ALFASIGMA
BERLIN-CHEMIE MENARINI
GENODYNAMIC PARTENERI IN PERFORMANTA
Mucos Pharma Germania
Theramex
MEDIMOW
PHARMA

MEDICAL MARKET

Reumatologie

Publicație adresată cadrelor medicale

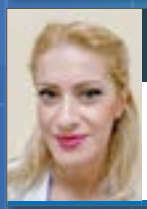
20 DE ANI
20 de ani de presă medicală sub egida Fin Watch

Revista profesioniștilor din Sănătate 2019 - 2020

Prof. Dr. Cătălin Codreanu
Președintele Societății Române de Reumatologie

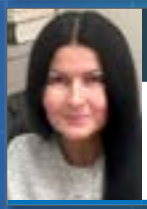
Dr. Claudiu C. Popescu
Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia" București

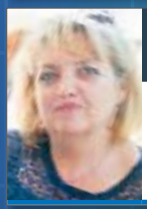
Conf. Dr. Denisa Predețeanu
Spitalul Clinic "Sf. Maria"

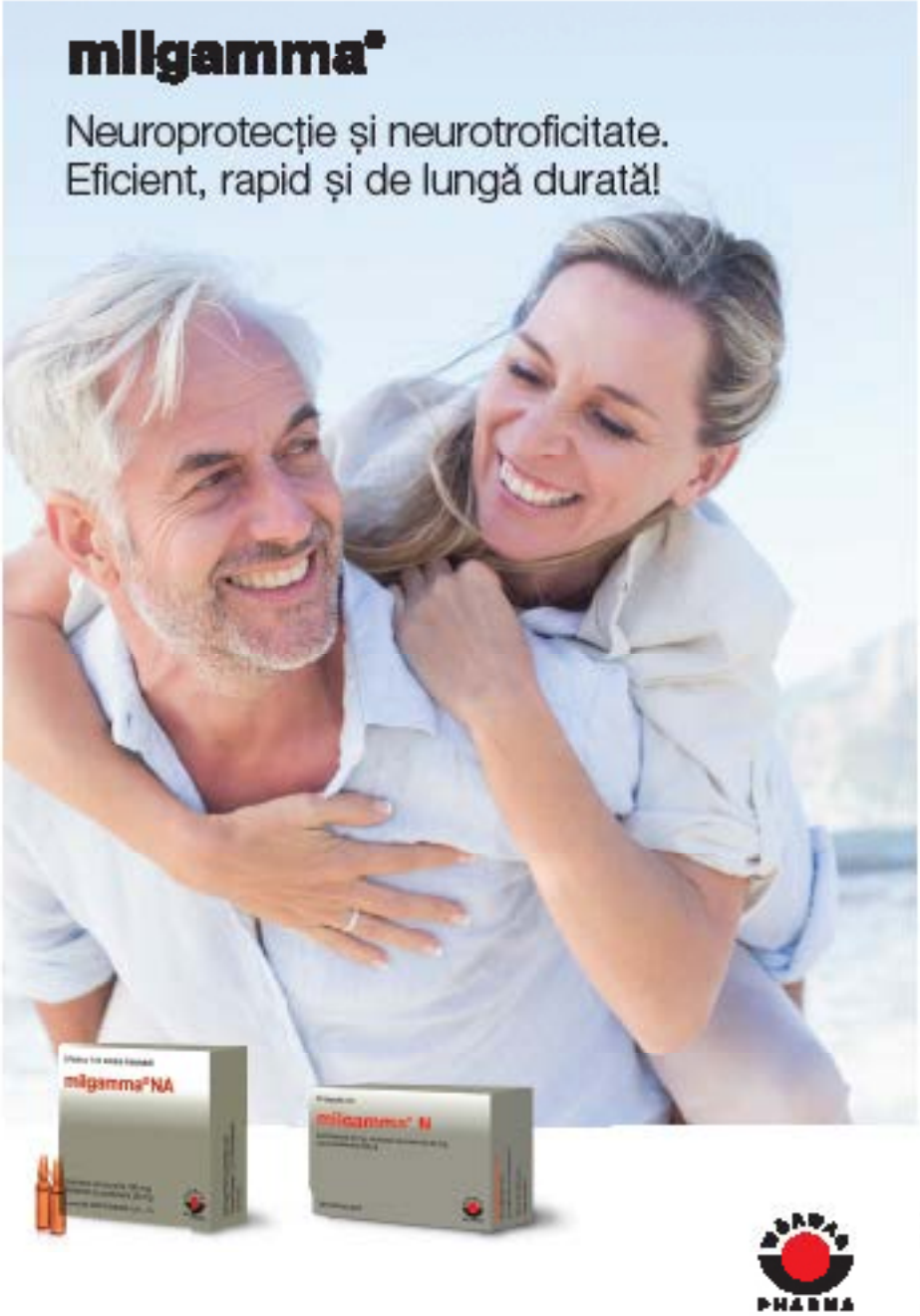

Dr. Mădălina Dună
Spitalul Clinic "Sf. Maria"

Conf. Dr. Florina Ligia Popa
Spitalul Clinic Județean Sibiu

Conf. Dr. Elena Rezuș
Spitalul Clinic de Recuperare Iași


Prof. Dr. Claudia Mihailov
Spitalul Clinic CF Constanța


Ș.L. Dr. Filipescu Ileana Cosmina
Clinica Reumatologie Cluj-Napoca



SKUDEXA®

Tramadol Hydrochloride + Dexketoprofen

75 mg/25 mg

Analgezie multimodală eficientă şi **reducere rapidă a durerii acute**, disponibile într-un singur comprimat[1, 3, 4]

NOU

Combinație orală în doză fixă între analgezic opioid (tramadol)/AINS (dexketoprofen)[2]

Pentru tratamentul pe termen scurt al durerii acute, moderate sau severe[2]

[1] Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Lietuviete N, et al. BMC Anesthesiol. 2016 Jan 22;16:9.
[2] SKUDEXA®, rezumatul caracteristicilor produsului - mai 2017.
[3] McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Br J Anaesth. 2016 Feb;116(2):269-76.
[4] Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. J Headache Pain. 2015;16:60.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PRF. Pentru informații suplimentare consultați RCP-ul medicamentului. Acest material este destinat profesioniştilor din domeniul sănătății.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Berlin-Chemie A.Menarini SRL. Floreasca Business Park Calea Floreasca 169A, Corp A1, Etaj 7. Sector 1, Bucureşti, Tel/Fax +4021 232 34 32 / 233 08 26
www.berlin-chemie.ro

RO_SKU-02-2018_V1_Press 02.2018

În colaborare cu EULAR, Liga Română contra Reumatismului a implementat programul „Fără amânare! Fă o programare” **Interviu realizat cu Prof. Dr. Cătălin Codreanu, Președintele SRR**	4
Managementul modern al sindromului Behçet **Prof. Dr. Claudia Mihailov**	6
Vasculitele ANCA pozitive în actualitate - noi concepte, noi terapii **Conf. Dr. Denisa Predețeanu, Dr. Mădălina Dună**	8
Artroza – cea mai frecventă boală reumatismală umană **Dr. Claudiu C. Popescu, Prof. Dr. Cătălin Codreanu**	10
Manifestări dermatologice în bolile reumatologice **Dr. Iftimie Georgiana, Dr. Daniela Opriș-Belinski, Dr. Mihai Abobului**	14
Principiile tratamentului farmacologic al poliartritei reumatoide **Prof. Dr. Cătălin Codreanu, Dr. Claudiu C. Popescu**	16
Terapia cu enzime sistemice în tratamentul osteoartritei	19
Amiloidoza **Conf. Dr. Elena Rezuș**	20
Managementul Sindromului de Impingement al Umărului **Conf. Univ. Dr. Florina Ligia Popa**	22
Capilaroscopia și rolul său în reumatologie **Șef lucrări Dr. Filipescu Ileana Cosmina**	24

Editor
Calea Rahovei, nr. 266-268,
Sector 5, București,
Electromagnetica Business Park,
Corp 60, et. 1, cam. 19
Tel: 021.321.61.23
e-mail: redactie@finwatch.ro

ISSN 2286 - 3443

FIN WATCH

În colaborare cu EULAR, Liga Română contra Reumatismului a implementat programul „Fără amânare! Fă o programare"

Interviu realizat cu Prof. Dr. Cătălin Codreanu, Preşedintele SRR

În perioada 3-5 octombrie, Centrul de Conferințe din Poiana Brașov găzduiește un nou Congres Național de Reumatologie, manifestare științifică dedicată medicilor reumatologi români și nu numai.

Despre noutățile congresului din acest an, dar și despre tendințele din domeniul reumatologiei la nivel internațional, **ne vorbește Prof. Dr. Cătălin Codreanu**, Preşedintele Societății Române de Reumatologie, Vicepreşedintele Asociației pentru Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR), Preşedintele Ligii Române contra Reumatismului (afiliată EULAR).

Stimate domnule Preşedinte al Societății Române de Reumatologie, vă rugăm să ne relatați care sunt noutățile pe care le aduce această manifestare științifică atât din punctul de vedere al tematicii cât și al invitaților care vor susține prezentări.

Ediția din acest an a Congresului Național de Reumatologie se înscrie în tradiția manifestărilor anterioare de acest fel, fiind principala reuniune științifică din domeniul reumatologiei din țara noastră. Câteva cifre vă pot edifica asupra importanței sale: numărul estimat de participanți – minim 600, în principal reumatologi, dar și internişti, medici de recuperare medicală, medici de familie; 26 sesiuni științifice, cu 57 lectori, dintre care 11 străini, acoperă practic tot spectrul actual al reumatologiei, ele sunt completate de un curs precongres, cu 3 subiecte principale: lupusul ereitematos sistemic, poliartrita reumatoidă și artropatia psoriazică; contribuțiile originale sunr prezentate în cadrul sesiunii de comunicări orale, cu o selecție de 12 lucrări, precum și a celor 2 sesiuni de postere, cu aproape 100 de lucrări acceptate.

Care sunt cele mai frecvente boli reumatice și cât de importantă este diagnosticarea precoce?

Pentru a răspunde întrebării dumneavoastră, trebuie să clarificăm mai întâi o diferență fundamentală în ceea ce privește tipul de boală reumatică. În general, ceea ce numesc non-specialiștii „reumatism" se referă la artroză, boala degenerativă articulară, care evoluează de la modificări structurale ale cartilajului articular până la compromiterea funcțională a încheieturii afectate. Gândind statistic, artroza este cea mai frecventă boală reumatică în populație, care afectează persoane din ce în ce mai tinere. Manifestările centrale ale artrozei sunt durerea și limitarea funcției articulare. Tratamentul artrozei vizează în special simptomele și implică medicație antalgică și recuperare medicală. Există însă și un alt fel de „reumatism", așa-numitele boli inflamatoare reumatice, cum ar fi poliartrita reumatoidă, spondilita anchilozantă și lupusul eritematos sistemic care evoluează diferit de artroză și care, pe lângă tratamentul simptomelor, necesită medicamente moderne remisive cu scopul de încetinire sau stopare a procesului patologic. Comparativ cu celelalte boli

din patologia umană, bolile inflamatoare reumatice sunt rare, însă, prin potențialul lor distructiv articular și uneori prin riscul vital pe care îl presupun, necesită diagnostic și tratament precoce. Pentru aceste boli, principiul de diagnostic și tratament precoce este cel mai important întrucât se pot evita complicații ireversibile. Rolul reumatologului în această privință este crucial.

Care sunt comorbiditățile frecvent întâlnite în bolile reumatice?

Din nefericire, bolile reumatice inflamatoare de care aminteam sunt factori favorizanți pentru numeroase comorbidități, unele dintre ele scăzând durata vieții pacienților. Cea mai mare morbiditate și mortalitate este cauzată de bolile asociate aparatului cardiovascular, precum atacul vascular cerebral, atacul ischemic tranzitoriu, infarctul miocardic acut, angina pectorală, hipertensiunea arterială, boala arterială și venoasă periferică. Inflamația cronică produsă de procesele patologice responsabile de bolile reumatice distruge și vasele de sânge, ceea ce explică modul în care pacienții au risc mai mare pentru a dezvolta complicațiile cardiovasculare enumerate în comparație cu populația generală. Strâns legate de acestea, sunt comorbiditățile metabolice care pot apărea la pacienții cu boli reumatice inflamatoare (de exemplu obezitatea, dislipidemia, hiperuricemia, diabetul zaharat) și care pot crește suplimentar riscul de evenimente cardiovasculare. Există și două surse externe care pot declanșa și pot întreține aceste comorbidități și deznodăminte nefavorabile: fumatul, știut fiind că prevalența fumatului printre pacienții cu boli inflamatoare reumatice este mult mai mare decât în populația generală, și respectiv medicamentele folosite pentru controlul durerii, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene și glucocorticoizii. Aceste medicamente folosite pe timp îndelungat produc o altă categorie de comorbidități, cele gastrointestinale, în special gastrita cronică și ulcerul gastrointestinal. Folosirea concomitentă a unor pansamente gastrice (de obicei medicamente din clasa inhibitorilor de pompă de protoni) este indicată. Multe din bolile reumatice inflamatoare au componente de autoimunitate (de exemplu poliartrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic) care se asociază și cu tulburări ale imunității antimicrobiene. Prin urmare, acești pacienți au un risc mai ridicat de infecții (de exemplu pneumonie, hepatită virală etc.), risc crescut suplimentar și de medicamentele folosite pentru tratamentul bolii de bază, anume medicamentele imunosupresoare și glucocorticoizii. Aceștia din urmă, în ciuda utilității și eficacității clinice, prezintă multe reacții adverse, printre ele fiind apariția osteoporozei și a fracturilor de fragilitate. Nu în ultimul rând, pacienții cu boli reumatice inflamatoare prezintă un risc crescut de cancer (de exemplu cancer pulmonar, limfom ș.a.) comparativ cu persoanele sănătoase, iar din cauza durerii cronice acești pacienți pot dezvolta tulburări psihice din spectrul depresiei și anxietății.

Bolile reumatice duc la invaliditate prin distrugeri articulare și manifestări sistemice de mare gravitate ce sunt responsabile de o mortalitate crescută. Există un program de screening pentru afecțiunile reumatice?

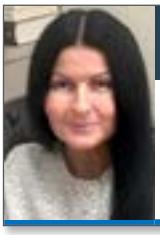
Este adevărat și toate eforturile reumatologilor sunt direcționate pentru prevenirea acestor complicații. În acest sens, în colaborare cu EULAR, Liga Română contra Reumatismului a implementat programul „Fără amânare! Fă o programare” cu scopul de a atrage atenția asupra importanței diagnosticării la timp a afecțiunilor reumatice și musculoscheletale pentru a diminua efectele negative ale acestora în viața pacienților și la nivel social și economic. Informațiile legate de acest program sunt disponibile la adresa www.reumatism.ro.

În calitate de Președinte al Societății Române de Reumatologie, vă rugăm să ne relatați care sunt noutățile și recomandările europene în managementul bolilor reumatice.

Recomandările europene în managementul bolilor reumatice se bazează pe cateva principii: diagnostic precoce (depistarea bolilor reumatice inflamatoare în stadiile inițiale de dezvoltare, înaintea apariției complicațiilor), tratament precoce (pentru oprirea/încetinirea evoluției bolii și prevenția complicațiilor), tratament țintit (stabilirea și atingerea unei ținte terapeutice obiective, de exemplu un scor DAS28 sub 2,6 în poliartrita reumatoidă), colaborarea dintre medic și pacient în asumarea și implementarea deciziilor terapeutice și managementul interdisciplinar (de exemplu cardiologie, ortopedie etc.). Ca noutăți, EULAR a publicat în 2019 mai multe ghiduri de management terapeutic (vasculitele de vase mari, lupusul eritematos sistemic și sindromul antifosfolipidic), dar și recomandări de vaccinare a pacienților cu boli reumatice auto-imune. Consider că ar fi util și interesant să detaliem recomandările de vaccinare, care pot fi consultate integral pe pagina EULAR (www.eular.org). Conform EULAR, starea de vaccinare și indicațiile pentru vaccinarea ulterioară trebuie evaluate anual de către echipa de reumatologie. Programul de vaccinare individualizat ar trebui explicat pacientului, oferind o bază pentru luarea deciziilor în comun și colaborarea cu ceilalți specialiști. De preferat, vaccinarea se administrează în perioada de remisiune a bolii și înainte de imunosupresia terapeutică (în special în cazul terapiilor anti-limfocit B). Vaccinurile non-vii pot fi administrate în timpul tratamentului cu glucocorticoizi și remisive (DMARD), iar vaccinurile vii atenuate pot fi luate în considerare cu prudență. Se indică vaccinarea anti-gripală și anti-pneumococică la majoritatea pacienților. Vaccinarea anti-tetanică și anti-HPV a pacienților, precum și vaccinarea în general a membrilor familiei se indică în conformitate cu recomandările pentru populația generală. Vaccinarea împotriva hepatitei A, hepatitei B și herpesului zoster trebuie administrată la pacienții aflați la risc pentru aceste infecții. În general, se evită vaccinarea împotriva febrei galbene, iar vaccinurile vii atenuate trebuie evitate în primele 6 luni de viață la nou-născuții mamelor tratate cu medicamente biologice în a doua jumătate a sarcinii.

Managementul modern al sindromului Behçet

Sindromul Behçet este o vasculită primară sistemică ce poate afecta vase de calibru diferit (predominant teritoriul venos) și este caracterizat prin manifestări cutaneo-mucoase, articulare, oculare, vasculare, neurologice și gastrointestinale [1].



Prof. Dr.
Claudia Mihailov

Spitalul Clinic CF Constanța
Universitatea Ovidius Constanța

Prima menționare a bolii a fost făcută de Hipocrate în secolul V i.e.n ca «ulceraţie bucală aftoasă, genitală şi iridociclită» şi menţionată de Adams în 1849.

Profesorul Hulusi Behçet (1881–1948), a descris sindromul Behçet, ca entitate patologică distinctă, asociind ulceraţii orale şi genitale cu uveită (posibil etiologie virală).

Are debut frecvent între 20-30 de ani, rar la vârste peste 50 de ani, prezentând o evoluţie alternantă cu exacerbări şi remisiuni. Prognosticul este variabil, bărbaţii şi tinerii prezintă o formă de boală cu evoluţie severă şi prognostic rezervat. [4]

Ambele sexe sunt afectate în mod egal, dar există diferenţe geografice între manifestările clinice (cu o prevalenţă mai mare a bărbaţilor în zona Orientului Mijlociu şi a femeilor în nordul Europei şi Statelor Unite). Bărbaţii şi tinerii prezintă o evoluţie mai severă a bolii. [2]

Sindromul Behçet este o afecţiune multifactorială, iar manifestările bolii sunt considerate a fi declanşate de diverşi factori de mediu, la persoanele cu fond genetic predispozant. Etiopatogenia bolii este incomplet elucidată, dar este recunoscută o activitate imunitară aberantă, declanşată de expunerea la factori trigger infecţioşi la pacienţii cu predispoziţie genetică (în special alelele HLA-B51 şi variantele IL-10 şi la locusul IL-23-IL-12RB2). Studiile au demonstrat modificarea funcţiei sistemului imunitar înnăscut şi dobândit. Implicarea factorilor genetici a fost sugerată de prezenţa sindromului Behcet la pacienţii din aria geografică cunoscută sub numele de „Drumul mătăsii", unde prevalenţa alelei HLA-B51 este relativ mare, în comparaţie cu restul lumii. S-a observat agregarea familială în cazul debutului juvenil, asociind prevalenţa crescută a alelei HLA-B51 la membrii aceleiaşi familii şi de rezistenţa înnăscută în dezvoltarea sindromului Behcet la pacienţii HLA-DR1 şi HLA-DQw1 pozitivi. Un rol major în etiopatogenia sindromului Behcet îl joacă mecanismul imun, fiind implicate: proteine de şoc termic, citokine cu alterări în activitatea neutrofilelor şi macrofagelor. Agentul trigger, infecţios, activează sistemul imunitar, atât pe cel înnăscut şi pe cel adaptativ la pacienţii cu profil citokinic şi Th1 proinflamator. [3]

Disfuncţia endotelială şi inflamaţia vasculară sunt factori cheie care mediază tromboza. [3]

Criteriile de diagnostic ale sindromului Behçet (după International Study Group) sunt reprezentate de prezenţa ulceraţiilor aftoase minore sau majore sau a ulceraţiilor herpetiforme, recurente de cel puţin 3 ori într-o perioadă de 12 luni şi a încă două din următoarele criterii: ulceraţii genitale recurente, leziuni oculare (uveită anterioară, uveită posterioară, prezenţa de celule în corpul vitros sau vasculită retiniană observate de oftalmolog), a leziunilor cutanate (eritem nodos, pseudofoliculită sau leziuni papulopustuloase sau noduli acneiformi observate de medic la pacienţi postadolescenţă şi care nu urmează tratament cu corticosteroizi) şi a testului de patergie pozitiv (citit de medic la 24-48 h).

Reacţia de patergie este cea mai relevantă leziune diagnostică, fiind produsă prin hiperreactivitatea tegumentară la traumatism.

În anul 2018, experţii EULAR au fost de părere că termenul de „sindrom" este mai exact pentru Behçet, acesta fiind considerat o constelaţie de simptome.

O serie de modele terapeutice cu mecanisme de acţiune complexe au fost studiate de un grup de lucru (experţi din diferite arii de specialitate: medicină internă, reumatologi, oftalmologi, dermatologi, neurologi, gastroenterologi, chirurgi vasculari) sub auspiciile EULAR care a revizuit 3927 de articole şi inclus 192 studii. Obiectivul grupului de lucru a fost îmbunătăţirea recomandărilor privind managementul sindromului Behçet în lumina rezultatelor ultimelor studii şi identificarea unor noi zone de interes pentru viitoarele cercetări. (1)

Rezultatele au fost discutate și prezentate iar în final fiecărei recomandări i s-au alocat un nivel de evidență (de la I-IV) și grad de recomandare (de la A la D) elaborându-se 5 principii generale și 10 recomandări.

Principiile generale sunt reprezentate de abordarea multidisciplinară, individualizarea tratamentului în funcție de vârstă, gen, tip și severitatea afectării de organ, dar și de preferința pacientului, de suprimarea promptă a exacerbărilor inflamatorii și recăderilor pentru a impiedica afectarea ireversibilă de organ. Este de reținut că manifestările clinice se pot remite cu timpul la mulți pacienți, iar afectările oculare, neurologice, vasculare și gastrointestinale se pot asocia cu un prognostic rezervat. [1]

Recomandarea 1: afectare cutaneo-mucoasă - administrarea colchicinei ca terapie de primă intenție la pacienții cu manifestări cutaneo-mucoase și pentru exacerbări corticosteroizii topici vor ajuta la vindecarea leziunilor.

Recomandarea 2: afectare oculară - orice pacient cu sindrom Behçet și afectare inflamatorie la nivel ocular posterior trebuie să primească un regim terapeutic precum: azatioprina, cyclosporina A, interferon-alpha sau anticorp monoclonal anti-TNF.

Recomandarea 3: uveita anterioară (ca manifestare izolată) - agenții imunosupresori, trebuie luați în considerare pentru cazurile de uveită anterioară cu prognostic sever (vârsta tânără, sex masculin și debut precoce al bolii). Managementul uveitei necesită atenție sporită, diagnosticare precoce și evaluarea severității afectării oculare, necesitând colaborare strânsă cu oftalmologul, în vederea stabilirii conduitei terapeutice care să inducă și să mențină remisia clinică.

Recomandarea 4: tromboza venoasă profundă acută în sindrom Behçet - utilizarea glucocorticoizilor și agenților imunosupresori (azatioprina, ciclofosfamida sau ciclosporina A).

Recomandarea 5: tromboza venoasă refractară - utilizarea anticorpilor monoclonali anti-TNF, terapia anticoagulantă putând fi asociată atunci când riscul de sângerare este scăzut și se exclude prezența unui anevrism. Pentru pacienții cu risc major de hemoragie este recomandată embolizarea în locul chirurgiei clasice.

Recomandarea 6: afectarea arterială - pentru anevrismul de arteră pulmonară sau artere periferice, EULAR recomandă tratament cu ciclofosfamidă și glucocorticoizi, inițiat înaintea intervenției chirurgicale. Intervenția chirurgicală (stentare sau grefă) nu trebuie amânată chiar dacă pacientul este asimptomatic.

Recomandarea 7: afectare gastrointestinală - confirmarea endoscopică a afectării gastrointestinale la pacienții cu sindrom Behçet pentru a evita terapia imunosupresoare inutilă în cazul altor diagnostice ca ultilizarea AINS, BII, infecții intestinale.

Recomandarea 8: afectare gastrointestinală refractară/severă - identificarea precoce a complicațiilor (perforații, hemoragii majore sau obstrucție intestinală) care necesită intervenție chirurgicală de urgență. [8]

Recomandarea 9: afectare sistem nervos - pentru managementul atacurilor acute în cazul afectării parenchimatoase a sistemului nervos, EULAR recomandă tratamentul cu doze mari de glucocorticoizi urmat de tapering lent, asociat cu azatoprină; ciclosporina-A trebuie evitată.

Recomandarea 10: afectare articulară - în cazul afectării articulare la pacienții cu sindrom Behçet, EULAR recomandă colchicina ca terapie de primă linie, de asemenea, glucocorticoizii administrați intraarticular pot fi o opțiune terapeutică pentru afectarea acută monoarticulară, iar pentru implicarea articulară cu caracter recurent și cronic, EULAR recomandă folosirea de azatioprină, interferon alpha sau inhibitori TNF.

Recomandările actuale au ca scop standardizarea tratamentului pentru pacienții cu sindrom Behçet, dar inevitabil vor fi diferențe între țări în funcție de variabilele geografice, de sistemele de sănătate, diferențele culturale și programele de decontare. Diferențele sunt legate de dozele și durata utilizării glucocorticoizilor, de utilizarea mai frecventă a tratamentelor biologice în unele centre, preferința IFN-α în detrimentul anti-TNF, anticoagularea la pacienții cu tromboză venoasă profundă și tipul intervenției chirurgicale folosite pentru afectarea arterială.

Limitarea principală a acestor recomandări a fost că încă se bazează, în special, pe studii observaționale și dovezi necontrolate sau păreri ale experților; în consecință, recomandările au fost obținute prin extinderea opțiunilor terapeutice sugerate.

Au fost identificate probleme care necesită răspuns pe viitor și a fost propusă o agendă de cercetare pentru îmbunătățirea managementului sindromului Behçet. [1]

Bibliografie

1. Hatemi G. Et al, Ann Rheum Dis 2018; 77:808-818. Doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225.
2. Kelley's textbook of rheumatology / [edited by] Gary S. Firestein [et al.]. -8th ed/
3. LeccesP. Et al, Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome, Seminars in Arthritis and Rheumatism Volume 48, Issue 4, February 2019, Pages 752-762.
4. Rheumatology / [edited by] Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman.—Sixth edition
5. Up-todate: file:///E:/REUMATO/uptodate%2021.2/UpToDate/contents/mobipreview.htm?28/12/28874
6. Reumatologie – Dr Ileana Claudia Mihailov – editia 2016.
7. The Autoimmune Diseases - Fourth Edition / Noel R. Rose, Ian R. Mackay, 2006.
8. Behcet's Syndrome; Yusuf Yazıcı, Hasan Yazıcı
9. Hemmer T., Perez-Canto A., Distler A. et al. - IgA nephropathy in patients with Behçet's syndrome: Case report and review of literature, Br J Rheumatol, 1997, 36, 696–699.

Vasculitele ANCA pozitive în actualitate

- noi concepte, noi terapii -

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup de boli rare, dar extrem de severe, caracterizate prin inflamație necrotică, uneori asociate cu prezența de granuloame a vaselor mici, cu evoluție către „damage" tisular a diverselor organe și sisteme, ducând la leziuni multiple cicatriciale amenințătoare de organ sau de viață. Se consideră că, netratate, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% din cazuri, iar tratamentul cu ciclofosfamidă și corticoterapie în doze mari se asociază în multe cazuri, nu numai cu lipsa de răspuns la tratament, ci și cu multe reacții adverse secundare; de aceea, preocupările pentru noi terapii în vasculitele ANCA pozitive au devenit evidente în ultima perioadă, creând noi perspective pacienților cu aceste suferințe.

Conf. Dr.
Denisa Predețeanu
Clinica de Medicină Internă și Reumatologie,
Spitalul Clinic „Sfânta Maria",
UMF „Carol Davila", București

Dr. Mădălina Dună
Clinica de Medicină Internă și Reumatologie,
Spitalul Clinic „Sfânta Maria",
UMF „Carol Davila", București

Introducere

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice afectând diverse organe și țesuturi, caracterizate prin inflamația necrotică pauciimună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare și venule; asocierea cu prezența de anticorpi circulanți anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) se regăsește în aproximativ 80-96% dintre pacienți.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis [1], vasculitele ANCA pozitive includ următoarele variante clinico-patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener
- poliangiita microscopică (PAM)
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA) fostă Churg-Strauss
- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal)

Țintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) și mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescență indirectă (IFI) pe substrat neutrofilic; aceste antigene sunt prezente în granulele neutrofilelor și în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară și distrucția peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ținte antigenice pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina și lizozimul. Există frecvențe diferite a PR3-ANCA și MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive, astfel, 65% dintre pacienții cu GPA au PR3-ANCA și 20% au MPO-ANCA [2].

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate și mortalitate crescute secundare evoluției ciclice cu remisiuni și recăderi și reacțiilor adverse datorate medicației utilizate. Fără tratament GPA este fatală în 90% dintre cazuri după 2 ani de evoluție.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA și PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) și, din acest motiv, deși preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice.

Diagnosticul vasculitelor ANCA pozitive

Având în vedere că actualmente nu există criterii de clasificare sau de diagnostic validate pentru grupul vasculitelor ANCA pozitive și că ANCA nu au specificitate de 100% pentru vasculitele ANCA pozitive, diagnosticul pozitiv rămâne încă o provocare. Acesta se bazează pe identificarea ANCA, fie prin imunofluorescență indirectă (IFI) pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA), sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în asociere cu variate simptome/semne clinice și investigații paraclinice caracteristice pentru acest grup de boli. Biopsia tisulară din țesuturi variate (renal, pulmonar, cutanat, sinuzal, etc) cu identificarea vasculitei vaselor mici cu sau fără evidențiere de granuloame extravasculare reprezintă "standardul de aur" în diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive.

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală trebuie tratate, selecția terapiilor fiind făcută în funcție

de forma de boală, terapii anterioare, complicații și caracteristici individuale ale pacientului.

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde:

- terapia de inducție a remisiunii cu durată de 6 luni efectuat cu scopul de inhibiție rapidă a inflamației organelor și sistemelor afectate pentru a diminua leziunea de organ,
- terapia de menținere a remisiunii cu durată de aproximativ 2-3 ani cu scopul de a menține inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate,
- terapia recăderilor care se asociază cu „damage" crescut implicat în amenințarea de organ sau de viață; probabilitatea recăderilor este mai mare în GPA, ea fiind de 50% la 5 ani chiar în perioada de menținere a remisiunii,
- terapia formelor rezistente la ciclofosfamidă; deși ciclofosfamida reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienți nu răspund la ciclofosfamidă.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive cu respectarea tipurilor de terapie enumerate și introducerea imunosupresoarelor și biologicelor în arsenalul terapeutic a scăzut major rata morbidității și mortalității în acest grup de boli.

Rituximabul (RTX), prin acțiunea de depleție a limfocitelor B țintind CD20 de pe suprafața lor, s-a dovedit eficient în inducția remisiunii la pacienții cu vasculite ANCA pozitive; este de menționat faptul că în inducția remisiunii ciclofosfamida în asociere cu glucocorticoizii se poziționează la același nivel cu RTX în asociere cu glucocorticoizii, ținta acestei terapii fiind controlul bolii sub tratament (Figura 1).

Studiile RAVE și RITUXVAS au contribuit la aprobarea utilizării RTX 375mg/m2 administrat săptămânal, timp de 4 săptămâni consecutiv, cu scopul inducerii remisiunii în vasculitele ANCA pozitive cu forme sever active.

Studiul Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) (4), publicat în 2010, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a adus dovezi legate de noninferioritatea tratamentului cu RTX față de ciclofosfamida administrată oral, în vasculitele ANCA pozitive sever active (scor BVAS >3).

Figura 1. Locul RTX în tratamentul vasculitelor ANCA pozitive (după M Yates, 2017) [3]

Studiul a inclus 197 de pacienți cu vasculită ANCA pozitivă, fie cu GPA, fie cu PAM, fără afectare renală severă (creatinină serică <4 mg/dl) și a avut ca obiectiv primar remisiunea bolii la 6 luni în afara tratamentului cu prednison. Activitatea bolii, afectarea de organ sau numărul de pacienți în puseu au fost aceleași în ambele grupuri. Pacienții eligibili au fost cei cu boala recidivantă la momentul inițial. 99 de pacienți au primit RTX intravenos 375mg/m2 săptămânal timp de 4 săptămâni versus 98 de pacienți care au primit ciclofosfamidă 2mg/kg zilnic timp de 3-6 luni; pacienții care au atins remisiunea la 3 luni și au primit tratament cu RTX, au urmat tratament numai cu placebo până la 6 luni spre deosebire de pacienții care au atins remisiunea la 3 luni și urmau tratament cu ciclofosfamidă, au fost trecuți pe tratament cu azatioprină.

Rezultatele studiului au arătat că 63 de pacienți (64%) din grupul cu RTX au atins obiectivul primar comparativ cu 52 de pacienți (53%) din grupul cu ciclofosfamidă oral; rezultatele au fost comparabile și non-inferioare între cele două medicamente, atât în ceea ce privește efectul asupra afectării renale, pulmonare, cât și al efectelor adverse. Un lucru remarcabil este faptul că analiza sublotului de pacienți cu boală recidivantă, care deja prezentaseră cel puțin o recădere, a evidențiat faptul că rata de inducere a remisiunii a fost semnificativ statistic mai mare la administrarea de RTX decât la ciclofosfamidă. (P<0.001).

Studiul Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis (RITUXVAS) [5], publicat tot în 2010, a fost un studiu randomizat, multicentric care a inclus 44 de pacienți cu vasculite ANCA pozitive nou diagnosticate și cu afectare renală severă (GPA, PAM), comparând administrarea RTX cu ciclofosfamidă administrată intravenos. Un subgrup de pacienți (33 pacienți) au primit RTX intravenos 375mg/m2 săptămânal timp de 4 săptămâni și 2 perfuzii de ciclofosfamidă 15mg/kg administrate la prima și a treia perfuzie cu RTX și un alt subgrup de pacienți (11 pacienți) ce au primit ciclofosfamidă intravenos timp de 3-6 luni și ulterior azatioprină pentru menținerea remisiunii. Pacienților din subgrupul cu RTX care au avut boala progresivă le-a fost permisă și o a treia perfuzie cu ciclofosfamidă la doza de 15mg/kg. Obiectivul primar al studiului a fost remisiunea susținută a bolii definite printr-un scor BVAS de 0 și ratele de evenimente adverse severe la 12 luni. Rezultatele studiului au arătat că 25 de pacienți (76%) din grupul cu RTX au atins remisiunea susținută comparativ cu 9 pacienți (82%) din grupul cu ciclofosfamidă. Timpul până la atingerea remisiunii a fost de 90 de zile în grupul cu RTX și de 94 de zile în grupul cu ciclofosfamidă (P = 0.87)

Studiul a demonstrat eficacitatea RTX și în grupul de pacienți cu afectare renală severă. Este de remarcat faptul că o parte dintre pacienții din grupul care a primit RTX, și care inițial aveau nevoie de dializă, la finalul studiului nu mai necesitau această intervenție terapeutică.

Ambele studii, RAVE și RITUXVAS, au dus la aprobarea RTX 375 mg/m2 administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutiv, atât de către FDA (2011), cât și de EMA (2013), în scopul inducerii remisiunii în vasculitele ANCA pozitive cu forme sever active de boală.

Bibliografie:

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis. Arthritis&Rheumatism 2013 Jan, 65(1): 1-11
2. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2015;30:114-22
3. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. Clin. Med. 2017 Feb;17(1):60-64. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-60.
4. Stone JH, Merkel PA, Spiera R for RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
5. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363:211-220

Artroza – cea mai frecventă boală reumatismală umană

Artroza include un grup heterogen de afecțiuni, care prezintă simptome și semne articulare comune, asociate cu defecte în integritatea cartilajului articular și modificări osoase hipertrofice marginale. Procesul patogenic afectează întreaga articulație: cartilajul, sinoviala, osul subcondral, structurile capsulo-ligamentare, dar și musculatura periarticulară, iar degradarea acestor structuri conduce la o insuficiență a întregii articulații.

Dr. Claudiu C. Popescu

Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia" UMF „Carol Davila" București

Prof. Dr. Cătălin Codreanu

Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia" UMF „Carol Davila" București

Artroza este universal răspândită, fiind considerată cea mai frecventă boală reumatismală umană. Prevalența bolii este foarte mare, estimată la 10% din populația generală, însă dificil de apreciat pentru că depinde de modul de definire al bolii. Cea mai importantă corelație epidemiologică a artrozei este bineînțeles cu vârsta. Însă, în ultimii ani a fost descris un proces de „întinerire" a artrozei: diagnosticul se pune mai devreme. Acest proces se corelează cu numărul mare de cazuri noi de artroză de genunchi la persoane tinere, cauzate de creșterea concomitentă a prevalenței obezității și traumatismelor de genunchi.

Principalele manifestări clinice ale artrozei sunt artralgia (durerea articulară), redoarea matinală, precum și limitarea funcției locomotorii. Aceste simptome se pot regăsi fie într-o singură articulație, fie la mai multe articulații și interesează de obicei o persoană de vârstă medie sau înaintată. Există o variație extrem de mare a modului de manifestare a artrozei, astfel încât afecțiunea poate să evolueze de la forme asimptomatice în care se evidențiază modificări clinice sau radiologice în cazul unui examen clinic sau imagistic general, până la forme rapid progresive care generează un deficit funcțional major. Alte manifestări frecvent asociate cu artroza sunt reprezentate de hipotonia musculară, deficitul de echilibru, precum și asocierea extrem de frecventă cu unele comorbidități, precum fibromialgia. Examenul clinic evidențiază sensibilitate la palparea încheieturii, indusă fie la nivelul liniei articulare, fie la distanță de linia articulară (peri-articular). Limitarea mobilității atât pentru mișcările active cât și pasive este generată de prezența osteofitelor marginale, îngroșarea capsulei articulare, dar în unele situații și de hiperplazia sinovială sau de acumularea intra-articulară a revărsatului sinovial. Examenul fizic poate evidenția prezența de tumefacții osoase care sunt legate de obicei de dezvoltarea osteofitelor marginale sau a unor noduli peri-articulari, determinând în unele situații deformarea evidentă a articulației în special în formele avansate de boală. Pentru articulațiile portante se constată un grad de instabilitate articulară cauzat de modificările anatomice (de ex. subluxații, incongruența suprafețelor articulare).

Radiologia convențională este metoda imagistică cea mai des utilizată, care permite evidențierea unor modificări caracteristice pentru artroză reprezentate de osteofitele marginale, îngustarea focală a spațiului articular, prezența sclerozei subcondrale și a chisturilor osoase. Radiologia poate să fie utilizată pentru a măsura îngustarea spațiului articular, care este câteodată utilă pentru cuantificarea pierderii cartilajului articular. Trebuie precizat că modificările radiologice sunt însă puțin sensibile în special în fazele inițiale ale bolii și se corelează extrem de slab cu simptomatologia, evidențierea radiologică a modificărilor de artroză fiind extrem de frecventă în examinările radiologice ale persoanelor vârstnice complet asimptomatice. Ultrasonografia poate evidenția inflamația sinovială, prezența epanșamentelor articulare și a modificărilor peri-articulare. Limitele ei sunt reprezentate în special de faptul că nu poate evidenția structurile profunde articulare sau osul subcondral, precum și dependența de experiența examinatorului. Probele de lichid sinovial provenind din articulațiile artrozice sunt de obicei non-inflamatorii sau arătă un grad redus de inflamație cu mai puțin de 2000 de elemente celulare pe mm^3, în principal mononucleare. Acest aspect poate vira către unul franc inflamator în cazul în care există depunere intra-articulară de cristale de pirofosfat de calciu.

Diagnosticul de artroză se pune de obicei pe baza semnelor și simptomelor clinice caracteristice corelate cu investigațiile paraclinice amintite. Diagnosticul diferențial al BA depinde în mare măsură de localizarea articulației afectate precum și de prezența sau nu a unor simptome sistemice. Bolile cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial vor fi luate în considerare în funcție de contextul clinic și includ de regulă artritele inflamatoare idiopatice (de ex. artrita reumatoidă, artropatia psoriazică etc.), cristaline (de ex. gută) și infecțioase, boli cu care artroza poate coexista. În cazul în care artroza are o etiologie precizată din punct de vedere nosologic (de ex. traumatism, boli congenitale sau de dezvoltare, displazii osoase, boli metabolice, depunere de calciu, boli inflamatoare auto-imune, boli endocrine, artropatia neuropată) este clasificată ca artroză secundară.

Redă libertatea mişcării!

DICLOREUM 150 mg

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Dicloreum® 150 mg capsule cu eliberare prelungită se eliberează pe bază de prescripție medicală - PSL. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului complet, disponibil la cerere. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la acest produs la adresa de e-mail: drugsafety@alfasigma.com sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Alfasigma România S.R.L. Strada Dionisie Lupu
Nr. 18, Parter și etajul 1, sector 1, București,
Telefon: 031 005 15 26, Fax: 031 805 55 26,
E-mail: info@alfasigma.com

ALFASIGMA

Scopurile tratamentului artrozei includ controlarea durerii și tumefacției articulare, reducerea dizabilității secundare artralgiei și/sau deformării articulare și ameliorarea calității vieții. Din păcate, nu există principii terapeutice care să fi demonstrat capacitatea de preveni progresia bolii. Managementul optim al artrozei necesită o combinație de modalități terapeutice farmacologice și non-farmacologice. De asemenea, tratamentul trebuie individualizat și ajustat în funcție de factori care țin de pacient și de boală. Tratamentul non-farmacologic include educația pacientului, scăderea ponderală, aportul nutritiv de vitamină D, fizioterapia, ortezele de diferite tipuri, talonetele, încălțămintea specială, atelele și bandarea genunchiului. Tratamentul farmacologic se adresează inițial pacienților care nu răspund la metodele non-farmacologice descrise anterior sau care pierd acest răspuns clinic, precum și tuturor pacienților simptomatici. Alegerea agenților farmacologici depinde în principal de severitatea bolii, de comorbidități și de istoricul terapeutic al pacientului. Opțiunile terapeutice includ: tratament topic (antiinflamatoare non-steroidiene - AINS topice și capsaicina), paracetamol, preparate AINS orale, analgezicele opioide (de ex. tramadol), preparate adjuvante (glucozamină, sulfat de condroitin, diacerin, uleiuri nesaponificabile de soia și avocado, acid hialuronic), injecțiile intra-articulare cu glucocorticoizi. Tratamentul chirurgical al artrozei se rezervă pentru cazurile cu afectare severă a funcției articulare, cântărind indicația în funcție de toate variabilele amintite anterior la care adaugă evaluarea riscului chirurgical.

Din cauza prevalenței ridicate și a impactului major asupra calității vieții, artroza a preocupat reumatologii din toată Europa care au emis sub egida Ligii Europene împotriva Reumatismului (EULAR) recomandări de management al artrozei în funcție de localizarea ei (artroza de mâni, gonartroza, coxartroza). Cele mai recente sunt recomandările pentru artroza de mâini, publicate în 2018 (Kloppenburg M. et al. Ann Rheum Dis 2019; 78: 16-24). Conform EULAR, obiectivul principal al gestionării artrozei mâinii este de a controla simptomele, cum sunt durerea și rigiditatea, și de a optimiza funcția mâinii, pentru a maximiza activitatea, participarea și calitatea vieții. Tuturor pacienților trebuie să li se ofere informații despre natura și evoluția bolii, precum și educație cu privire la principiile de auto-gestionare și opțiunile de tratament. Managementul artrozei de mână ar trebui individualizat, luând în considerare localizarea și severitatea acesteia, precum și comorbiditățile și ar trebui să se bazeze pe o decizie comună între pacient și medic. Managementul optim al artrozei mâinilor necesită de obicei o abordare multidisciplinară. Pe lângă modalitățile non-farmacologice, trebuie luate în considerare opțiunile farmacologice și chirurgia. Educația și instruirea în principii ergonomice, stimularea activității fizice, utilizarea dispozitivelor de asistență, exercițiile pentru îmbunătățirea funcției și a forței musculare, precum și pentru reducerea durerii trebuie oferite și respectiv luate în considerare pentru fiecare pacient. Folosirea ortezelor pe termen lung poate produce ameliorarea simptomelor la pacienții cu artroza bazei policelui (rizartroză). Tratamentele topice sunt preferate tratamentelor sistemice din motive de siguranță. AINS topice reprezintă tratament farmacologic de primă linie. Analgezicele orale, în special AINS, trebuie luate în considerare pentru o durată limitată pentru ameliorarea simptomelor. Sulfatul de condroitină poate fi utilizat la pacienții cu artroză de mână pentru ameliorarea durerii și îmbunătățirea funcționalității. Injecțiile intra-articulare de glucocorticoizi nu trebuie utilizate în general la pacienții cu artroză de mână, dar pot fi luate în considerare la pacienții cu articulații interfalangiene dureroase. Pacienții cu artroză de mână nu trebuie tratați cu medicamente antireumatice convenționale sau biologice. Chirurgia se indică la pacienții cu anomalii structurale atunci când alte modalități de tratament nu au fost suficient de eficiente pentru calmarea durerii. Urmărirea pe termen lung a pacienților cu artroză de mână ar trebui adaptată la nevoile individuale ale pacientului.

Stinge durerea neuropată!

DURERE ACUTĂ

1 /zi

4 săptămâni

DURERE CRONICĂ

1 /zi

6-8 săptămâni

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. ALA 600-SOD și ALAnerv sunt suplimente alimentare. Citiți cu atenție prospectul și informațiile de pe ambalaj. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la aceste produse la adresa de e-mail: drugsafety.ro@alfasigma.com.

Alfasigma România S.R.L., Strada Cluceru Udricani, Nr. 18, Parter și etajul 1, sector 3, București,
Telefon: 031 805 35 26, Fax: 031 805 35 28,
E-mail: info.ro@alfasigma.com

ALFASIGMA

Manifestări dermatologice în bolile reumatologice

Bolile reumatologice includ o serie vastă de afecțiuni, de la patologii degenerative de tipul artrozei, la afecțiuni inflamatorii, autoimune care cuprind afectare sistemică, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă sau vasculitele, până la boli metabolice de tipul osteoporozei.

Iftimie Georgiana[1,]

Daniela Opriș-Belinski[1,2,]

Mihai Abobului[1,2]

[1]Spitalul Clinic „Sfânta Maria" București

[2]Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București

Afectarea cutanată este frecvent implicată în patologia reumatologică.

Manifestările dermatologice se împart în două mari categorii:

- **nespecifice**, ce apar într-o mare varietate de patologii ce includ bolile reumatologice, care ridică o suspiciune ce orientează spre diagnostic
- **specifice**, apar ca semn clinic distinctiv (prin confirmare histopatologică) sau sunt chiar incluse în criteriile de diagnostic în anumite boli (Lupus, Dermatomiozită, Sclerodermie).

Lupusul eritematos sistemic

"Lupus", Rogerius sec XII/Paracelsius sec XV = caracter eroziv și extinderea rapidă a leziunilor—"la fel cum lupul își consumă prada"

Definiție: Este o boală autoimună caracterizată prin producție de autoanticorpi, formarea de complexe imune cu apariția fenomenelor inflamatorii cronice. Lupusul poate exista în forma cutanată de sine stătător, sau poate avea implicare sistemică.

Afectarea cutanată:

- poate apare în orice moment al evoluției
- este a doua ca și frecvență dupa artrite,
- poate fi specifică sau nespecifică
- asociază de obicei anticorpi anti Ro sau La.

În funcție de modalitatea de evoluție, pot fi: acute, subacute sau cronice

Sunt incluse în criteriile de diagnostic ale bolii.

Acute:

Eritem "în fluture": apare la nivelul piramidei nazale și eminentelor malare, respectând șanțul nazo-labial, cea mai freceventă manifestare acută în lupus

Lupus bulos, leziune acută ce apare mult mai rar

- la care se adaugă fotosensibilitatea fiind deficit ca o reacție eritematoasă intensă apărută la mai puțin de 30 de minute de la expunerea la radiațiile UVB (poate apare la ½ din pacienții cu LES).

Subacute:

- **papule eritematoase** ce formează plăci papuloscuamoase (diagnostic diferențial cu lichenul plan sau plăcile psoriaziforme)
- **leziuni policiclice** în varianta anulară, accentuate de expunerea la soare, pot fi insoțite de prurit și

NU lasă cicatrici

Leziunile cronice

- discoide, localizate sau generalizate
- paniculita (lupus profundus)
- Sunt hiperkeratozice și **lasă cicatrici**.

Manifestări nespecifice:

Modificări la nivelul scalpului:

"părul lupic" = păr subțire, uscat, se rupe la mică distanță de emergenta, poate ajunge până la alopecie difuză

Corelată de obicei cu activitatea bolii.

- reversibilă - leziuni acute/subacute;
- ireversibilă - leziuni cronice
- postmedicamentoasă - reversibilă la oprirea tratamentului.

Alături de alopecie, se mai adaugă în cadrul manifestărilor cutanate nespecifice din cadrul Lupusului și sindromul Raynauld, calcinosis cutis, livedo reticularis și ulcerațiile orale.

Prezența în scorurile de activitate a bolii a manifestărilor cutaneo-mucoase

Dermatomiozita

Definiție: Dermato și polimiozita sunt două entități ce aparțin grupului de miopatii inflamatoare, cu criteriul de implicare dermatologică obligatoriu pentru dermatomiozită.

Leziunile cutanate specifice preced de regulă slăbiciunea musculară, modificările EMG și creșterea enzimelor musculare.

Amiopatia (sine miositis), este foarte rară, cu prezența singulară a manifestărilor cutanate >6 luni, confirmate bioptic.

Manifestările cutanate sunt incluse în criteriile de diagnostic.

Caracteristici:

- **rash heliotrop:** apare în zona periorbitală, nu cruță șanțul nazo-labial, cu edem al pleoapelor violaceu, pe gât ("în V") și **umeri ("semnul șalului")**

- **semnul Gottron**: erupție roșiatică, reliefată, netedă, ce apare pe fața dorsală a mâinilor, coate, genunchi, maleola internă

- **papule Gottron**: erupție eritematopapulară, lineară, pe fața dorsală a mâinilor, accentuate în zona articulară

- "**mâna de mecanic**": eupție exfoliativă pe fața palmară a primelor trei degete

Sclerodermia (Scleroza sistemică)

Definiție: Este o boală de țesut conjuctiv, caracterizată prin alterarea microvascularizației și fibroză interstițială, afectând tegumentul și unele organe interne.

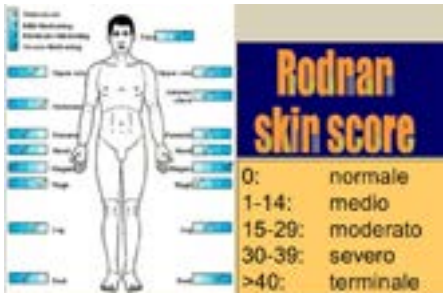
Tegumentele sunt îngroșate, îndurate, aderente la planurile subiacente

Afectarea cutanată limitată cuprinde regiuni ca și degetele, mâinile, antebrațe, față

Afectarea cutanată difuză cuprinde brațele, trunchiul, coapsele

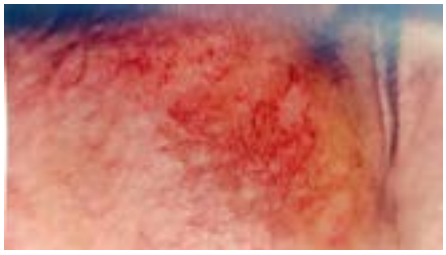
Manifestările cutanate sunt cuprinse în **scorul Rodnan** de evoluție prognostică

Un scor Rodnan mai mare de 20 se asociază cu prognostic prost, cu afectare cardiacă sau criză renală sclerodermică



Faciesul sclerodermic: aspect de "icoană bizantină", ștergerea ridurilor de expresie ale ochilor, efilarea nasului, microstomie, cu micșorare apertură bucală, subțierea buzelor, riduri radiale periorale

Teleangiectaziile apar pe față, palme, degete și sunt dilatații ale capilarelor, arteriolelor sau venulelor în derm.



Fenomenul Raynaud: spasmul arterial duce la episoade de reducere a fluxului vascular: ischemie cu albirea tegumentelor, cianozarea acestora și apoi revascularizarea acestora cu roșeață și căldură locală.

Sclerodactilie, îngroșarea tegumentelor la nivelul degetelor

-> îngroșarea este precedată de edem, se numește "**puffy fingers**"

Ulcerațiile digitale apar de obicei la nivelul pulpei degetelor mâinii, sunt dureroase și invalidante și pot duce la gangrenă distală

Modificări cutanate tardive în sclerodermie:

Modificări de hiperpigmentare alternative cu hipopigmentare, în "sare și piper", apar pe trunchi și extremități.

Artropatia psoriazică

Caracterizată de o placă eritematoasă bine delimitată, acoperită de scuame argintii ce poate conduce la o maculă roșie lucioasă cu puncte sângerânde (semn Auspitz): scalp, suprafețe de extensie coate, genunchi, presacrat

- unghii: hiperkeratoza, striații unghiale, onicoliza, colorație brun-gălbuie (picătura de ulei)

Boala Behcet (vasculita de vas variabil)

Leziuni caracteristice:

Ulcerații aftoide mucoasa bucală:– dureroase, multiple, superficiale/profunde, cu o bază centrată de necroză galbenă și o margine roșie, indurată, se vindecă spontan, fără cicatrici

Ulcerații aftoide genitale: mai dureroase, mai extinse, lasă cicatrici depigmentate

Manifestări dermatologice ce pot apare și în alte patologii:

Nodulii subcutanați:

În poliartrita reumatoidă, se numesc noduli reumatoizi, apar la 1/3 pacienți și se asociază cu pozitivarea factorului reumatoid. Sunt fermi, nedureroși, atașați de planul periostal, mobilizabili. Apar degete, olecran, tendon Achile, ochi, plămân, SNC

În gută se numesc tofi gutoși: depozite de urat monosodic la nivelul pavilionului urechii, mâinilor, degete, antepicior, bursa olecran, tendonul lui Achile, dar cel mai frecvent la nivelul MTF I unde afectează mobilitatea

- pot ajunge la dimensiuni foarte marià ulcerațieà eliminare material alb cretosà suprainfecție

Purpura

Pete hemoragice roșii-violacei, nu dispar la vitropresiune, nedureroase. Apar în zonele declive, mb.inf, abdomen, fete de extensie mb.sup, coate. Sunt accentuate de ortostatism, evoluează în pusee.

Purpura maculara, posibil postinfecțioasă

Purpura ulcerata necrotizanta PAN

Purpura palpabila din poliangeita microscopic

Leziuni purpurice active cu teleangiectazii și hiperpigmentare datorită episoadelor repetate purpurice

Livedo reticularis

Pattern vascular marmorat, decolorare purpurie dantelată a pielii fără margini bine delimitateà inflamația venulelor dat obstrucției capilare

Frecvent pe brațe, mâini, picioare

Apare în: - vasculita livedoida (+ulcerații) - poliatrterita nodoasă -LES-dermatomiozită -asociată medicamentos: amantadina, bromocriptina

Eritemul nodos

- **Forma de paniculită**. Apare în derm și țesut subcutanat

Reacție de hipersensibilitate la stimuli antigenici, brusc

- Infecții, sarcoidoză, b.Behcet, boli inflamatorii intestinale, medicamente , tumori maligne
- noduli simetrici, rotund-ovalari, eritematoși, calzi, dureroși
- membre inferioare, genunchi, glezne
- mai mari de 1cm, colorație roșiatică-roșu-violetà galben-verzui
- Regresie spontană 3-6 săpt, vindecare fără cicatrici
- Episoade recurente

Manifestări dermatologice în afectările postmedicamentoase

Sindrom Stevens Johnson

Reacție cutanată severă

- febră și simptome flu-like, cefalee și crampe musculare, anterior
- eritem plat pe față și trunchi foarte dureros -pe o anumită zonă - 2 nuanțe de culoare - buloase - pot denuda, zona rămasă este susceptibilă la infecții, epiderma se poate desprinde foarte ușor
- ulcerațiile mucoase buze, limbă, zone genitală și analàà scad abilitatea de alimentație

Cauze: - medicație: lamotrigina, carbamazepina, alopurinol, sulfonamide-infectios: Mycoplasma, Cytomegal virus-HIV, LES

Principiile tratamentului farmacologic al poliartritei reumatoide

Conform Ligii Europene împotriva Reumatismului (EULAR; Smolen J. S. et al., Ann Rheum Dis, 2017, 76 (6): 960-977), reumatologii sunt specialiștii care ar trebui să îngrijească în primul rând pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR). Tratamentul lor trebuie să vizeze cele mai bune îngrijiri și trebuie să se bazeze pe decizii comune între pacient și reumatolog. Deoarece PR presupune costuri individuale, medicale și sociale mari, toate acestea vor fi luate în considerare în schema de management terapeutic de către medicul reumatolog. Deciziile de tratament se bazează pe activitatea bolii și pe alți factori ai pacientului, cum ar fi progresia leziunilor structurale (evaluată imagistic), comorbidități (de ex. potențiale contraindicații și precauții pentru principiile terapeutice) și problemele legate de siguranță (de ex. antecedentele patologice ale pacientului).

Prof. Dr.
Cătălin Codreanu

Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia"
UMF „Carol Davila" București

Dr. Claudiu C. Popescu

Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia"
UMF „Carol Davila" București

Evaluarea activității bolii se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28). Indicele cumulativ DAS28 include patru variabile: numărul articulațiilor dureroase; numărul articulațiilor tumefiate; scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient; viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) la o oră sau proteina C reactivă (CRP) cantitativ. În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții: DAS28 ≤ 2,6 semnifică remisiunea bolii; 2,6 < DAS28 ≤ 3,2 activitate scăzută a bolii; 3,2 < DAS28 < 5,1 activitate moderată a bolii; iar DAS28 ≥ 5,1 activitate înaltă a bolii. DAS28 este folosit și pentru aprecierea răspunsului la tratament. Astfel, conform EULAR, un răspuns bun la tratament înseamnă atingerea unui DAS28 sub 3,2 printr-o scădere a scorului cu mai mult de 1,2 puncte.

Terapia cu csDMARD-uri trebuie începută imediat ce se pune diagnosticul de PR, având ca țintă obținerea stării de remisiune susținută sau măcar de activitate joasă a bolii la fiecare pacient. La momentul actual, există trei clase de medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (DMARD) folosite pentru tratamentul PR (Smolen J. S. et al., Ann Rheum Dis., 2014, 73 [1]: 3-5): DMARD-uri sintetice convenționale (csDMARD; de ex. metotrexat, leflunomidă, sulfasalazină, hidroxiclorochină), DMARD-uri sintetice țintite (tsDMARD; de ex. baricitinib, tofacitinib) și DMARD-uri biologice originale sau biosimilare (bDMARD; de ex. abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab). La acestea se adaugă medicamentele folosite pentru controlul simptomelor pe termen cât mai scurt și în dozele cele mai mici eficiente: glucocorticoizii (de ex. prednison, metilprednisolon), anti-inflamatoarele non-steroidiene (de ex. diclofenac) și analgezicele (de ex. paracetamol, tramadol). Metotrexatul ar trebui să facă parte din prima strategie de tratament la pacienții naivi la csDMARD, iar dozele uzuale variază între 10-20 mg/săptămână, administrate o singura dată pe săptămână, oral sau parenteral. Contraindicațiile metotrexatului includ clearance al creatininei sub 20 mL/minut (la valori până în 50 mL/minut, se folosește jumătate din doza uzuală de metotrexat), bilirubina peste 5 mg/dL, insuficiență hepatică severă, alcoolismul, discraziile sanguine preexistente (de ex. hipoplazia măduvei osoase, leucopenie, trombocitopenie sau anemie semnificativă), sindroamele de imunodeficiență, infecțiile severe, acute sau cronice (de ex. tuberculoza, HIV), stomatita, ulcerațiile cavității bucale, ulcerul gastrointestinal, sarcina, alăptarea, vaccinarea concomitentă cu vaccinuri vii atenuate. De asemenea, metotrexatul se folosește cu prudență sporită la vârstnici, la pacienți cu al treilea spațiu de distribuție (revărsat pleural, ascită), insuficiența pulmonară, antecedentele de hepatită virală B, C și herpes zoster. La pacienții cu contraindicație de metotrexat (sau cu intoleranță precoce), leflunomida (10-20 mg/zi oral) sau sulfasalazina (2-3 g/zi oral) trebuie considerate ca făcând parte din (prima) strategie de tratament. Pentru controlul simptomelor, până la instalarea efectului schemei de csDMARD, glucocorticoizii pe termen scurt ar trebui să fie luați în considerare la inițierea sau la schimbarea csDMARD-urilor, în diferite regimuri de doză și căi de administrare, dar doza ar trebui scăzută cât mai rapid posibil din

MEDIMOW

Tendisulfur® Forte

INDICAȚII:

- Tendinite
- Paratendinite
- Tenosinovite
- Fasceita plantară

ACȚIUNE ANALGEZICĂ, ANTIINFLAMATOARE, TROFICĂ

PLICURI

FĂRĂ LACTOZĂ FĂRĂ GLUTEN

METILSULFONILMETAN, COLAGEN, GLUCOZAMINĂ, CONDROITINĂ, ARGININĂ, LIZINĂ, VITAMINA C, EXTRACTE USCATE DE TURMERIC, *BOSWELLIA* (TĂMÂIE) ȘI *COMMIPHORA MYRRHA* (SMIRNĂ)

MEDIMOW

Tiobec® 400

INDICAȚII:

- Neuropatie de compresie;
- Neuropatie metabolică;
- Nevralgie post-herpetică;
- Neuropatie indusă de chimioterapie.

ACȚIUNE ANTIOXIDANTĂ, ANTIINFLAMATOARE și NEUROTROFICĂ

COMPRIMATE FAST-SLOW

ACID α-LIPOIC

LABOREST®

CERTIFICAZIONE SISTEMA DI GESTIONE ISO 9001 ISO 22000 DNV

Uriach

punct de vedere clinic. Dacă sunt eficiente, se preferă dozele zilnice unice cât mai mici (7,5 mg echivalent prednison sau mai puțin).

Monitorizarea trebuie să fie frecventă în cazul bolii active (la fiecare 1-3 luni) și trebuie să includă o evaluare a eficacității tratamentului precum și screening al reacțiilor adverse (clinic, biologic, imagistic). Dacă nu există nicio îmbunătățire după 3 luni de tratament sau dacă ținta nu a fost atinsă după 6 luni, terapia trebuie ajustată. De asemenea, dacă ținta de tratament nu este atinsă cu prima strategie de csDMARD-uri, în absența unor factori de prognostic nefavorabil, ar trebui să se ia în considerare și alte csDMARD-uri. Societatea Română de Reumatologie a definit ca factori de prognostic nefavorabil vârsta sub 45 ani la debutul bolii; un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală); valori mari ale reactanților de fază acută (CRP de peste 5 ori limita superioară a normalului sau VSH peste 50 mm/oră; numărul mare de articulații tumefiate (peste 5 articulații tumefiate); eroziuni evidențiate imagistic; impact semnificativ pe calitatea vieții (Health Assessment Questionnaire - HAQ peste 1,5); prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele). Conform EULAR, dacă ținta de tratament nu este atins cu prima strategie de csDMARD-uri, când sunt prezenți factori de prognostic nefavorabil, trebuie luată în considerare adăugarea unui bDMARD sau a unui tsDMARD, practica medicală curentă fiind să se înceapă cu un bDMARD. În România, din rațiuni legate de costuri, criteriile de inițiere a terapiei cu bDMARD și tsDMARD diferă. Astfel, este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor patru criterii:

- diagnostic cert de PR, care îndeplinește criteriile ACR/EULAR din 2010 (Aletaha D. et al., Arthritis Rheum, 2010, 62 (9): 2569-2581);
- pacienți cu activitate înaltă a bolii în pofida tratamentului administrat sau pacienți cu PR precoce (sub 2 ani de la debut) și cu activitate moderată a bolii în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin cinci factori de prognostic nefavorabil. Pentru oricare din aceste două categorii de pacienți, pacienții trebuie să prezinte cel puțin 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate) și 2 din următoarele 3 criterii: redoare matinală peste 60 de minute; VSH peste 28 mm/oră (respectiv peste 50 mm/oră pentru pacienții cu PR precoce); CRP de peste 3 ori (respectiv de peste 5 ori pentru pacienții cu PR precoce) limita superioară a valorilor normale.
- cazuri care nu au răspuns la csDMARD-uri corect administrate (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 csDMARD, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament). Pentru pacienții cu PR precoce este necesară utilizarea unui singur csDMARD, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentat de metotrexat
- absența contraindicațiilor recunoscute pentru csDMARD și tsDMARD.

În orice caz, bDMARD-urile și tsDMARD-urile ar trebui combinate cu un csDMARD. La pacienții care nu pot utiliza csDMARD-uri (intoleranță, contraindicație), inhibitorii de interleukină 6 (tocilizumab) și tsDMARD-urile pot avea unele avantaje în comparație cu alte bDMARD-uri. Dacă un bDMARD sau un tsDMARD au eșuat, trebuie luat în considerare tratamentul cu un alt bDMARD sau un alt tsDMARD. În cazul în care o terapie cu inhibitor de TNFα a eșuat, pacienții pot primi un alt inhibitor de TNFα sau un agent cu un alt mod de acțiune.

În unele situații se pune problema reducerii sau opririi tratamentului antireumatic la pacienți cu PR în remisiune. Caracteristicile remisiunii care permite reducerea expunerii la tratament țin de profunzimea și de durata ei. Conform EULAR, dacă un pacient este în remisiune persistentă după ce a întrerupt tratamentul cu glucocorticoizi, se poate lua în considerare reducerea expunerii la bDMARD-uri, mai ales dacă acest tratament este combinat cu un csDMARD. De asemenea, în cazul în care un pacient este în remisiune persistentă, scăderea expunerii la csDMARD ar putea fi luată în considerare. Ca durată, persistența remisiunii poate fi definită ca DAS28 mai mic de 2,6 timp de cel puțin un an. Din experiența studiilor clinice s-a observat însă că pragul remisiunii definit cu DAS28 nu caracterizează o remisiune profundă care să permită reducerea tratamentului antireumatic cu riscuri minime de recădere. EULAR a propus criterii mai stringente pentru definiția remisiunii (Felson D. T. et al., Ann Rheum Dis, 2011, 70 (3): 404-413). Definiția remisiunii bazată pe analiza booleană cere ca, în orice moment, pacientul satisfacă toate cele patru condiții care urmează: numărul articulațiilor dureroase ≤ 1; numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1 (evaluând cele 28 de articulații incluse în scorul DAS28 dar și gleznele și antepicioarele); CRP ≤ 1 mg/dL; aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10). A doua variantă de definiție a remisiunii este pe indicele compozit SDAI și cere ca, în orice moment, pacientul să aibă SDAI ≤ 3,3 (SDAI se calculează ca suma dintre numărul articulațiilor dureroase, numărul articulațiilor tumefiate, evaluarea globală a pacientului pe o scală Likert, evaluarea globală a medicului pe o scală Likert și CRP exprimat în mg/dL).

În concluzie, țintind remisiunea și activitatea joasă a bolii cu scopul de a menține structura și funcția articulară și de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților, tratamentul PR trebui inițiat precoce (de la confirmarea diagnosticului), agresiv (de exemplu prin combinarea principiilor farmacologice după caz) și dinamic (adaptat în funcție de toleranță și răspunsul clinic obținut), ținând cont de precauțiile legate de raportul risc/beneficiu, prevenirea reacțiilor adverse iatrogene și prezența comorbidităților. Reumatologul trebuie să implice pacientul în alegerea și implementarea schemei terapeutice și să aibă în vedere că managementul complet al pacientului cu PR este multidisciplinar, necesitând adesea terapii non-farmacologice (educație medicală, psihologie, medicină de recuperare, chirurgie articulară) și măsuri de profilaxie (riscul cardiovascular, riscul infecțios).

Terapia cu enzime sistemice în tratamentul osteoartritei

Osteoartrita (denumită în continuare artrită) reprezintă una dintre cele mai comune boli ale sistemului locomotor. Aproximativ jumătate din populația adultă (peste patruzeci ani) poate detecta semne de inflamare a articulațiilor, caracteristice bolilor degenerative. Pentru unii pacienți aceste semne pot apărea ca rezultat al unor forme de iritare secundară la o reacție inflamatoare, ca, de exemplu, temperatura crescută la palpare, durere și inflamare a țesuturilor moi, eventual transpirație etc. O astfel de artrită este de obicei asociată cu limitări funcționale semnificative în articulațiile afectate.

Utilizarea terapiei cu enzime sistemice în tratamentul bolilor degenerative comune a fost studiată pe larg în trecut de către mai mulți oameni de știință din domeniul medical.

Într-un studiu clinic randomizat, dubluorb (GCP) efectuat în anul 2000, Prof. Gert Klein a studiat tratamentul pe termen scurt cu enzime administrate oral, a osteoartritei dureroase. Scopul acestui studiu a fost de a compara rezultatele tratamentului cu enzime administrate oral cu rezultatele tratamentului cu AINS/diclofenac la pacienții cu osteoartrită simptomatică a genunchiului (gonartroza). În acest scop au fost selectați 73 pacienți (36 bărbați, 37 femei, 52,0 ± 9,1 ani) cu gonartroză dureroasă, care au fost împărțiți în douwă grupuri pentru un tratament de 3 săptămâni. Primului grup (n = 36) i-a fost administrat un preparat enzimatic cu conținut de bromelină, tripsină și rutin, formula fiind 2x3 drj/zi, iar în paralel i s-a administrat placebo-diclofenac comprimate. Al doilea grup (n = 37) a utilizat diclofenac (diclofenac de sodiu 50 mg, administrat oral, câte 50 mg x 3 ori pe zi în prima săptămână, 50 mg x 2 ori pe zi în a doua și a treia săptămână), iar în paralel cu diclofenac s-au utilizat comprimate placebo. Eficacitatea a fost evaluată în primul rând cu ajutorul indicelui Lequesne (măsurarea durerii și evaluarea funcției articulației genunchiului afectat). Investigațiile suplimentare au inclus determinarea simptomelor (durere la repaus, durere în mișcare), folosind o scală vizuală analog (SVA) de urmărire a perimetrului mobilității articulațiilor. În cele din urmă, s-au prelevat probe pentru determinarea parametrilor următori: hemoleucograma, urea, creatinina, acidul uric, colesterolul, trigliceridele, AST, ALT, GGT, fosfataza alcalină, LDH, bilirubina, sodiu, potasiu, calciu, fier, viteza de sedimentare a hematiilor, C- proteina reactivă, factorul reumatoid, etc.

Pacienții au fost evaluați la momentul inițial, apoi la intervale de o săptămână pe parcursul a trei săptămâni de tratament și după 7 săptămâni (adică 4 săptămâni după încetarea tratamentului). Evaluarea succesului tratamentului și a tolerabilității (atât de pacienți cât și de medic) a fost făcută după trei săptămâni de tratament. Indicele Lequesne a continuat să se îmbunătățească în ambele grupuri: I-grupă enzima - la început – 13,56; după 3 săptămâni – 3,10; la sfârșitul tratamentului - 2.05; II-grupă diclofenac - la început – 14,04; după 3 săptămâni – 3,50; la sfârșitul tratamentului - 2.24.

Evaluarea statistică (Mann-Whitney) a demonstrat echivalența tratamentului în ambele grupe de pacienți (limita inferioară a intervalului de încredere - 95% a fost> 0.44). Scorul general SAV de durere a scăzut semnificativ, atât în grupul enzima - de la o bază de 16.9 la 6.93 (59%) - după 1 săptămână; 2.12 (87,5%) - după 3 săptămâni, 1,01 (94%) - după 7 săptămâni și în grupul tratat cu diclofenac - după o săptămâna: 60,2%; după 3 săptămâni: 87,1% și după 7 săptămâni: 94,3%. S-a îmbunătățit mobilitatea comună la ambele grupe de pacienți. Evaluarea generală a tratamentului și tolerabilității față de medicament a fost: „foarte bun" sau „bun" în 94,4% din pacienții din grupul enzimă și de 89,2% în grupul tratat cu diclofenac.

Evaluarea curentă indică faptul că enzimele orale pot fi considerate ca alternativă eficientă și sigură pentru medicamentul diclofenac, antiinflamator nesteroidian în terapia gonartrozei dureroase.

O altă caracteristică pozitivă a tratamentului cu enzime constă în utilizarea lor în cazurile severe sau moderate de boală.

Sursă: Gert Klein, W. Kullen, Short-Term Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee with Oral Enzymes

A Randomised, Double-Blind Study versus Diclofenac

Journal Of Clinical Drug Investigation

Domenii de aplicabilitate	**Wobenzym**	Note
Artrită reumatoidă	**3 x 5 drj./zi** timp de 5-6 luni	Experiența arată că Wobenzym este foarte bine tolerat de pacienții cu afecțiuni reumatice cronice.
Osteoartrita - Inclusiv activarea inflamatorie	**3 x 6 drj./zi** timp de 5-6 săptămâni	
Reumatism al țesuturilor moi: • Tendovaginita • Tendinita • Bursita • Periartrita • Entezita • Entezopatia etc.	**3 x 5 drj./zi** cel puțin timp de 2-3 luni **1drj./6 kg corp/zi**, fracționat în 2 până la 3 prize	

Amiloidoza

Amiloidoza - termen folosit pentru grupul de afecțiuni caracterizate prin depozite extra-articulare fibrilare de proteine insolubile ce prezintă defecte de pliere, la nivelul diverselor organe și țesuturi [1,2]. Anumite depozite de amiloid sunt implicate în patogeneza unor boli neurodegenerative precum boala Alzheimer sau boala Parkinson, existând însă și un amiloid funcțional ce joacă un rol benefic în biogeneza melanozomilor, formarea memoriei de lungă durată sau eliberarea unor hormoni [3].

Conf. Dr. Elena Rezuș

Medic primar reumatolog,
UMF „Grigore T.Popa" Iași,
Clinica I Reumatologie,
Sp. Clinic de Recuperare Iași

Caracteristica comună a amiloidozelor este conformaţia structurală β-plicaturată atunci când se află în stadiul solubil [4,5].

Au fost identificate până la 23 de proteine diferite care formează in vivo depozite amiloidice, existând 3 particulatităţi ale acestora: 1. au o structură fibrilară particulară; 2. prezintă o birefringenţă galben-verzuie în lumină polarizată la coloraţia cu Roşu de Congo; 3. demonstrarea existenţei componentului amiloidic-P în ser [4].

Structura amiloidului și patogeneza

Rudolph Virchow folosește în 1854 termenul de „amiloid" în descrierea la autopsie a unor depozite din ficat interpretate a fi de celuloză datorită unei reacţii specifice de coloraţie la adaosul de iod sau acid sulfuric [1,5].

Amiloidoza rezultă din depuneri extra-celulare de fibrile alcătuite din subunităţi cu greutate moleculară mică ale unor diverse proteine, majoritatea fiind constituenţi ai plasmei, cu greutatea cuprinsă între 5 și 25 kD [3,5].

Mecanismul specific de formare al fibrilelor este necunoscut și poate varia în funcţie de tipul de amiloid [1]. Există însă 3 mecanisme probabile ce pot acţiona independent sau în asociere: 1. precursorul proteinei să aibă o proprietate intrinsecă de a se replica cu defect, având în vedere exprimarea evidentă a acesteia odată cu înaintarea în vârsta sau prezenţa în ser a acestora în cantitate mare (amiloidul A seric sau lanţurile uşoare ale imunoglobulinelor); 2. o proteină cu mutaţie dobândită – (transtiretin); 3. o proteină din structura antigenului HLA I (β2-microglobulina) [4,6]. Afectarea anumitor ţesuturi în diferite tipuri de amiloidoză poate fi explicat prin interacţiunea matricei extra-celulare cu depozitele de amiloid [6].

În structura amiloidului se găsesc componente non-fibrilare: componentul seric amiloidic P (SAP), proteina C reactivă, apolipoproteina E, glucozaminoglicani și proteoglicani. Orice afecţiune ce duce la creșterea producerii sau reducerea clearance-ului de precursori proteici amiloidogenici prezintă risc crescut de apariţie mai ales a amiloidozei sistemice [5,7].

Amiloidoza AL, cel mai frecvent tip de afecţiune întâlnită, este cauzată de discrazia clonală a celulelor plasmatice, fiind secundară depozitelor proteice derivate din secvenţe sau întregul domeniu variabil al lanţurilor uşoare ale imunoglobulinelor monoclonale [4,5].

Amiloidoza AA este al doilea tip de amiloidoză, în ceea ce privește frecvenţa. Poate complica boli cronice determinând creșterea producţiei de amiloid seric A (SAA) [2,5]. Amiloidul AA este alcătuit dintr-un lanţ polipeptidic nonglicozilat de 76 de aminoacizi situaţi în capătul N-terminal al componentului seric amiloidic P, reactant de fază acută care este sintetizat în ficat sub controlul IL-6 produsă în exces de către celule inflamatorii [1,4].

Amiloidoza ATTR reprezintă al treilea tip cel mai comun al acestui grup de afecţiuni. Amiloidul ATTR provine din transtiretina (TTR) care este o proteină produsă de către hepatocite și de plexul coroid.

Amiloidoza Aβ2M este asociată pacienţilor aflaţi în stadiul terminal de insuficienţă renală sau în dializă. Nivelele crescute persistent ale β2 microglobulinei conduc la apariţia modificărilor post-transcripţionale și la formarea depozitelor fibrilare amiloidice [1,6]. Amiloidul Aβ2M provine din β2 microglobulina.

Clasificarea amiloidozelor

Tabel 1. Clasificarea amiloidozei în funcție de localizare

Sistemică ce afectează mai multe organe/sisteme		Localizată
Primară	Secundară	Amiloidoza ce afectează un singur organ
Amiloidoza AL	Amiloidoza AA	

Amiloidoza localizată nu necesită terapie sistemică, ea având un prognostic pe termen lung foarte bun în urma terapiei locale/chirurgicale [8].

Tabloul clinic

Amiloidoza sistemică este definită prin prezenţa implicării a cel puţin 2 situsuri diferite. Identificarea afectării unui singur organ necesită screening pentru identificarea prezenţei amiloidului în alte situsuri precum: ţesutul adipos, rect, măduva osoasă, glandele salivare înainte de a se stabili o formă localizată de amiloidoză [6].

Amiloidoza implică o evoluţie de peste 1 an până la apariţia manifestărilor clinice semnificative. Simptomele iniţiale: oboseală, pierdere ponderală semnificativă și mai rar: dispnee, edeme, sângerări sau hipotensiune ortostatică [6,9].

Afectarea renală este principala manifestare în amiloidozele sistemice AA și AL. Proteinuria reprezintă manifestarea cea mai frecventă, însă se poate manifesta într-o manieră severă cu sindrom nefrotic sau insuficienţa renală acută, prezenţa creatininei serice peste 2mg/dl este un factor de prognostic negativ [4,6,9].

Afectarea cardiacă - întâlnită în amiloidoza AL și ATTR, fiind rară în cea de tip AA. Cea mai frecventă implicare este exprimată printr-o cardiomiopatie constrictivă, cardiomegalie (pe seama dilataţiei biatriale), insuficienţă cardiacă, aritmii, blocuri AV de grade diferite (mai frecvente în amiloidoza ATTR) care necesită implantare de pace-maker [4,6]. Asocierea dintre complexe microvoltate și îngroșarea peretelui ventrivular pe ecocardiografie este patognomonică pentru

prezenţa unei cardiomiopatii constrictive precum amiloidoza [6].

Afectarea gastrointestinală – Patognomonică pentru amiloidoza AL este afectarea limbii prin macroglosie, defecte de masticaţie şi de vorbire. La nivelul tubului digestiv pot apărea manifestări secundare depozitelor de amiloid sau secundare afectării sistemului nervos autonom [9].

Afectarea musculoscheletală - afectarea articulară poate fi simetrică, însă în cazul amiloidozei AA este greu de diferenţiat de manifestările din cadrul bolii. Aspectul tipic de "fotbalist american" se întâlneste în amiloidoza AL sau în cea asociată dializei şi se datorează tumefierii articulaţiei gleno-humerale într-o manieră simetrică precum şi infiltrării amiloidice a membranei sinoviale şi a ţesuturilor adiacente [5,10].

Afectarea neurologică - afectarea sistemului nervos periferic prezentând polineuropatii senzoriale cu tulburări precoce de sensibilitate dureroasă şi termică sau sindrom de canal carpian; afectarea sistemului nervos autonom se manifestă prin hipotensiune ortostatică, incontinenţă urinară sau impotenţă sexuală şi afectarea sistemului nervos central putând determina demenţă sau angiopatie cerebrală amiloidică [5,11].

Afectarea hepatică – hepatomegalia poate fi prezentă în amiloidoza AL, fiind rară în cea de tip AA, nefiind descrisă în amiloidoza ATTR. Biologic determină sindrom de colestază hepatică, însă rămâne necesar diagnosticul diferenţial al hepatomegaliei din cadrul amiloidozei hepatice şi cea din insuficienţa cardiacă dreaptă [2,4].

Tabel 2. Amiloidoza – criterii de diagnostic pozitiv

Afectarea unui organ este definită prin biopsie pozitivă şi prezenţa unui criteriu specific de organ [6,8]	
Renal	Proteinurie>0.5g/dl în urina de pe 24h, predominant albumină
Cardiac	Ecografic: îngroşarea peretelui ventricular >12mm, în absenţa unei alte cauze
Hepatic	Hepatomegalie >15mm în absenţa insuficienţei cardiace sau fosfataza alcalină >1,5ori mai mare decât limita superioară a normalului
Sistem nervos	Periferic: clinic, neuropatie senzitivo-motorie periferică de membre inferioare Vegetativ: tulburări de evacuare gastrică, pseudo-ocluzii
Tubul digestiv	Verificarea biopsiei directe cu simptomatologia
Pulmonar	Verificarea biopsiei directe cu simptomatologia Aspect radiolografic interstiţial
Ţesuturi moi	Macroglosie Artropatie Claudicaţie – posibilă amiloidoză vasculară Cutanat Miopatie la biopsie sau pseudohipertrofia Noduli limfatici Sindrom de canal carpian

Diagnostic

Metoda de elecţie pentru stabilirea diagnosticului de amiloidoză este biopsia (tabel 2), suspiciunea acestuia fiind ridicată la pacienţi ce prezintă fie proteinurie, gamapatie sau insuficienţa cardiacă în cazul unei amiloidoze AL sau prezenţa istoricului de boală inflamatorie cronică şi proteinurie pentru amiloidoza AA[4]. Biopsia poate fi realizată din grăsimea subcutanată abdominală, mucoasa rectală sau glandă salivară minoră [5]. Biopsia impune efectuarea coloraţiei cu roşu de Congo ce determină apariţia unei birefringenţe galben-verzuie în lumina polarizată a depozitelor fibrilare.

Prezenţa componentului SAP la nivelul depozitelor de amiloid se poate identifica prin intermediul scintigrafiei, metoda având o sensibilitate de 90% în amiloidoza AA şi AL şi doar 48% în cea de tip ATTR, cu o specificitate similară în cele 3 forme de 93% [5,12].

Tratament

- amilodoiza AA - tratamentul medicamentos sau chirurgical al afecţiunii cronice inflamatorii sau al infecţiei cronice. Se recomandă asocierea Colchicinei 1.2-1.8mg/zi în amiloidoza asociată febrei mediteraniene familiale. Unul dintre agentii anti-fibrilari studiaţi aflaţi în stadiul de studiu este Eprodisate [1];
- amiloidoza AL - inhibarea producţiei de precursori. Se recomandă chimioterapie şi transplantul de celule hematopoietice [1,5];
- amiloidoza asociată dializei - se recomandă utilizarea de metode diferite de dializă sau transplantul renal [4,5];
- amiloidoza ATTR – se recomandă transplant hepatic sau droguri care reduc sinteza de TTR, terapii ce stabilizează transtiretina (diflunisal şi tafamidis) sau terapii ce ţintesc ARNul (patisiran, inotersen inhibă producerea hepatică de TTR) [1,5].

REFERINŢE:

1. Budd R.C., Seldin D.C.: Amyloidosis. In Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E., McInnes I.B., O'Dell J.R. Kelley and Firestein's- Textbook of Rheumatology. Tenth edition. 2017. 1973-1982
2. Hazenberg B.P.C.. Amyloidosis: a clinical overview.2013. Rheum Dis Clin N Am 2013.39: 323–345.
3. Chuang E., Hori A.M. et al. Amyloid assembly and dissambley. Journal of Cell Science (2018) 131, jcs189928. doi:10.1242/jcs.189928
4. Buxbaum J.: Amyloidosis. In Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt MD, Rheumatology, 3rd Edition, Mosby, 2003.
5. Gorevic P.D. Overview of amyloidosis. 2019. In Lachmann H.J. (Ed). UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis
6. Hazenberg, B. P. C. Amyloidosis: A Clinical Overview. Rheumatic Disease clinics of North America. 2013. 39(2). 323-345. https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.02.012
7. Terry W. Du clos. Pentraxins: Structure, Function, and Role in Inflammation. 2013. ISRN Inflammation. Volume 2013, Article ID 379040, 22 pages http://dx.doi.org/10.1155/2013/379040
8. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. Am J Med. 2005;79:319–28.
9. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. N Engl J Med 1997; 337:898–909.
10. M'bappe P., Grateau G. Osteo-articular manifestations of amyloidosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012 Aug; 26(4): 459-75.
11. Shin SC., Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. Mt Sinai J Med. 2012; 79 (6):733.
12. Hazenberg BP., van Rijiswijk MH et al. Diagnostic performance of 123-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. Am J Med. 2006; 119(4):355.e.15.

Managementul sindromului de impingement al umărului

Datorită complexității și particularităților de biomecanică, umărul este una din articulațiile cele mai predispuse la apariția patologiei. Durerea de umăr este o acuză fizică frecventă, coafa rotatorilor reprezentând principala sursă. Sindromul de impingement al umărului (SIU) este cauza comună a acuzelor algice și determină o disabilitate semnificativă.

Conf. Univ.
Dr. Florina Ligia Popa

Universitatea „Lucian Blaga" din Sibiu, Facultatea de Medicină, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Secția clinică Reabilitare Medicală I

Există și alte afecțiuni care determină durere de umăr și care trebuie excluse: artroza glenohumerală prin căutarea osteofitelor inferioare ale capului humeral; paralizia de nerv suprascapular ce necesită electromiografie pentru diagnostic și rezonanță magnetică pentru evaluarea cauzei; radiculopatia cervicală care se poate asocia frecvent cu SIU; sindromul algic complex regional; neoplazii cu metastazare osoasă; durerile referite din: sindromul de apertură toracică, afecțiuni pulmonare, boala coronariană ischemică, ulcer peptic [1].

SIU poate fi definit ca un sindrom clinic atribuit compresiunii structurilor din jurul articulației glenohumerale și determinat de un întreg spectru de condiții patologice. SIU reprezintă un complex de constatări clinice și nu leziunea unor structuri specifice [1].

Coafa rotatorilor (CR) are un rol important în funcționalitatea umărului și reprezentă o sursă frecventă a durerii de umăr. Este compusă din 4 mușchi: supraspinos, infraspinos, rotund mic (teres minor) și subscapular. Astfel este asigurată coborârea și centralizarea capului humeral în articulația glenohumerală. Disfuncționalitatea CR permite migrarea superioară a capului humeral datorită acțiunii opozante a mușchiului deltoid [2].

Factorii de risc pentru SIU sunt reprezentați de activitățile repetitive deasupra umărului sau capului în timpul diverselor munci (zugrăvit, încărcători) sau sporturi (tenis, aruncare de greutăți), înaintarea în vârstă, instabilitatea articulației glenohumerale sau a scapulei, inflexibilitatea extremității superioare, particularități anatomice ale acromionului [1].

Există puține evidențe privind managementul SIU. Vor fi îndrumați spre ortopedie chiar de la început cei cu suspiciune clinică de ruptură CR sau labrum, capsulită adezivă. Dacă totuși în aceste cazuri deficitul funcțional este minim, se începe tratamentul conservator constând în principal în aplicarea mijloacelor de reabilitare medicală [1].

Tratamentul în SIU acut constă în: crioterapie care reduce tumefacția și inflamația și induce analgezie; repaus; antiinflamatoare nesteroidiene în cură scurtă de 7-10 zile; infiltrații cu corticosteroizi; tratament fizical. Dacă se obține ameliorare în câteva săptămâni, se va continua tratamentul de recuperare și vor fi reluate progresiv activitățile.

În cazul eșecului tratamentului conservator sunt necesare investigații imagistice. Inițial se efectuează ecografia musculoscheletală, apoi radiografia de umăr în caz de simptome persistente peste 3-6 săptămâni.

Radiografia de umăr poate fi utilă în: evaluarea morfologiei acromionului, distanței acromion-cap humeral, articulației acromio-claviculare și a calcificărilor tendinoase [1].

Ecografia musculoscheletală permite evaluarea leziunilor tendoanelor, mușchilor și burselor. Examinarea dinamică poate evidenția locul de impingement și tendoanele implicate. Studiile clinice efectuate au evidențiat o concordanță între diagnosticul clinic și cel ecografic de 80,5% [3].

Rezonanța magnetică (RM) se efectuează în următoarele circumstanțe: eșuarea tratamentului conservator, diagnostic incert după evaluarea inițială, suspiciune de ruptură CR sau labrum, la atleți dacă este nevoie de confirmarea rapidă a diagnosticului. Artrografia RM cu gadolinium injectat intraarticular poate fi utilă când diagnosticul rămâne neclar după RM standard. Poate detecta patologia labrumului, rupturi mici sau parțiale ale CR [2].

Există 3 opțiuni: tratament chirurgical în cazul rupturilor de CR sau labrum și capsulită adezivă; continuarea tratamentului conservator câteva luni și asocierea infiltrațiilor cu corticosteroizi în cazul tendinopatiilor de CR și bursite subacromiale; tratament chirurgical după 3-6-9 luni de tratament conservator ineficient [1]. Intervențiile chirurgicale artroscopice sau clasice constau în acromioplastie, coracoplastie, debridare, refacerea CR sau labrum, capsulorafie [2].

Tratamentul de reabilitare medicală corect instituit la majoritatea pacienților cu SIU trebuie aplicat înaintea tratamentului chirurgical. Rezultatele mai multor trialuri randomizate nu au raportat diferențe între pacienții tratați cu terapie fizicală și cei tratați chirurgical cu decompresie subacromială [Kromer]. Se recomandă proceduri de electroterapie de joasă și medie frecvență, ultrasonoterapie, magnetoterapie, laserterapie și terapie shockwave [2].

Kinetoterapia este esențială în tratamentul SIU. Un program de reabilitare eficient include: exerciții de creștere a mobilității articulare, mobilizări ale articulației glenohumerale cu utilizarea unor manevre specifice pentru structurile capsulare, exerciții de tonifiere musculară pentru CR și stabilizatorii scapulei [4].

Infiltrațiile cu glucocorticoizi și substanțe vâscoelastice aduc beneficii pe termen scurt. Ameliorarea simptomatologiei duce la creșterea complianței la tratament fizical, dar există puține evidențe (câteva trialuri mici randomizate) [1].

Concluzii. SIU reprezintă principala cauză a durerii de umăr. Tratamentul de reabilitare medicală reprezintă prima opțiune în SIU și s-a dovedit eficient la majoritatea pacienților. Evaluarea ortopedică se recomandă după 3 luni de tratament conservator fără ameliorare.

Bibliografie

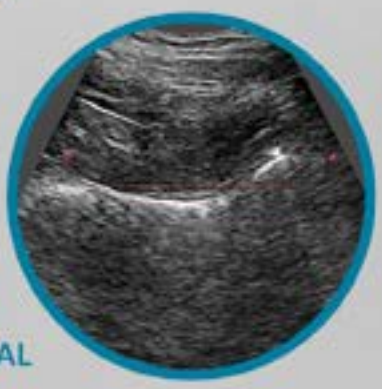
1. Simons SM, Kruse D, Dixon JB. Shoulder impingement syndrome. www.uptodate.com. 2012; Oct 23.
2. DeBerardino TM, Young CC, Chang WK. Shoulder impingement syndrome clinical presentation. 2012; Nov 29. [Medscape Reference].
3. Mayerhoefer ME, Breitenseher MJ, Wurnig C, Roposch A. Shoulder impingement: relationship of clinical symptoms and imaging criteria. Clin J Sport Med 2009; 19:83.
4. Kromer TO, Tautenhahn UG, de Bie RA, Staal JB, Bastiaenen CH. Effects of physiotherapy in patients with shoulder impingement syndrome: a systematic review of the literature. J Rehabil Med 2009; 41: 870–880.

ECHOS

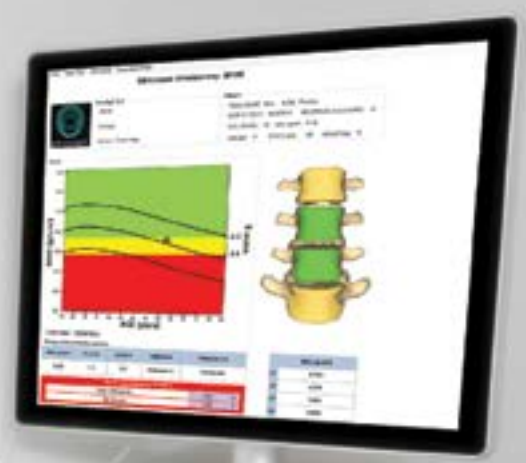
O nouă tehnologie pentru diagnosticul osteoporozei.

R.E.M.S. este prima soluție non-invazivă pentru diagnosticul precoce al osteoporozei și evaluarea rezistenței osoase.

VERTEBRE LOMBARE



COL FEMURAL



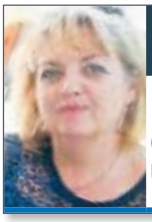
Reprezentant unic în România

GENODYNAMIC
PARTENERI ÎN PERFORMANȚĂ

Șos. Străulești, Nr. 184,
sector 1, București, 013339
+40 031 104 69 65 office@genodynamic.ro
www.genodynamic.ro
www.testareosteoporoza.ro

Capilaroscopia și rolul său în reumatologie

Capilaroscopia reprezintă un instrument de investigare non invaziv, reproductibil și util, care permite o detectare timpurie și o descriere calitativă a anomaliilor microvasculare prezente la nivel unghial, la pacienți cu fenomen Raynaud primar sau secundar.



Șef lucrări Dr. Filipescu Ileana Cosmina

Medic primar reumatolog, Clinica Reumatologie Cluj-Napoca UMF „Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

În secolul 19 s-au identificat primele corelații între modificările de la nivelul capilarelor și anumite afecțiuni medicale [1]. Începând cu anii 1980 s-a realizat o descriere morfologică complexă a microvascularizației și s-au decelat modificări specifice în diferite patologii [2]. La pacienții diagnosticați deja cu o patologie sistemică, afectarea capilarelor poate reflecta implicarea organelor interne și ajută la determinarea stadiului bolii [1,3].

Fenomenul Raynaud (FR) poate să apară precoce ca patologie funcțională primară sau să acompanieze alte boli sistemice: sclerodermie sistemică (SS), lupus eritematos sistemic (LES), boală mixtă de țesut conjunctiv (BMTC), polimiozită sau dermatomiozită (PM/DM), sindrom Sjogren (SSj). FR primar (idiopatic) se manifestă la persoanele tinere, modificările de culoare apar simetric, cu episoade mai ușoare. Când FR apare la adulți (în general ≥30 ani), cu episoadele mai intense, dureroase și eventual asociate cu leziuni ischemice ale pielii este mai probabil asociat altor patologii. În fazele precoce ale acestor boli sistemice, când FR se asociază cu manifestări nespecifice, identificarea unor modificări capilaroscopice tipice sunt înalt sugestive pentru evoluția ulterioară [4,5].

Numeroase studii de pionierat au evidențiat rolul capilaroscopiei în diferențierea dintre FR primar și secundar [6,7,8]. Dispoziția paralelă a ansele capilare, fără modificări de calibru vascular caracterizează FR primar, iar apariția unor alterări de calibru sau a unor aspecte particulare devin elemente înalt sugestive pentru încadrarea ca FR secundar și sugerează completarea investigațiilor [2,5]. Un studiu prospectiv efectuat sub coordonarea lui Hirschl și a colaboratorilor săi a descoperit că 20% dintre pacienți inițial diagnosticați cu FP primar au fost încadrați cu FR secundar în următorii 10 ani [9]. Un alt studiu care a inclus 639 de pacienți cu FR primar a constatat că 12.6% dintre subiecți au progresat spre forma secundară după un timp mediu de 10.4 ani. Principalul predictor al tranziției a fost un model capilar anormal depistat capilaroscopic, cu o valoare predictivă pozitivă de 47% [10]. Altă cercetare asupra adulților cu istoric de FR izolat a demonstrat, printr-un model prognostic, o corelație între anumite anomalii capilaroscopice (existența microhemoragiilor, a megacapilarelor și numărul de capilare) și progresia spre SS [11].

Capilaroscopia periunghială se poate efectua folosind oftalmoscopul, stereomicroscopul, microscopul optic convențional și videocapilaroscopul [2,12]. Tehnica constă în aplicarea unei picături de ulei de imersiune pe o zonă de 1 mm la nivelul cuticulei unghiei și ulterior iluminarea acestei zone de către o sursă de lumină. Imaginile sunt generate în timp real de un microscop cu capacitate de mărirea de 200 de ori și apoi sunt preluate de un dispozitiv cuplat cu aparat foto care oferă imagini de înaltă rezoluție. Sunt monitorizate capilarele din rândul distal, de la cel puțin patru degete de la fiecare mână [5]. Investigația se efectuează într-o cameră cu temperatura între 22-24˚C, în care pacientul trebuie să stea aproximativ 15-20 de minute înainte de examinare pentru a se exclude anumite modificări date de factori externi (frigul). Pentru evitarea artefactelor este necesar ca unghiile să nu fie colorate cu ojă și cuticulele să nu fi fost tăiate de cel puțin 7 zile.

Elementele urmărite la capilaroscopie sunt [4, 13, 14]:
dispoziția arhitecturală a rețelei capilare,
densitatea și distribuția capilarelor,
diametrul și lungimea capilarelor,
morfologie/transparența și vizibilitatea plexului venos subpapilar,
prezența zonelor hemoragice
prezența zonelor avasculare
neoangiogeneza

La un subiect sănătos, ansele capilare sunt regulate și paralele cu suprafața pielii, au distribuție uniformă, ca-

pilarele nu prezintă dilataţii şi nu există arii microhemoragice atraumatice.

1. Densitatea capilară este de 7-12/mm, cu 1-3 capilare în fiecare papilă dermică [14].
2. În funcţie de diametrul măsurat, capilarele se clasifică în: lărgite (cu un diametru mai mare de 20 μm) şi gigante sau megacapilare (diametrele arteriale, venoase sau apicale sunt ≥ 50 μm)[15].
3. Capilarele normale au o forma literei „U" inversată cu o arteriolă aferentă, mai subţire. Se pot găsi anomalii discrete şi la persoane sănătoase (ramificări, dilataţii sau anse cu aspect tortuos)[13, 15].
4. Microhemoragiile apar ca zone întunecate, uşor vizibile la nivelul patului capilar unghial, cauzate de ruptura peretelui capilar. Pot fi focale sau difuze, iar dacă apar izolat sugerează o microtraumă (se pot regăsi la sănătoşi) [2,14].
5. Zonele avasculare sunt definite când numărul de capilare este ≤7 pe milimetru sau prin absenţa a două sau mai multe capilare succesive. Devascularizarea poate fi focală sau difuză, atunci când între două bucle adiacente este o distanţă mai mare de 500 μm. Existenţa acestor zone induce hipoxie tisulară, se asociază cu severitatea bolii şi apar în spectrul sclerodermiei [4, 14, 16].

La vârstnici pot să apară dilataţii ale joncţiunii anselor capilare şi tortuozităţi fără a fi induse de o anumită patologie, sau la copii pot să existe capilare de forme diferite şi o uşoară pierdere a uniformităţii, modificări fără substrat patologic în lipsa altor acuze [13, 17, 18, 19].

Capilaroscopia a fost inclusă în noile criterii de clasificare din 2013 pentru această patologie şi este considerată o investigaţie cheie [20]. Identificarea acestor modificări de microcirculaţie, specifice în faza precoce a sclerodermiei, la pacienţi cu FR prezent şi autoanticorpi pozitivi (anticentromer şi antitopoizomerază) permite diagnosticarea şi administrarea tratamentului în „fereastra de oportunitate", aşa cum reiese şi din cercetarea condusă de Camargo şi colaboratorii [21].

Există anumite aspecte particulare, numite patternuri, care se corelează şi cu afectarea organelor interne [14]. Cele mai importante modificări capilaroscopice specifice SS, numite şi scleroderma pattern, sunt: scăderea densităţii anselor capilare, prezenţa megacapilarelor, a microhemoragiilor sau a capilarelor ramificate [2].

Alterările microvasculare periunghiale din SS au fost descrise de echipa condusă de Maurizio Cutolo în trei pattern-uri sclerodermice diferite (figura 1) [15].

1. Pattern-ul precoce: câteva capilare dilatate, rare megacapilare şi microhemoragii, densitate capilară relativ bine păstrată, fără pierderi capilare evidente.
2. Pattern-ul activ: megacapilare şi microhemoragii frecvente, pierdere moderată de capilare, dezorganizare arhitecturală moderată.
3. Pattern-ul tardiv: pierdere importantă de capilare cu zone avasculare întinse, dezorganizare arhitecturală marcată, frecvente capilare ramificate megacapilare şi microhemoragii reduse sau absente.

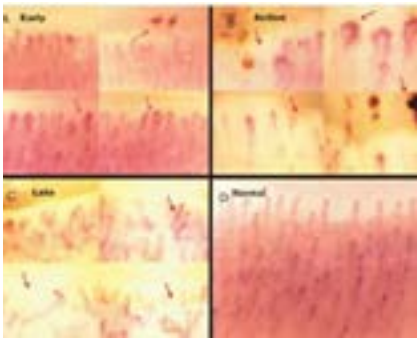


Figura 1. Capilaroscopie – aspect de boală precoce (A), faza activă (B), faza tardivă (C) şi normal (D) [23].

Aceste modificări capilaroscopice tipice se regăsesc la 80-94% dintre pacienţii cu SS, dar şi în alte patologii autoimune [22]. Un studiu observaţional prospectiv efectuat pe 3000 pacienţi, urmăriţi pe o perioadă de 5.3 ani a identificat patternul specific sclerodermiform la 94% dintre cei cu SS, cu 6 luni anterior apariţiei manifestărilor specifice. Aceste aspecte s-au regăsit la 71% dintre cei care au dezvoltat DM, respectiv 37% dintre cei cu BMTC [24].

La subiecţii cu LES modificările capilaroscopie au o specificitate redusă pentru diagnosticul şi evaluarea prognostică, fără modele tipice [25]. Se descriu în special creşterea tortuozităţii capilare şi a vizibilităţii plexului subpapilar [16, 25]. Dacă în LES se asociază şi FR, pot să apară microhemoragii şi zone avasculare limitate [24]. A fost demonstrată o corelaţie semnificativă între indexul de activitate a bolii SLEDAI şi severitatea modificărilor capilaroscopice. De asemenea, anomaliile capilare au fost semnificativ mai frecvente la pacienţii cu LES şi cu anticorpi anti U1-RNP, comparativ cu cei care nu aveau aceşti anticorpi [14,26,27]. Cercetări în domeniu au găsit nivele serice crescute ale factorului de creştere al endoteliului vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) la pacienţii cu LES şi anomalii capilaroscopice moderate sau severe [28].

Creşterea tortuozităţii capilare şi a vizibilităţii plexului subpapilar s-a regăsit şi la subiecţi diagnosticaţi cu poliartrita reumatoidă, mai ales dacă prezentau şi autoanticorpi [29].

Pacienţii cu sindrom antifosfolipidic (SAFL) pot să prezinte microhemoragii simetrice. Lungimea capilarului este modificată mai frecvent la cei cu SAFL primar, în timp ce microhemoragiile sunt mai evidente în cazurile de SAFL secundar asociat LES [14, 30].

Un studiu care a analizat anomaliile de microcirculaţie la pacienţi cu vasculită a găsit modificări discrete şi izolate la 73% din eşantion. Microhemoragiile au fost cel mai frecvent regăsite în cazurile cu boală activă [31].

Aspecte particulare ale microcirculaţiei au fost identificate capilaroscopic şi la pacienţi cu boală Behcet sau sindrom Sjogren, mai ales la cei care asociază şi FR, dar sunt nespecifice [32, 33].

S-a demonstrat că devascularizarea şi modificările arhitecturii capilare sunt predictori puternici ai complicaţiilor care implică organe ţintă (pielea, plămânii, inima, tractul gastro-intestinal şi rinichi [14, 33].

Modelul capilaroscopic a fost cel mai bun predictor independent pentru apariţia ulceraţiilor digitale (UD) la pacienţii cu SS, atât pentru primul episod, cât şi în cazul recurenţei acestora [34]. S-au regăsit asocieri semnificative între anomaliile tardive şi UD (14). Patternul activ a fost regăsit la toţi pacienţi cu SS şi UD şi numai în 47% dintre cei fără DU [35].

Alte cercetări au raportat rezultate despre rolul capilaroscopiei în monitorizarea evoluției și a răspunsului la tratament. Datele obținute sunt inconstante și necesită lărgirea eșantioanelor și extinderea perioadei de monitorizare [27].

Capilaroscopia diagnostică în dermatologie are aplicații în psoriazis (aspecte controversate), dar și în melanomul malign, având ca pattern vase dilatate cu o distribuție arhitecturală relativ specifică [1].

Capilaroscopia este o metodă simplă și reproductibilă cu multiple întrebuințări. În bolile de țesut conjunctiv nediferențiate, prezența anomaliilor capilare poate conferi pacienților un risc crescut de a dezvolta o boală de țesut conjunctiv definită și impune o urmărire atentă a acestor pacienți (inclusiv prin capilaroscopii repetate). Este recunoscută ca tehnică aditivă în monitorizarea evoluției bolilor autoimune ce afectează microcirculația.

Referințe

1. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2010; 62: 2595-2604
2. Chojnowski MM et al. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology Reumatologia 2016; 54, 2: 67–72 DOI: 10.5114/reum.2016.60215
3. Kuryliszyn-Moskal A et al. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy. Reumatologia 2015; 53: 87-93
4. Cutolo M et al. Nailfold capillaroscopy in rheumatology: ready for the daily use but with care in terminology. Clinical Rheumatology (2019) 38:2293–2297 https://doi.org/10.1007/s10067-019-04716-w
5. Po-Chang Wu et al. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. Journal of the Formosan Medical Association (2013) 112, 482e488
6. Mannarino E, et al. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. Angiology 1994;45:37e42.
7. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. Rheum Dis Clin North Am 1990;16:11e30.
8. Zufferey P, et al. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six-year follow-up study. Clin Rheumatol 1992;11:536e41
9. Hirschl M, et al. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. Arthritis Rheum. 2006;54(6):1974–81
10. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a metaanalysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. Arch Intern Med. 1998;158(6):595–600.
11. Ingegnoli F, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). Arthritis Rheum. 2008;58(7):2174–82
12. Jammal M et al. Periungueal capillaroscopy: an easy and reliable method to evaluate all microcirculation diseases. Rev Med Interne. 2015 Sep;36(9):603-12. doi: 10.1016/j.revmed.2015.03.015.
13. Carina M, Ionitescu RC, et al. Capilaroscopia periunghială în bolile colagen vasculare. Rev Med Interna. Vol 4. 2009
14. Kayser C et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. Advances in Rheumatology (2019) 59:5 https://doi.org/10.1186/s42358-018-0046-4
15. Cutolo M, et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2000;27(1):155–60
16. Ingegnoli F et al. Capillaroscopy in Routine Diagnostics: Potentials and Limitations. Current Rheumatology Reviews.Volume 14, 2018. DOI : 10.2174/1573397113666170615084229
17. Ingegnoli F, et al. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy. Microvasc Res. 2013;90:90–5
18. Piotto DP, et al. Nailfold videocapillaroscopy in healthy children and adolescents: description of normal patterns. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(Suppl 100(5)):193–9.
19. Herrick AL, et al. The influence of age on nailfold capillary dimensions in childhood. J Rheumatol. 2000;27(3):797–80
20. von de Hoogen F et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative InitiativeArthritis Rheum. 2013 November ; 65(11): 2737–2747. doi:10.1002/art.38098
21. Camargo CZ, et al. Microvascular abnormalities in patients with early systemic sclerosis: less severe morphological changes than in patients with definite disease. Scand J Rheumatol. 2015;44(1):48–55
22. Tavakol E et al. Nailfold Capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? Biomed Res Int. 2015;2015:974530
23. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and followup of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? Rheumatology (Oxford). 2006 Oct;45 Suppl 4:iv43-
24. Pavlov-Dolijanovic S, et al. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. Rheumatol Int. 2012;32(10):303945
25. Kuryliszyn-Moskal A, et al. Clinical significance of nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: correlation with endothelial cell activation markers and disease activity. Scand J Rheumatol. 2009;38(1):38–45
26. Furtado RN et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE pacients. Lupus 2002, 11: 34-41.
27. Ingegnoli F et al. A systematic overview on the use and relevance of capillaroscopy in systemic sclerosis. Pages 1091-1097 | 2014. https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.849198
28. De Santis M et al. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. Autoimmun Highlights (2016) 7:5 DOI 10.1007/s13317-016-0077-y
29. Caramaschi P et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. Rheumatology (Oxford). 2007; 46(10):1566–9.
30. Bredemeier M, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2004;31(2):286–94
31. Sendino Revuelta A, et al. Capillaroscopy in vasculitis. An Med Interna. 1991;8(5):217–20.
32. Movasat A,et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. Clin Rheumatol. 2009;28(5):603–5.
33. Capobianco KG, et al. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(6):789–94
34. Silva I, et al. Endothelial dysfunction and Nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: a cohort study and review of the literature. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;49(2):240–52.
35. Lambova S, Müller-Ladner U. Capillaroscopic findings in systemic sclerosis - are they associated with disease duration and presence of digital ulcers? Discov Med. 2011;12(66):413–8.

ALPHA D3 – INFORMAȚII ABREVIATE DE PRESCRIPȚIE

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI - ALPHA D3 0,25 µg, capsule moi; ALPHA D3 0,50 µg, capsule moi. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ** - Alpha D3 0,25 µg, capsule moi - O capsulă moale conține 0,25 µg alfacalcidol. Alpha D3 0,50 µg, capsule moi - O capsulă moale conține 0,50 µg alfacalcidol. **DATE CLINICE** - **Indicații terapeutice**: tratament curativ al osteodistrofiei renale la pacienți cu insuficiență renală în stadiu de uremie, adulți și copii, înainte de începerea dializei (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min și 1,73 m2); Osteodistrofia renală trebuie diagnosticată înainte de începerea tratamentului (prin examen radiologic și/sau creșterea fosfatazei alcaline și scăderea calcemiei sub 95 mg/l). tratament preventiv al osteodistrofiei renale la copii și adulți cu insuficiență renală, nedializați, numai în caz de hiperparatiroidism diagnosticat și doar după corectarea hiperfosfatemiei; rahitism pseudocarențial; rahitism și osteomalacie prin hipofosfatemie vitamino-rezistente, în asociere cu fosfați și vitamina D; hipoparatiroidism și pseudohipoparatiroidism; prevenirea hipocalcemiei post-paratiroidectomie în cazul hiperparatiroidismului primar sau terțiar; osteoporoză. **Doze și mod de administrare** - Alpha D3 capsule moi nu este recomadat copiilor cu greutatea sub 20 kg. Osteodistrofie renală - Doza recomandată pentru tratamentul curativ la adult este de 1-2 µg alfacalcidol pe zi. Se recomandă începerea tratamentului cu 0,5-1 µg alfacalcidol pe zi la adulți și copii cu greutate peste 20 kg. Ulterior, doza se va ajusta pentru a menține un raport fosfo-calcic normal. Doza recomandată pentru tratamentul preventiv este de 0,5-1 µg alfacalcidol pe zi la adult și copii cu greutate mai mare de 20 kg. Rahitism pseudocarențial - Se recomandă inițierea tratamentului cu doze de 2-4 µg alfacalcidol pe zi; pentru tratamentul de întreținere se administrează 0,75-2 µg alfacalcidol pe zi. În formele cu alopecie se adminstrează 5-8 µg alfacalcidol pe zi, în asociere cu fosfați. Rahitism și osteomalacie prin hipofosfatemie vitamino-rezistente: Doza recomandată este de1-6 µg alfacalcidol pe zi, în asociere cu fosfați. Hipoparatiroidism și pseudohipoparatiroidism: Doza recomandată la adulți și la copii cu greutate peste 20 kg este de 1-3 µg alfacalcidol pe zi. Osteoporoză: Doza recomandată este de 0,5 µg alfacalcidol pe zi. În funcție de răspunsul biochimic, doza inițială va fi ajustată pentru a evita hipercalcemia. Calciul plasmatic va fi determinat inițial săptămânal. Doza de Alpha D3 poate fi mărită la nevoie, prin creșteri de 0,25-0,50 µg alfacalcidol pe zi. Cei mai mulți pacienți răpund la doze de1-3 µg alfacalcidol zi. După stabilirea dozei, calcemia poate fi măsurată o dată la 2-4 săptămâni. Capsulele se vor înghiți cu puțină apă, fără a le mesteca, suge sau sfărâma. **Contraindicații** - hipercalcemie (mai mare de 2,6 mmol/l); hiperfosfatemie (cu excepția celei din hipoparatiroidism); hipermagnezemie; hipersensibilitate la vitamine D sau la oricare dintre componentele produsului; alergii la arahide sau soia; pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză. **Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare** - Hiperparatiroidismul autonom (primar sau terțiar) și osteomalacia prin intoxicație cu aluminiu nu sunt indicații ale tratamentului cu alfacalcidol. Tratamentul trebuie supravegheat prin urmărirea calcemiei și fosfatemiei, precum și a calciuriei, cel puțin o dată la 3 luni. Se va prescrie alfacalcidol numai atunci când există facilități pentru monitorizarea calcemiei și a altor parametri biochimici. De asemenea, trebuie urmărite creatinina, magneziul, fosfataza alcalină și calciuria la pacienții care nu fac dializă. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** - Pacienții care primesc tratament digitalic concomitent cu alfacalcidol

trebuie supravegheați, deoarece hipercalcemia poate provoca aritmii. Pacienții care primesc tratament cu barbiturice sau alte anticonvulsivante cu acțiune inductoare enzimatică pot necesita o doza mai mare de alfacalcidol pentru a produce efectul dorit. Absorbția alfacalcidolului poate fi scăzută de administrarea concomitentă de colestiramină, colestipol, sucralfat sau a unor cantități mari de antiacide—compuși de aluminiu. Este necesară prudență dacă se administrează antiacide sau a laxative care conțin magneziu la pacienții dializați cronic, care primesc alfacalcidol, doarece poate să apară hipermagnezemie. La pacienții care primesc diuretice tiazidice concomitent cu alfacalcidol, crește riscul de hipercalcemie. Nu se vor administra vitamina D și derivați în timpul tratamentului cu alfacalcidol, din cauza posibilității sumării efectelor și a riscului crescut de hipercalcemie. **Sarcina și alăptarea. Sarcina** - produsul se va administra în timpul sarcinii numai dacă este necesar, după evaluarea raportului beneficiu matern/risc potențial fetal. **Alăptare** - în funcție de importanța tratamentului pentru mamă, se vor lua în considerare fie întreruperea alăptării, fie oprirea administrării produsului. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje** - Produsul nu influențează negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de folosi utilaje. **Reacții adverse** - În cazul insuficienței renale, riscurile majore ale alfacalcidolului sunt hipercalcemia și hiperfosfatemia, putând să apară calcificări ale țesuturilor moi—cornee, conjunctivă, piele, vase, rinichi. În cazul hipoparatiroidismului și hipofosfatemiei vitamino-rezistente, riscul este reprezentat de hipercalcemie cu hiercalciurie. Acest fenomen poate fi prevenit prin întreruperea administrării alfacalcidolului atunci când calciuria depășește 6 mg/kg/zi. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la excipienții 4-hidroxi-benzoat de etil și propil. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** - S.C TEVA PHARMACEUTICALS SRL. Str. Domnița Ruxandra nr.12, Parter, sector 2, București, România **NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE** - Alpha D3 0,25 µg, capsule moi: 7809/2006/01-02; Alpha D3 0,50 µg, capsule moi: 3044/2003/01-02-03 **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** - Aprilie, 2018

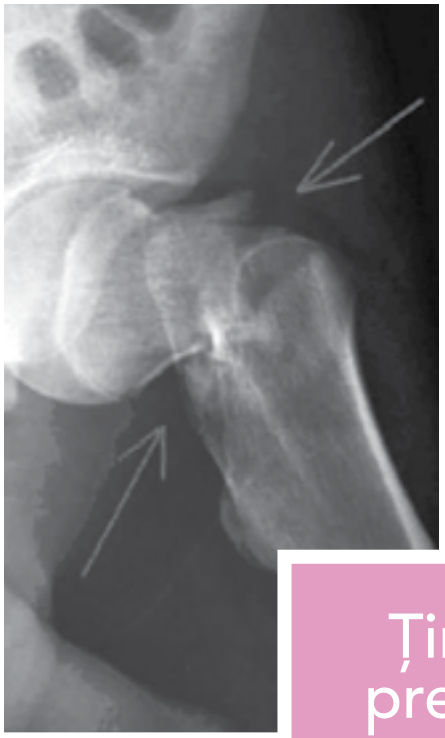
Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală (P-RF). Pentru informații complete de prescripție, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului, disponibil la cerere.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor în domeniul sănătății.

Pentru informații suplimentare vă rugăm să contactați:

IWH Rouge SRL, Admax Center, Office nr 2, 3-th floor, Pipera-Tunari Street no 1/I, Voluntari, Postal code: 077190, Romania
Tel: + 4 031 631 09 90; E-mail: safety.romania@teva-romania.ro, PV-theramex-vigicare@pharmalex.com, medinfo.ro@theramex.com

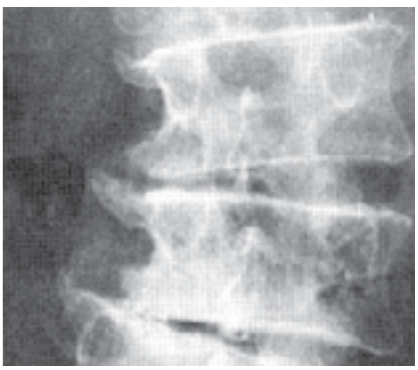
Cod material: RO/ALPHAD/19/0005

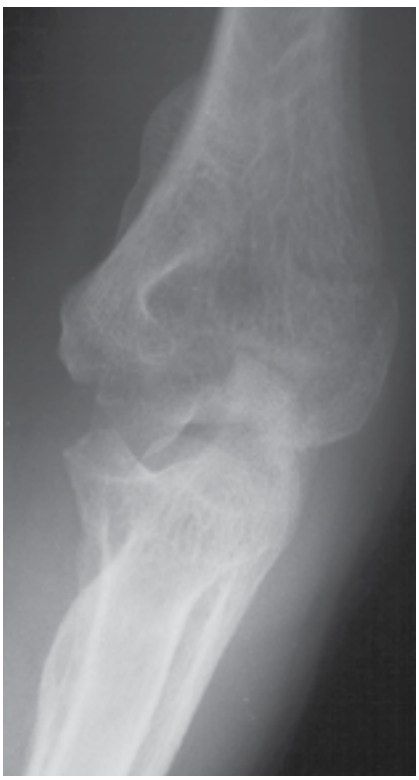


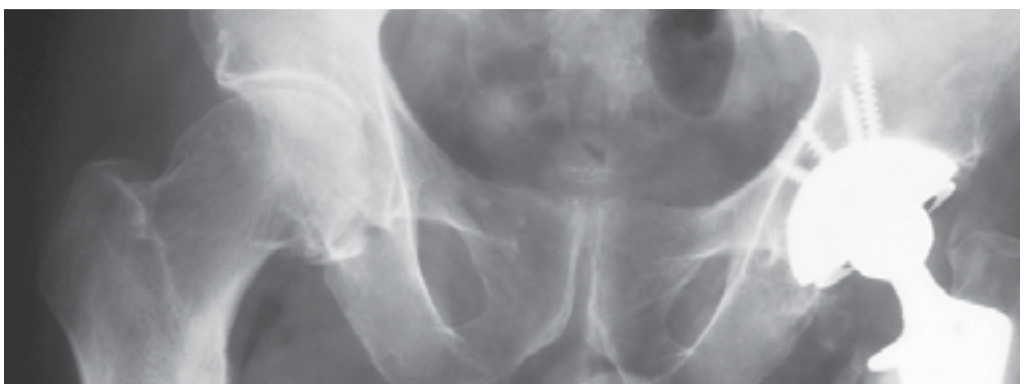
Ținta terapeutică în prevenirea fracturilor osteoporotice:

SISTEMUL MUSCULOSCHELETIC

alphaD3
alfacalcidolum







Theramex
For Women, For Health

TEVA