

SINDROMUL EVANS – MANIFESTARE ÎNȚĂLĂ NESPECIFICĂ A LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

**Maria Garabajiu¹ – doctorand,
Minodora Mazur¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Victoria Sadovici-Bobeică¹ – doctorand,
Elena Caun³ – conf. univ., dr. șt. biol.,
Lucia Mazur-Nicorici² – conf. univ., dr. șt. med.**

¹Disciplina de medicină internă-semiologie,

²Disciplina de cardiologie,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF “Nicolae Testemițanu”;

³Catedra de kinetoterapie, IP USEFS

tel.: +373 79976903, mariapashaly@gmail.com

Rezumat

Introducere. Lupus eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică, afectarea hematologică fiind caracteristică bolii. Sindromul Evans este o manifestare hematologică rară a LES, această asocieră presupunând pronostic rezervat. Această manifestare hematologică poate tergiversa stabilirea diagnosticului de lupus. Drept exemplu este cazul pacientei M., 31 ani, care la internare a prezentat acuze la fatigabilitate, fotosensibilitate, mialgii, cefalee periodică, depresie, dispnee ușoară și echimoze solitare pe gambe. Din anamneză am constatat că pacienta se consideră bolnavă de 10 luni, cu acuze la dispnee, apariția peteșiiilor și echimozelor, epistaxis, sîngerare menstruală abundentă. Peste 1,5 luni a fost stabilit diagnosticul de sindromul Evans și a inițiat tratament cu prednisolon. Persistența manifestărilor sindromului Evans, precum și apariția semnelor noi a necesitat consultația reumatologului. *Rezultatele investigațiilor* au permis stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic conform criteriilor SLICC 2012, prin prezența a 7 criterii clinice și 3 criterii imunologice (prezența ANA și anti-ADNdc, scăderea C3, C4). Debutul sindromului Evans a necesitat tratament doar cu glucocorticosteroizi, însă, la confirmarea LES, tratamentul a presupus necesitatea antimalaricelor de sinteză, conform ghidului treat to target [1]. *Concluzie.* Anemia hemolitică cu trombocitopenie autoimună – sindromul Evans, fiind manifestare inițială a LES, poate conduce la întîrzierea diagnosticului, dar inducerea promptă a terapiei cu glucocorticosteroizi, care sunt de bază în ambele patologii, permit scăderea oportună a activității maladii cu îmbunătățirea stării generale a pacientului și, de asemenea, pronosticul bolii pe termen lung.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, sindromul Evansg

Summary. Evans syndrome – nonspecific initial manifestation of systemic lupus erythematosus

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a palindromic autoimmune disease and haematological implication is common for the disease. Evans syndrome is a rare hematologic manifestation of SLE and the combination of these pathologies presuppose varied prognosis. In cases of lupus onset with these symptoms the diagnosis of disease may be delayed. As an example we present a case of patient M., 31 years old, presented at admission complaints of fatigue, photosensitivity, myalgia, recurrent headache, depression, mild dyspnea and unique bruises on legs. From the history of disease, we detect that the patient is considered ill for 10 months, when appeared dyspnea, petechiae, ecchymosis, epistaxis and heavy menstrual discharges. In a 1,5 month was established the diagnosis of Evans syndrome and started treatment with prednisolone. The persistence of Evans syndrome as well as new symptom's appearance required rheumatologist consultation. *Examination results* confirm the diagnosis of systemic lupus erythematosus conform SLICC 2012 classification criteria by the presence of 7 clinical and the 3 immunological criteria (presence of ANA și anti-dsDNA, C3, C4 lowering). The onset of Evans syndrome required treatment only with glucocorticosteroids, however, after the confirmation of SLE treatment involved antimalarials, according to treat to target guideline [1].

Conclusion. Autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia - Evans syndrome, as early presentation of SLE, may lead to delay in diagnosis, but prompt inducing glucocorticosteroid therapy, which is basic in both pathologies, allow opportune lowering of disease activity with improving patient's general condition, and also, it's long-term prognosis.

Key words: systemic lupus erythematosus, Evans syndrome

Резюме. Синдром Эванс - неспецифическое раннее проявление системной красной волчанки

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) является полисиндромным, аутоиммунным заболеванием и гематологические проявления являются характерными для болезни. Синдром Эванса является редким гематологическим проявлением СКВ и сочетание этих патологий подразумевает разноречивый прогноз. В случаях дебюта волчанки такими гематологическими проявлениями, диагноз заболевания может задерживаться. В качестве примера представлен случай пациентки М., 31 год, которая поступила с жалобами на усталость, фоточувстви-

тельность, миалгию, рекуррентную головную боль, депрессию, одышку; и единичными гематомами на ногах. Из истории болезни мы выявили, что пациентка считается больной в течение 10 месяцев, когда появились одышка, петехии, гематомы, носовые кровотечения и обильные менструальные кровотечения. Через полтора месяца был установлен диагноз синдрома Эванса и начато лечение преднизолоном. Персистентность синдрома Эванса, а также появление новых симптомов потребовали консультацию ревматолога. Результаты исследований позволили установить диагноз системной красной волчанки в соответствии с критериями SLICC 2012 по наличию 7 клинических и 3 иммунологических критериев (наличие ANA и анти-дцДНК, снижение C3, C4). Дебют синдрома Эванса требовал лечения только глюкокортикостероидами, однако, подтверждение СКВ лечение вовлекает необходимость противомаларийных средств, в соответствии с руководством treat to target [1]. *Вывод.* Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения - синдром Эванса, как раннее проявление СКВ, могут привести к задержке в диагностике, но своевременное начало глюкокортикостероидной терапии, которая является основой при обеих патологиях, позволяет своевременно снизить активность болезни с улучшением общего состояния пациента, а также, ее долгосрочный прогноз.

Ключевые слова: системная красная волчанка, синдром Эванса

Introducere. Lupus eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimuna polisindromica de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [2]. Manifestările hematologice sunt unele din cele mai frecvente semne la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și sunt întâlnite în până la 65% cazuri ca manifestare inițială a maladiei [3,4,5]. Sindromul Evans prezintă o asociere simultană sau consecutivă a anemiei hemolitice autoimune cu trombocitopenie. Pentru prima dată a fost descris de către Evans în 1951 și se întâlnește în 0.8-3.7% pacienți cu anemia hemolitică autoimună sau purpura trombocitopenică idiopatică [6]. În cazuri rare, sindromul Evans este o manifestare a LES și uneori precede și întârzie diagnosticul.

Am fost interesați de cazul pacientei cu anemia hemolitica autoimună și trombocitopenie autoimună care inițial nu s-a suspectat diagnosticul LES, și totuși acesta a fost stabilit în timp mediu pentru perioada după anii 2000. Timpul mediu între debut și diagnosticul stabilit pentru această perioadă constituie 9 luni, comparând cu 15 luni - în rândul pacienților diagnosticați între 1990-1999 [7]. Mai mulți autori menționează că timpul între debutul simptomelor și stabilirea diagnosticului în ultimii ani s-a scurtat [8], și totuși sugerează, că perioada de 9 luni nu este suficient de scurtă. Stabilirea precoce a diagnosticului de LES, debutat cu sindromul Evans, este important din considerente a pronosticului variat, deseori rezervat, în asocierea acestor patologii. Astfel datorită detectării precoce a bolii și introducerii timpurii unui tratament adecvat putem obține rezultate mai bune în controlul activității maladiei și preveni lezarea organică [9].

Prezentare de caz. Pacienta M., 31 ani, a fost internată în secția de reumatologie a Institutului de Cardiologie în februarie 2017. La internare a prezentat acuze la fatigabilitate, fotosensibilitate, mialgii, cefalee periodică, depresie, dispnee și echimoze unice pe gambe.

Anamnestical bolii: pacienta se consideră bolnavă din iunie 2016, când a început să simtă dispnee moderată la efort fizic, apariția peteșilor și echimozelor pe corp, cu preponderența pe gambe și coapse, și persistența acestora timp îndelungat, epistaxis, sângerări menstruale abundente. La sfârșitul lunii iulie s-a adresat la medicul de familie, care a decelat o anemie în hemoleucograma pacientei (Hb - 65 g/l, Er - $2,6 \times 10^9$ /l). Pacienta a fost îndreptată la consultația hematologului. A fost efectuată analiza generală a sângelui desfășurată, care a evidențiat schimbări majore: Hb - 63g/l, Er - $2,5 \times 10^9$ /l, Tr - 15×10^9 /l și prezența reticulocitelor în cantitatea de 17%, leucocite - $3,5 \times 10^9$ /l, VSH fiind 73 mm/ora. Totodată, a fost menționată creștere moderată a bilirubinei indirecte - 23 mmol/l (norma 3,4-12,0 mmol/l). Medicul hematolog a presupus anemia hemolitică autoimună cu trombocitopenie - sindromul Evans, și a inițiat tratamentul cu prednisolon 45 mg pe zi. După administrarea tratamentului treptat starea generală a pacientei s-a ameliorat și analiza generală de sânge cu dinamica pozitivă. Peste 5 luni doza de GCS s-a diminuat conform schemei. Însă peste o lună starea generală a pacientei din nou s-a agravat și doza GCS a fost crescută din nou. Totodată, persistența sindromului Evans, precum și apariția semnelor noi - cefalee, dispnee și psihoze periodice, a presupus consultația reumatologului pentru diagnosticul diferențial cu maladiile autoimune care se pot asocia cu acest sindrom. Ulterior, pacienta a fost consultată de reumatolog care a remarcat alopecie, fotosensibilitate, mialgii, cefalee periodică, toate aceste simptome fiind apărute cu câteva luni. Rezultatele probelor imunologice au relevat: anticorpi antinucleari ANA pozitivi >1:160 (norma <1:100), anti-ADNdc 21.2 UI/ml (norma <15 UI/ml), scăderea fracțiilor complementului C3 - 56.6 (norma 75-135), C4 - 8.0 (norma 9-36). A fost stabilit diagnosticul prezumptiv de lupus eritematos sistemic, conform criteriilor SLICC 2012 și internată în Institutul de Cardiologie pentru confirmarea diagnosticului.

Anamnesticul vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este locuitor rural, periodic este expusă la raze ultraviolete, copil de 3 ani, alte antecedente nu prezintă.

Examenul obiectiv: stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 31,9 kg/m², tegumente roz-pale, eritem cu interesarea aripilor nazale și pomeților, pe membre inferioare livedo reticular, echimoză pe gamba stângă cu diametru de 4×5 cm, în involuție. Temperatura în fosa axilară: 36,6°C. Ganglionii limfatici periferici - nepalpabili. Edeme periferice lipsesc. Aparatul respirator, cardio-vascular, gastro-intestinal, genito-urinar, endocrin fără patologie vizibilă sau palpabilă. Semne vitale: FCC - 68 b/min, TA – 120/75 mmHg. Sistemul musculoscheletal: NAT-0, NAD-0, mialgii difuze. Sistemul nervos central: conștiința clară, se orientează în timp și spațiu.

Examenul paraclinic efectuat în secție a identificat lipsa sindromului inflamator biologic (VSH 12 mm/h, PCR 6 mg/dl). Analiza generală a urinei nu a înregistrat devieri de la limitele normale. Analiza generală a sângelui a decelat prezența trombocitopeniei - $175,5 \times 10^9/l$ (norma $180-320 \times 10^9/l$) și reticulocitozei – 50% (norma 2-10%). A fost efectuat test Coombs direct – rezultat pozitiv. Ro cutiei toracice, USG organelor interne nu au înregistrat modificări specifice patologiei. ECOCG - prezența lichidului în cavitatea pericardului în cantitate minimală - 5,0 mm.

Activitatea maladiei a fost apreciată conform indicelui SLEDAI-2K, care a constituit 9 puncte (din contul prezenței alopeciei ușoare, pericarditei, scăderii complementului, creșterii titrului anti-ADNdc și trombocitopeniei) și SLAM – 8 puncte, astfel fiind apreciată ca activitatea înaltă a maladiei. Evaluarea globală a stării generale de către pacientă, PGA, a fost de 41 mm, iar MDGA, de către medic, - 27 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a supraapreciat starea sa globală. Lezarea organelor conform indicelui SLICC/ACR IL nu a fost prezentă – 0 puncte, deoarece durata bolii este scurtă și tratamentul nu a avut impact negativ asupra lezării organice. Calitatea vieții a fost apreciată cu ajutorul chestionarului SF8, care a marcat componentul fizic normal - 55,6 puncte, dar componentul mental a constituit 27,8 puncte – jos.

Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor clinice validate au permis stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic conform criteriilor SLICC 2012, prin prezența a 7 criterii clinice și a 3 criterii imunologice. Diagnosticul clinic final: Lupus eritematos sistemic, activitate SLEDAI - 9 puncte (înaltă), SLAM – 8 puncte, cu afectarea tegumentelor (alopecie difuză non-cicatricială, rash malar, fotosensibilitate), seroaselor (peri-

cardita), vaselor (livedo reticular), sistemului nervos (cefalee, depresie, psihoze), afectarea hematologică (anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie (sindromul Evans), leucopenie) și modificări imunologice (prezența ANA și anti-ADNdc, scăderea C3, C4).

Tratament: GCS în doză de 30 mg/prednisolon/echivalent pe zi și hidroxiclorochină 200 mg/zi.

Discuții. Dereglările hematologice sunt caracteristice pentru lupus eritematos sistemic. Acest fapt se reflectă în criteriile de clasificare a LES, SLICC 2012, fiind introduse ca și criterii clinice independente - anemia hemolitică, trombocitopenia și prezența leucopeniei/limfopeniei cel puțin o dată în evoluția bolii. Cea mai frecventă manifestare hematologică este considerată anemie, manifestându-se în până la 65% cazuri [10]. Anemia hemolitică autoimună ocupă un rol important în diagnosticul maladiei, în pofida faptului, că este mai rară în cadrul LES, detectată în medie la 10% pacienți [11]. O altă manifestare hematologică importantă, notată și la pacienta prezentată este trombocitopenie, menționată de unele cohorte cu frecvența de până la 30% [12]. Aceste manifestări, care în 1951, au fost unite în definiția unui sindrom – Evans, sunt pericol pentru pacient cu lupus eritematos sistemic. Prezentarea inițială a acestui sindrom presupune diagnostic diferențial dificil, cu posibilitatea stabilirii diagnosticului de sindromul Evans primar, situație care s-a întâmplat și cu pacienta dată. Cunoașterea altor cauze, care pot duce la apariția secundară a acestei patologii prevede stabilirea precoce a diagnosticului de LES, fiind una din cele mai frecvente cauze a sindromului Evans. În cazul prezent stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic nu a fost precoce din considerente că una din manifestări – căderea părului, prezentă și la debutul primelor simptome nu a fost luată în considerare, și numai la apariția altor simptome, așa ca manifestări neurologice (cefalee, dereglări de dispoziție), mialgii au presupus prezența unei patologii care poate fi asociată cu sindromul Evans. Termenul de 10 luni de la adresarea la medic, debutul maladiei fiind cu mult mai devreme, până la stabilirea diagnosticului, a constituit 10 luni, perioadă destul de lungă pentru stabilirea diagnosticului de lupus. Totodată, importanța stabilirii precoce a diagnosticului se explică prin necesitatea inițierii tratamentului în timp oportun la pacienți cu lupus pentru ameliorarea pronosticului bolii. În acest caz, debutul cu manifestări hematologice – sindromul Evans, a necesitat tratament adecvat în stadiile precoce, ce a indus o ameliorare a stării generale a pacientei și elementelor figurate a sîngelui. Totodată această terapie a avut impact pozitiv asupra evoluției lupusului eritematos sistemic.

Concluzie

Anemia hemolitică cu trombocitopenie autoimună – sindromul Evans, fiind manifestare inițială a LES, pot conduce la întârzierea diagnosticului, dar inducerea promptă a terapiei cu glucocorticoizi, care sunt de bază și în ambele patologii, permit scăderea oportună a activității maladiei cu îmbunătățirea stării generale a pacientului, și, de asemenea, pronosticul bolii pe termen lung.

Bibliografie

1. Van Vollenhoven R. F., Mosca M., *Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force*. Ann Rheum Dis, 2014; 73(6), p. 958-967.
2. Mazur M., *Lupusul eritematos sistemic*. Chișinău: Prut internațional., 2011, p. 163.
3. Pons-Estel B. A., *The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics"*, Medicine, 2004; 83, p. 1–17.
4. Aleem A., *Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus*, Acta Reumatol Port, 2014; 39(3), p. 236-241.
5. Sebastiani G., *Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset*. Lupus, 2015; 24, p. 1276–1282.
6. Pasangna J., *Significance of autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia (Evans' syndrome) in systemic lupus erythematosus*, Malays J Pathol, 1994; 16(1), p. 79-82.
7. Chakravarty E., Bush T., *Prevalence of Adult Systemic Lupus Erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: Estimates Using Hospitalization Data*, Arthritis Rheum, 2007; 56(6), p. 2092–2094.
8. Cervera R., Khamashta M., *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients*. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus, Medicine, 2003; 82(5); p. 299-308.
9. Doria A., *Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus*, Am J Med, 2006; 119, p. 700–706.
10. Aamer A. L., Abdurahman S. A., *Haematological abnormalities in Systemic lupus erythematosus*, Acta Reumatol Port, 2014; 39, p. 236-241.
11. Kam Newman., Owlia M., *Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new*, Autoimmun Rev, 2013; 12(7), p. 784-791.
12. Font J., Cervera R., *Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center*, Semin Arthritis Rheum, 2004; 33(4), p. 217-230.