

EVOLUȚIA REACTANȚILOR DE FAZĂ ACUTĂ LA PACIENȚII CU FORME SEVERE DE POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ ȘI LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC SUB PULSTERAPIE CU CICLOFOSFAMIDĂ ȘI METILPREDNISOLON - REZULTATE PRELIMINARE

M. Bojincă*, Șt. S. Aramă**, Șt. Șuțeanu*, T. Negru**

REZUMAT

Sunt prezentate rezultatele obținute în tratamentul unui lot de 6 pacienți cu forme severe de poliartrită reumatoidă (PR) și lupus eritematos sistemic (LES) cu Ciclofosfamidă (CFM) și Metilprednisolon (MP) în pulsterapie pe o perioadă de 3 luni. Rezultatele obținute au fost încurajatoare. S-au obținut ameliorări clinice și biologice, obiectivate prin ameliorarea reactanților de fază acută.

Nu s-au înregistrat reacții adverse semnificative.

Pulsterapia reprezintă pentru formele severe de PR și LES o alternativă avantajoasă față de tratamentul continuu.

Cuvinte cheie: Pulsterapie, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, reactanți de fază acută.

ABSTRACT

Evolution of biological markers for acute inflammation in patients presenting severe forms of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus after pulse regimen with cyclophosphamide and methylprednisolone

We present the results after a 3-month period of pulse regimen with cyclophosphamide and methylprednisolone in 6 female patients presenting severe forms of rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). The clinical and biological evolution was favourable. We followed the evolution of acute-phase reagents, which showed improvement.

There were no significant adverse effects.

Pulse regimen is an interesting alternative in severe forms of RA and SLE.

Key words: Pulse regimen, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, acute-phase reagents.

Poliartrita reumatoidă (PR) și lupusul eritematos sistemic (LES) sunt boli autoimune sistemice frecvente și adesea deosebit de severe. Etiologiile sunt necunoscute în ambele cazuri iar patogeniile sunt foarte complexe, implicând factori genetici, hormonal, de mediu, virali etc.

Tratamentul se face în majoritatea cazurilor cu agenți imunosupresori și imunomodulatori diverși: citostatice, derivați cortizonici (2,3), imunosupresoare propriu-zise (4), agenți biologici. În cazul PR se folosesc așa-numitele medicamente de fond sau remitiv, grup heterogen cuprinzând sărurile de aur, antimalaricele de sinteză, D-penicilina, Sulfasalazina, Metotrexatul (6). Aceste medicații sunt utilizate în monoterapie sau în asociații pe perioade relativ lungi de timp. Pentru un control mai bun și mai prompt al simptomelor se folosesc următoarele antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene în doze variabile. În formele active de LES se utilizează preparate cortizonice și citostatice ca Azatioprina și Ciclofosfamidă.

Utilizarea acestor medicații pe termen lung are riscuri semnificative și determină reacții adverse uneori grave. Riscurile și respectiv reacțiile adverse sunt cu atât mai mari în formele intens active de PR și de LES, care necesită

tratament agresiv, cu doze mari de medicamente.

Una dintre modalitățile de a crește eficiența terapiei fără a crește riscurile este așa-numita pulsterapie. Ea constă în utilizarea unor doze relativ mari de cortizonice și citostatice administrate în perfuzii intravenoase câteva zile pe lună, timp de aproximativ șase luni (1). În perioadele dintre aceste cure se folosesc doze orale mici sau medii din aceleași preparate. Se obține astfel o mai bună eficiență a terapiei combinată cu scăderea frecvenței și intensității reacțiilor adverse. Una din explicații este utilizarea unei doze totale lunare mai mici comparativ cu doza lunară în cazul utilizării orale zilnice a dozei eficiente.

Această modalitate de tratament are indicații în formele severe de LES, în special formele de nefropatie lupică și cu afectarea sistemului nervos central dar și în PR cu forme severe, în special cu manifestări vasculitice.

Schema de tratament cel mai frecvent utilizată asociază Ciclofosfamidă (CFM) și Metilprednisolonul (MP).

CFM se administrează într-o doză de 0,75 - 1 g pe metru pătrat suprafață corporală și pe lună într-o perfuzie unică sau în 3 - 5 perfuzii zilnice. Dintre reacțiile adverse semnificative notăm: depresie medulară, depresie gonadică,

* Dr. M. Bojincă, asistent univ., Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul "Dr. I. Cantacuzino", București

** Dr. Șt. S. Aramă, șef lucrări, Catedra de Fiziopatologie, U.M.F. "Carol Davila", București

* Prof. Șt. Șuțeanu, Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul "Dr. I. Cantacuzino", București

** Prof. T. Negru, Catedra de Fiziopatologie, U.M.F. "Carol Davila", București

cistită hemoragică, favorizarea apariției unei neoplazii (în special hematologice).

MP se administrează în perfuzii intravenoase, fie în doze mari, de 1 g pe zi timp de 1 - 3 zile pe lună, fie în doze medii, de 100 - 250 mg pe zi, timp de 3 - 5 zile pe lună. Reacțiile adverse serioase tensionale, eritem, cefalee.

Avantajele utilizării concomitente a CFM și MP sunt date de sinergia efectelor imunosupresoare, de faptul că efectele favorabile ale MP apar rapid și de un anumit efect protector pe care cortizonicile îl au scăzând frecvența reacțiilor adverse ale CFM.

Material și metodă

Vom prezenta în continuare câteva date preliminare care evidențiază variațiile parametrilor de fază acută la 6 pacienți - 3 pacienți cu PR și trei pacienți cu LES - sub pulsterapie cu CFM și MP. Ele au fost internate în Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului „Dr. I. Cantacuzino” în perioada ianuarie 1994 - decembrie 1998.

Am urmărit efectele pulsterapiei prin modificările clinice și prin evoluția unor parametri biologici: VSH, concentrația CRP, procentul alfa-2 globulinelor și în cazul pacienților cu LES procentul gama-globulinelor.

Menționăm că toate cele 6 pacienți aveau proteinemia normală și nu prezentau concomitent afecțiuni hepatice cronice.

Cele 3 pacienți cu PR, diagnosticate conform criteriilor ARA, aveau vârsta medie de 58,66 de ani și perioada medie de la debutul bolii de 3,33 ani. Până în momentul internării ele urmaseră tratamente de fond cu săruri de aur, D-penicilamină, Sulfasalazină. În momentul internării ele prezentau următorul tablou biologic: VSH mediu = 101,3 mm/oră, CRP = 10,36 mg/dl, alfa-2-globuline = 14,88%. Toate

cele 3 cazuri prezentau forme severe de boală cu răspuns incomplet la tratament și manifestări vasculitice cutanate altele decât nodulii reumatoizi.

Cele 3 pacienți cu LES, diagnosticate conform criteriilor ARA, aveau media de vârstă de 22,3 ani și perioada medie de la debutul bolii de aproximativ 3 ani. Ele urmaseră tratament cu cortizon, asociat la una dintre pacienți cu azatioprină. În momentul internării ele prezentau următorul tablou biologic: VSH = 78,66 mm/h, CRP = 2,83 mg/dl, alfa-2-globuline = 14,09%, gama globuline = 22,91%. Amintim că de obicei CRP prezintă creșteri discrete sau chiar absente în LES spre deosebire de PR.

Cele 3 pacienți aveau forme active de boală, una prezentând în prim plan o nefropatie lupică severă, iar celelalte două afectarea sistemului nervos central.

Pentru toate cele 5 pacienți s-a instituit pulsterapie cu CFM 200 mg pe zi și MP 250 mg pe zi, în cure de 5 zile o dată pe lună, minim 3 cure în 3 luni succesive. Paciențele au fost urmărite clinic și biologic. Supravegherea biologică a cuprins: hemoleucograma, transaminazele și sumarul de urină la 2 zile în timpul pulsterapiei și săptămânal între cure. Reacții de fază acută și electroforeza s-au efectuat la începutul pulsterapiei și lunar la finalul curelor.

Rezultate și discuții

După 3 luni de pulsterapie evoluția pacienților a fost favorabilă din punct de vedere clinic și biologic. Nu s-au înregistrat reacții adverse semnificative.

Prezentăm în continuare evoluția unor parametri biologici pe care i-am considerat mai semnificativi.

La pacienții cu PR am urmărit evoluția reacțiilor de fază acută: VSH, CRP și alfa-2 globulinele. Dinamica lor este prezentată în **tabelul I** și în **figura 1**.

Tabelul I

Evoluția reacțiilor de fază acută la pacienții cu PR

Parametrii biologici	la debutul pulsterapiei	la 1 lună	la 2 luni	la 3 luni
VSH	101,3 mm/h	95,33 mm/h	79,66 mm/h	69,66 mm/h
CRP	10,36 mg/dl	9,2 mg/dl	7,63 mg/dl	7,56 mg/dl
alfa-2 globuline	14,88%	13,04%	12,53%	12,20%

La pacienții cu LES am urmărit evoluția reacțiilor de fază acută și evoluția gama-globulinelor. Dinamica lor este

prezentată în **tabelul II** și în **figura 2**.

Tabelul II

Evoluția reacțiilor de fază acută și a gamaglobulinelor la pacienții cu LES

Parametrii biologici	la debutul pulsterapiei	la 1 lună	la 2 luni	la 3 luni
VSH	78,66 mm/h	75,33 mm/h	58,6 mm/h	57,33 mm/h
CRP	2,83 mg/dl	2,11 mg/dl	2,75 mg/dl	2,6 mg/dl
alfa-2 globuline	14,09%	12,78%	12,13%	12,05%
gama-globuline	22,91%	21,12%	20,37%	20,06%

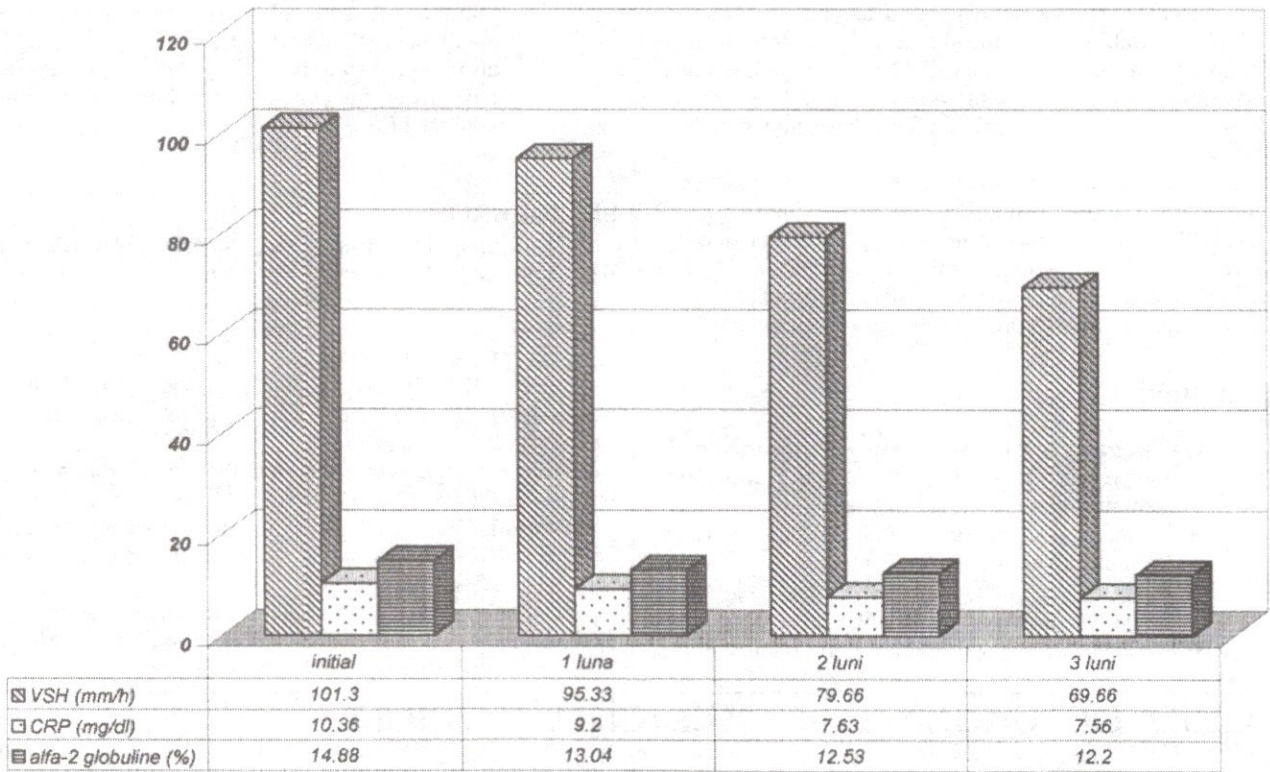


Figura 1 - Evoluția parametrilor biologici la paciențele cu PR

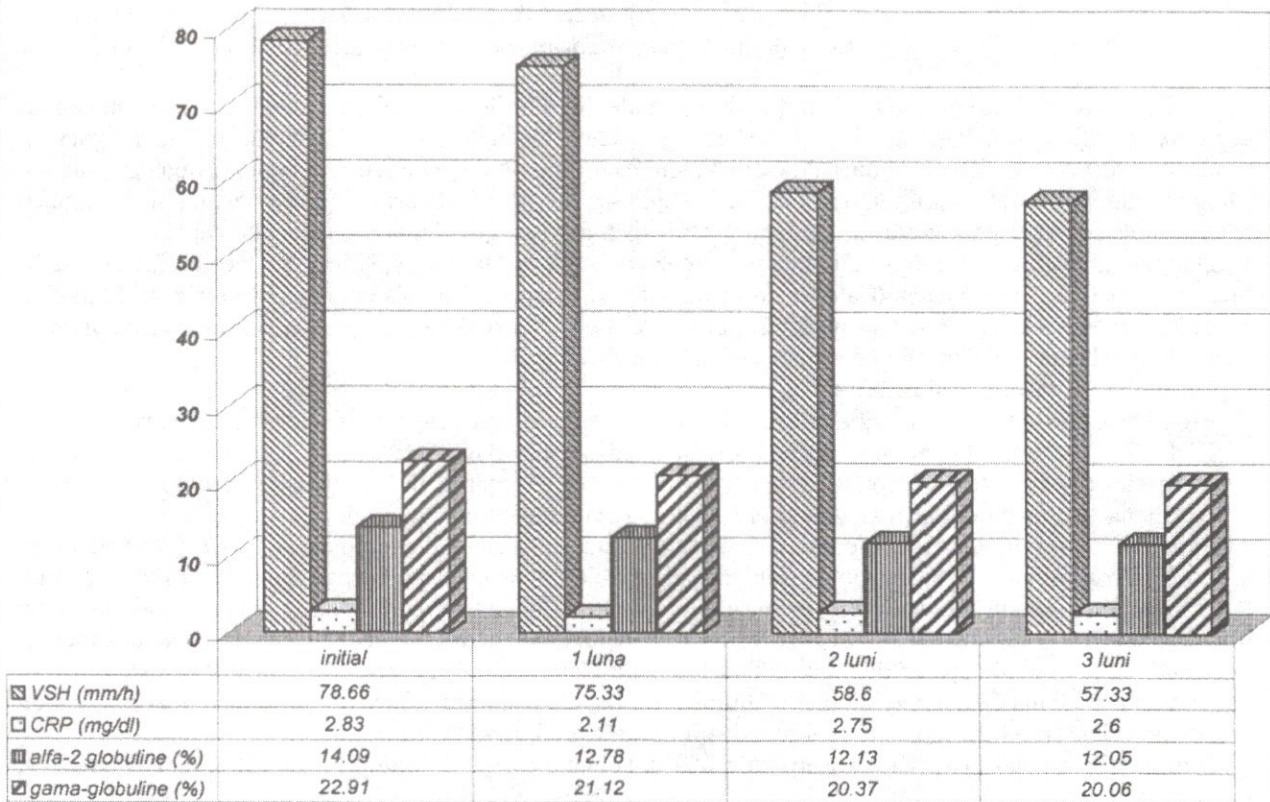


Figura 2 - Evoluția parametrilor biologici la paciențele cu LES

Cazurile prezentate au evidențiat ameliorări clinice și biologice notabile în condițiile unei bune toleranțe la tratament. La fel ca în situațiile descrise în literatură pulsterapia permite controlul rapid și eficient în formele agresive de LES și PR, fără a crește frecvența reacțiilor adverse.

Pulsterapia trebuie urmată de un tratament de consolidare și de menținere a remisiunii. Nu trebuie să uităm faptul că LES și PR sunt boli cronice având evoluția întinsă pe decenii.

Numărul cazurilor este prea mic și perioada de timp prea scurtă pentru a trage concluzii valide din punct de vedere statistic, dar rezultatele preliminare sunt încurajatoare.

Concluzii

- Pulsterapia cu CFM și MP este eficientă în formele severe de PR și LES, determinând ameliorări semnificative clinice și biologice.
- Pe termen scurt nu au apărut reacții adverse semnificative.
- Urmărirea trebuie continuată pe loturi mai mari și pe perioade mai lungi de timp.
- Reacții de fază acută sunt utili pentru urmărirea

evoluției și răspunsului la tratament. Trebuie reținut în particular că CRP are valori normale sau puțin crescute în LES spre deosebire de PR și de aceea nu constituie un bun indicator al evoluției LES.

BIBLIOGRAFIE

1. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis, *Lancet*, 1992, vol. 340, p. 741 - 745

2. Stein MC, Pincus T.: Glucocorticoids, *Textbook of Rheumatology 5th Ed.*, Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), Saunders, 1997, p. 1435 - 1449.

3. Kirwan GE: Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis, *Baillieres Clin. Rheum.* 4: 621, 1990, citat de 2.

4. Fauci AS., Young RK: Immunoregulatory Agents, *Textbook of Rheumatology 5th Ed.*, Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), Saunders, 1997, p. 1435 - 1449

5. Harris ED.: Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Textbook of Rheumatology 5th Ed.*, Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), Saunders, 1997, p. 1435 - 1449.

GHID DE URGENȚE ÎN MEDICINA INTERNĂ

*Sub redacția Dr. Mircea Beuran, medic primar chirurg,
șef de lucrări, Spitalul Clinic de Urgență "Floreasca"
Colecția medicului rezident. Ed. Scripta 1999, 303 pagini, 45.000 lei*

Publicații concise care să cuprindă noțiunile esențiale din diferite domenii medicale sunt din ce în ce mai necesare în ultimii ani. Volumul de față are un aport deosebit în informarea succintă, imediată, axată pe probleme practice din diferite ramuri ale medicinei interne (pneumologie, endocrinologie, toxicologie clinică, patologie digestivă, nefrologie, neurologie, cardiologie, patologie infecțioasă, diverse, stări de șoc). Autorii, personalități cu experiență vastă în domeniile respective, conferă girul unei informări de calitate.

Din cadrul Spit. de Urgență "Floreasca" au colaborat: Prof. Dr. Victor Voicu, Șef de lucrări Dr. Radu Macovei, Asist. Dr. Liviu Miclea (Catedra de Toxicologie clinică), Dr. Daniela Bartoș (Șef de lucrări Medicină internă), Dr. Mihaela Vartic (asist. ATI), dr. Simona Viziteu (Neurologie), Dr. Jenica Zamfir (Hematologie), Farm. Elena Truță și Farm. Simona Firulescu (Farmacia clinică).

Din cadrul altor clinici și catedre:

Prof. Dr. Constantin Dumitrache și asist. Dr. Diana Păun (Clinica de Endocrinologie C.I.Parhon).

Prof. Dr. Constantin Popa - șeful Clinicii de Neurologie Spit. Bagdasar.

Șef de lucrări Dr. Adrian Streinu Cercel și Dr. Sorin Petrea, Spit. Boli Infecțioase Colentina

Dr. Elena Venter medic primar pneumolog Spit. de Pneumologie București.

În domeniul urgențelor medicale întârzierea sau ezitarea stabilirii unui diagnostic și a unei terapii adecvate are, de cele mai multe ori, consecințe deosebit de grave. Volumul de față se adresează în primul rând medicului tânăr (rezident) dar și medicului cu experiență clinică oferind într-un mod clar, exact și ușor abordabil orientări pentru o terapie imediată. În general, medicul confruntat cu diferite urgențe este frecvent dezorientat în primul moment fiind copleșit de multitudinea cunoștințelor căpătate în cursul studiilor. Astfel, este frecvent pus în imposibilitatea de a alege imediat o atitudine terapeutică adecvată. Spre exemplu este uneori dificil de a lua o atitudine imediată în cazul unei intoxicații mai rar întâlnite.

Prin conținutul său lucrarea oferă un îndreptar schematic care cuprinde principalele situații întâlnite în practica curentă.

Lucrarea este concepută pe criterii moderne, este redactată într-un stil clar și este sistematizată pe aspecte practice, reprezentând un instrument operativ în orientarea și rezolvarea unor situații clinice cu risc vital, contribuind astfel la salvarea multor vieți.

Prof. Dr. Em. Manolescu