

# Ce este nou în tratamentul lupusului eritematos sistemic?

Prof. Univ. Dr. RUXANDRA IONESCU

Centrul de Cercetare în Patologia și Tratamentul Bolilor Sistemice Reumatismale, Spitalul Clinic Sf. Maria, UMF „Carol Davila”, București

## REZUMAT

*O nouă înțelegere a factorilor care influențează lupusul eritematos sistemic (LES) și înțelegerea autoimunității au creat multiple opțiuni terapeutice în această boală și o mai bună utilizare a medicamentelor tradiționale. De asemenea, au început să fie evaluate și aplicate tratamentele preventive. Prevenția bolilor cardiovasculare, a osteoporozei și monitorizarea atentă a activității bolii au ameliorat morbiditatea și mortalitatea pacienților cu LES.*

## ABSTRACT

### What is new in the treatment of systemic lupus erythematosus?

*Better understanding of autoimmunity as well as of factors that influence systemic lupus erythematosus (SLE) resulted in newer treatment options and more optimal use of older drugs. Also for the first time preventive approaches are being evaluated. Screening for cardiovascular disease and osteoporosis in those patients as well as careful assessment of disease activity improved morbidity and mortality in SLE.*

Lupusul eritematos sistemic (LES), boală inflamatoare cronică cu afectare multisistemică, caracterizată prin pierderea pasageră a toleranței la self și apariția fenomenelor autoimune, continuă să reprezinte o problemă serioasă și o provocare atât pentru medic cât și pentru pacient deoarece:

- a) studiile epidemiologice raportează o triplare a incidenței bolii în ultimii 30 de ani,
- b) mortalitatea în rândul acestor bolnavi, deși semnificativ redusă față de anul 1950, când peste 50% dintre pacienți decedau după 5 ani, continuă să fie mare, chiar dacă în anul 1990 aproximativ 68% dintre pacienți supraviețuiau după 20 ani de evoluție a bolii (1),
- c) calitatea vieții pacienților cu LES continuă să fie nesatisfăcătoare și

d) prea mulți medici tratează formele ușoare de lupus cu cortizonice, pentru că nu sunt familiarizați cu asocierea altor medicamente, antrenând o patologie iatrogenă.

Cu toate acestea, ultimii ani au fost marcați de progrese remarcabile în îngrijirea pacienților cu LES. La acestea a contribuit înțelegerea patogeniei autoimunității și a etiopatogeniei bolii, ceea ce a permis extinderea paletei terapeutice.

Dezvoltarea între anii 1990 și 2000 a unor indici validați de evaluare a activității bolii a contribuit la stabilirea unor strategii de obținere a remisiunii bolii. Cei mai utilizați dintre aceștia sunt SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*), SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), și BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*)

Evaluarea inițială a activității bolii este crucială pentru că reprezintă baza deciziilor terapeutice.

La aceasta se adaugă evaluarea distrugerilor tisulare datorate atât bolii, tratamentului folosit, cât și altor factori fără legătură cu cei menționați. Scorurile de distrugere a *SLICC/ACR (Systemic Lupus International Cooperating Clinics/American College of Rheumatology)* evaluează efectul bolii de la debut și modificările organice înregistrate. În final trebuie evaluată și calitatea vieții pacienților cu LES, indicii utilizați fiind cei folosiți pe scară largă și în poliartrita reumatoidă: *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* și *Short Form 36 (SF-36)*. Acești indici nu se corelează întotdeauna cu indicele de activitate SLEDAI deoarece sunt centrați în special pe suferința articulară (2).

În ultimii 5 ani, o serie de rapoarte au demonstrat că strategiile preventive pot influența prognosticul și calitatea vieții pacienților. Acestea vizează educația pacienților cu LES și creșterea complianței, accesul la specialist, depistarea precoce a boli cardiovasculare și a osteoporozei precum și identificarea prezenței anticorpilor antifosfolipide și a sindromului antifosfolipidic, în vederea inițierii unei terapii adecvate.

Ateroscleroza și complicațiile atero-trombotice din LES reprezintă o problemă serioasă în condițiile în care 40% dintre pacienți au plăci aterosclerotice detectate la ultrasonografia carotidiană, iar infarctul de miocard reprezintă o cauză importantă de deces la pacienții tineri (3). Prevalența crescută a aterosclerozei în LES nu poate fi atribuită doar factorilor de risc standard (hipertensiune, hiperlipemie, hiperglicemie, fumat, vârstă, factori genetici, hiperhomocisteinemie) ci și unora legați strict de LES. Aceștia ar putea fi reprezentați de inflamația sistemică, tulburările imunologice (anticorpi anti-endoteliu sau fosfolipide, complexe imune circulante, produși de activare a complementului), afectarea renală și dislipidemia (4). Pe modele experimentale, complexe imune stimulează acumularea de colesterol în celulele musculare netede. Hipertensiunea secundară bolii renale și tratamentul cortizonic, hiperlipidemia sindromului nefrotic și cea indusă de glucocorticoizi reprezintă factori importanți de risc pentru ateroscleroza din LES. Așa încât nu greșim dacă considerăm această boală ca un veritabil factor de risc pentru ateroscleroză.

Strategiile de prevenire a aterosclerozei accelerate din lupus sunt reprezentate de:

- a) întreruperea fumatului, care agravează leziunile tegumentare și fenomenul Raynaud și interferează cu eficiența hidroxichlorochinei,
- b) corectarea hiperhomocisteinemiei prin administrare de acid folic, vitamina B12 și B6,

- c) tratamentul hipertensiunii arteriale, de preferință cu inhibitori ai enzimei de conversie, cu rol renoprotector, a hiperglicemiei și dislipidemiei (statine), dublat de controlul greutateii,
- d) efectuare periodică a ecografiei Doppler carotidiene, electrocardiografei, glicemiei și lipidogramei,
- e) terapie profilactică cu aspirină în cazul prezenței anticorpilor anti-fosfolipide,
- f) folosirea dozelor cortizonice cele mai mici posibile și asocierea hidroxichlorochinei, cu efecte favorabile pe profilul lipidic.

Osteoporoza datorată corticoterapiei pe termen lung, inactivității fizice, menopauzei premature și evitării estrogenilor determină o creștere de a riscului fracturilor de aproape 5 ori mai mare la pacientele cu LES (5). Măsurile de prevenire includ efectuarea anuală a *DEXA* și folosirea, alături de calciu și vitamina D, a bisfosfonaților, dacă terapia cortizonică este folosită pe o perioadă mai mare de 3 luni iar doză zilnică depășește 5mg. La acestea se adaugă kinetoterapia, cu efecte benefice pe masa musculară. Descoperirea sindromului antifosfolipidic ca o suferință protrombotică și profilaxia antitrombotică cu aspirină la pacienții cu anticorpi anti-fosfolipide sau continuarea unei terapii anticoagulante orale peste 3 luni cu menținerea unui INR în jur de 3 la bolnavi cu LES care au prezentat un prim episod trombotic s-a dovedit a fi benefică reducând mortalitatea acestor pacienți prin complicații tromboembolice (6).

Progresele legate strict de terapia LES se referă la folosirea adecvată a unor medicamente mai vechi și introducerea unor noi terapii: hormonale, imunosupresoare și biologice.

Dintre medicamentele vechi, antimalaricele de sinteză, folosite pentru efectele benefice asupra manifestărilor cutanate și articulare, previn recăderile de boală, atenuează producția de anticorpi antifosfolipide, scad indexul distrugerilor tisulare și ameliorează dislipidemia. Efectele se datorează inhibării producerii unor mediatorii ai inflamației, scăderii producției de autoanticorpi și a proliferării limfocitelor. De asemenea, antimalaricele blochează absorbția razelor UV, ceea ce explică efectul lor fotoprotector. Folosirea hidroxichlorochinei în sarcină, deși mult timp controversată, pare să fie sigură, studiile arătând că substanța nu este teratogenă (7).

Dapsona în doză de 100-200mg/24h s-a dovedit utilă în special în leziunile buloase, iar talidomida în doze de 100-300mg/24h poate fi folosită în formele refractare la terapiile uzuale. Ameliorarea apare de regulă în primele 2 săptămâni,

dar folosirea medicamentului trebuie făcută cu prudență, datorită riscului de neuropatie și efectului teratogen, medicamentul fiind contraindicat la femeile care își doresc o sarcină (8).

Glucocorticoizii, de care se face mult abuz în LES, sunt utili pentru corectarea citopeniilor, tratamentul vasculitelor, serozitelor, afectărilor nervoase și renale. În lipsa afectărilor organice, doza de cortizonic nu trebuie să fie mai mare de 10 mg/24h. Dozele mari ameliorează supraviețuirea pacienților cu nefrită lupică și afectări cerebrovasculare. Patologia iatrogenă indusă frecvent de cortizonice la pacienții cu LES a impus asocierea imunosupresoarelor pentru evitarea corticodependenței.

Dintre imunosupresoare, metotrexatul este util în tratamentul sinovitei, și leziunilor tegumentare, permițând reducerea dozei de glucocorticoizi. Le-flunomidul poate fi administrat pentru reducerea suferinței articulare precum și în formele ușoare de boală, fără afectări organice importante. Ciclosporina în doză de 3-5 mg/kg/24h s-a dovedit a fi utilă în nefrita membranoasă și la pacienții cu citopenii care nu tolerează alte imunosupresoare (9). Ciclofosfamida (CYC) asociată glucocorticoizilor se administrează în nefrita lupică, hemoragiile alveolare, vasculitele sistemice sau afectările sistemului nervos. CYC rămâne încă „standardul de aur”, cu care se compară alte terapii imunosupresoare. Substanța și-a dovedit superioritatea față de corticoizi în protejarea funcției renale la pacienții cu nefrită lupică.

Regimul exact de folosire al CYC rămâne încă controversat. Problemele sunt legate de dozele utilizate, forma de administrare, durata tratamentului. Nefrita lupică beneficiază de studii largi efectuate pe perioade lungi de timp. În studiul NIH (*National Institute of Health*), CYC în doză de 0,5-1g/m<sup>2</sup> a fost administrată iv în *bolus* lunar timp de 6 luni, urmată de administrarea ulterioară la 3 luni pentru alte 24 luni. De regulă, pacienții care au răspuns la dozele NIH la 6 luni au avut un prognostic bun pe termen lung. În studiul european *Euro lupus trial*, CYC în doză de 500mg administrată la 2 săptămâni, cumulând o doză totală de 3 gr urmată de administrarea azatioprinei, a fost urmată de remisiune asemănătoare cu cea obținută în studiul NIH (10).

Există de asemenea studii în care au fost folosite doze foarte mari de CYC (50mg/kg/24h iv 4 zile), urmate de administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare, fără transplant de celule stem. Acestea au raportat o remisiune prelungită la 35% dintre pacienți, deși aceștia nu răspunseseră anterior la alte terapii imunosupresoare (11). Terapia prelungită cu CYC este asociată cu

creșterea riscului infecțiilor, infertilității și neoplaziilor. Asocierea cortizonicelor, deși îmbunătățește prognosticul renal, crește riscul infecțiilor.

Azatioprina poate fi folosită ca terapie *de novo*, dar cel mai frecvent este utilizată pentru menținerea remisiunii.

Imunoglobulinele administrate intravenos rămân o alternativă pentru trombocitopeniile refractare la alte terapii. Plasmafereza nu și-a dovedit superioritatea față de CYC și glucocorticoizi în nefrita lupică. Ea rămâne un tratament de excepție și se poate folosi în condițiile în care se înregistrează purpură trombotică trombocitopenică, crioglobulinemie, hiperviscositate sau alveolită hemoragică (12).

Deoarece terapiile menționate până acum au o serie de limite, legate de acțiunea lor nespecifică, remisiunile incomplete și multiplele efecte adverse, în ultimii ani s-au încercat o serie de alte medicamente. Pentru leziunile cutanate refractare la terapiile clasice s-au mai încercat tacrolimus și pimecrolimus topic, cu rezultate însă modeste.

Terapiile hormonale încearcă să contracareze excesul de estrogeni și prolactină. Multiple studii cu dehidroepiandrosteronul (DHEA) în doză de 200mg/24h au demonstrat reducerea recăderilor de boală, posibilitatea reducerii cortizonicelor, ameliorarea mineralizării osoase și a funcțiilor cognitive (13). Bromcriptina, un agonist al dopaminei, inhibă selectiv secreția de prolactină, crescută în LES. Medicamentul s-a dovedit a reduce activitatea bolii. Se administrează în doze de 3,75+7,5mg/24h. Ameliorarea indusă de bromcriptină este comparabilă cu cea indusă de hidroxiclochină. S-au mai încercat *patch*-urile cu testosteron, tamoxifen.

În anii din urmă s-au acumulat o serie de date care atestă efectele favorabile ale mycofenolatului mofetil (MMF) în lupus. Până în anul 1990, medicamentul a fost folosit doar în patologia legată de transplant. Substanța este activă prin metabolitul său, acidul mycofenolic, care inhibă inozinmonofosfat-dehidrogenaza determinând prin aceasta reducerea sintezei de purine și blocarea proliferării limfocitelor. Efectul favorabil în LES este datorat atât inhibării proliferării limfocitelor ca răspuns la antigen, cât și scăderii producției de molecule de adeziune și reducerii recrutării de leucocite la locul inflamației.

Eficiența MMF în nefrita lupică a fost dovedită în studii clinice, medicamentul fiind util atât în inducerea remisiunii la pacienții care nu tolerează CYC, cât și în menținerea remisiunii. În studiul lui Chan și Tang (14), efectuat pe 42 pacienți cu nefrită difuză proliferativă, randomizați să primească

prednison și MMF sau predison și CYC oral pe o perioadă de 12 luni, urmat de azatioprină, rezultatele obținute au fost asemănătoare. Există un studiu în derulare, sponsorizat de FDA, care compară MMF cu CYC. În ciuda entuziasmului, MMF rămâne un imunosupresor eficient pentru menținerea remisiunii la fel ca și azatioprina.

Agenții biologici reprezintă alternative terapeutice promițătoare, pentru că evită imunosupresia nespecifică, care antrenează o creștere a riscului de infecții și neoplazii. Utilizarea acestora se bazează pe înțelegerea mecanismelor patogenice ale bolii, astfel de substanțe încercând să interfereze procesele imune reprezentate de activarea celulei T și colaborarea cu limfocitul B, producerea de autoanticorpi, depozitarea complexelor imune, activarea complementului și activarea citokinelor. Utilizarea agenților biologici în LES este mult în urma folosirii lor în poliartrita reumatoidă, rezultatele multor studii nefiind concludente. □

### Verifică

S-a încercat producerea de anticorpi monoclonali anti-moleculă costimulatoare plecându-se de la observația că activarea limfocitului T necesită două semnale, unul antigen-specific, prin receptorul pentru antigen al celulei T, și altul prin căile costimulatoare. Acestea presupun recunoașterea moleculei CD40 cu CD40 ligant, a CTLA-4 de pe celula T activată cu antigenul B7 prezent pe limfocitul B. Rolul moleculelor costimulatoare a fost dovedit în LES, unde CD40 și CDL are expresie crescută, fiind observate în glomeruli la pacienții cu LES. Pe modele experimentale deficiența de CD40 s-a asociat cu titruri scăzute de autoanticorpi, activarea limfocitelor T și B fiind inhibată când este blocată interacțiunea CD40 cu CD40L, CTLA-4 cu B7. Folosirea de anticorpi monoclonali anti CD40 ligant s-a dovedit eficientă în LES suprimând producerea de anticorpi, dar s-a asociat cu evenimente tromboembolice (15).

De asemenea folosirea unui receptor solubil pentru CTLA-4 reprezentat de CTLA-4 Ig a suferit nefrita pe modele experimentale. Anticorpii monoclonali anti B7 s-au asociat cu scăderea producției de anticorpi anti ADNdc.

Mai sunt în studiu anticorpi anti C5 dovediți a interfera cu activitatea C5. Este în derulare un studiu de fază II cu anticorpi monoclonali umani folosiți în nefrita lupică.

Dovedirea rolului IL10 în patogenia LES prin inducerea unei hiperactivități a limfocitului B a dus la încercarea blocării acestei citokine folosind anticorpi monoclonali anti IL-10 în doză de 20mg zi. Studiile au demonstrat toleranța bună a preparatului, scăderea activității bolii și a necesarului de cortizonic.

LJP-394 (Abetimus sodium, Riquent) reprezintă patru oligonucleotide B toleragen care acționează ca un anti-ADNdc. Riquent interferează cu producția de anticorpi, prin blocarea răspunsului limfocitului B la imunogeni și îndepărtarea acestuia prin apoptoză. Administrat în perfuzie săptămânal, medicamentul s-a dovedit util la pacienții cu titruri crescute de anticorpi anti ADNdc, în prezent fiind în derulare un studiu de fază III (16).

Rezultate promițătoare s-au obținut și cu rituximab, un anticorp chimeric monoclonal anti CD20 de pe limfocitul B. CD20 este un marker specific celulei B, prezent în toate stadiile de dezvoltare ale acesteia, exceptând stadiile precoce și tardive. Rituximabul determină reducerea numărului de celule B prin inducerea apoptozei acestora sau prin liza lor, fie mediată de complement sau prin reacție de citotoxicitate mediată celular via macrofage și celule NK (*atural killer*). Medicamentul a fost aprobat în anul 1997 pentru tratamentul limfoamelor B non-hodgkiniene și a mai fost evaluat la pacienții cu trombopenie idiopatică cronică, granulomatoză Wegener și poliartrită reumatoidă. Rezultate promițătoare au fost observate și la pacienții cu nefrită lupică rezistentă la imunosupresie, în asociere cu CYC și doze mari de glucocorticoid (17). Asocierea menționată a determinat reducerea semnificativă a scorului SLAM, reducerea necesarului de prednison, normalizare C3 fără însă să se înregistreze o reducere semnificativă a titrului de anticorpi anti-ADN nativ (18). Prezența anticorpilor antichimerici umani a fost observată la 25% dintre pacienți (17).

Imunoabsorbția C1q este eficientă și sigură la pacienții cu acutizări de boală, dar fără afectări organice majore. C1q este cunoscut a fi responsabil de clearance-ul inadecvat al celulelor apoptotice, iar creșterea anticorpilor anti-C1q a fost frecvent asociată cu nefrita proliferativă sau cu recăderile de boală.

Imunoablația și transplantul de celule stem nu pare să ofere avantaje comparativ cu dozele mari de CYC, dar este mult mai scumpă. Remisiunea

obținută la aproximativ 66% dintre subiecții studiați a fost urmată de recăderi ulterioare la o treime dintre pacienți și de o mortalitate de 12% (19).

Terapia genică are aplicații limitate, dar este posibil ca în viitor să-și dovedească eficiența.

În concluzie, înțelegerea factorilor care influențează boala a contribuit la dezvoltarea unor opțiuni terapeutice și a permis o utilizare adecvată

a terapiilor existente. Implicarea factorilor hormonală în producerea bolii a dus la elaborarea de noi terapii hormonale de tip DHEA și bromcriptină, care să contracareze excesul de prolactină și nivelurile scăzute de testosteron. Medicamentele imunosupresoare de tipul MMF și ciclosporinei încep să înlocuiască cortizonicile în lupus. Terapia biologică este cu cel puțin 10 ani în urma celei din poliartrita reumatoidă. □

## BIBLIOGRAFIE

1. **Urowity MB, Gladman DD** – How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology* 2000, 39: 238-244
2. **Fernando MA, Isenberg DA** – How to monitor SLE in routine clinical practice, *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 524-527
3. **Manzi S, Meilham EN** – Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study, *Am J Epidemiol* 1997, 145: 408-415
4. **Hahn BH** – Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis, *N Engl J Med* 2003, 349 2379-2380
5. **Ramsey-Gordon R, Dunn JE, Huang CF** – Frequency of fracture in women with systemic lupus erythematosus, *Arthr Rheum* 1999, 42: 882-90
6. **Wahl DG, Bounameaux H, Sarasin FP** – Prophylactic antitrombotic therapy for patients with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis, *Arch Intern Med* 2000, 160: 2042-2048
7. **Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P** – Safety of hydroxichloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of hundred thirty-three cases compared with a control group, *Arthr Rheum* 2003, 46: 3207-3211
8. **Tseng S, Pak G, Washenik K** – Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects and potential uses, *J Am Acad Dermatol* 1996, 35: 969-979
9. **Hallegua D, Wallace DJ** – Cyclosporine for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature, *Lupus* 2000, 9: 241-251
10. **Houssiau FA, Asconcelos C** – Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide, *Arthr Rheum* 2002, 46: 2121-31
11. **Brodsky RA, Petri M** – Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory severe autoimmune disease for refractory, severe autoimmune disease, *Ann Int Med* 1998, 129: 1031-1035
12. **Mac Grown J, Isenberg D** – Systemic lupus erythematosus, in: „Rheumatology Highlights 1999-2000“ Health Press Limited, London, 2000: 61-69
13. **Mease PJ, Lahita RG** – Dehydroepiandrosterone improves systemic lupus erythematosus, *Abstr Arthr Rheum* 2000, 43: 271
14. **Chan TM, Tang C** – Efficacy of mycophenolate mophetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis, *N Engl J Med* 2000, 343: 1156-1162
15. **Strand V** – New therapies for systemic lupus erythematosus, *Rheum Dis Clin N Amer* 2000, 26: 389-406
16. **Wallance DJ, Tunlin JA** – LJP (Abetimus, Riquent) in the management of systemic lupus erythematosus, *Lupus* 2004, 13: 323-327
17. **Lonely JR** – Cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus, *Arthr Rheum* 2004, 50: 2580-2588
18. **Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Isenberg DA** – An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus, *Arthr Rheum* 2002, 46: 2673-2677
19. **Jayne D, Tyndall A** – Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus, *Lupus* 2004, 13: 359-365