

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ASOCIAT CU POLIARTITĂ REUMATOIDĂ ȘI ROLUL FACTORILOR GENETICI - PREZENTARE DE CAZ -

MARIA ROTARU¹, SILVANA MANGU², FLORINA LIGIA POPA³

^{1,3}Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, ²Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Cuvinte cheie: colagenoze majore, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă, factori genetici

Rezumat: Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună din grupul colagenozelor cu afectare sistemică, în producerea căreia contribuie pe lângă dezechilibrul imun, o serie de factori genetici, alături de factori de mediu și hormonal. Prezentăm cazul unei paciente de 48 ani, cu antecedente de colagenoză în familie, diagnosticată inițial cu poliartrită reumatoidă, sindrom Raynaud și boală mixtă de țesut conjunctiv, aflată în tratament imunosupresiv cu Metotrexat și Prednison. Pacienta relatează apariția în evoluție, după 14 ani, a unor leziuni eritemato-papulo-scuamoase, sugestive pentru lupus, localizate pe zonele fotoexpușe, dar și la nivelul membrelor inferioare asociate cu livedo reticularis racemosa, crize vasospastice tip Raynaud, artralgiile, tumefacții articulare. În urma investigațiilor clinico-paraclinice și a EHP s-a stabilit diagnosticul de LES, cu prezența a 4 din cele 11 criterii ARA de diagnostic și s-a înfirmat boala mixtă de țesut conjunctiv. Anticorpii anti ADN dc-pozitivi, Ac anti Ro-pozitivi, Ac anti La-pozitivi, Ac antifosfolipidici- pozitivi, iar anti RNP au fost negativi. Particularitatea cazului constă din prezența în familie, la două surori, de colagenoze majore (LES și PR seropozitivă stadiul IV și sclerodermie sistemică cu afectare pulmonară severă și sindrom Raynaud) fapt ce pledează pentru componenta genetică a dezechilibrului imun, precum și posibila evoluție, în ani, din boala mixtă de țesut conjunctiv nediferențiată spre LES, în pofida tratamentului imunosupresiv.

Keywords: collagenosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, genetic factors

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease belonging to the collagenosis group. Besides the immune imbalance, there are a series of other factors contributing to its development, like genetic factors, environmental factors, hormonal factors. We are presenting the case of a 48-year old female patient, with a family history of collagenosis, initially diagnosed with rheumatoid arthritis, Raynaud's syndrome and mixed connective tissue disease, under immunosuppressive therapy with Methotrexate and Prednison. The patient reports after 14 years, the evolving of erythematopapular lesions, suggestive for lupus, located on photoexposed areas associated with livedo reticularis racemosa, vasospastic crises Raynaud's type, arthralgia, joint swelling. After clinical and laboratory investigations and biopsy, the SLE diagnosis was confirmed, with the presence of 4 out of 11 ARA diagnosis criteria and mixed connective tissue disease was denied. Anti ds-DNA antibodies positive, anti-Ro antibodies -positive, anti -La - antibodies positive, antiphospholipid antibodies - positive and anti -RNP antibodies were negative. The particularity of the case lies in the presence within the family, of two sisters suffering from major collagenosis (SLE, RA stage IV seropositive and systemic scleroderma with severe pulmonary involvement and Raynaud's syndrome), fact which advocates for the genetic component of immune imbalance, and for the possible evolution over years of undifferentiated connective tissue disease mixed to SLE, despite immunosuppressive therapy.

INTRODUCERE

LES este o boală autoimună cu afectare multiorganică, de etiologie necunoscută, în care factorii genetici și de mediu joacă un rol important. (1) Bolile autoimune sunt definite ca afecțiuni în care răspunsul imun față de anumite autoantigene stă la baza afectării tisulare ce apare în aceste situații. LES este mai frecvent la femei (80-90%), ceea ce sugerează o implicare a hormonilor estrogeni în patogenia bolii, în evoluție caracterizându-se prin perioade de exacerbare și remisiune. (1,2)

Rolul factorilor genetici în declanșarea LE este sugerat de agregarea familială a unor cazuri de LE și implicarea unor gene ale complexului major de histocompatibilitate. Asocierea LES cu alte boli ale țesutului conjunctiv la același pacient, explică vulnerabilitatea particulară a țesutului conjunctiv la pacienții cu LES. Asocierea strânsă între colagenoze și sistemul

major de histocompatibilitate HLA, precum și răspunsul imun mediat de limfocitele B și T, sunt argumente pentru a suspecta implicarea autoantigenelor modificate și/sau antigenelor de origine infecțioasă. (1)

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unei paciente, în vârstă de 48 ani, care s-a internat în secția Clinică Dermatologie Sibiu, pentru apariția recentă, a unor placi eritemato-papulo-scuamoase, cu scuamă albă, aderentă, localizate la nivel facial, lobul urechii, pe membrele superioare și inferioare, nepruriginoase.

La nivelul membrelor inferioare, s-a evidențiat prezența unei rețele vasculare superficiale, arborizată, violacee, neregulată, cu aspect de livedo reticularis racemosa. La nivelul articulațiilor interfalangiene proximale a degetelor II și III, mâna

¹Autor corespondent: Rotaru Maria, B-dul Mihai Viteazul, Nr. 25, Sibiu, România, E-mail: mrotaru07@gmail.com, Tel:+40269 235541
Articol intrat în redacție în 07.02.2013 și acceptat spre publicare în 14.05.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2013;2(3):111-113

ASPECTE CLINICE

stângă, au fost prezente poliartralgii cu tumefacția articulațiilor afectate și crize vasospastice tip Raynaud după expunerea la frig. Pacienta a fost diagnosticată în urmă cu 14 ani cu PR, sindrom Raynaud și boală mixtă de țesut conjunctiv.

Boala a debutat cu poliartralgii la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor, însoțite de edem și redoare matinală prelungită, durere la nivelul articulațiilor mici ale picioarelor, cu afectarea și a articulațiilor coartelor, coloanei dorso-lombare, articulațiilor sacro-iliace, concomitent cu fenomene vasospastice de tip Raynaud.

Evoluția bolii a fost nefavorabilă fiind internată repetat în Clinica Medicală, cu stare generală alterată, subfebrilități, poliartralgii, mialgii, scădere ponderală.

Din antecedentele heredo-colaterale reținem:

- o soră mai mare, diagnosticată de 6 ani cu LES și PR seropozitivă std. IV, în tratament cu Azathioprine 100mg/zi, Prednison 10mg/zi, Hidroxiclorochin 200mg/zi, cu controlul moderat al bolii. Aceasta prezintă sindrom inflamator biologic marcat, ANA pozitivi, Ac ADN dc pozitivi, hipocomplementemie, FR pozitiv, Ac RNP negativi.
- o soră mai mică diagnosticată în urma cu 5 ani cu sclerodermie sistemică, cu afectare cutanată difuză și afectare pulmonară de tip alveolită fibrozantă și sindrom Raynaud. Paraclinic Ac antitopoizomeraza I (Ac anti SCL 70) au fost pozitivi, Ac anticentromer negativi, Ac anti RNP-slab pozitivi, ANA negativi, Ac ADN dc- negativi, Ac anti Ro și anti La negativi, Ac anti Sm-negativi, Ac anti Jo1 neg, Ac antimitocondrie-negativi, p-ANCA- neg, c-ANCA-neg, Ac anti CCP negativi. A urmat tratament cu Ciclofosfamidă, în Puls-corticoterapie, dar evoluția bolii a fost nefavorabilă. A apărut afectarea cutanată rapid progresivă, deteriorarea funcției pulmonare cu dispnee la eforturi mici/medii, disfuncție ventilatorie obstructivă moderată cu reducerea VEMS cu 48%, hiperinflație severă și hipoxemie ușoară, scădere ponderală.

În cazul prezentat de noi, având în vedere manifestările clinice, cu prezența leziunilor tipice de lupus, antecedentele personale patologice și antecedentele heredo-colaterale, am stabilit diagnosticul de LES.

Analizele de laborator au evidențiat: ANA-pozitivi, Ac anti ADN dc-pozitivi, Ac anti Ro-pozitivi, Ac anti La-pozitivi, Ac antifosfolipidici- pozitivi, FR-prezent, CIC prezente, IgG și IgM crescute, complement seric - ușor scăzut, celule lupice - absente, test Coombs- negativ, crioglobuline, crio-fibrinogen- neg, Ac anti RNP- neg, Ac anti Scl 70- neg, VDRL-neg, sindrom inflamator biologic marcat (VSH-65mm/h), leucopenie-3500/mm³, ELFO: gama globuline 26%, probele hepatice și renale- normale, Ag HBs- negativ, Ac HCV-negativi.

Examenul histopatologic dintr-o leziune cutanată a evidențiat hiperkeratoză ortokeratozică cu dopuri de keratină, vacuolizări la nivelul stratului spinos; stratul bazal prezintă vacuolizări și aspect de lichefacție; creșteri epidermice aplatizate, dermul conține infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar. Rx toracic, ecografia abdominală, EKG- în limite normale. Rx mâini- moderată demineralizare în bandă MCF și IFP. Imagine radioopacă de intensitate mare, la nivelul epifizei distale metacarpului III mâna stângă, contur bine trasat și fină imagine radiotransparentă liniară în jur.

Prin coroborarea datelor clinice și paraclinice, s-a stabilit diagnosticul de LES, îndeplinind 4 din cele 11 criterii ARA de diagnostic (fotosensibilitatea, afectare hematologică-leucopenie, modificări imunologice-Ac ADN dc pozitivi, AAN pozitivi). Prezența Ac anti Ro, Ac anti La, CIC, hipocomplementemia, Ig M, Ig G crescut, sunt alte argumente

ce pledează pentru LES, în plus EHP evidențiază modificări caracteristice de lupus. Astfel, s-a infirmat diagnosticul de boală mixtă de țesut conjunctiv, cu atât mai mult cu cât Ac anti RNP au fost negativi. Diagnosticul secundare: PR seropozitivă și sindrom Raynaud. În cazul prezentat de noi, trebuie diferențiată afectarea articulară din PR cu cea din cadrul bolii lupice. Modificările de laborator (sindrom inflamator biologic, FR prezent) și aspectul radiologic sunt sugestive pentru diagnosticul de PR.

În prezent, pacienta este în tratament cu Prednison 10mg/zi, Hidroxiclorochin 400mg/zi, Metotrexat 7,5 mg/săpt. și Pentoxifilin 800mg/zi.

Rolul factorilor genetici în declanșarea LES este sugerat de agregarea familială a unor cazuri de LES, rata de concordanță la gemenii monozigoti, fiind între 24-56%, iar la cei dizigoți între 2-4%.(1)

Au fost identificate peste 29 de gene ce se asociază cu riscul de apariție a LES printre care: FCGR2A, PTPN22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22), IRF 5 (interferon regulatory factor 5), STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4), TNFSF4 (TNF ligand superfamily 4), BLK (B-lymphoid tyrosine kinase), ITGAM (integrin α M ITGAM), BANK (B-cell scaffold protein with ankyrin repeats 1), TNIP1 (interacting protein 1), RASGRP3 (RAS guanyl-releasing protein 3), IKZF1(Ikaros family zinc finger 1), LRR18 (leucine-rich repeat-containing 18), WDFY4 (WD repeat and FYVE domain-containing family member 4), JAZF1 (juxtaposed with another zinc finger gene 1), UHRF1BP1 (ubiquitin-like containing PHD and RING finger domains-binding protein 1), IRAK1 (IL1 receptor-associated kinase 1), MECP2 (methyl CpG-binding protein 2 MECP2).(1,3)

Este, de asemenea, cunoscută implicarea unor gene ale CMH clasa a II a în apariția LES, precum HLA DR2, care se corelează cu prezența Ac anti Smsi HLA DR3 și se asociază cu Ac anti Ro. Alte gene cunoscute cu rol în declanșarea LES sunt HLA B8, HLA DRw52, HLA DQw1, HLA DQW2.(3) LES se asociază, de asemenea, cu deficiența genetică a factorilor complementului C1q, C2, C4. Au fost raportate 41 de cazuri de deficit de factor C1q, iar acesta se asociază în 90% din cazuri cu LES. Deficitul de factor C2 este mai frecvent la populația europeană, iar 33% dintre pacienți dezvoltă LES și se asociază de obicei cu prezența Ac anti Ro.(3,4)

LES și PR prezintă în comun multe manifestări clinice, serologice și caracteristici fenotipice. Diverse studii au demonstrat agregarea familială a unor cazuri de LES asociat cu PR.(5,6) Într-un studiu publicat de Icen M în 2009, ce a cuprins 603 pacienți cu PR, cu vârsta medie de 58 ani, 73% fiind femei, apariția LES într-un interval de 25 ani de la diagnosticarea PR a fost observată la 15,5%.(7)

În cazul prezentat de noi, trebuie identificați factorii de risc asociați cu apariția PR (cel mai frecvent HLA DR1 și HLA DR4) și cei implicați în apariția LES (HLA DR2, HLA DR3, HLA B8, HLA DRw52, HLA DQw1, HLA DQW2) pentru aprecierea riscului de apariție al bolii. De asemenea, este important de identificat acești factori de risc la fiica pacientei.

Au fost identificate diferite gene comune asociate atât cu apariția LES, cât și a PR, printre care: BLK, PTPN22, STAT4, FCGR2A, PRDM1, TNFAIP3, dar și gene ale CMH.(3,6) PR se asociază mai frecvent cu subtipul HLA DR1 și HLA DR4, 10 % din pacienții cu PR având cel puțin o rudă de gradul I afectată de boală.(8)

Într-un studiu realizat de R. Priori în 2003, în care s-a evaluat riscul de apariție a LES la rudele de gradul I ale pacienților cu boli autoimune și viceversa, s-a constatat că 22,7% din pacienții cu LES au avut rude de gradul I cu boli autoimune, riscul crescând cu numărul rudelor afectate.

Probabilitatea apariției bolilor autimune la rude de gradul I ale pacienților cu LES, a fost mai mare decât în populația normală, riscul fiind de 2 ori mai mare dacă acestea sunt femei.(9)

În cazul prezentat de noi este important de subliniat posibila evoluție a unei colagenoze nesistematizate spre LES, cu conturarea evoluției și a profilului imunologic în decursul anilor (14 ani).

În ceea ce privește transmiterea susceptibilității de a dezvolta LES, studiile arată că dacă mama are LES riscul fiicei de a dezvolta boala este de 1:40 și al fiului 1:250 cazuri.(4)

Deoarece limfocitele joacă un rol important în răspunsul imun alterat din LES, determinarea diferitelor subpopulații limfocitare este utilă în monitorizarea activității bolii. CD27 este un marker util pentru diferențierea subseturilor de limfocite B periferice, care se împart în trei categorii: limfocite B naive (CD 19+/ CD 27-), limfocite B cu memorie (CD 19+/CD 27+ sau CD 19+/CD 27dim) și plasmocite (CD 19+/CD 27++sau CD 19+/CD 27 high). În LES, procentul de plasmocite (CD 19+/CD27++) este crescut, corelându-se direct cu indicele de activitate al bolii și cu titrul de Ac anti ADNdc. Totuși, valori crescute ale celulelor CD 27 high au fost observate și la pacienți cu Ac anti ADN dc negativi, dar care prezentau alți anticorpi pozitivi (Ac anti SM, Ac anti Ro, Ac anti La, Ac antihistone). În LES, procentul de celule B naive și celule B cu memorie este scăzut. Ca urmare a terapiei imunosupresoare, celulele B naive CD 27- și plasmocitele CD 27++ sunt marcat reduce, în schimb celulele B cu memorie CD 27+ nu sunt afectate. Acest lucru sugerează că recăderile ar putea avea legătură cu retenția de celule cu memorie CD 27+. Studiile arată că subseturile de limfocite B circulante sunt influențate de durata bolii, observându-se creșterea numărului CD27high și scăderea numărului de celule B CD27- în evoluția bolii.(10,11,12)

În lupus, limfocitele T joacă un rol important în alterarea self toleranței, prin creșterea producției de autoanticorpi de către limfocitele B autoreactive. În mod normal, la menținerea toleranței față de self contribuie în parte și acțiunea supresivă a celulelor T reglatorii. Studiile au demonstrat că la pacienții cu LES în perioada activă există o scădere a numărului de limfocite T reglatoare (CD4+/CD 25+) în periferie.(13)

CONCLUZII

Severitatea bolii pacientei rezultă din asocierea a două colagenoze cu afectare sistemică și evoluție severă, exprimată prin intensitatea perturbărilor imunologice în cazul de față. În plus, prezența Ac antifosfolipidici se asociază cu risc crescut de tromboze, endocardită, disfuncție miocardică și prezența Ac anti ADNdc care se asociază de obicei cu afectare renală.

Particularitatea cazului prezentat constă în prezența la 3 din 5 surori a unor colagenoze cu evoluție severă, respectiv o soră mai mare cu PR și LES, o soră mai mică cu sclerodermie sistemică, formă severă, cu afectare pulmonară și cazul prezentat de noi diagnosticat inițial ca boală mixtă de țesut conjunctiv și PR și ulterior, cu conturarea tranșantă a diagnosticului de LES și PR. Acest fapt subliniază importanța implicării factorilor genetici care intervin în apariția acestor colagenoze severe și care ar trebuie identificați. De asemenea, este posibilă implicarea hormonilor estrogeni în patogenia bolii.

Depistarea rudelor predispușe la dezvoltarea bolii lupice - în cazul de față fiica pacientei, prin determinarea genotipului HLA DR2, HLA DR3, HLA B8, HLA DRw52, HLA DQw1, HLA DQw2, ar permite luarea măsurilor de prevenire a instalării acesteia. În plus, perspectiva terapiei genice ar putea aduce un mare progres în controlul acestor afecțiuni.

REFERINȚE

1. Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The Genetics of Lupus, *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3).
2. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:352.
3. Thibault-Flesher DL, Xin S, Behrens TW, Graham RR, Criswell LA. Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 May;(3):461-479.
4. Sestak AL, Fűrnrrohr BG, Harley JB, Merrill JT, Namjou B. The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy, *Ann Rheum Dis.* Mar 2011;70Suppl 1:i37-43.
5. Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1138-1147.
6. Remmers E, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *NEJM.* 2007;357(10):13-22.
7. Icen M, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Crowson CS, Thorneau TM, Matteson EL, Gabriel SE. Systemic lupus erythematosus features in rheumatoid arthritis and their effect on overall mortality, *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):50-7.
8. Roudier J. HLA-DRB1 genes and extraarticular rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy.* 2006;8:103.
9. Priori R, Medda E, Conti F, Cassara EA, Danieli MG, Gerli R, Giacomelli R, Franceschini F, Manfredi A, Pietrogrande M, Stazi MA, Valesini G. Familial autoimmunity as a risk factor for systemic lupus erythematosus and vice versa: a case-control study, *Lupus.* 2003;12(10):735-40.
10. Jacobi AM, et al. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(5):1332-1352.
11. Dorner T, Lipsky PE. Correlation of circulating CD27high plasma cells and disease activity in systemic lupus erythematosus, *Lupus.* 2004;13(5):283-289.
12. Odendahl M, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus, *The Journal of Immunology.* 2000;165:5970-5979.
13. Aranow C, Diamond B, Mackay M. Systemic lupus erythematosus, *Clinical Immunology. Principles and Practice.* Mosby, Elsevier, Third Edition; 2008. p. 749 - 765.