

## STUDIU PRIVIND LUPUSUL ERITEMATOS CUTANAT CU TENDINȚĂ LA SISTEMATIZARE

ALEXANDRA OPRIȘAN, FLORICA STĂNICEANU, C. GIURCĂNEANU, R. TĂNĂȘESCU

București

### Rezumat

Lupusul eritematos LE este o boală autoimună a țesutului conjunctiv, caracterizată prin prezența unei varietăți de autoanticorpi serici, și a manifestărilor sistemice. Conform clasificării lui Gilliam leziunile cutanate întâlnite la pacienții lupici se împart în specifice (lupus cutanat acut, subacut și cronic) și nespecifice (vasculită, livedo reticularis, fenomen Raynaud, fotosensibilitate, alopecie, etc). Lupusul eritematos subacut LESA este o formă de lupus cutanat cu trăsături clinice și serologice distincte. Lupusul eritematos discoid este cel mai frecvent subtip de lupus cutanat cronic. Atât LED cât și LESA sunt considerate forme blânde de boală, adesea limitate la piele, cu rare manifestări sistemice.

Scopul studiului a fost identificarea modificărilor clinice și serologice la pacienții diagnosticați cu lupus eritematos cutanat care au prezentat în evoluție tendința la sistematizare, precum și oportunitatea utilizării criteriilor ARA (American Rheumatism Association) de definire a LES în aprecierea pacienților cu LEC. Material și metodă: studiul a fost efectuat în perioada 2003-2007 pe un număr de 109 pacienți dintre care 94 (86,93%) cu LED și 15 (13,76%) cu LESA. Rezultate: Am evidențiat 14 pacienți (10 cu LED și 4 cu LESA), care au prezentat la un moment dat al evoluției bolii cutanate 4 sau mai multe criterii ARA de încadrare în LES. Prognosticul acestor pacienți se corelează cu forma clinică de boală cutanată și cu severitatea manifestărilor sistemice asociate.

**Cuvinte cheie:** lupus eritematos cutanat, lupus eritematos sistemic, criterii ARA.

### Summary

Lupus erythematosus LE is an autoimmune disease of connective tissue, characterized by the presence of a variety of serum autoantibodies, and systemic manifestations. According to Gilliam's classification of skin lesions is divided into specific (cutaneous lupus acute, subacute and chronic) and nonspecific (vasculitis, livedo reticularis phenomenon Raynaud, photosensitivity, alopecia, etc.). Subacute lupus erythematosus SCLC is a form of lupus skin with distinct clinical and serological features. Discoid lupus erythematosus is the most common subtype of chronic cutaneous lupus. Both DLE and SCLC are considered mild forms of the disease, often confined to the skin, with little systemic manifestations.

The purpose of this study was to identify clinical and serological changes in patients diagnosed with cutaneous lupus erythematosus who presented evolution tendency to systematization, and the desirability of using ARA criteria defining the SLE, in patients with appreciation cutaneous lupus erythematosus. Material and methods: survey was conducted during the period 2003-2007 a total of 109 patients, of whom 94 (86.93%) with DLE and 15 (13.76%) with a SCLC. Results: We showed 14 patients (10 with DLE and 4 with SCLC), who had a time of the evolution of skin disease 4 or more ARA diagnostic criteria of SLE. Prognosis of these patients is correlated with the clinical disease severity and cutaneous manifestations of systemic disturbances. ARA criteria are insufficient in defining patients with cutaneous lupus erythematosus.

**Key words:** cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, ARA criteria.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 153-156

### Introducere

Lupusul eritematos subacut LESA este o formă de lupus cutanat cu trăsături clinice și

serologice distincte, descris pentru prima dată de Gilliam în 1977. Lupusul eritematos discoid este cel mai frecvent subtip de lupus cutanat cronic, și

\* U.M.F. „Carol Davila” București.

poate îmbrăca două forme clinice: localizat și diseminat. S-a estimat că pacienții cu LESA reprezintă aproximativ 7-27% din totalul pacienților cu LE. Leziunile de LED sunt prezente la 15-30% din cazurile de LES, în 5-10% din cazuri ca manifestare inițială. Atât LED cât și LESA sunt considerate forme blânde de boală, adesea limitate la piele, cu manifestări sistemice puține.

## Material și metodă

Studiul nostru a fost efectuat pe un număr de 109 pacienți cu lupus eritematos cutanat (86,23% lupus cronic discoid și 13,76% cu lupus eritematos cutanat subacut) internați în perioada perioada februarie 2003-decembrie 2007 în clinica de dermatologie a Sp. Cl. Colentina și respectiv Sp. Cl. Urg. Elias. Dintre aceștia am selectat un grup de 14 pacienți (12,84%) care au prezentat în evoluție manifestări compatibile cu diagnosticul de boală sistemică LES. Criteriile de referință au fost criteriile ARA.

## Rezultate

Dintre cei 14 pacienți, 10 erau diagnosticați cu lupus eritematos cutanat cronic discoid (71,42%) și 4 cu lupus eritematos cutanat subacut (28,57%). 60% dintre pacienții cu lupus cronic discoid prezentau forma clinică localizată și 40% forma diseminată.

În cazurile de LED diferența între vârsta de debut și vârsta la care au fost evidențiate manifestări sistemice a variat între 1-20 ani. În cazurile de lupus eritematos subacut (LESA) diferența de vârstă între debut și prezența manifestărilor sistemice a variat între 1-4 ani. Distribuția pe sexe a arătat o predominanță clară a sexului feminin (13 femei/1 bărbat).

Clinic pacienții cu LED prezentau plăci roșii sau roșii-violacee, infiltrate, acoperite de scuamă keratozică, cu atrofie centrală, bine delimitate, precum și leziuni atrofo-cicatriciale, localizate la nivelul extremității cefalice (10 cazuri), extremitate cefalică, trunchi, membre superioare (4 cazuri). Pacienții cu LESA prezentau clinic leziuni roșii, edematoase, inelare, cu centrul palid și periferia eritematoasă pe alocuri cu tendință la confluență și formare de leziuni policiclice (3 cazuri) și plăci roșii, acoperite de scuamă (1caz),

localizate la nivelul feței, trunchiului, membre superioare și inferioare.

Statusul imun al pacienților a fost investigat prin determinarea titrurilor serice a anticorpilor anti Ro/SSA, ANA, anti cardiolipină, anti ADNdc, anti Sm, anti La/SSB. Anticorpii anti Ro/SAA au fost identificați în titruri pozitive (> 20 EU/ml) în 11 cazuri (78,57%), ANA pozitiv (imunoflorescență indirectă) în 13 cazuri (92,85%), anti ADNdc pozitiv (> 301 UI/ml) în 11 cazuri (78,57%), anti La/SSB pozitiv (> 20 EU/ml) în 3 cazuri (21,42%), anticardiolipină pozitiv în 4 cazuri (28,57%), anti Sm pozitiv (>20 EU/ml) în 2 cazuri (14,28%). Modificările fracțiilor complementului seric (C3, C4) au fost: în 6 cazuri scăderea C3 (42,85%), în 10 cazuri scăderea C4 (71,42%). Hipergamaglobulinemie s-a înregistrat în 2 cazuri (14,28%).

Modificările hemoleucogramei au constat în anemie hemolitică 5 cazuri (35,71%), leucopenie 6 cazuri (42,85%) (< 4000/μl), limfopenie 3 cazuri (21,42%) (<1500/μl), trombocitopenie 4 cazuri (28,57%) (<100000/μl). Viteza de sedimentare a hematiilor a fost crescută în 9 cazuri (64,28%).

Examenul sumar de urină a arătat proteinurie în 8 cazuri (57,14%), iar proteinuria/24h a fost > 0,5g/dl în 2 cazuri (14,28%).

Ca manifestări nespecifice de boală am notat: fenomen Raynaud (28,57%), vasculită cutanată (21,42%), livedo reticularis (7,14%), ulcerații orale (7,14%).

Îndeplinirea a 4 sau mai multe criterii ARA conduce la încadrarea în boală sistemică (tabel 1).

Analizând criteriile ARA comparativ între forma clinică de lupus discoid localizat și forma diseminată am constatat că majoritatea pacienților cu leziuni limitate la extremitatea cefalică (5 din 6 pacienți) au prezentat rash discoid, modificări hematologice, imunologice, ANA pozitiv (100%), și a existat un singur pacient cu LED localizat care a prezentat mai mult de 4 criterii ACR constând în: fotosensibilitate, rash discoid, serozită manifestată ca pericardită, nefropatie cu hematurie microscopică, cilindru și proteinurie, modificări hematologice, imunologice, ANA pozitiv. Toți cei patru pacienți cu LED formă diseminată aveau mai mult de 4 criterii ARA constând în: fotosensibilitate (50%), rash discoid (100%), artrită (50%), serozită manifestată ca pericardita (25%), modificări

Tabel 1. Criterii ARA la pacienții cu lupus eritematos cutanat

Diagnostic	Criterii ARA
LED localizat	Rash discoid, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LED localizat	Rash discoid, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LED localizat	Fotosensibilitate, rash discoid, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LED localizat	Rash discoid, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LED localizat	Rash discoid, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LED localizat	Fotosensibilitate, rash discoid, nefropatie, serozită, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LED diseminat	Fotosensibilitate, rash discoid, hematologic, artrită, imunologic, ANA pozitiv
LED diseminat	Fotosensibilitate, rash discoid, hematologic, artrita, imunologic, ANA pozitiv
LED diseminat	Rash discoid, ulcerării orale hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LED diseminat	Rash discoid, serozită, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LESA	Fotosensibilitate, artrita, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LESA	Fotosensibilitate, artrita, nefropatie, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LESA	Fotosensibilitate, nefropatie, hematologic, imunologic, ANA pozitiv
LESA	Fotosensibilitate, serozită, hematologic, imunologic

hematologice (100%), imunologice (100%), ANA pozitiv (100%). În ceea ce privește pacienții cu LESA, 3 cazuri au îndeplinit mai mult de 4 criterii, și un caz 4 criterii. Criteriile îndeplinite de pacienții cu boală cutanată subacută au fost: fotosensibilitate (100%), artrită (50%), serozită manifestată ca pericardită (25%), nefropatie cu proteinurie/24h >0,5g/dl (50%), modificări imunologice (100%), hematologice (100%), ANA pozitiv (75%).

## Discuții

În lotul de 109 pacienți examinat de noi, diagnosticați cu lupus cutanat (LED/LESA), 14 (12,84%) au prezentat criterii de încadrare în boală sistemică. Distribuția în funcție de forma clinică a fost: 10 dintr-un total de 94 cazuri de LED (10,63%) și 4 dintr-un total de 15 cazuri de LESA (26,66%). Distribuția pe sexe evidențiază un raport de 13:1 în favoarea sexului feminin. În ceea ce privește modalitatea de evoluție am remarcat faptul ca pacienții cu LED au evoluat către forma sistemică direct din forma localizată după un interval scurt de timp, în majoritatea cazurilor (4-7 ani), sau după un interval mai lung trecând prin forma diseminată de LED (5-20 ani). Un singur pacient cu LED localizat a prezentat manifestări sistemice la 1 an de la diagnosticul de boală cutanată. Acest pacient prezenta ca particularități vârsta tânără de debut a LED (17 ani), și AHC de boală sistemică (o soră diagnosticată cu LES la 14 ani). La 17 ani a fost diagnosticat clinic și histopatologic cu LED la acel moment neavând manifestări clinice, și ca modificări imunologice

doar ANA pozitiv. În cazurile de LESA am notat o diferență mai mică între vârsta de debut a bolii cutanate și apariția primelor manifestări sistemice (1-4 ani). Majoritatea pacienților au avut leziuni extinse la mai mult de un segment de corp (57,14%). Pacienții cu LED localizat au prezentat 4 sau mai multe criterii ARA, dar ele au fost reprezentate de fotosensibilitate, rash discoid, modificări imunologice, hematologice, spre deosebire de pacienții cu LED diseminat la care am semnalat inclusiv 2 cazuri de artrită și unul de serozită. Toți pacienții cu LESA au îndeplinit mai mult de 4 criterii dar în două cazuri cu afectare renală importantă. Manifestările sistemice notate cel mai frecvent au fost: nefropatie (57,14%), artralgi (42,85%), urmate de serozită (21,42%).

Formele de lupus eritematos ce prezintă clinic leziuni specifice de lupus cum sunt LED și LESA sunt considerate variante mai blânde de boală, cu evoluție și prognostic în general bune. LESA evoluează cel mai adesea cu remisii și recurențe. Aproximativ 50% dintre pacienți îndeplinesc criteriile ARA de LES dar în general au un pronostic mai bun pe termen lung (1,2). LED are o evoluție cronică, rareori cu rezoluție spontană, în absența tratamentului. 15-30% dintre pacienții cu LES au LED și aproximativ 5% ca prim simptom (3). 5-10% dintre pacienții cu LED dezvoltă în evoluție manifestări extracutanate de LES (4), dar este neobișnuit decesul prin complicațiile bolii sistemice. Pacienții cu LED diseminat se asociază cu un risc mai mare de progresie către boală sistemică (5). Într-un studiu realizat de Tebbe și co. pe 296 pacienți cu lupus

cutanat (LED/LESA), se arată că nefropatia este variabila cu cea mai înaltă semnificație statistică în distincția între boala cutanată și boala sistemică, urmată de prezența artralgiilor și ANA pozitiv în titru crescut (> sau = 1:320). Prin contrast, titrurile scăzute de anticorpi anti-nucleari ANA și prezența anticorpilor anti-ADNdc au relevanță statistică scăzută/absentă ca și criteriile de diferențiere (6). Fotosensibilitatea, alopecia, ulcerările orale, fenomenul Raynaud par să se asocieze cu un prognostic mai prost (7).

În practica medicală ne interesează în special factorii de risc pentru transformarea bolii cutanate în boală sistemică și mai puțin încadrarea pacienților într-o formă sau alta folosind criteriile ARA. Este evident că un pacient cu LED și rash discoid, modificări hematologice, imunologice și ANA pozitiv în titru scăzut, nu are același prognostic ca și un pacient cu LESA și fotosensibilitate, modificări imunologice, hematologice și vasculită cutanată, deși primul este conform criteriilor purtător al diagnosticului de boală sistemică în timp ce al doilea este doar purtător al unui risc de a evolua spre LES. În 2000 Cardinali făcea observația că leziunile cutanate nespecifice de lupus apar doar la pacienții cu LES, nu și în cazurile de LED sau LESA (8). În acest context utilizarea criteriilor ARA face dificilă dacă nu imposibilă evaluarea pertinentă a evoluției în cazurile de lupus eritematos cutanat. Incluziunea leziunilor discoide printre criteriile ARA crește sensibilitatea dar scade specificitatea LES în relație cu LEC (lupus eritematos cutanat). În încercarea de a clasifica pacienții cu LEC au fost elaborate criterii de către EADV (European Academy of Dermatology and Venereology), ce includ criteriile ARA și alți parametrii mai potriviți pentru evaluarea pacienților cu LEC, cum sunt vasculita acrală, testul benzii lupice, viteza de sedimentare a hematiilor crescută, prezența anticorpilor anti-Ro/SSA și anti-La/SSB. Într-un studiu pe 207 pacienți cu LEC cronic și LESA s-a încercat clasificarea acestora, folosindu-se atât criteriile ARA cât și EADV. Criteriile ARA au arătat o sensibilitate de 88% și o specificitate de 79%, comparativ cu criteriile EADV care au arătat o sensibilitate mai mică (64%), dar o specificitate mai mare (93%) (9).

Adresa de corespondență:

Dr. Alexandra Oprisan - Spitalul Clinic Colentina  
Tel.: 004.021.317.23.54/5334, Fax: 004.021.316.55.12

## Concluzii

Pacienții diagnosticați cu LEC pot dezvolta manifestări clinice de boală sistemică și aceste manifestări sunt în general blânde, neame-nințătoare de viață, după un interval variabil de timp, în general mai scurt în cazul LESA comparativ cu LED. Formele clinice de lupus discoid diseminat și respectiv LESA asociază mai frecvent manifestări sistemice comparativ cu forma localizată de LED. Prognosticul LEC depinde de forma clinică de boală cutanată și de severitatea manifestărilor extracutanate asociate. Identificarea corectă a factorilor de risc este indispensabilă în aprecierea evoluției și prognosticului acestor pacienți. Criteriile ARA sunt mai puțin folositoare în evaluarea pacienților cu LEC.

Intrat în redacție: 18 septembrie 2008

## Bibliografie

1. Callen JP, Klein J. – Subacute lupus erythematosus. Clinical serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 31: 1007-1013; 1988.
2. Chelbus E, Wolska H, Blaszczyk M, si co. – Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus-diagnostic criteria and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 38: 405-412; 1998.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, si co. – Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine.* 72: 113-124; 1993.
4. Sontheimer RD, McCauliffe DP. – Lupus-Specific Skin Disease (Cutaneous LE). In Duboi's Lupus Erythematosus. 7th ed. Ed. Lippincot Williams&Wilkins. 2007: 576-620.
5. Callen JP. – Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic and pronostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol.* 118: 412-416; 1982.
6. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, si co. – Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol.* 77: 305-308; 1997.
7. Parodi A, Massone C, Cacciapuoti M, si co. – Measuring the activity of the disease in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 142: 457-460; 2000.
8. Cardinali C, Caprioni M, Bernachi E, si co. – The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus-the Italian experience. *Lupus.* 9: 417-423; 2000.
9. Tebbe B, Orfanos CE. – Prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Cutaneous Lupus Erythematosus.* Ed. Springer. 2005; 187-202.