

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT PENTRU LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC (LES)

Autor: Conf. Dr. Violeta Claudia Bojincă

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Spitalul Clinic „Sfânta Maria” București

Avizat de Comisia de Medicină Internă a CMR:

Președinte: Prof. Dr. Camelia Diaconu (București)

Vicepreședinți: Prof. Dr. Corina Pop (București)

Prof. Dr. Olga Orășan (Cluj Napoca)

Membri:

Conf. Dr. Alice Bălăceanu (București)

Prof. Dr. Raluca Costache (București)

Prof. Dr. Daniel Lighezan (Timișoara)

Conf. Dr. Mihaela Mocan (Cluj Napoca)

Prof. Dr. Anca Negovan (Târgu Mureș)

Prof. Dr. Laura Carina Tribus (București)

Secretar: Sl. Dr. Andreea Gabriella Andronesi (București)

1. Abrevieri

- **AAN / ANA:** Anticorpi antinucleari
- **AINS:** Antiinflamatoare nesteroidiene
- **anti-dsDNA:** Anticorpi anti-ADN dublu catenar
- **anti-Sm:** Anticorpi anti-Smith
- **aPL:** Anticorpi antifosfolipidici
- **AZA:** Azatioprină
- **CNI:** Inhibitori de calcineurină (Ciclosporină, Tacrolimus, Voclosporină)

- **CYC:** Ciclofosamidă
- **EULAR:** European Alliance of Associations for Rheumatology
- **GC:** Glucocorticoizi
- **HCQ:** Hidroxiclorochină
- **LES:** Lupus eritematos sistemic
- **MMF:** Micofenolat de mofetil
- **MTX:** Metotrexat
- **NL:** Nefropatie lupică
- **RTX:** Rituximab
- **SAF:** Sindrom antifosfolipidic
- **SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
- **SLICC:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics
- **UPCR:** Raportul proteină/creatinină urinară
- **CKD (Chronic Kidney Disease):** Boală cronică de rinichi (BCR)
- **eGFR:** Rată de filtrare glomerulară estimată
- **RAAS:** Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
- **SGLT2:** Co-transportor de sodiu-glucoză tip 2

2. Introducere și obiectivul ghidului

Lupusul eritematos sistemic (LES) reprezintă prototipul bolilor autoimune. Se caracterizează prin producerea de autoanticorpi din cauza pierderii toleranței la self și apariția inflamației cronice într-o multitudine de organe și sisteme.

Obiectivul principal al acestui ghid este standardizarea traseului de îngrijire a pacientului adult cu LES în România, pe baza celor mai recente dovezi clinice. Ghidul descrie etapele obligatorii din momentul suspiciunii clinice, algoritmul de confirmare diagnostică, stratificarea activității bolii, selectarea schemelor terapeutice secvențiale și monitorizarea pe termen lung. Scopul final este obținerea remisiunii sau a unei activități joase a bolii, prevenirea puseelor acute, minimizarea toxicității medicamentoase și îmbunătățirea calității vieții.

3. Metodologie

Elaborarea prezentului ghid se bazează pe principalele recomandări publicate în ultimii 5 ani de societățile internaționale de profil, incluzând recomandările EULAR (2023/2024) pentru managementul LES și nefritei lupice (2025).

Un ghid clinic nu poate aborda fiecare caz specific, toate comorbiditățile posibile sau particularitățile protocoalelor de îngrijire spitalicească locală. Acest document nu pretinde a fi exhaustiv în acoperirea tuturor abordărilor terapeutice alternative și nu înlocuiește responsabilitatea medicală și juridică individuală a medicului curant de a personaliza decizia clinică pentru fiecare pacient în parte.

4. Definiția bolii

LES este o afecțiune autoimună sistemică, cu etiologie multifactorială (factori genetici, hormonal, imuni și de mediu), determinată de pierderea toleranței imunologice față de structurile proprii (în special acizi nucleici și proteine nucleare), formarea de autoanticorpi care vizează diverse ținte celulare (cei mai caracteristici fiind cei antinucleari, prezenți la peste 95% dintre pacienți), formarea de complexe imune circulante și activarea consecutivă a complementului, conducând la inflamație cronică și distrucții tisulare ireversibile.

5. Tabloul clinic

Heterogenitatea clinică este o caracteristică importantă a LES, manifestările putând apărea simultan sau secvențial.

Simptomatologia generală (constituțională):

- Febră persistentă inexplicabilă (fără focar infecțios).

- Fatigabilitate.
- Scădere ponderală involuntară.

Examenul clinic pe sisteme și organe

Afectarea cutaneo-mucoasă: este prezentă la aproape toți pacienții și poate apărea sub forma leziunilor specifice sau nespecifice.

- *Leziunile acute* se pot prezenta sub forma rash-ului malar în fluturi (vespertilio), pe eminentele malare și piramida nazală, cu respectarea șanțului nazo-labial. Leziunile pot apărea și pe alte regiuni expuse la soare (decolteu, frunte).
- *Leziunile subacute* sunt de obicei fotosensibile și apar sub forma unor papule eritematoase cu mici scuame, care pot căpăta aspect psoriasiform sau anular.
- *Leziunile cronice (discoide)* se prezintă sub forma unor plăci eritematoase cu scuame aderente dispuse pe scalp, față, urechi, brațe, mai rar pe torace. Lasă cicatrici, atrofie, teleangiectazii, modificări de pigmentare. Alte tipuri de leziuni specifice sunt reprezentate de lupus tumidus (plăci fotosensibile roz, indurate, cu vindecare lentă) și lupus profundus.
- *Alopecia* poate afecta scalpul, genele, sprâncenele, pilozitatea corporală. Părul lupic este friabil și se rupe cu ușurință. Alopecia poate fi reversibilă dacă se asociază cu leziuni acute/subacute și ireversibilă, cicatricială, dacă se însoțește de leziuni discoide.
- Leziunile mucoase se pot întâlni sub forma ulcerărilor (de obicei nedureroase) și a peteșilor la nivelul septului nazal și palatului dur și moale.
- Leziunile nespecifice pot fi reprezentate de vasculită leucocitoclastică, purpură palpabilă, vasculită urticariană, livedo reticularis, epidermoliză buloasă, ș.a.

Afectarea musculo-scheletală:

- Poate fi de tip artralgie/artrite, mialgie, afectare osoasă. Afectarea articulară este frecventă, semnalată la debutul bolii, de obicei simetrică. Sunt afectate mai frecvent articulațiile mici ale mâinilor și genunchii. Artritele sunt de regulă reversibile și fără deformări. Leziunile capsulo-ligamentare pot determina modificări articulare reversibile (artropatie Jaccoud).

Afectarea pleuro-pulmonară

- Cea mai comună este *afectarea pleurală*, manifestată prin durere de tip pleuritic, iar clinic prin frecătură pleurală. Revărsatul pleural, de obicei bilateral, în cantitate mică, apare la 50% dintre pacienți. Se asociază frecvent cu pericardita, mai rar cu peritonita.
- *Afectarea pulmonară* cea mai frecventă este cea infecțioasă (infecții virale, TBC, infecții fungice, infecții oportuniste – *Pneumocystis carinii*). Pneumonita lupică este relativ rară. Se mai poate întâlni afectarea pulmonară interstițială, care poate determina dispnee la efort instalată insidios, tuse seacă, fatigabilitate, prezența ralurilor bazale. Pneumonia interstițială nespecifică (NSIP) este aspectul cel mai frecvent întâlnit, dar poate apărea și afectarea de tip pneumonie interstițială uzuală (UIP).
- *Hemoragia alveolară* difuză este rară, dar cu mortalitate mare.
- *Hipertensiunea pulmonară* este rară, dar cu impact asupra duratei de viață.

Afectarea cardiovasculară

- *Pericardita* este considerată cea mai frecventă afectare cardiacă, asociată sau nu cu pleurezie sau ascită. Poate fi asimptomatică sau se poate manifesta cu durere precordială și frecătură pericardică. De regulă este în cantitate mică, transsudat sau exsudat, rareori determinând tamponadă.
- *Miocardita*, rară, asociată cu forme active de boală, poate determina febră, dispnee, tahicardie sau alte tulburări de ritm, uneori decompensare cardiacă.
- *Afectarea valvulară* mitrală și aortică poate apărea în contextul endocarditei Libman-Sacks.
- *Vasculita coronară* este rară, fiind de obicei un diagnostic de excludere.
- *Sindromul antifosfolipidic* poate determina tromboze arteriale și venoase.
- Pacienții cu LES au mortalitate și morbiditate crescute și din cauza aterosclerozei accelerate, neexplicate doar de factorii de risc tradiționali.

Afectarea renală:

Pot apărea edeme periferice, hipertensiune arterială (semne de afectare glomerulară).

<i>Clasificarea abreviată a nefritei lupice</i>
<i>Societatea internațională de Nefrologie/Societatea de Patologie Renală ISN/RPS 2003</i>
Clasa I. Nefrita lupică cu leziuni mezangiale minime

Clasa II. Nefrita lupică mesangial-proliferativă
Clasa III. Nefrita lupică focală
Clasa IV. Nefrita lupică segmentală difuză (IV-S) sau globală (IV-G)
Clasa V. Nefrita lupică membranoasă
Clasa VI. Nefrita lupică sclerozantă avansată

Afectarea neuropsihică:

- Convulsii, psihoză, stare confuzională acută, neuropatii periferice, accident vascular cerebral (corelat cu aPL), meningită aseptică, sindroame demielinizante, tulburări de dispoziție, psihoze, tulburări de anxietate, mielopatie, boală cerebrovasculară, cefalee (inclusiv migrena și hipertensiunea intracraniană benignă) ș.a.

Afectarea gastro-intestinală:

- Anorexie, sindrom dispeptic, greață, vărsături, dureri abdominale difuze.
- Durerile abdominale pot fi produse de afectarea peritoneului (rară în LES), eventual în contextul unei poliserozite.
- *Vasculita mezenterică* se poate dezvolta insidios, cu episoade intermitente, înainte de apariția abdomenului acut.

Afectarea vasculară:

- Fenomen Raynaud, livedo reticularis, vasculită cutanată, evenimente trombotice venoase sau arteriale.

6. Investigații paraclinice

Analize hematologice și biochimice (sânge și urină):

- **Hemogramă:** leucopenie ($<4000/\text{mm}^3$), limfopenie ($<1000/\text{mm}^3$), trombocitopenie ($<100.000/\text{mm}^3$), anemie asociată bolii inflamatorii cronice, anemie hemolitică autoimună (cu reticulocitoză și test Coombs direct pozitiv).
- **Profil biochimic:** creatinină serică, uree, transaminaze, albumină serică.

- **Sumar de urină și sediment:** proteinurie calitativă, hematurie glomerulară (hematii dismorfice), cilindri celulari (hematici, granulari).
- **Proteinurie/24 ore** sau raportul proteine/creatinină urinară (UPCR) din eșantion matinal.

Evaluare imunologică (obligatorie):

- **ANA (AAN)** prin imunofluorență indirectă pe celule HEp-2.
- **Anti-dsDNA** (titru crescut) și **Anti-Sm**.
- **Profil ENA** (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-U1RNP).
- **Complement seric:** C3 și C4 (scăderea lor indică activarea bolii).
- **Anticorpi antifosfolipidici (aPL):** anticoagulant lupic (LA), anticorpi anticardiolipinici (aCL IgG/IgM), anticorpi anti β 2-glicoproteina I IgG/IgM).

Imagistică și probe funcționale:

- **Radiografie toracică / CT toracic:** evidențierea pleureziei, afectării interstițiale.
- **Ecocardiografie:** evaluarea pericarditei, endocarditei Libman-Sacks, hipertensiunii pulmonare.
- **IRM cerebral:** indicat în manifestările neuropsihice severe (neuro-lupus).

Biopsia de organ (standardul de aur)

- **Biopsia renală: obligatorie** la orice pacient cu LES care prezintă proteinurie persistentă ($\geq 0,5$ g/24 ore) (sau UPCR ≥ 500 mg/g), hematurie glomerulară inexplicabilă sau declin al ratei de filtrare glomerulară (eGFR). Clasificarea ISN/RPS (clasele I-VI) este definitorie pentru conduita terapeutică.

7. Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul se stabilește pe baza criteriilor de clasificare ACR/EULAR 2019.

Algoritmul ACR/EULAR 2019:

1. **Criteriu de intrare obligatoriu:** titru ANA $\geq 1:80$ pe celule HEp-2 (sau test echivalent pozitiv) cel puțin o dată. Dacă este absent, pacientul *nu* este clasificat ca având LES.

2. **Criterii aditive:** repartizate în 7 domenii clinice și 3 domenii imunologice. Se punctează doar criteriul cu **ponderea cea mai mare** din fiecare domeniu.
3. **Regulă:** manifestările nu trebuie explicate mai bine de altă cauză (ex. infecții, neoplazii). Criteriile nu trebuie să apară simultan.
4. **Prag de clasificare: scor total ≥ 10 puncte**, incluzând obligatoriu cel puțin un criteriu clinic.

Domeniu	Manifestare / Criteriu	Scor
Constituțional	Febră	2
Hematologic	Leucopenie SAU Trombocitopenie SAU Anemie hemolitică autoimună	3 / 4 / 4
Neuropsihic	Delir / Stare confuzională SAU Psihoză SAU Convulsii	2 / 3 / 5
Mucocutanat	Alopecie necicatriceală SAU Ulcere orale SAU Lupus subacut/discoid SAU Lupus cutanat acut	2 / 2 / 4 / 6
Seros	Pleurezie/Pericardită (lichid/frecătură) SAU Pericardită acută confirmată	5 / 6
Musculo-scheletal	Afectare articulară (≥ 2 articulații cu tumefacție/redoare)	6
Renal	Proteinurie (>0.5 g/24 h) SAU Biopsie Clasa II/V NL SAU Biopsie Clasa III/IV NL	4 / 8 / 10
Anticorpi aPL	Anti $\beta 2$ -GPI SAU Anticardiolipinici SAU Anticoagulant lupic pozitiv	2
Complement	Scădere C3 SAU Scădere C4 SAU Scădere simultană C3 și C4	3 / 3 / 4

8. Diagnosticul diferențial

- Afectarea articulară trebuie uneori deosebită de cea din poliartrita reumatoidă, unde există de regulă factor reumatoid prezent, anticorpi anti CCP prezenți, complement normal.
- Sindromul Felty este reprezentat de o poliartrită reumatoidă care asociază modificări hematologice (leucopenie cu neutropenie și trombocitopenie) și poate uneori pune probleme de diagnostic diferențial cu LES.
- Alte boli de țesut conjunctiv: boala mixtă de țesut conjunctiv (tumefacție a degetelor, artrite, fenomen Raynaud, nivel crescut de Ac anti U1-RNP), boala Sjögren (anti-SSA/SSB la valori crescute, xeroftalmie, xerostomie), scleroză sistemică, dermatomiozită.
- Sindromul antifosfolipidic primar.
- La pacienții cu simptomatologie neurologică trebuie luate în discuție scleroza multiplă, sindromul Guillain-Barré, accidentele vasculare cerebrale.
- Afectarea renală pune problema diagnosticului diferențial cu glomerulonefritele postinfecțioase, vasculitele ANCA pozitive sau cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară.
- **Boli infecțioase:** endocardită bacteriană subacută, infecții virale (Parvovirus B19, EBV, CMV, HIV, hepatite B/C) - pot mima rash-ul, artrita și hipocomplementemia.
- **Afecțiuni hematologice:** purpură trombocitopenică imună primară (PTI), sindrom limfoproliferativ.
- **Lupusul indus medicamentos:** asociat cu administrare de Procainamidă, Hidralazină, Isoniazidă, anti-TNF (caracterizat clinic prin afectare predominant seroasă/cutanată, anticorpi anti-histone pozitivi, absența afectării renale/SNC).

MODALITĂȚI DE EVALUARE A ACTIVITĂȚII ȘI SEVERITĂȚII LES

S-au dezvoltat indici de evaluare a activității bolii, utili pentru urmărirea modalităților terapeutice utilizate cu scopul obținerii remisiunii bolii, foarte utile în studiile clinice.

Indicii de activitate globală

- **SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)** include 24 de întrebări care evaluează semne clinice, simptome, și analize de laborator, care sunt punctate cu 8, 4, 2 sau 1 punct. Afectarea sistemului nervos central, vasculita, boala renală activă au punctaj mai mare. Evaluarea prin SLEDAI a activității bolii are valoare predictivă pentru mortalitate, supraviețuire, acumulare de leziuni ireversibile.
- Se stabilește astfel gradul de activitate al bolii (activitate ușoară – SLEDAI < 6, activitate moderată SLEDAI 6 -10, activitate severă – SLEDAI > 10) și eventuala remisiune.
- **SELENA-SLEDAI – (The Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment)** este o modificare a SLEDAI care analizează 4 elemente (rash, alopecie, ulceratii mucoase, proteinurie) pentru aprecierea activității persistente de boală, comparativ cu varianta inițială a SLEDAI care înregistrează doar manifestările noi sau recurente. SELENA SLEDAI și SLEDAI-2K (SLEDAI 2000) măsoară activitatea bolii în cele 30 de zile anterioare evaluării. Ameliorarea clinic semnificativă presupune o scădere SLEDAI-2K cu ≥ 4 puncte, iar înrăutățirea o creștere cu ≥ 4 .
- Dacă scorul SLEDAI are valoare ≤ 4 , pacientul fiind în tratament cu antimalarice, prednisone $\leq 7,5$ mg, eventual imunosupresoare în doză stabilă, se consideră boala cu activitate scăzută. Pacientul este considerat în remisiune dacă nu există semne de activitate clinică sub tratament cu antimalarice, fără glucocorticoizi și imunosupresoare.
- **SLAM (Systemic Lupus Activity Measure)** este un index global de activitate care evaluează semne și simptome observate în ultimele 4 săptămâni. SLAM și SLAM-R includ și evaluările pacienților privind fatigabilitatea, dispneea, durerea toracică, durerea abdominală, mialgia, artralgia.
- **SLE-DAS – (SLE Disease Activity Score)** include 17 parametri clinici și de laborator într-o formulă de analiză a regresiei liniare multivariate.

Evaluarea leziunilor ireversibile:

- **SLICC Damage Index** (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) evaluează distrugerile ireversibile din cauza activității bolii, medicației folosite, comorbidităților și terapiei prezente de minim 6 luni. Se evaluează 12 organe și sisteme, putându-se obține un maxim de 47 puncte.

9. Tratament

Principii generale (conform EULAR):

- A. LES necesită management multidisciplinar, individualizat, cu educarea pacientului și luarea deciziilor în comun, ținând cont de costurile pentru pacient și societate.
- B. Activitatea bolii trebuie evaluată la fiecare vizită în clinică, cu evaluarea leziunilor de organ (cel puțin anual), folosind instrumente validate.
- C. Intervențiile nonfarmacologice, inclusiv protecția solară (creme cu SPF ≥ 50), renunțarea la fumat, o dietă sănătoasă și echilibrată, exercițiile fizice regulate și măsurile de promovare a sănătății oaselor sunt importante pentru îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung
- D. Intervențiile farmacologice sunt personalizate în funcție de caracteristicile pacientului, tipul și severitatea afectării organelor, posibilele reacții adverse legate de tratament, comorbidități, riscul de deteriorare progresivă a organelor și preferințele pacientului.
- E. Diagnosticul precoce al LES (inclusiv evaluarea serologică), screeningul regulat pentru afectarea organelor (în special nefrită), inițierea promptă a tratamentului cu scopul remisiei (sau a unei activități reduse a bolii dacă remisia nu este posibilă) și respectarea strictă a tratamentului sunt esențiale pentru prevenirea recidivelor și leziunile organelor, îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții.

TRATAMENT MEDICAMENTOS: PRINCIPII GENERALE EULAR 2023/2024

1. **Hidroxiclorochina (HCQ):** recomandată tuturor pacienților cu LES (fără contraindicații absolute).
 - Doză: ≤ 5 mg/kg/zi (pentru a reduce riscul de toxicitate retiniană).
2. **Glucocorticoizi (GC):** utilizați ca terapie de atac/punte (“bridging therapy”) în pusee.
 - Țintă: scăderea rapidă a dozei de întreținere la ≤ 5 mg/zi (echivalent Prednison) și oprirea completă acolo unde este posibil.

TRATAMENTUL LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC NON-RENAL

Măsurile generale	Formă ușoară	Formă moderată	Formă severă	Țintele tratamentului
• Protecție solară • Exerciții fizice • Fără fumat • Dietă echilibrată • Vaccinări • Greutate normală • Control TA, lipide, glucoză • Acid acetilsalicilic / AVK (în caz de aPL+/SAP)	Linia 1 • HCQ (<i>pentru toți pacienții</i>) • GC p.o./i.v. (<i>pe termen scurt</i>)	Linia 1 • HCQ (<i>toți pacienții</i>) • GC p.o./i.v. (<i>termen scurt</i>) • MTX/AZA/MMF (<i>Grad B</i>) • BEL / ANI (<i>Grad B</i>)	Linia 1 • HCQ (<i>toți pacienții</i>) • GC p.o./i.v. (<i>termen scurt</i>) • CYC (<i>Grad B</i>) • RTX (<i>Grad B</i>)	Remisiune: • SLEDAI clinic = 0 • Tratament cu HCQ • GC ≤ 5 mg/zi <i>sau</i>
Evaluarea aderenței la tratament	Linia 2 • MTX (<i>Grad B</i>) • AZA (<i>Grad B</i>) • MMF (<i>Grad B</i>)	Linia 2 • MMF (<i>Grad B</i>) • BEL (<i>Grad B</i>) • ANI (<i>Grad B</i>) • CNI (<i>Grad B</i>)	Linia 2 • RTX (<i>Grad B</i>)	Activitate scăzută a bolii: • SLEDAI ≤ 4 • Tratament cu HCQ • GC ≤ 5 mg/zi • Imunosupresoare / Biologice în doze stabile

Notă ghid: Ordinea de sus în jos nu reprezintă o ordine de preferință. De exemplu, MTX, AZA și MMF sunt opțiuni medicale echivalente.

SCHEME DE TRATAMENT DETALIAȚE

A. Ghid terapeutic LES non-renal (manifestări cutaneo-articulare, hematologice, serozite)

1. Forme ușoare (artralgii, manifestări cutanate limitate, trombocitopenie >100.000μL):

- **GC oral:** prednison (5 – 10/ mg/zi) inițial, cu scădere rapidă până la stopare.
- **AINS:** durată scurtă pentru controlul simptomelor articulare.
- **Topice:** glucocorticoizi potenți sau inhibitori de calcineurină (Tacrolimus cremă) pentru leziunile cutanate active.

2. Forme moderate (artrită floridă, rash extins, serozite, manifestări hematologice moderate):

- **GC oral:** prednison (20 - 40 mg/zi) sau echivalent, cu schemă de reducere progresivă în 4-6 săptămâni.
- **Imunosupresoare convenționale** (inițiere precoce pentru scăderea GC):
 - **Metotrexat (MTX):** 15 – 25/ mg/săptămână p.o. sau s.c. + Acid folic 5 mg/săptămână (preferat în afectarea articulară).
 - **Azatioprină (AZA):** 1,5 – 2,5 mg/kg/zi p.o. (preferat în afectarea hematologică sau serozite).
 - **Terapii biologice (EULAR 2023/2024):** se indică în caz de răspuns insuficient la HCQ + imunosupresor convențional sau incapacitatea de a scădea cortizonul sub 5 mg/zi
 - **Belimumab:** 10 mg/kg i.v. (săptămânile 0, 2, 4, apoi la fiecare 4 săptămâni) sau 200 mg s.c. săptămânal.
 - **Anifrolumab:** 300 mg i.v. perfuzie la fiecare 4 săptămâni (înalt eficace în formele cutanate severe și articulare).

3. Forme severe/ amenințătoare de organ (excluzând rinichiul: ex. trombocitopenie severă (<20.000 μ l), neuro-lupus, vasculită sistemică severă)

- **Puls-terapie:** metilprednisolon i.v. (250 - 1000 mg/zi) timp de 1-3 zile consecutiv.
- **GC oral de consolidare:** prednison (0,5 – 0,7 mg/kg/zi), urmat de scădere rapidă spre doza țintă de 5 mg/zi în 4-6 luni.
- **Imunosupresoare de primă linie:**

- Micofenolat de mofetil (MMF): 2 - 3 g/zi p.o.
- Ciclofosamidă (CYC): rezervată manifestărilor extrem de severe. Regim i.v. Euro-Lupus (500 mg la 2 săptămâni, în total 6 perfuzii) sau regim NIH (0,5 – 1,0 g/m²) lunar, timp de 6 luni).
- **Terapie de salvare (cazuri refractare):** Rituximab (RTX) 1 g i.v. în zilele 1 și 15 (repetat la 6 luni).

B. Ghid terapeutic pentru lupusul renal

Factori de prognostic pentru (1) răspuns suboptimal și dezvoltarea bolii cronice de rinichi (BCR) și (2) pusee renale

<i>Răspuns suboptimal / progresie către BCR</i>	<i>Pusee (recăderi)</i>
* Rata de filtrare glomerulară (RFG) redusă inițial (< 60 ml/min/m ²)	* Non-aderența la tratament
* Puseu anterior	* Durată mai scurtă a tratamentului (<3 ani)
* Proteinurie în domeniu nefrotic inițial	* Răspuns incomplet în urma terapiei inițiale
* Hipertensiune arterială inițial	* Activitate extrarenală și serologică în desfășurare
* Sex masculin	* Lipsa utilizării HCQ
* Indice de cronicitate crescut (>3), în prezența activității	* Vârstă tânără (<30 ani) / sex masculin
* Dovezi histologice de semilune celulare (<i>crescents</i>)	* Activitate histologică reziduală (NIH-AI ≥2) la biopsia repetată
* Inflamație tubulointerstițială severă	

Legenda. NIH-AI - Indicele de Activitate NIH (National Institutes of Health Activity Index).

Recomandările EULAR pentru managementul pacienților cu lupus eritematos sistemic și afectare renală — actualizarea 2025:

	Indicatori de calitate (QI)	Când se măsoară	Cum se măsoară
	TERAPIE IMUNĂ		
QI 1	Dacă un pacient cu LES are nefrită activă, atunci ar trebui administrată terapie combinată — în special dacă sunt prezenți factori de prognostic nefavorabili — constând în (1) micofenolat sau ciclofosfamidă intravenoasă în doză mică cu belimumab, (2) micofenolat cu un inhibitor de calcineurină (voclosporină sau tacrolimus), sau (3) micofenolat cu obinutuzumab. Regimurile alternative includ terapia cu micofenolat singur sau ciclofosfamidă intravenoasă în doză mică pentru pacient selectați.	La inițierea tratamentului imunosupresor	Audit clinic
	DURATA TERAPIEI		
QI 2	Dacă un pacient cu nefrită răspunde la tratamentul inițial, atunci tratamentul ar trebui să continue timp de cel puțin 3 ani, pe baza regimului inițial. Pacienții tratați inițial cu micofenolat singur sau în combinație cu (1) belimumab, (2) inhibitor de calcineurină sau (3) obinutuzumab ar trebui să rămână pe aceste medicamente. Micofenolatul sau azatioprina ar	Din luna a 6-a încolo, după inițierea tratamentului imunosupresor	Audit clinic

trebui să înlocuiască ciclofosfamida pentru cei tratați inițial cu ciclofosamidă, singură sau în combinație cu belimumab.

TERAPIE NEIMUNĂ

QI 3	Dacă un pacient cu LES are afectare renală, atunci ar trebui administrat, după caz, tratament neimun cu blocadă RAAS (pentru pacienții cu proteinurie persistentă sau hipertensiune arterială), inhibitori SGLT2 (pentru pacienții stabili cu proteinurie persistentă sau eGFR <60 ml/min/1,73 m², sau alți factori de risc pentru BCR progresivă), statine (pe baza nivelurilor de risc cardiovascular) și/sau agenți de protecție osoasă.	Din luna a 6-a încolo, după inițierea tratamentului imunosupresor (se referă la întreaga perioadă a tratamentului)	Audit clinic
------	--	---	---------------------

Tratamentul modern al NL proliferative implică o abordare secvențială (inducție urmată de menținere) utilizând preferențial terapia combinată timpurie conform recomandărilor EULAR 2023/2024.

I. Terapia de inducție a remisiunii (durata: 3-6 luni)

1. **Corticoterapie:** pulsuri de metilprednisolon i.v. (250-500 mg/zi timp de 3 zile), urmate de prednison oral 0,5 mg/kg/zi administrat inițial, cu reducere progresivă substanțială pentru a atinge 5 mg/zi până în luna 4-6.
2. **Imunosupresoare de ancoră (la alegere):**
 - **Opțiunea A (MMF):** 2 - 3g/zi p.o.
 - **Opțiunea B (CYC doze mici - Regimul Euro-Lupus):** 500 mg i.v. la 2 săptămâni, 6 doze (total 3 g). *Notă:* În caz de risc înalt de insuficiență renală rapid progresivă, se poate folosi regimul CYC doze mari NIH (0,5-0,75g/m², lunar, 6 luni).

3. Terapii combinate timpurii (tripla terapie - recomandată de EULAR 2023 pentru optimizarea răspunsului):

- **MMF sau CYC + Belimumab:** se adaugă Belimumab (10 mg/kg i.v.) conform protocolului general.
- **MMF + Voclosporină (sau Tacrolimus):** regimul dual/triplu cu inhibitor de calcineurină (CNI). Voclosporina se administrează în doză fixă de 3 capsule de 23,7 mg de 2 ori pe zi la 12 ore.

II. Terapia de menținere a remisiunii (durata: minim 3 - 5 ani)

- Se inițiază după obținerea răspunsului renal, după luna 6.
- **Linia I:** MMF (1.5 - 2.0 g/zi p.o.).
- **Linia II:** Azatioprină (2mg/kg/zi p.o.) — utilizată în caz de intoleranță la MMF sau dacă se planifică o sarcină.
- **Durată:** Tratamentul imunosupresor trebuie menținut cel puțin 3 ani (preferat 3-5 ani), iar reducerea sau oprirea se va tenta doar după minimum 2 ani de remisiune clinică completă, prin scădere extrem de lentă.

Recomandările EULAR pentru lupusul eritematos sistemic cu afectare renală (2025)

Diagnostic/ținte:

- **Biopsia renală**
 - Indispensabilă pentru diagnostic; se repetă în caz de incertitudine privind răspunsul la tratament.
- **Țintă – prevenirea:**
 - bolii cronice de rinichi.
 - puseelor de activitate a bolii.
- **Repere/Obiective temporale**

- Funcția renală:
 - Păstrarea sau îmbunătățirea acesteia în decurs de 3 luni.
- Proteinuria:
 - Reducere cu 25% la 3 luni.
 - Reducere cu 50% la 6 luni.
 - UPCR (raportul proteine/creatinină urinară) <700 mg/g până la 12 luni.

Tratament imun

- **Terapie combinată precoce**
 - HCQ (hidroxiclorochină) și glucocorticoizi împreună cu imunosupresoare și CNI (inhibitori de calcineurină) sau biologice.
- **Glucocorticoizi**
 - Se începe cu „pulsuri” (doze mari intravenoase).
 - Se continuă cu 0,3–0,7 mg/kg/zi prednisone.
 - Scădere treptată a dozei până la 5 mg/zi în 4–6 luni și oprire, atunci când este posibil.
- **Imunosupresoare**
 - MPAA (acid micofenolic), doze mici de IV-CY (ciclofosamidă intravenoasă).
- **Inhibitori de calcineurină (CNI)**
 - Voclosporină sau TAC (tacrolimus).
- **Biologice**
 - Belimumab, obinutuzumab.

Tratament non-imun

- Protecție renală

- Cantitate redusă de sare (mai puțin de 5 g/zi).
- Controlul tensiunii arteriale (blocarea RAAS - sistemul renină-angiotensină-aldosteron ca primă opțiune).
- Inhibitori SGLT2 (în boala stabilă, dacă persistă proteinuria după 12 luni).
- Tratament pentru dislipidemie
- Vaccinări
 - Gripă (influenza), COVID-19, HZV (virusul varicelo-zosterian), *Streptococcus pneumoniae*.
- Sănătatea osoasă

LES sever sau refractar

- **Glomerulonefrită rapid progresivă**
 - Se ia în considerare CYC iv în doze mari plus pulsuri de metilprednisolon iv.
- **Refractar**
 - Se evaluează mai întâi aderența pacientului la tratament.
 - Combinarea CYC iv cu depleție de celule B.
 - Adăugarea unui CNI în caz de proteinurie severă.
 - Terapii experimentale în contextul studiilor clinice.
- **Microangiopatie trombotică**
 - Schimb de plasmă (plasmafereză).
 - Inhibitori ai complementului.
 - Anti-factor von Willebrand (caplacizumab).

III. Terapii adiacente (renoprotecție)

- Inhibitori ai SRAA: toți pacienții cu proteinurie ($>0,5$ g/zi) trebuie să primească IECA (ex. ramipril) sau sartan (ex. valsartan), cu ținta TA $< 130/80$ mmHg.

Tratament nonfarmacologic:

- Consiliere psihologică și terapie cognitiv-comportamentală pentru managementul oboselii cronice și anxietății.
- Kinetoterapie adaptată și exerciții fizice aerobe de intensitate moderată.
- Dietă hiposodată (dacă există HTA/nefropatie) și hipolipidică. Suplimentare strictă cu vitamina D3 (1000 - 2000 UI/zi) și Calciu (1000 mg/zi) pentru prevenirea osteoporozei induse de GC.

10. Complicații

- Infecțioase: reprezintă o cauză majoră de mortalitate, favorizată de imunosupresie. Necesită screening activ și profilaxie (vaccinare).
- Cardiovasculare: accelerarea aterosclerozei, risc crescut de infarct miocardic și AVC.
- Boala cronică de rinichi: evoluția NL necontrolate către stadiul terminal.
- Osteonecroză aseptică: în special de cap femural (asociată cu doze mari de corticosteroizi).
- Toxicitate oculară: maculopatie bulară indusă de HCQ (risc după >5 ani de utilizare sau la doze inadecvate).

11. Monitorizarea pacientului cu LES

Frecvența vizitelor medicale:

- Boală activă/ puseu recent: evaluare la 2 - 4 săptămâni.
- Boală stabilă/ remisiune: evaluare la fiecare 3 - 6 luni (frecvența este lăsată la latitudinea clinicianului, în funcție de profilul pacientului).

Protocol de monitorizare clinică și paraclinică:

- La fiecare vizită: tensiune arterială, greutate, evaluare cutaneo-articulară, hemogramă, creatinină, transaminaze, sumar de urină + sediment urinar, determinarea UPCr.

- La 3 - 6 luni: titru anti-dsDNA și nivelul complementului (C3, C4) pentru monitorizarea activității imunologice.
- Anual: profil lipidic, glicemie, evaluarea acumulării leziunilor ireversibile (scorul SLICC).
- Monitorizare oculară (pentru HCQ): examen oftalmologic cu câmp vizual automatizat (20-2 sau 10-2) și SD-OCT:
 - Inițial: în primul an de la începerea tratamentului (baza de referință).
 - Ulterior: anual, începând după 5 ani de screening, sau mai devreme dacă există factori de risc (insuficiență renală, utilizare concomitentă de Tamoxifen, doze >5 mg/kg/zi).

MANAGEMENTUL ȘI MONITORIZAREA LES ÎN SARCINĂ ȘI ALĂPTARE

1. Planificarea sarcinii (condiție obligatorie)

Sarcina trebuie programată exclusiv în perioadele în care boala se află în remisiune clinică stabilă sau activitate minimă de cel puțin 6 luni.

- **Screening preconcepțional:** evaluarea obligatorie a statusului anticorpilor anti-SS-A/Ro și anti-SS-B/La (risc de bloc atrioventricular congenital și lupus neonatal) și a anticorpilor antifosfolipidici (aPL).

2. Ajustarea medicației în sarcină și alăptare

Multe dintre imunosupresoarele convenționale au efect teratogen absolut și trebuie modificate cu luni înainte de concepție.

Medicament	Statut în sarcină	Statut în alăptare	Doze / Mențiuni speciale
Hidroxiclorochină (HCQ)	Compatibil și obligatoriu	Compatibil	Se continuă pe parcursul întregii sarcini; oprirea ei provoacă pusee acute severe.

Prednison	Compatibil	Compatibil	Se folosesc dozele cele mai mici posibile (5-7,5 mg/zi). Prednisonul este metabolizat de placentă și nu ajunge la făt în formă activă.
Azatioprină (AZA)	Compatibil	Compatibil	Doza maximă sigură în sarcină: 2 mg/kg/zi.
Ciclosporină / Tacrolimus	Compatibil	Compatibil	Utilizați ca a doua linie în caz de NL activă în sarcină. Monitorizare strictă a TA materne.
Metotrexat (MTX)	TERATOGEN	Contraindicat	Oprire cu cel puțin 3 luni înainte de concepție!
Micofenolat (MMF)	TERATOGEN	Contraindicat	Oprire cu cel puțin 6 săptămâni înainte de concepție!
Ciclofosfamidă (CYC)	TERATOGEN	Contraindicat	Contraindicat absolut (cu excepția cazurilor de salvare a vieții mamei în trimestrul II/III).
Belimumab / Anifrolumab	Date limitate	Date limitate	Se recomandă, de regulă, întreruperea la momentul confirmării sarcinii, cu excepția cazurilor speciale de boală refractară.

3. Profilaxia obstetrică și monitorizarea

- Prevenirea preeclampsiei: acid acetilsalicilic (aspirină) (100 – 150/mg/zi) administrat p.o. începând din săptămâna a 12-a de gestație până în săptămâna a 36-a, pentru toate pacientele cu LES.

- Managementul în prezența aPL/ SAF: în caz de profil aPL pozitiv sau SAF obstetric diagnosticat, se asociază heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) în doză profilactică sau terapeutică (ex. enoxaparină) asociată cu aspirină.
- Monitorizarea sarcinii:
 - Evaluare maternă: lunar (TA, UPCR, hemogramă, complement C3/C4).
 - Evaluare fetală: dacă pacienta prezintă anticorpi anti-SSA/Ro, se efectuează ecocardiografie fetală săptămânală sau la 2 săptămâni, în intervalul săptămânilor 16 - 26 de gestație, pentru detectarea precoce a blocului cardiac congenital.

Bibliografie

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29. Available from: <https://ard.bmj.com/content/83/1/15>.
2. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9. Available from: <https://ard.bmj.com/content/78/9/1151>.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. Management of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:110-123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38777375/>
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders H, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2025; 85, 75-90 Available from: <https://www.sciencedirect.com/journal/annals-of-the-rheumatic-diseases>
5. Bojinca VC. “Lupusul eritematos sistemic” în “Tratat de medicină internă” sub redacția Camelia Diaconu, Editura ALL, Bucuresti, 2024, pp. 951-971. ISBN 978-606-587-623-1.