

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ- NEFROLOGIE

***PARTICULARITĂȚI ALE RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC LA PACIENȚII CU NEFROPATIE
LUPICĂ***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. PENESCU MIRCEA NICOLAE**

**Student-doctorand:
STROIE ANNA MIRELA**

2020

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

I.	PARTEA GENERALĂ.....	1
1.	Introducere.....	4
2.	Epidemiologie.....	8
3.	Etiologia și fiziopatologia bolii lupice.....	12
4.	Criteria diagnostice și manifestările extra-renale.....	30
5.	Nefropatia lupică.....	41
5.1.	Indicații de biopsie renală în lupus.....	41
5.2.	Clasificarea anatomopatologică.....	42
6.	Tratamentul în nefropatia lupică.....	47
6.1.	Principiile nefarmacologice.....	47
6.2.	Terapia medicamentoasă- tratamentul imunosupresor.....	48
6.3.	Tratamentul simptomatic.....	52
6.4.	Terapia imunomodulatoare.....	52
6.5.	Terapiile biologice.....	57
6.6.	Tratamentul formelor rezistente la imunosupresie.....	58
6.7.	Tratamentul recăderilor.....	59
6.8.	Terapiile de substituție a funcției renale la pacienții cu nefropatie lupică.....	61
6.9.	Terapia sindromului antifosfolipidic asociat.....	61
6.10.	Profilaxia riscului cardio-vascular.....	61
II.	PARTEA SPECIALĂ- Contribuții personale	64
7.1.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale	64
7.2.	Metodologia generală.....	65
7.3.	Scop și obiective.....	65

7.4. Material și metodă.....	66
7.5. Rezultate și discuții.....	66
7.6. Concluzii.....	166
7.7. Limitele studiului.....	166
Bibliografie.....	168
Anexe.....	199

Lupusul eritematos sistemic este o afecțiune cronică, inflamatorie, de etiologie autoimună, caracterizată deci de pierderea toleranței la self, sinteza de anticorpi policlonali împotriva antigenelor nucleare și citoplasmice, formarea de complexe imune, activarea complementului seric și depunerea acestor complexe la nivelul organelor, ducând la inflamație cronică și injurie multi-organică. Afectarea renală la pacienții cu boală lupică este prezentă la aproximativ 60 % din cazuri în decurs de 10 ani de evoluție a bolii [1]. Teza doctorală la care am lucrat tratează tematica nefropatiei lupice, mai precis factorii care influențează și prezic răspunsul terapeutic favorabil, identificați la cohorta de pacienți incluși în cercetarea doctorală prin prelucrarea statistică a datelor colectate.

Lucrarea respectă planul academic recomandat, respectiv cuprinde o parte generală, care tratează stadiul actual al cunoașterii, alcătuită din 6 capitole, și o parte specială, alcătuită din 7 sub-capitole, și care prezintă rezultatele cercetării efectuate asupra datelor obținute din lotul de pacienți incluși în studiul doctoral.

PARTEA GENERALĂ

În **partea generală** a lucrării, am expus noțiunile teoretice despre boala lupică, stadiul actual al cunoașterii.

Capitolul 1: Introducere

Am tratat importanța problemei, în introducere, și am motivat alegerea temei prin aceea că lupusul eritematos sistemic, deși afecțiune autoimună rară, atinge un număr semnificativ de pacienți la nivel național și internațional. Boala lupică este multi-sistemică, cronică, debilitantă, afectând și rinichiul la peste jumătate din pacienți, iar un sfert din aceștia ajung la boală renală în stadiul final, ceea ce crește mortalitatea, morbiditatea, costurile asociate îngrijirii medicale. Deasemenea, specificul cronic al bolii, necesitatea controalelor periodice medicale, tratamentul de întreținere de lungă durată, și afectarea neuro-psihică care poate apare la unii pacienți ca și manifestare a bolii lupice, efectele adverse ale medicației imunosupresoare, mai ales cele asociate corticoterapiei cronice, sunt factori care predispun pacienții la apariția sindroamelor depresiv-anxioase, astfel încât aceste considerente au stat la baza deciziei de a evalua psihologic pacienții, prin administrarea chestionarului de depresie Beck, la care pacienții au răspuns bifând variantele de răspuns cu care au rezonat și pe care le-au considerat potrivite pentru a descrie starea momentană, la fiecare item din inventar. Menționez că acest chestionar este tradus, omologat și validat pe populația din România, astfel încât rezultatele obținute prin evaluarea pacienților cu acest instrument clinic pot fi comparate cu rezultate obținute de alți autori din

alte țări care au evaluat pacienții folosind același sau instrumente clinice similare. În acest capitol am

prezentat și perspectiva istorică, respectiv perioadele istorice în care a fost definită boala, încadrată și clasificată, de la Antichitate la Perioada Modernă.

Capitolul 2. Epidemiologie

După introducere, în care am precizat importanța problemei de studiu și am motivat alegerea temei doctorale, am prezentat datele de epidemiologie, citând studii internaționale din Europa, America, Asia, disponibile în jurnalele de specialitate, de nefrologie și reumatologie, actualizate, cât mai recente și cât mai bine documentate. În România, nu avem un registru unic de boli reumatologice, însă se estimează că am avea un număr aproximativ de 9000 de pacienți cu lupus eritematos sistemic, ceea ce reprezintă un număr important de pacienți cu afectare renală în contextul lupusului, și, pe cale de consecință, afecțiunea este consumatoare de resurse medicale și sociale. Prevalența bolii lupice este de 20-150 la 100 000 [2], cu prevalența mai crescută în rândul femeilor, de la 164 (caucaziene) la 406 (afro-americane) la 100 000. [3] Datorită creșterii sensibilității testelor diagnostice, s-a constatat o creștere a numărului de pacienți, acesta triplându-se în ultimii 40 de ani. [4, 5] Incidențele estimate sunt de 15-25 la 100 000 în America de Nord, America de Sud, Europa și Asia [6]. Prevalența bolii lupice este crescută în mediul urban față de cel rural [7]. Sunt menționați factorii geografici și de mediu, factorii genetici- rasa și etnia, statutul socio-economic – incidență și prevalență mai mare în mediile cu nivel precar socio-economic, sexul – boală mai frecventă la femei, vârsta – afecțiunea este mai frecventă și vârste tinere, în perioada de fertilitate, factori hormonal – estrogenii cresc riscul de boală - femeile cu menarha timpurie, tratate cu hormoni sau preparate hormonale, anticoncepționale orale, terapie de substituție hormonală post-menopauză ce conțin estrogeni au un risc mai mare de a dezvolta lupus, respectiv de 1,5 – 2,1 mai mare. [8, 9] Acest capitol tratează și costurile generate de boala lupică. Fiind o afecțiune plurisistemică, și afectând organe cu importanță vitală pentru supraviețuire (rinichiul, SNC, cord, plămâni), costurile directe și indirecte ale bolii lupice sunt ridicate. Deasemenea, calitatea vieții pacienților este influențată, unele studii arătând că scorurile de calitate a vieții HR-QOL sunt între 0,6-0,75. [10] Costurile directe medii anuale sunt estimate la 2 214 – 16 875 USD/an, costuri raportate la valoarea economică a dolarului din 2010 și ajustate pentru puterea de cumpărare. Costurile indirecte sunt mult mai ridicate, acestea incluzând zilele de concediu medical și absența de la muncă, afectarea psihologică, pacienții care sunt pensionați medical din cauza leziunilor avansate, estimările arătând sume cuprinse între 2 239 și 35 540 dolari/an. [11] Există date, deloc surprinzătoare, care arată ca pacienții care au nefrită lupică generează costuri de îngrijire mai mari decât cei fără afectare renală [12].

Capitolul 3: Etiologia și fiziopatologia bolii lupice

Acest capitol tratează factorii etiologici și mecanismele fiziopatologice ale bolii lupice. Factorii genetici- una din dovezi este rata crescută de concordanță între gemenii monoziгоți, unele studii raportând între 14-57% [13, 14, 15,16]. Astfel, există o rată de concordanță de 24 % la gemenii monoziгоți și 2% la gemenii dizigoți. În ceea ce privește copiii născuți din mame cu lupus, 27 % prezintă lupus neonatal [15], cu Ac anti-nucleari, Ac anti Ro (SS-A) și Ac anti La (SS-B), cu bloc atrio-ventricular de diferite grade, astfel încât 64 % necesită pacemaker și mortalitatea este de 20%. [17] Asocierea riscului de boli autoimune cu tipurile de HLA a fost observată în mai multe studii; astfel, există alele care conferă riscul de boală, dar și gene care protejează de bolile autoimune, acestea fiind DRB 1*13, în populațiile europene subtipul HLA DRB 1*13:01 la pacienții europeni și DRB1*13:02 la japonezi [18]. Statutul de homozigot oferă protecție mai crescută decât cel de heterozigot. Din cele 46 de polimorfisme ale nucleotidelor care au fost dovedite cu risc de dezvoltare a bolii lupice, 30 sunt în regiuni non-codante ale genomului, astfel încât s-au efectuat studii pentru a arăta modificările și interacțiunea acestora cu celelalte elemente celulare. [18] Există o activare crescută a factorilor transcripatori în regiunile de genom învecinate cu aceste gene non-codante care sunt asociate cu LES.

Anomaliile complementului. Cel mai crescut risc de a dezvolta LES, respectiv între 5 și 25 de ori față de populația generală, o reprezintă deficiențele în componenta C1q a complementului, acesta fiind necesar pentru îndepărtarea celulelor apoptotice, C4A și B, C2 sau prezenta unei gene TREX1 mutate (aceasta codând primele 3 enzime de tip endonuclează reparatorie care degradează ADN-ul). [19,20]. Aceste mutații sunt rare în populația generală.

Genele din MHC. Sunt asociate cu risc crescut locusurile HLA-DRB1*0301, HLA –DRB*1401, în timp ce genele codificate de HLA DRB1*1401 s-au dovedit a avea efect protector.

Rolul genelor care reglează sinteza și funcționarea IFN α. IFN alpha este un tip de IFN implicat în răspunsul imunologic la expunerea la virusuri, astfel poate scădea toleranța la self prin activarea celulelor prezentatoare de antigen după ce înglobează material de tip self. [21,22] Există gene care sintetizează proteine care reglează funcția imunologică a interferonului alpha (IFNα), de tipul IRF5, STAT4, IRAK1, TNFAIP3, SPP1, TLR7; expresia genei TLR7 prezintă polimorfisme, interacțiunea lor cu cel puțin o moleculă de microARN și un număr crescut de copii ale genelor respective. [23, 24]. Anumite polimorfisme se potentează reciproc și cresc riscul de lupus, spre exemplu polimorfisme ale STAT 4 și IRF5 pot avea efecte aditive. [25]

Genele care reglează, activează sau supresează limfocitele de tip T și B. Alte gene care predispun la LES implică mecanismele de semnalizare intercelulară limfocitară, cum ar fi genele PTPN22, OX40L, PD-1,

BANK-1, LYN, BLK; acestea sunt implicate în procesele de activare sau supresie a limfocitelor T sau a activării sau supraviețuirii limfocitelor B. **Genele care influențează clearance-ul complexelor imune**

circulante. Clearance-ul complexelor imune circulante este determinat de componente ale complementului C1q, C4 și C2, FcγR IIA – receptori pentru porțiunea Fc a imunoglobulinelor,

RIIIB, CRP, integrina αM (ITGAM). Există o variație a numărului de copii ale genelor care transcriu proteinele FcγR3, C4 și nu o diferență între alelele acestor gene (variantelor modificate ale genei de bază, din populația sănătoasă). [26,27]. **Modificări în STAT4.** STAT 4 codifică o proteină care are un rol important în răspunsul celular la IFN de tip I și interacțiunea cu alte citokine, activarea acestei gene este indusă de IL-12, IL-23, și IFN α care stimulează răspunsul celular de tip Th1 și Th2. [28].

Defecte în procesul apoptozei celulare. Apoptoza celulară elimină auto-antigenele dacă este corect făcută și de asemenea implică eliminarea clonelor autoreactive de limfocite T și B. [29]

Apoptoza limfocitară crescută și clearance-ul întârziat al celulelor apoptotice contribuie la hiperactivarea limfocitelor B și producția crescută de auto-anticorpi. **Factori de mediu** - Dintre factorii de mediu, un rol patogen clar a fost atribuit radiațiilor UV, atât în declanșarea bolii, cât și în declanșarea puseelor de activitate. Fumatul, alcoolul sunt alți factori de mediu importanți. Se mai incriminează infecțiile virale și deficitul de vitamina D. **Factori hormonali** - Există numeroase evidente clinice care arată

acțiunile imunoregulatorii ale 17-estradiol

(estradiol)ului, testosteronului, progesteronului, dehidroepiandrosteron-ului/dehidroepiandrosteron sulfat(DHEA/DHEAS)-ului și prolactinei, acești hormoni de tip sexo-steroidi modulând incidența și severitatea bolii lupice. **Factori epigenetici.** Studiile arată că genomul nu este o entitate statică, că există modificări ale acestuia în funcție de factorii de mediu cu care intră în contact și cu felul în care este folosită informația genetică, factorii de mediu influențând expresia și activarea genelor, astfel încât genomul nu este un depozit de informație închis, ci unul deschis și adaptabil. Aceste reglaje se bazează pe patternuri inductibile sau deja preluate în care expresia genelor este inițiată sau inhibată, și nu se

face prin schimbarea secvenței ADN. **Derreglarea apoptozei.** Apoptoza sau moartea celulară programată, este acel proces în care celulele sunt eliminate în urma procesului de îmbătrânire celulară, fără a cauza inflamație. După ce sunt fagocitate corpuri apoptotice ajung la nivelul lizozomilor celulelor dendritice și macrofagelor, care descompun moleculele pentru reutilizarea materialului celular. Dacă nu se face corect și complet fagocitoza, atunci rămân resturi celulare care activează sistemul imunitar, ceea ce duce la afecțiuni de tipul lupusului eritematos sistemic, poliartritei reumatoide, și dacă ADN-ul din celulele moarte nu este degradat complet, sistemul imunitar înnașcut se activează, ducând la anemie

severa și artrita cronică. (30). Dacă membrana corpurilor apoptotici se lezează, și se exprimă material intracelular, atunci se declanșează inflamație locală și fenomene de autoimunitate, materialul nuclear intrând direct în contact cu celulele sistemului imunitar, astfel favorizând dereglările și răspunsul contra self. La soareci, mutații ale proteinelor care facilitează fagocitoza corpurilor apoptotici duc la manifestări de tip lupus eritematos sistemic. [31]

Capitolul 4: Criterii de diagnostic al lupusului eritematos sistemic și manifestări extra-renale

Recent au fost publicate criteriile noi de diagnostic și clasificare a lupusului eritematos sistemic. [32]. Aceste criterii noi au fost alese pentru a stabili un echilibru între sensibilitatea și specificitatea vechilor criterii de diagnostic, criteriile Colegiului American de Reumatologie – American College of Rheumatology SLE – ACR 1997 (196) și SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 [33]. Aceste criterii au fost folosite inițial pentru clasificarea bolii, ele pot fi utilizate și pentru diagnosticul clinic, la pacienții la care se suspectează o boală autoimună, pentru a face diferență între lupus eritematos sistemic și alte afecțiuni autoimune, cum ar fi sindromul Sjogren primar, sclerodermia sau miozitele. Noile criterii de clasificare a bolii lupice include ca și criteriu obligatoriu prezența anticorpilor ANA cel puțin la o determinare, apoi criteriile suplimentare grupate în șapte clinice (constitutionale, hematologice, neuropsihiatrice, muco-cutanate, seroase, musculo-scheletale, renale) și trei imunologice (anticorpi anti-fosfolipidici prezenți, nivel scăzut al complementului seric, alți anticorpi specifici pentru lupus eritematos sistemic), acestea primind între 2 și 10 puncte. Pacienții care acumulează ≥ 10 puncte sunt clasificați. În cohorta de validare, noile criterii au avut o sensibilitate de 96.1% și specificitate de 93.4%, comparat cu 82.8% sensibilitate și 93.4% specificitate a criteriilor ACR din 1997 și respectiv sensibilitate de 96.7% și specificitate de 83.7% a criteriilor SLICC din 2012.

Capitolul 5: Nefropatia lopică

Nefrita lopică este o nefrită prin complexe imune, acestea fiind cu imunoglobuline policlonale, de unde și aspectul tipic la imunofluorescență de “full-house”, pe care îl detaliem în capitolul acesta. Există 6 clase de nefrită lopică histopatologică, și fiecare subtip are indicații terapeutice pentru scheme medicamentoase diferite și urmărirea clinică diferită. [34]. Deși prezentarea clinică, analiza sedimentului urinar, evoluția, estimarea funcției renale pot oferi indicii despre tipul histopatologic, biopsia renală este necesară pentru a confirma clasa și pentru a conduce ulterior tratamentul pacientului. De multe ori, recăderile pot sugera trecerea într-o altă clasă, iar clasele se pot asocia, mai ales clasele III+V sau IV + V, astfel încât o singură biopsie renală la luarea în evidență a pacientului nu este suficientă pentru

întreaga perioadă de evoluție a bolii.

Indicații de biopsie renală la pacienții lupici, conform recomandărilor Colegiului American de Reumatologie, American College of Rheumatology ACR [35]:

- proteinurie >500mg/24h
- sediment urinar activ, cu hematurie dismorfă persistentă – cel puțin 5 hematii/câmp, majoritatea fiind dismorfice, și /sau cilindrii eritrocitari sau leucocitari.
- o creștere a creatininei serice care nu este atribuită unei alte cauze, unui alt mecanism fiziopatologic.

În nefropatia lupică sunt afectate podocitele (podocitopatia lupică), aspectul de imunofluorescență “full-house”, în care se regăsesc Ig G, IgA, Ig M, C3 , C1, depozite imune extraglomerulare, depozite imune combinate mezangiale, subendoteliale și subepiteliale, și prezența incluziunilor endoteliale tubuloreticulare. [36, 37]

Clasificarea histopatologică. Clasele de nefropatie lupică, conform International Society of Nephrology sunt:

- 1. Clasa I: nefrita lupică mezangială minimă** – este cea mai timpurie afectare renală glomerulară în cadrul bolii, la acest stadiu glomerulii sunt normali la microscopul optic, dar la imunofluorescență și la microscopia electronică sunt prezente depozite imune.
- 2. Clasa II: Nefrita lupică mezangială proliferativă** – la microscopul optic, deja se observă hiper celularitate mezangială și/sau expansiunea matricii mezangiale. La imunofluorescență și prin microscopia electronică se observă depozite electrono-dense în mezangiu, iar prezența de depozite subendoteliale sau/și subepiteliale sau cicatrici globale sau segmentare (care sunt considerate a arăta că anterior au existat proliferare endocapilară, necroză sau semilune) sunt mai degrabă prezente în clasele III și IV.
- 3. Clasa III: Nefrita lupică proliferativă focală** – în această categorie, sub 50 % din glomeruli au glomerulonefrită activă sau inactivă endocapilară sau extracapilară la microscopia optică. Glomerulonefrita poate fi segmentală sau globală (segmentală – sub 50% din ansele capilare glomerulare prezintă proliferări, globală – este când peste 50% din ansele capilare prezintă proliferări), aceste leziuni fiind de obicei asociate cu depozite mezangiale și subendoteliale la microscopia electronică, și proliferare mezangială.
- 4. Clasa IV: Nefrita lupică proliferativă difuză** – se caracterizează prin prezența la microscopul optic a peste 50% din glomeruli care prezintă proliferare endo sau extracapilară, segmentală sau globală, activă sau inactivă. Astfel, există 2 subclase: glomerulonefrita lupică proliferativă difuză segmentală

(IV-S) – peste 50% din glomeruli prezintă proliferare segmentală. În cazul bolii active, leziunile proliferative, necrotice și semilunele celulare pot fi prezente. La imunofluorescență, cel puțin în timpul fazei active, există depozite difuze de imunoglobuline și complement, la nivel mezangial și subendotelial. La microscopul electronic se observă depozite subendoteliale și mezangiale.

Hematurie și proteinurie se observă la aproape toți pacienții cu nefrită lupică clasa IV activă, frecvente fiind sindromul nefrotic, hipertensiunea arterială și insuficiența renală.

5. Clasa V – nefropatia membranoasă lupică – este caracterizată prin trăsături asemănătoare nefropatiei membranose idiopatice: îngroșarea difuză a pereților capilarelor glomerulare la microscopul optic, depozite imune subepiteliale (globale sau segmentare) la imunofluorescență sau microscopul electronic. În cazul nefropatiei membranoase lupice, afectarea mezangială e prezentă și include proliferare mezangială la microscopul optic, depozite imune mezangiale la microscopul electronic și la imunofluorescență. Pacienții prezintă tipic sindrom nefrotic, sedimentul urinar poate fi activ la prezentare, deasemenea hipertensiunea arterială, iar funcția renală poate fi normală la prezentare sau ușor alterată.

6. Clasa VI – nefropatie lupică sclerozată avansată – mai mult de 90% din glomeruli sunt sclerozați global. Cicatricile reprezintă vindecarea injuriei inflamatorii preexistente, ca și în cazul pacienților cu nefrită lupică clasele III, IV sau V cronică avansată. Acești pacienți prezintă disfuncție renală care progresează lent, în asocieră cu proteinurie și hematurie. Este importantă identificarea acestor pacienți deoarece terapia imunosupresoare în acest stadiu de afectare renală nu mai prezintă niciun beneficiu renal, leziunile fiind ireversibile. În schimb, tratamentul este axat pe principii non-imunologice, de a încetini progresia insuficienței renale, folosind inhibitori de enzimă de conversie sau alți blocați ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a altor medicamente antihipertensive. Pe lângă afectarea glomerulară, există și alte structuri renale afectate: nefrita tubulointerstițială, afectare vasculară sau afectări secundare administrării medicației din tratamentul lupusului. În orice biopsie renală ar trebui notat severitatea afectării tubulointerstițiale și vasculare.

Nefrita tubulointerstițială – infiltrat interstițial inflamator, injurie tubulară cu sau fără depozite imune de-a lungul membranei bazale tubulare. Afectarea interstițială este concomitentă afectării glomerulare în majoritatea cazurilor. [38] Există cazuri primare – când leziunile tubulointerstițiale se asociază cu afectare glomerulară și vasculară minimă sau deloc, și secundare- când nefrita interstițială se asociază leziunilor glomerulare din lupus.

Severitatea afectării tubulointerstițiale este un element important de prognostic, se corelează cu prezența hipertensiunii arteriale, cu creatinina serică crescută și cu o degradare progresivă a funcției

renale. Pacienții cu afectare tubulo-interstițială au risc de 2 ori mai mare de a dezvolta insuficiență renală. Disfuncția tubulară se poate exprima clinic și paraclinic în acidoza metabolică tip I (distală), hiperpotasemie, sau hipopotasemie prin pierdere de sare și hiperaldosteronism secundar.

Afectarea vasculară se traduce prin depunere de complexe imune, trombi intravasculari imunologici, o microangiopatie trombotică similară clinic și paraclinic cu purpura trombotică trombocitopenică, vasculita sau boala ateroembolică și leziuni aterosclerotice. Complexele imune sunt localizate sub endoteliul intact, nu produc inflamație, însă în cazurile severe se poate întâlni necroza fibrinoidă, asociat cu hipertensiune severă. Rar, poate fi prezentă și tromboza de venă renală, la pacienți cu sindrom nefrotic sau cu titru înalt de anticorpi anti fosfolipidici. Există și entitatea numită “podocitopatie lupică”, manifestă prin ștergerea extensivă a pedicelelor, fără depunere de complexe imune, ceea ce ar fi comparabil la microscop cu aspectul de leziune minimă. Ca și etiologie, se bănuiește fie acțiunea citokinelor sau a celulelor T citotoxice, care atacă direct podocitele. Deasemenea, pacienții lupici folosesc antiinflamatorii nesteroidiene, această medicație putând explica apariția acestor modificări. Pacienții răspund de obicei la cure scurte de corticoterapie în doze mari, similar pacienților cu leziuni minime.

Capitolul 6: Tratamentul în nefropatia lupică

Opțiunile terapeutice se vor adresa afectării pe care pacientul o prezintă și care îi limitează funcționalitatea și îi scade calitatea vieții. Deasemenea, intensitatea simptomelor sau gravitatea afectării organelor determină intensitatea tratamentului, opțiunile terapeutice, doza și durata tratamentului, acestea fiind particularizate în funcție de necesitățile fiecărui pacient în parte, și în funcție de gravitatea recăderilor, frecvența acestora, intervalul dintre pusee și durata acestora, deasemenea există scoruri de activitate a bolii lupice, ele putând orienta clinicianul asupra opțiunilor terapeutice și asupra opțiunii individualizate pentru fiecare pacient în parte.

6.1. Principiile nefarmacologice de tratament cuprind:

1. Renunțarea la fumat – fumatul accelerează progresia leziunilor aterosclerotice, crescând astfel morbi și mortalitatea la acești pacienți care au deja factori de risc cardiovascular preexistenți (terapie cortizonică prelungită, dislipidemia din sindromul nefrotic, risc de leziuni vaculare prin sindromul antifosfolipidic cu coagulare secundară etc.). [39, 40, 41, 42]
2. Protecție solară – creme și soluții cu factor de protecție ≥ 55 [43], pacienții trebuie să evite expunerea directă la soare, sau la lumina soarelui reflectată, să poarte pălării, eșarfe, dar și expunerea la alte surse de ultraviolete trebuie evitată, deoarece această expunere duce la apoptoza cheratinocitelor, expunerea materialului nuclear și exacerbări ale bolii lupice. Se recomandă evitarea medicației cu

potențial de fotosensibilizare.

3. Dieta echilibrată în proteine, lipide, carbohidrați, cu respectarea necesarului caloric și al aportului adecvat de vitamine și minerale, mai ales vitamina D și calciu. În pusele de activitate ale bolii, cu sindrom inflamator important, crește necesarul caloric, și acest principiu trebuie respectat, pentru a nu ajunge la malnutriție. Apoi, corticoterapia cronică duce la creșterea apetitului, creștere în greutate și dismetabolism.

4. Exercițiul fizic – foarte important, pentru păstrarea masei musculare și a masei osoase, mai ales în bolile cronice, inflamatorii. Deasemenea, exercițiul fizic ameliorează starea generală, reduce fatigabilitatea, astenia. [44, 45]. Beneficiul asupra riscului cardiovascular este clar, prin scăderea indicelui de masă corporală, circumferința abdominală, ameliorează consumul maxim de oxigen, funcția endotelială și sensibilitatea la insulină [46].

5. Imunizare – se recomandă imunizare prin vaccinuri înainte de inițierea terapiei imunosupresoare, sigure fiind vaccinurile antigripal, antipneumococic, însă titrul de anticorpi poate fi mai scăzut decât la populația generală [47]. Vaccinul antihepatită B are dovezi de eficiență și siguranță, la pacienții cu boală stabilă [48]. Vaccinurile vii atenuate (rubeola, polio, varicela, zoster, vaccinia, rujeola) se recomandă doar la pacienții care nu primesc imunosupresoare, și să se administreze cu precauție, doar dacă pacienții nu au fost vaccinați în prealabil sau nu au titru protector de anticorpi IgG împotriva respectivului patogen. Vaccinul anti-papilomavirus uman HPV este sigur la pacienții cu boală stabilă, și nu declanșează pusee de activitate a bolii [49].

6.2 Terapie medicamentoasă- tratamentul imunosupresor.

Nefrita lupică de clasa a II-a beneficiază de tratament conservator, fără a exista un consens în ceea ce privește tratamentul imunosupresor al acestei forme de afectare renală întrucât nu există date suficiente pentru a formula recomandări standardizate sub forma ghidurilor clinice. Proteinuria se gestionează cu tratament conservator – inhibitori de enzimă de conversie, sartani, inhibitori direcți ai reninei. Ghidul ACR (American College of Rheumatology) [50] recomandă a nu se începe tratament imunosupresor în cazul nefritei lupice clasa a II-a, ghidul EULAR, ERA-EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association) recomandă doze scăzute-moderate de glucocorticoizi oral (0.25–0.5 mg/kg/zi) în monoterapie sau asociat cu azathioprina (AZA, 1–2 mg/kg/zi), dacă este necesar ca și tratament de reducere a dozei de corticoizi pe termen mai lung, în cazul în care există proteinurie peste 1 g/24 h, mai ales în prezența hematuriei glomerulare [51, 52].

În ultima decadă s-au efectuat mai multe studii clinice randomizate pentru nefrita lupică din clasele III

si IV, atât în ceea ce privește tratamentul de inducție cât și cel de menținere a remisiunii. Astfel, recomandările pentru terapia imunosupresoare sunt aceleași în toate ghidurile, respectiv: pentru inducție ciclofosamidă iv sau micofenolat mofetil (2–3 g doza zilnică totală) în combinație cu glucocorticoizi oral împreună cu sau fără pulsuri de metilprednisolon iv în 3 zile consecutive la începutul terapiei de inducție. În ceea ce privește formele de nefrita lupica de clasele de tip III si IV, medicația imunosupresoare “clasică” este prezentată în tabelul de mai jos.

Medicația folosită pentru inducția remisiunii [53].

1. Corticoizi. Prednison – se incepe cu o doza de 1mg/kgc/zi pentru aproximativ 6-8 saptamani, se scade doza cu 0.25 mg/zi în următoarele 6-8 săptămâni, obiectivul fiind acela de a lăsa pacientul pe o doză scăzută, administrată în zile alterne.

Metil-prednisolon in pulsuri. Se incepe cu 3 pulsuri de metil-prednisolon intravenos zilnic 1g/zi, se continua cu pulsuri lunare pentru minim 6 luni sau peste 6 luni la pacienții cu afectare severă, de obicei in combinatie cu ciclofosfamida intra-venos sub formă de pulsuri.

2.Pulsuri de ciclofosamidă. Daca RFG > 30 ml/min, recomandarea este de a incepe pulsuri lunare, fiecare cu o doza de 0.75 g/m2 suprafața corporală, administrat intravenos in timp de 1 ora, iar daca RFG < 30ml/min, doza cu care se incepe este de 0.5 g/m2 suprafata corporala, ulterior dozele se ajusteaza pana la maxim 1.0 g/m2 in functie de nadirul leucocitar, care ar trebui sa fie peste 1500/mm³, la zilele 10 si 14 post-administrare de ciclofosfamida. Toate puls-terapiile de administrare a ciclofosfamidei trebuie sa contina si protectia vezicii urinare, pentru profilaxia cistitei hemoragice prin hidratare astfel incat diureza sa fie de > 150ml/h, administrare orala sau intravenoasa de mesna, deasemnea terapie anti-emetica cu dexametazona 10 mg doza unica plus ondansetron sau granisetron inaintea de infuzia ciclofosfamidei. Terapia prin pulsuri se continua de obicei pana la 6 luni, ulterior pacientul fiind trecut pe terapie de mentinere a remisiunii cu pulsuri cu ciclofosfamida la 4 luni sau cu azathioprina sau micofenolat mofetil oral.

3.Ciclofosfamida pe cale orala, administrată zilnic. Se incepe cu 2 mg/kg/zi ca doza unica de dimineata, doza va fi modificata in functie de raspunsul leucocitar, optim fiind ca acestea sa nu scada cub 4000/mm³. Durata terapiei este de obicei de 3 luni, dupa 3 luni se considera tranzitia la terapie de mentinere cu azathioprina sau micofenolat mofetil.

4.Azathioprina. Se incepe cu 2 mg/kg/zi ca terapie de mentinere, avantajul acesteia fiind un cost mai redus (2.79 \$ pe zi la o doza de 150mg/zi).

5.Micofenolat mofetil. Se incepe cu 0.5 g de 2 ori/zi., escaladând săptămânal doza până la o doză de 1.0 g de 3 ori/zi în funcție de toleranța gastro-intestinală (costul dozei de 32 g/zi este de \$33.60/zi).

6.Ciclosporina. Se incepe cu 5 mg/kg/zi ajustand doza in functie de efectele adverse, mai ales insuficiența renală acută și hiperpotasemie (costul la o doza de 350 mg/zi: aproximativ \$17.50/zi).

7.Tratamentul nefropatiei asociate cu microangiopatia-trombotică din sindromul antifosfolipidic. Există recomandări diverse în funcție de gravitatea acesteia: tratament anticoagulant oral cu warfarina sau acenocumarol pentru INR între 2 și 3, antiagregant cu aspirina 75-150mg/zi, dipyridamol mg/zi, plasmafereza sau imunoglobuline, in functie de severitatea sindromului, ghidurile recomandă opțiuni terapeutice diverse. ACR sugerează plasmafereza.

Pentru nefrita lupică severă, există mai multe scheme terapeutice folosite:

Pentru inducție:

7.1.Ciclofosfamidă oral (1-1.5mg/kg/d) + steroizi (2-4 luni)- LNCSG

7.2.Ciclofosfamidă iv (0.5-1.0g/m²) lunar + steroizi (6 luni) – NIH Protocol

7.3.Ciclofosfamidă iv (low dose; 500 mg la fiecare 2 saptamani) + steroizi (3 luni)- EUROLUPUS

7.4.Micofenolat mofetil oral MMF (2-3g/zi + steroizi) (3-6 luni) – ALMS Protocol

Pentru menținere:

7.5. MMF oral (2-3gms/zi) + steroizi doză mică x 24 luni (ALMS protocol)

7.6.AZA oral (2mg/kg/zi)+ steroizi doză mică x 24 luni (EUROLUPUS Protocol). A nu se folosi dacă pentru inducție s-a administrat micofenolat mofetil.

CNI (CiclosporinaA sau Tacrolimus) + steroizi doză mică dacă există intoleranță la micofenolat sau azathioprină (Ponticelli/Moroni Protocol).

6.3 Tratamentul simptomatic

Acesta include medicatie de tipul antiinflamatoarelor non-steroidiene, pentru ameliorarea poliartralgiiilor și a serozitelor, antiproteinuric (inhibitor de enzima de conversie, sartan, diuretic antialdosteronic), antialgic.

6.4 Terapia imunomodulatoare

Primul medicament din această clasă a fost chinina în tratamentul lupusului. Profilul de siguranță al acestor medicamente este destul de bun. Mecanismul de acțiune – antimalaricele au efecte imunomodulatoare, având efecte pe sistemul imunitar înăscut și lisosomi: interacțiunea cu receptorii toll-like (TLR) – receptorul toll-like 9 se afla în lizozomi, un alt mecanism de acțiune este acela de a modifica funcția normală a compartimentelor și organelor intracelulare care depind de un mediu acid, efectul fiind cunoscut sub termenul de “acțiune lizozomotropică” . Antimalaricele sunt baze slabe care

intră în lizozomi și în compartimentele acide ale celulelor, unde acestea sunt protonate, se crește pH-ul și modifică funcționarea acestor organite celulare. Există și alte efecte care nu sunt datorate doar efectelor lizozomotropice, cum ar fi scăderea factorului de necroză tumorală TNF alpha de către celulele mononucleare, monocite, ceea ce a dus la scăderea ARN-ului mesager al TNF. [55]. Efecte antiinflamatorii cum ar fi inhibarea fosfolipazelor, antagonizarea prostaglandinelor, stabilizarea membranelor lizozomale, inhibarea semnalizării limfocitelor B și T prin receptori sensibili la calciu, scăderea eliberării de fibronectină de către macrofage, inhibă eliberarea superoxidului, scade producția de metaloproteinaze de către sinoviocite. Antimalaricele blochează de asemenea absorbția ultravioletelor, ceea ce poate proteja și preveni leziunile cutanate din lupus. Monitorizarea efectelor adverse se face prin examinare clinică și pentru retinopatie, prin examenul oftalmologic complet. Nu sunt necesare alte determinări paraclinice, de laborator, specifice, pentru a monitoriza efectele adverse ale cloroquinolonei.

6.5 Terapiile biologice

Există studii în curs care evaluează rolul unor noi molecule imunosupresoare, fiind clasificate la capitolul de terapii biologice, acestea interferând cu moleculele implicate în răspunsul auto-imun și inflamatoriu: terapiile anti limfocit B – *Belimumab*, un anticorp monoclonal IgG1 gamma care leagă receptorul limfocitului B pentru Blys (factor de creștere solubil, eliberat de monocite, neutrofile), important în supraviețuirea plasmocitului și în diferențierea limfocitului B în plasmocit, *Tabamlumab* - anticorp uman monoclonal IgG4 care neutralizează BAFF (B cell-activating factor, din familia interferonului), *Blisibimod* proteina de fuziune care cuprinde 4 domenii de legare a proteinei BAFF, cuplate cu fragmentul N-terminal al fragmentului Fc al unei imunoglobuline IgG1. *Atacicept* este o proteina de fuziune între un anticorp care neutralizează atât BAFF și unul care neutralizează APRIL (ligand ce induce proliferarea).

- Agenți inductori de toleranță imunologică (Tolerogeni)

Abetimus este o molecula sintetică, alcătuită din molecule similare deoxinucleotidelor, sub o formă tetramerică, care mimează complexe imune ce conțin ADNdc.

Anticorpi anti CD 20: Aceștia sunt Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Obinutuzumab.

Molecule care țintesc interferonul tip I: Rontalizumab, Sifalimumab, Anifrolumab

- Terapii care țintesc citokinele: inhibitori de TNF alpha- molecule rezervate doar pentru cazurile refractare, din cauza complicațiilor medicamentelor, inhibitori de interleukină- : Tocilizumab, Sirukumab.

Terapii care țintesc la nivelul complementului: Eculizumab. Activarea complementului, mai ales a

fracțiunilor terminale, duc la activări de boală lupică, mai ales nefrita lupică, astfel încât terapii care să blocheze complementul pot avea efecte benefice. Eculizumabul este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă la fracțiunea C5 a complementului, și previne degradarea acesteia la formele active C5a și C5b, și formarea complexului C5b-9, calea alternativă de activare a complementului, și astfel se previne consumul componentelor inițiale ale complementului C1-C4. [58]. Este nevoie însă de studii suplimentare.

-Blocarea costimulării limfocitului T: Anticorpi anti Anti-CD40L (Ruplizumab și Toralizumab, Dapirolizumab), Inhibarea căilor de costimulare prin limfocit T CD28:CD80/CD86 (Abatacept).

6.6 Tratamentul nefritei lupice rezistente la tratamentul imunosupresor

În ciuda recomandărilor ghidurilor, nu există un singur regim optim pentru toți pacienții cu nefrita lupică, astfel încât tratamentul trebuie individualizat. Se recomandă combinarea medicației imunosupresoare pentru formele proliferative focale și difuze, și pentru nefropatia membranoasă lupică.

Pacienții cu rezistență la terapia inițială primesc schema alternativă de tratament: cei care au primit inducție cu ciclofosfamida primesc micofenolat mofetil, iar cei ce au primit inițial micofenolat, primesc ciclofosfamida. Dozele sunt similare celor de la inducția remisiunii. Pacienții rezistenți atât la ciclofosfamida cât și la micofenolat mofetil, pot fi tratați cu rituximab, deși eficiența și toxicitatea acestuia pe termen lung încă nu sunt clarificate. Există și opțiunea terapiei “multi-target”, în care se combină glucocorticoizii, micofenolatul mofetil și tacrolimus, folosită atât pentru inducție, cât și pentru menținere. Dozele de micofenolat recomandate sunt cele din protocolul ALMS: 0.5g de 2 ori/zi, în prima săptămână, apoi 1g de 2 ori/zi în a doua săptămână, și apoi 1.5 g de 2 ori/zi, dacă nu este tolerată doza maximă, se reduce la cea precedentă, se menține pentru 6 luni [61]. Pentru ciclofosfamidă, se recomandă pulsuri intravenoase lunare, primul în doza de 0.75g/m², ulterior încă 5 perfuzii lunare de câte 0.5-1g/m². Pentru formele rezistente atât la ciclofosfamidă cât și la micofenolat, se recomandă Rituximab, 375 mg/m² pe săptămână pentru 4 săptămâni, cu monitorizarea nivelurilor de limfocite B.

Se recomandă și combinația micofenolat mofetil cu tacrolimus, pentru pacienții cu rezistență la micofenolat. Dozele recomandate în studii sunt de 0.075 mg/kgc/zi, studiile arătând o rată de răspuns de 35% răspuns complet la 24 luni – răspunsul complet fiind definit ca proteinurie <0.3g/zi, sediment inactiv, și creatinină serică normală sau stabilă, iar 35% pacienți au avut răspuns parțial.

Pentru Belimumab încă nu sunt recomandări clare, întrucât pacienții cu nefrita lupică au fost excluși din studiile de clasă II și III, însă sunt studii în curs de desfășurare, care au înrolat și pacienți lupici cu nefropatie, așteptăm rezultatele.

Pentru cazurile nerresponsive, se pot folosi doze mari de imunoglobuline intra-venos, 2g/kgc, cand exista contraindicatii de a creste doza de corticoizi sau imunosupresoare, cum ar fi riscul de infectie sau infectii active. Plasmafereza este rar indicată.

6.7. Tratamentul recăderilor

Majoritatea recăderilor au loc in primii 5-6 ani de la inceputul terapiei de inductie. Recaderea usoara este definita ca activarea sedimentului urinar si o posibil crestere de pana in 50% a nivelului proteinuriei, cu păstrarea stabilă a nivelului creatininei serice. In aceste situatii, se recomanda: pentru pacientii initial tratati cu ciclofosfamida, care se afla pe terapie de mentinere cu azathioprina, se poate creste doza de prednison, si de azathioprina, sau schimbarea acesteia cu micofenolat mofetil; pentru pacientii aflati initial in tratament cu ciclofosfamida, care sunt in mentinere cu micofenolat mofetil si recad, se poate creste doza de micofenolat, de prednison sau pot fi pusi pe tratament cu azathioprina; la pacientii la care s-a facut inductie cu micofenolat si care sunt fara terapie de mentinere, se poate reintroduce micofenolatul, sau se pot creste dozele la 2-3 g/zi; pentru pacientii tratati cu micofenolat, aflati in recadere in tratament cu azathioprina, se poate creste doza de azathioprina la un maxim de 2-3 mg/kgc/zi, in functie de toleranta, pana ce exista un raspuns clinic. Daca recaderea consta din cresterea proteinuriei, se poate adauga o doza mica de tacrolimus, ca in terapia “multi-target”.

Studiile recente arată că riscul de boală renală în stadiul final ESRD la pacienții cu nefrită lupică a scăzut la <10% in 15 ani de evoluție a bolii . Totuși, unii pacienți progresează la stadiul final, având leziuni ireversibile, și având nevoie de terapie de substituție a funcțiilor renale, care adaugă la mortalitate și morbiditate. De obicei, când pacienții ajung la stadiul de supleere renală, boala lupică prezintă mai rar recăderi renale sau extrarenale, fiind mai puțin activă. Dintre metode, hemodializa și dializa peritoneală continuă au supraviețuire similară , iar transplantul renal are rate de supraviețuire mai bună la 10 ani decât metodele de dializă , datele din Registrul Renal din Statele Unite arată o mortalitate cu 70% mai scăzută la pacienții lupici transplantați renal, față de cei dializați , se recomanda însă pentru transplant ca boala lupică sa fie inactivă clinic și serologic pentru cel puțin 6 luni anterior transplantului. Supraviețuirea la 10 ani este de 94% la transplantați, 76% la pacienți aflați pe hemodializă și 42% pentru dializa peritoneală . De aceea, transplantul renal nu trebuie întârziat, daca pacientul are boala activă doar serologic.

Recurența în grefonul transplantat este rareori importantă clinic. Acești pacienți au risc crescut de infecții și din cauza expunerii anterioare la imunosupresoare. Rata de recurență histopatologică este raportată între 0-44% pe biopsiile din grefă , iar cea clinică între 2 si 11 %.

6.9. Terapia sindromului antifosfolipidic asociat

Nefropatia asociată sindromului antifosfolipidic este un tip distinct de nefropatie vasculară, microangiopatia trombotică nu este patognomonică sindromului antifosfolipidic, întrucât leziuni similare se întâlnesc și în purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic-uremic, hipertensiunea malignă, sau microangiopatia trombotică mediată de complement. Pacienții cu leziuni de microangiopatie trombotică asociate la nivel renal au prognostic mai prost renal, necesită terapie de substituție a funcției renale mai frecvent, au scoruri mai mari de activitate a bolii.

10. Profilaxia riscului cardio-vascular

În lupusul eritematos sistemic există factori de risc cardiovasculari tradiționali (dislipidemie, obezitate viscerală, obezitate abdominală, hipertensiune arterială, sedentarism, fumat, hiperglicemie) și non-tradiționali (dismetabolism accentuat de folosirea corticoterapiei, ateroscleroza accelerată prin sindromul inflamator accentuat, stress oxidativ, cu injurie a endoteliului, creșterea lipoproteinelor de densitate înaltă, oxidate, creșterea interferonului tip I care recrutează macrofage la nivelul plăcii aterosclerotice, capcanele extracelulare ale neutrofilelor NET – neutrophil extracellular traps – contribuie și ele la disfuncția endotelială. Primele măsuri de prevenție și tratament sunt cele de modificare ale stilului de viață, dietă, scădere în greutate la IMC <25 kg/m², exercițiu fizic regulat, renunțare la fumat, apoi tratament medicamentos: statine, cu controlul colesterolului și lipidelor serice, statinele controlează dislipidemia dar au și efecte pleiotropice, antiinflamatorii, antitrombotice și de stabilizare a plăcii aterosclerotice, hidroxiclороquina – are efecte antiinflamatorii, antitrombotice, anti-dislipidemice, detaliate în subcapitolul anterior, antiagregante plachetare- aspirină 75-150 mg/zi, cu protecție gastrică, mai ales la pacienții care iau glucocorticoizi, deasemenea, reducerea dozelor de glucocorticoizi la doza minimă eficientă, controlul bolii lupice cu imunosupresoare care să permită reducerea corticoterapiei cât mai mult, și care să păstreze boala lupică la un nivel cât mai scăzut de activitate, cât mai mult timp, tratamentul corect al hipertensiunii arteriale, cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, și păstrarea valorilor TA între 120-130/70-80 mmHg.

PARTEA SPECIALĂ

Partea specială este reprezentată de cercetarea originală întreprinsă în cadrul proiectului doctoral.

Am inclus în proiectul doctoral un număr de 67 de pacienți, cu biopsie renală efectuată, la care s-a diagnosticat nefropatie lupică în diferite stadii anatomo-patologice, conform clasificării internaționale, internați și biopsiați în clinică în perioada 2008- 2018, pe care i-am urmărit în evoluție până în martie 2020. Din totalul de 98 de pacienți biopsiați în Spitalul Clinic de Nefrologie „Carol Davila”, au venit periodic la control și au fost incluși în studiu, având toți parametrii doriți, un număr de 67 de pacienți, 9

de sex masculin, 58 de sex feminin.

Pe această populație de pacienți am făcut 3 studii:

1. Un studiu epidemiologic general, în care am caracterizat întreaga populație de pacienți în funcție de sex, vârsta la diagnostic, durata bolii, clasa nefritei lupice, regimul de inducție folosit, terapia imunosupresoare pentru menținere, înregistrarea efectelor adverse ale medicației, durata totală a corticoterapiei, durata în luni până la intrarea în prima remisiune, tipul acesteia- totală sau parțială, numărul de recăderi renale, pacienții la care a fost nevoie de schimbarea regimului terapeutic din cauza neresponsivității sau a recăderilor frecvente, chestionarul de depresie Beck, omologat și validat pe populația din România, manifestările extrarenale, analiza nutritionala care cuprinde greutate, indice de masa corporala, bioimpedanta, datele paraclinice de la vizita de includere in studiul doctoral, respectiv hemograma, teste de inflamatie – VSH, proteine C reactiva, teste ale functiei renale – creatinina serica, proteinurie, prezenta anticorpilor antinucleari, nivelul anticorpilor anti ADNdc, albumina serică.
2. Un alt studiu derivat din baza de date a fost analizarea subgrupului de pacienți de sex masculin cu nefrită lupică, cu particularitățile de răspuns la tratament și de evoluție a bolii, chestionarul de depresie Beck, tabloul paraclinic și manifestările extrarenale, analiza prin bioimpedanță a stării de nutriție.
3. Un studiu asupra pacientelor de sex feminin cu sarcină dusă la termen și cu nașterea de făt viu, în care am analizat particularitățile acestei categorii de paciente, imunosupresia folosită.

Scopul acestor studii a fost identificarea parametrilor care se asociază cu un răspuns terapeutic favorabil, cu recăderi puține, și cu un scor de depresie cât mai mic.

Pentru prima parte a prezentării datelor, am optat pentru o caracterizare generală a pacienților cu nefrita lupică, am luat în considerare variabile precum sex, vârsta la diagnostic, durata bolii până în momentul luării în evidență în studiul doctoral, nutriția- prin indicii de masă corporală și analiza efectuată prin bioimpedanță, clasa de nefrită lupică avută la biopsia renală, manifestările extra-renale, durata corticoterapiei, efectele adverse ale corticoterapiei, schemele de medicație imunosupresoare folosite la inducție și menținere, durata tratamentului, dozele cumulate și efectele adverse obținute, numărul pacienților ajunși în stadiul final de insuficiența renală și metodele de substituție a funcției renale alese, durata până la intrarea în aceste metode de substituție și abordul vascular folosit pentru pacienții aflați în hemodializă. De asemenea, am înregistrat date privind tabloul paraclinic, respectiv hemograma, teste de inflamatie – VSH, proteine C reactiva, teste ale funcției renale – creatinina serică, proteinurie, prezenta anticorpilor antinucleari, nivelul anticorpilor anti ADNdc, albumina serică.

Scopul este de a caracteriza populația de pacienți cu nefrita lupică la biopsia renală, de a concluziona cum răspund la terapia de inducție și de menținere a remisiunii, și de a vedea dacă statusul nutritional

influențează acest răspuns. Am efectuat un studiu retrospectiv, longitudinal.

Obiectivele sunt:

1. identificarea pacienților cu lupus eritematos sistemic și nefrită lupică în diferite clase, la biopsia renală
2. administrarea chestionarului de depresie Beck fiecărui pacient identificat
3. cântărirea, măsurarea și calcularea indicelui de masă corporală și efectuarea bioimpedanței pentru analiza nutrițională
4. înregistrarea schemelor de medicație imunosupresoare administrate pentru inducția și menținerea remisiunii
5. urmărirea răspunsului terapeutic la diferitele scheme, și înregistrarea parametrilor paraclinici la vizita de studiu.
6. identificarea factorilor de prognostic a funcției renale.

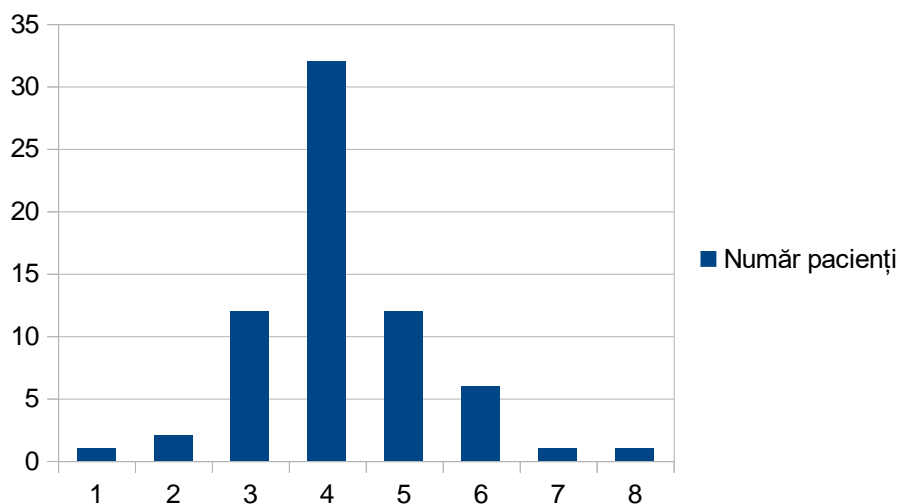
Rezultate

Dintr-un total de 67 de pacienți, 58 au fost femei și 9 bărbați, rezultate pe care le așteptăm, de altfel, având în vedere factorii de risc care sunt mai frecvenți la femei decât la bărbați pentru etiologia bolii lupice: predispoziția genetică, hormonală, estrogenii crescând susceptibilitatea la boala lupică și alte boli autoimune, prin mecanismele descrise în partea generală a acestei lucrări.

Vârsta medie la diagnostic este de 31.64 ani, minimă fiind 10 ani, maximă fiind de 62 ani, mediana de 29 ani. Pe sexe, vârsta medie la diagnostic a bolii lupice la femei este de 31.27 ani, la bărbați este de 37.33 ani. Constatăm că pacienții de sex masculin au o vârstă medie mai mare la diagnostic.

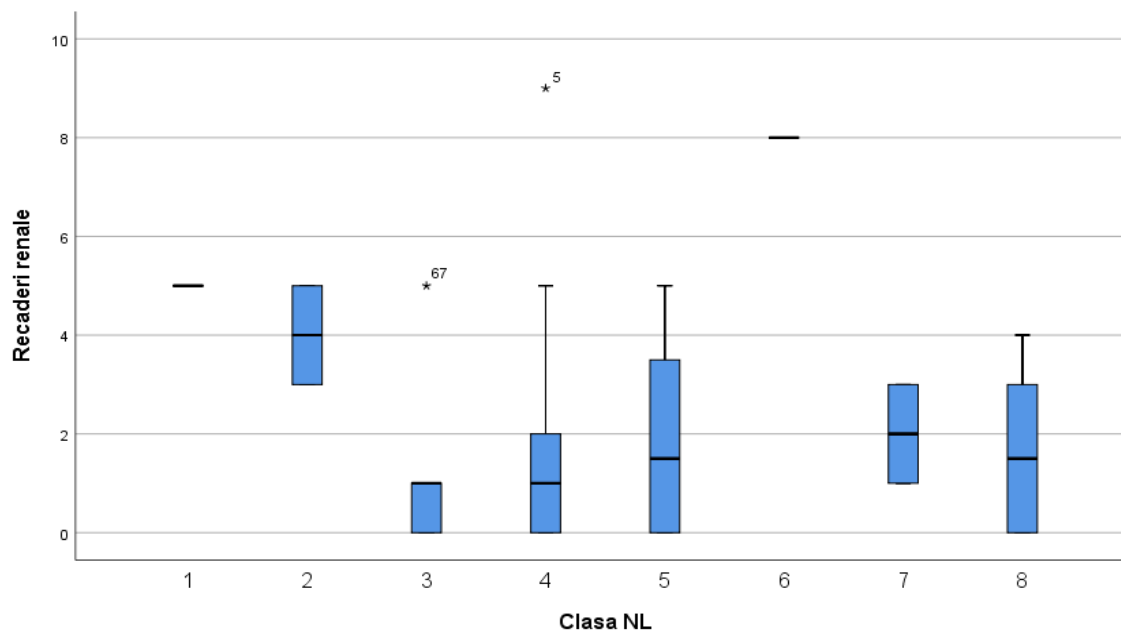
Durata medie a bolii înainte de includerea în studiul retrospectiv doctoral este de 11.33 ani, mediana fiind de 10 ani, deviația standard de 6.774 ani, durata minimă fiind de 1 an, cea maximă de 30 de ani.

Distribuția pacienților în funcție de clasă de nefrită lupică. S-au folosit, pentru a codifica clasele și asocierile de clase, astfel: clasele 1,2,3,4,5,6 corespund claselor anatomopatologice din clasificarea ISN, cifra 7 codifică asocierea claselor 3 și 5, cifra 8 codifică nefrita mixtă, asocierea între clasele 4 și 5.



Majoritatea cazurilor prezintă nefropatie lupică de clasa a 4-a.

Numărul de recăderi renale nu se asociază cu clasa nefropatiei lupice, în studiul doctoral, $p=0.067$.



În studiul nostru doctoral, numărul de recăderi nu se corelează semnificativ statistic cu clasa nefropatiei lupice. Unul din motive este numărul redus de pacienți, 67 de pacienți cu biopsie renală, dintre care clasele de asociere 3+5 și 4+5 sunt puține, respectiv 3+5 prezent la 1 pacient, 4+5 la 6 pacienți, clasa 1- prezentă la 1 pacient, clasa 2 la 2 pacienți, clasa 3 prezentă la 12 pacienți, clasa 4 la 32 de pacienți, clasa 5 la 12 pacienți, clasa 6 la 1 pacient.

Numărul de pacienți care au răspuns la prima cură de inducție este de 64 din 67 de pacienți, 3 au prezentat forme refractare de boală, fiind rezistenți inclusiv la administrarea de Rituximab sau asocierea de inhibitori de calcineurină (tacrolimus, ciclosporină).

La pacienții care au răspuns, intervalul mediu de răspuns terapeutic este de 7.035 luni, mediana fiind de 6.5 luni. Au răspuns prin remisiune totală un număr de 39 pacienți, și prin remisiune parțială un număr de 25 pacienți.

Dintre pacienții care au răspuns la inițierea terapiei, au prezentat recăderi un număr de pacienți. Numărul mediu de recăderi renale este de 1.84, mediana de 1, minimul de 0, maximul de 9. Un număr de 21 de pacienți nu au mai prezentat recăderi renale.

Din 67 de pacienți, 13 au ajuns la ESRD, după o durată medie de 8 ani de evoluție a bolii. (19.4%).

Dintre factorii de prognostic favorabil, enumărăm:

1. rapiditatea intrării în remisiune se asociază cu un număr mai scăzut de recăderi renale ($p=0.026$)
2. numărul mic de recăderi renale ($p=0.057$)
3. sexul feminin ($p=0.025$)
4. titrul de anticorpi anti ADNdc mai redus ($p=0.065$)
5. creatinina serică de la momentul biopsiei renale ($p=0.057$)
6. tratamentul de întreținere cu Micofelonat mofetil versus Azathioprină se asociază cu o scădere a progresiei către ESRD și cu mai puține recăderi renale ($p= 0.002$)

Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între tratamentul de inducție cu Ciclofosfamidă versus Micofenolat mofetil.

7. Factorii care influențează starea mentală a pacienților:

- a. sexul feminin se asociază cu scor mai mare de depresie ($p=0.009$)
- b. durata bolii în ani ($p=0.008$)
- c. durata tratamentului cu Prednison ($p=0.037$)

Limitele studiului

Studiul unicentric, cu un număr relativ redus de pacienți, astfel încât puterea statistică nu este suficientă pentru a valida statistic asocierea dintre anumite variabile, unde s-a obținut nivel de semnificație statistică la limită (p între 0.1 și 0.05).

Lotul neomogen de pacienți, unde aceștia au primit diverse scheme terapeutice, atât de inducție după prima recădere, cât și ca menținere. Testele statistice au comparat durata tratamentului cu

Micofenolat mofetil sau Azathioprină cu numărul de recăderi renale și ajungerea la stadiul de boală renală în stadiul final.

Nu a existat un calendar uniform de monitorizare a pacienților pe durata bolii, în studiu am inclus pacienții biopsiați renal între ianuarie 2008 și ianuarie 2018, care aveau istoric diferit de evoluție a bolii lupice până la manifestările clinico-paraclinice ale nefritei lupice și care erau în monitorizare de către medicul reumatolog, primind corticoterapie sau alte imunosupresoare pentru manifestările extrarenale. Am preluat datele din biletele de externare de la reumatologie și din anamneză, la acești pacienți.

Unii pacienți nu au fost complianți la tratament, și-au întrerupt din proprie inițiativă tratamentul de întreținere și nu au mai venit la control decât în recăderea renală. Deasemenea, unii pacienți din provincie au fost monitorizați de către medicul reumatolog sau nefrolog din teritoriu, venind la control în clinică la interval mai mare (6 luni, 1 an) sau la înregistrarea recăderii, păstrând însă legătura telefonic cu medicul nefrolog din clinica noastră.

Casa de asigurări de sănătate nu a compensat mereu tratamentul cu Micofenolat mofetil, de aceea avem mai puțini pacienți care au avut inducție cu acest medicament.

Dintre paciente, un număr de paciente au prezentat sarcini pe parcursul studiului, și au dorit păstrarea sarcinilor, ceea ce a dus la schimbarea terapiei de întreținere de la Micofenolat mofetil la Azathioprină, acceptată în sarcină ca sigură. Unele paciente au refuzat inducția cu Ciclofosamidă, din cauza efectelor adverse asupra fertilității, și au optat pentru inducția cu Micofenolat, sau au refuzat Ciclofosfamida inițial, dacă nu și-au permis Micofenolat, ulterior revenind în clinică pentru terapia de inducție, ceea ce a întârziat inițierea terapiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825. Epub 2016 Nov 7.
2. Lawrence LC et. Al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998 ;41(5) :778.
3. Pons Estel GJ et. Al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 ;39(4) :257.
4. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2092.
5. Uramoto K.M. et. Al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1) :46.
6. Peschken CA, Esdaile JM; Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28(6):368.
7. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 ;16(5) :847.
8. Buyon JP, Petri MA, Kim MY et. Al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):953.
9. Rothfield N. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: *Textbook of Rheumatology*, Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1981.
10. Meacock R, Dale N et. Al. The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus : a systematic review. *Pharmacoeconomics*,2013 Jan;31(1):49-61. Doi: 10.1007/s40273-012-0007-4.
11. Jonsen A, Hjalte F et. Al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts. *Semin Arthritis Rheum.*2016 Jun ;45(6) :684-90. Doi : 10.1016/j.semarthrit.2015.11.013. Epub 2015 Dec 2.
12. Pelletier EM, Ogale S et. al. Economic outcomes in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus with versus without nephritis: results from an analysis of data from a US claims

- database. Clin Ther.2009 Nov;31(11):2653-64. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.11.032.
13. Schur L Genetics of systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med.2016 Aug 24 ;3(1) :e000144. Doi: 10.1136/lupus-2015-000144. eCollection 2016.
 14. Block SR, Winfield JB et.al. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. Am J Med. 1975 ;59(4) :533.
 15. Deapen D, Escalante A, Weinrib L et. al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1992;35(3):311.
 16. Kuo CF et. al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. JAMA Intern Med. 2015 Sep ;175(9):1518-26.
 17. Briton-Zeron P, Izmirly PM et. Al. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations.Lupus.2016 Feb ;25(2) :116-28. Doi: 0.1177/0961203315624024.
 18. Michel M, Johanet C et. AL. Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families. Medicine (Baltimore).2001 May ;80(3) :153-8.
 19. Boackle SA. Advances in lupus genetics. Curr Opin Rheumatol. 2013 Sep;25(5):561-8.
 20. Günther C, Meurer M, Stein A et. al. Familial chilblain lupus--a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus due to a heterozygous mutation in TREX1. Dermatology. 2009;219(2):162-6. Epub 2009 May 28.
 21. Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2014; 26:467–474. [PubMed: 25010440]
 22. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Genetics of the type I interferon pathway in systemic lupus erythematosus. International journal of clinical rheumatology. 2013:8.
 23. Deng Y, Zhao J, Sakurai D, Kaufman KM et. al. MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus.PLoS Genet. 2013;9(2):e1003336. Epub 2013 Feb 28.
 24. Berghöfer B, Frommer T et. al. TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females.J Immunol. 2006;177(4):2088.
 25. Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV et. al . STAT4 associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. Ann Rheum Dis. 2009;68(11):1746.
 26. Aitman TJ, Dong R, Vyse TJ, Norsworthy PJ, Johnson MD, Smith J, Mangion J, Robertson-Lowe C, Marshall AJ, Petretto E, Hodges MD, Bhangal G, Patel SG, Sheehan-Rooney K, Duda

- M, Cook PR, Evans DJ, Domin J, Flint J, Boyle JJ, Pusey CD, Cook HT. Copy number polymorphism in *Fcgr3* predisposes to glomerulonephritis in rats and humans. *Nature*. 2006;439(7078):851.
27. Yang Y, Chung EK, Wu YL et.al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet*. 2007;80(6):1037.
 28. Korman BD, Kastner DL, Gregersen PK, Remmers EF. STAT4: genetics, mechanisms, and implications for autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008; 8:398–403. [PubMed: 18682104]
 29. Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008; 17:371–375. [PubMed: 18490410]
 30. Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell*. 2010;140(5):619
 31. Sereckina N, Zykova SN, Rekvig OP. Progression of murine lupus nephritis is linked to acquired renal Dnase1 deficiency and not to up-regulated apoptosis. *Am J Pathol*. 2009;175(1):97-106.
 32. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League against Rheumatism/American College of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*2019;78:1151–9. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819
 33. Petri M, *Orbai A-M*, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism*2012;64:2677–86. doi:10.1002/art.34473.
 34. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825. Epub 2016 Nov 7.
 35. Yamamoto EA, Nguyen JK, Liu J, et al. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. *Nutrients*. 2020;12(2):291. Published 2020 Jan 22. doi:10.3390/nu12020291
 36. Isabelle Ayoub, Clarissa Cassol, Salem Almaani, Brad Rovin, and Samir V. Parikh. The Kidney Biopsy in Systemic Lupus Erythematosus: A View of the Past and a Vision of the Future .*Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):360-368
 37. Ana Huerta, Andrew S. Bomback, Vassilis Liakopoulos, Amudha Palanisamy, M. Barry Stokes, Vivette D. D’Agati, Jai Radhakrishnan, Glen S. Markowitz, Gerald B. Appel, Renal-

limited 'lupus-like' nephritis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 27, Issue 6, June 2012,
Pages 2337–2342

38. Sadhna Dhingra, Raza Qureshi, Abdul Abdellatif, Lillian W. Gaber and Luan D. Truong. Tubulointerstitial nephritis in systemic lupus erythematosus: innocent bystander or ominous presage. *Histol Histopathol.* 2014 May;29(5):553-65. doi: 10.14670/HH-29.10.553. Epub 2013 Nov 29.
39. Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol.* 2007;34(1):70
40. Turano L. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: understanding management strategies. *J Cardiovasc Nurs.* 2013;28(1):48-53.
doi:10.1097/JCN.0b013e3182363e3b
41. Dutta C, Kakati S, Barman B, Bora K. Vitamin D status and its relationship with systemic lupus erythematosus as a determinant and outcome of disease activity. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;38(3):j/hmbci.2019.38.issue-3/hmbci-2018-0064/hmbci-2018-0064.xml. Published 2019 Apr 3. doi:10.1515/hmbci-2018-0064
42. Yamamoto EA, Nguyen JK, Liu J, et al. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. *Nutrients.* 2020;12(2):291. Published 2020 Jan 22. doi:10.3390/nu12020291
43. McGuire S. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. *Adv Nutr.* 2016;7(1):202. Epub 2016 Jan 15
44. Keramiotou K, Anagnostou C, Kataxaki E, Galanos A, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The impact of upper limb exercise on function, daily activities and quality of life in systemic lupus erythematosus: a pilot randomised controlled trial. *RMD Open.* 2020;6(1):e001141.
doi:10.1136/rmdopen-2019-001141
45. Mak A. Physical exercise and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(5):921-922. doi:10.1093/rheumatology/kez534
46. Benatti FB, Miyake CNH, Dantas WS et al. Exercise increases insulin sensitivity and skeletal muscle AMPK expression in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Front Immunol* 2018;9:906.
47. Valim V, Machado KLLL, Miyamoto ST, et al. Planned Yellow Fever Primary Vaccination Is

interventional Study. *Front Immunol.* 2020;11:1382. Published 2020 Jul 17.

doi:10.3389/fimmu.2020.01382

48. David P, Shoenfeld Y. Human papillomavirus vaccine safety in systemic lupus erythematosus patients [published online ahead of print, 2020 Aug 3]. *Lupus.* 2020;961203320946375. doi:10.1177/0961203320946375
49. Kotliarov Y, Sparks R, Martins AJ, et al. Broad immune activation underlies shared set point signatures for vaccine responsiveness in healthy individuals and disease activity in patients with lupus. *Nat Med.* 2020;26(4):618-629. doi:10.1038/s41591-020-0769-8
50. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *Ann Rheum Dis.* 2020;annrheumdis-2020-216924. doi:10.1136/annrheumdis-2020-216924
51. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168–78.
52. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825. Epub 2016 Nov 7.
53. V. Lerma, Jeffrey S. Berns, Allen R. Nissenson *CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension*, 2009 Edit. Mc|Graw Hill, Lange, cap 32 Lupus Nephritis, pag 276-280