și paraclinice de sindrom nefrotic Notă: HTA cu valoare diastolică > 90 mmHg = stadiul 7 |
| 5b | Criteriile de la stadiul 5 și Edeme |
| 6 | LES definit și Glomerulonefrită difuză proliferativă și Convulsii sau alte manifestări neurologice |
| 6a | Criteriile de la stadiul 6 și Proteinemie > 8g% sau Hb < 11 g% |
| 6b | Criteriile de la stadiul 6 și Complement scăzut |
| 7 | LES definit și Clearance la creatinina < 100 ml/min/1,75 m ² sau Creatinină > 1,5 mg% |
| 7a | Criteriile de la stadiul 7 și Proteinemie > 8g% sau Hb < 11 g% |
| 7b | Criteriile de la stadiul 7 și Complement scăzut sau TA diastolică > 90 mmHg |
| 8 | LES definit și Clearance la creatinină < 50 ml/min/1,75 m ² sau Creatinină > 2 mg% |
| 8a | Criteriile de la stadiul 8 și Proteinemie > 8 g% sau Hb < 11g% |
| 8b | Criteriile de la stadiul 8 și Complement scăzut sau TA diastolică > 90 mmHg |
| 9 | LES definit și Clearance la creatinină < 30 ml/min/1,75 m ² sa Creatinină > 3 mg% |
| 9a | Criteriile de la stadiul 9 și Proteinemie > 8 g% sau Hb < 11 g% |
| 9b | Criteriile de la stadiul 9 și Complement scăzut sau TA diastolică < 90 mmHg |
| 10 | LES definit și Insuficiența renală cronică dializată și Manifestări neurologice severe care nu răspund la tratament |

Principii generale de tratament

1. Individualizarea tratamentului în funcție de organele afectate și de severitatea bolii;
2. Prevenirea crizelor prin împiedicarea expunerii la soare, stres, anumite medicamente;
3. Depistarea și tratarea precoce a recăderilor;
4. Scăderea toxicității prin adoptarea unei conduite terapeutice cât mai puțin toxice;
5. Recunoașterea și tratarea problemelor secundare cât mai prompt, ca infecțiile și hipertensiunea;
6. Tratamentul psihoterapeutic pe măsură ce copilul crește.

Se va acorda atenție măsurilor generale ca:

1. Educarea copilului și familiei;
2. Se vor da sfaturi referitor la nutriție, exerciții fizice, factori precipitanți;
3. Stres
4. Discuții privind educația sexuală inclusiv privind metode contraceptive privind riscul unei sarcini;
5. Discuții despre efectul bolii și al medicamentelor asupra creșterii și dezvoltării;
6. Discuții despre orientarea profesională.

Metode de tratament

Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi evaluați în ceea ce privește gradul de afectare a principalelor organe și în special al rinichiului. Afectarea renală poate varia de la simpla hematurie microscopică și proteinurie ușoară până la insuficiența renală și sindrom nefrotic. Starea de gravitate a bolii se corelează cu gradul de afectare renală. De aceea se recomandă **efectuarea biopsiei renale** la toți pacienții care prezintă afectare renală, pentru a stabili gradul de severitate al leziunilor histologice renale. Afectarea renală variază de la aspect histologic normal la lupus mezangial, proliferativ (focal și difuz) și membranos.

Sunt utile monitorizarea parametrilor de laborator: complement anticorpi antiDNA.

Rash-ul din LES, care se asociază sau nu cu febră, astenie fizică, artralgiile, se tratează cel mai bine cu antimalarice de sinteză. Este preferată **hidroxiclorochina** începând cu 7 mg/kgc/zi timp de două luni, apoi reducând la 5 mg/kgc/zi, fără a depăși doza maximă de 400 mg/zi. De asemenea pot fi utilizați **corticosteroizi cu aplicare topică**, pentru a limita extinderea leziunilor cutanate, dar cu prudență pentru a nu produce atrofie cutanată.

În cazul dermatitelor rezistente (lupus profund) se poate utiliza tratamentul cu **dapsone**.

Este important ca înainte de începerea unui tratament cu hidroxiclorochină sau dapsone pacientul să fie investigat pentru o eventuală deficiență de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) ca de exemplu salicilații, tolmetinul, indometacinul, naproxenul sunt benefice pentru copii cu febră, artrită, forme medii de pleuro-pericardite, la care se poate asocia sau nu tratamentul cu prednison în doze mici (0,25 mg/kgc/zi).

Totuși, AINS, în special salicilații pot fi cauză de hepatotoxicitate, infertilitate, nefrototoxicitate. De aceea se indică o monitorizare atentă în timpul tratamentului cu astfel de medicamente.

Deoarece sunt autori care relatează că ibuprofenul

se asociază cu un sindrom de meningită aseptică la pacienții cu LES, acest antiinflamator nu se va administra în această boală. De aceea sunt preferate antiinflamatoarele precum: acidul salicilic, kalium-magnezium-salicilat, sulindac.

Tratamentul cu corticosteroizi se poate face prin utilizarea formelor de administrare per os sau injectabil intravenos.

La majoritatea pacienților se utilizează corticosteroizi sistemici la doze care suprimă manifestările clinice.

La pacienții cu afectare sistemică dar fără afectare renală și cu valori normale pentru complement și anticorpi antiDNA, tratamentul poate fi simptomatic și sub supraveghere atentă.

În formele de boală cu afectare moderată (cu febră medie, miozită, pleuropericardită formă medie, artrită, scădere ponderală, adenopatie) se poate administra Prednisonul 0,5 - 1 mg/kgc/zi.

În formele cu afectare severă cu febră ridicată, pleuropericardită și miocardită severe, anemie hemolitică, trombocitopenie, afectare predominant neurologică, glomerulonefrită este indicat tratamentul cu doze mari de prednison (2 mg/kgc/zi divizat în prize) timp de 4 - 6 săptămâni, urmat de scădere progresivă, imediat ce bolnavul s-a stabilizat.

În afara acestei scheme se mai poate folosi și tratamentul cu corticoizi i.v. în **puls-terapie cu metilprednisolon**. Deși nu s-au stabilit cu certitudine beneficiile puls-terapiei, ea este utilă în formele cu boală renală rapid progresivă și în cele cu afectare multisistemică progresivă. Aceasta, însă, trebuie făcută cu precauție în caz de infecție, HTA, diselectrolitemii sau miocardită. Doza uzuală care se administrează este de 30 mg/kgc metilprednisolon dizolvat în 50 - 100 ml dextroză 5% sau apă distilată (D5W), care se vor injecta în 45 - 60 minute, cu atenție, cu monitorizarea frecvenței cardiace și a TA. La copilul cu HTA se vor calcula doze mai mici administrate în intervale de 1 - 2 ore.

În formele severe de LES, cu afectare renală severă este indicat tratamentul cu **ciclofosfamidă** și mai puțin cu **azathioprină**.

Ciclofosfamida este indicată la copiii care nu au răspuns satisfăcător la tratamentul steroid. În prezența unei boli renale rapid progresive (în special glomerulonefrita rapid progresivă) se pot folosi doze de ciclofosfamidă de 750 - 1.000 mg/m² o dată pe lună timp de 6 luni. Unele centre recomandă continuarea acestei terapii o dată la 2 - 3 luni pentru unul sau mai mult de doi ani. După administrarea fiecărei doze de ciclofosfamidă se va controla hemograma (nr. de leucocite) la 10 - 14 zile de la administrare pentru a menține nr. de leucocite la 3000 - 4000/mm³.

Studiile recente raportează că acest tratament nu are valoare curativă, deoarece boala are tendința la recăderi atunci când tratamentul se întrerupe. Avantajul este că se obține un răspuns satisfăcător în ceea ce privește evoluția leziunilor renale.

Protocoloalele noi referitoare la terapia i.v. cu ciclofosfamidă includ folosirea de **ondansetron** pentru a reduce vărsăturile și efectul toxic pe celulele sangvine.

Odată boala aflată sub control, obiectivul principal al tratamentului este reducerea dozei de prednison la valoarea cea mai mică, preferabil discontinuu, care să mențină bolnavul în remisiune.

Nu se cunosc foarte bine efectele pe termen lung ale administrării tratamentului în puls-terapie cu ciclofosfamidă. Efectele adverse includ creșterea susceptibilității la infecții

virale sau alte infecții, suprimarea funcției gonadelor, inducerea de malignități. Ciclofosfamidă nu trebuie niciodată utilizată în formele medii de boală sau în cele în care boala este controlată mulțumitor prin corticoterapie.

Un alt tratament de valoare este administrarea de gamaglobuline umane i.v. Acesta este în special indicat pentru tratamentul trombocitopeniei din LES și al anemiei hemolitice. Doza este de 1g/kgc, care se administrează câteva zile consecutiv.

În caz de boală rapid progresivă, severă, cu afectare multiorganică, se recomandă **plasmaferază în combinație cu ciclofosfamidă i.v.**

Pacienții care prezintă anticorpi antifosfolipidici cu anticoagulanți lupici pot prezenta tromboze arteriale și venoase, migrene, atacuri ischemice tranzitorii, necroze osoase avasculare, mielita transversă, HTP, embolism, livedo reticularis, ulcer al piciorului sau trombocitopenie. Tratamentul cu steroizi sau agenți citotoxici poate să scadă nivelul de anticoagulanți lupici. De asemenea sunt indicați **agenții antitrombotici și anticoagulanți.**

În formele de boală cu nefrită severă se indică **dializa și transplantul renal.**

În ultimii ani sunt încercate în formele severe de LES tratamente cu **ciclosporină.**

În cazul apariției de infecții intercurrente, acestea vor fi tratate intensiv cu **antibiotice.** Pacientul cu LES în fază acută trebuie privit ca un pacient cu asplenie funcțională, cu posibilitatea de a face o infecție pneumococică sau meningococică cu evoluție către sepsis.

Tratamentul în raport cu stadiul clinic

| | |
|----------------|--|
| Stadiul 0 - 3 | Tratament cu sau fără corticosteroizi în doze mici |
| Stadiul 3b - 4 | Doze moderate de corticosteroizi |
| Stadiul 5 - 6 | Doze moderate - mari de corticosteroizi |
| Stadiul 7 - 10 | Imunosupresoare |

În funcție de aspectul histologic indicat de biopsia renală se va face tratament cu corticosteroizi la pacienții care au glomerulonefrită focală și segmentală și tratament cu imunosupresoare la cei cu glomerulonefrită membranoasă și difuz proliferativă.

Prognosticul LES

LES la copil este considerat ca o boală potențial mortală. Cu toate că pot apare și remisiuni spontane, acestea nu sunt de lungă durată. Tratamentul prelungeste supraviețuirea.

Rata de supraviețuire la 10 ani este de 95%.

Majoritatea cauzelor de deces la pacienții cu LES este reprezentată de nefrită, complicații din partea sistemului nervos central, infecții, lupus pulmonar, infarct miocardic.

BIBLIOGRAFIE

1. Forfar, Arneil: Textbook of Pediatrics, Ed. Churchill Livingstone, ediția IV, 1996, p. 1680 - 1681, 1722
2. Stein, Jay H.: Internal medicine, Ed. Little, Brown and Co., Boston, Toronto, ediția II, 1987, p. 1270 - 1278, 1363 - 1365
3. Avery, Mary Ellen; Lewis R. First: Pediatric Medicine, Williams and Wilkins, 1994, p. 1257 - 1260
4. *** - Current Pediatric Therapy, ed. XV, W.B. Sanders Company
5. Shane G. Massry, Richard J. Glasscock: Textbook of Nephrology, Ed. II, Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, p. 692 - 702