



Universitatea
Transilvania
din Braşov

ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de MEDICINĂ

Liliana EFTIMIE(DUCA)

**FACTORI PREDICTIVI AI DEPRESIEI ŞI ANXIETĂŢII ŞI IMPACTUL LOR
ASUPRA EVOLUŢIEI PACIENŢILOR CU LUPUS ERITEMATOS**

SISTEMIC

**PREDICTIVE FACTORS OF DEPRESSION AND ANXIETY AND THEIR
IMPACT ON THE OUTCOME OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS**

ERYTHEMATOSUS

REZUMAT

Conducător ştiinţific

Prof.dr. Petru Iulian IFTENI

BRAŞOV, 2024

Domeniul de doctorat: MEDICINĂ

Comisia de susținere:

Prof.dr.Liliana Marcela ROGOZEA	Președinte, Universitatea Transilvania din Brașov
Prof.dr.Petru Iulian IFTENI	Conducător științific, Universitatea Transilvania din Brașov
Conf.dr.Claudia Mihaela GAVRIȘ	Referent oficial, Universitatea Transilvania din Brașov
Prof.dr. Mihai BOJINCĂ	Referent oficial, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București
Conf.dr. Mihnea Costin MANEA	Referent oficial, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București
....	



CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	7
REZUMAT	
ABSTRACT	
INTRODUCERE	10
1. CAPITOLUL 1 LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI LUPUSUL NEUROPSIHIATRIC.	
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	12
1.1 Definiție	12
1.1.1 Definiție lupus eritematos sistemic	12
1.1.2 Caracterizare generală LES	12
1.1.3 Definiție lupus neuropsihiatric	13
1.2 Epidemiologie	13
1.2.1 Epidemiologie LES	13
1.2.1.1 Istoric LES	13
1.2.1.2 Distribuție în funcție de gen	13
1.2.1.3 Distribuție în funcție de etnie/rasă	14
1.2.1.4 Mortalitatea în LES	15
1.2.2 Epidemiologie lupus neuropsihiatric	16
1.2.2.1 Prevalența și incidența lupusului neuropsihiatric	16
1.2.2.2 Distribuția în funcție de gen a lupusului neuropsihiatric	17
1.2.2.3 Distribuția etnică/rasială în lupusul neuropsihiatric	17
1.3 Etiologie LES	17
1.3.1 Factori ereditari/genetici	18
1.3.2 Factori epigenetici	19
1.3.3 Factori hormonalii	20
1.3.4 Factori de mediu	20
1.3.4.1 Medicamentele	20
1.3.4.2 Razele ultraviolete	21
1.3.4.3 Factorii infecțioși	22
1.3.4.4 Alți factori de mediu	22
1.4 Patogeneză și fiziopatologie LES	23
1.4.1 Autoantigenele	23
1.4.2 Imunitatea înăscută	24

1.4.2.1 Receptorii Toll-like	24
1.4.2.2 Celula dendritică și interferonul tip I	25
1.4.2.3 Complementul	26
1.4.2.4 Neutrofilul și NET	26
1.4.2.5 Celula endotelială	27
1.4.3 Imunitatea adaptativă	27
1.4.3.1 Limfocitele T	27
1.4.3.2 Limfocitele B	29
1.4.3.3 Autoanticorpii	29
1.5 Etiopatogenie NPSLE	29
1.5.1 Factorii genetici	30
1.5.2 Disfuncția barierei hematoencefalice	31
1.5.3 Rolul microgliei	34
1.5.4 Leziunile cerebrovasculare	34
1.5.5 Autoanticorpii	36
1.5.5.1 Autoanticorpii față de componentele sistemice	37
1.5.5.2 Anticorpii antifosfolipidici	39
1.5.5.3 Autoanticorpii față de componentele cerebrale	40
1.5.5.4 Anticorpii anticelulă endotelială	41
1.5.6 Activare complement	42
1.5.7 Inflamația mediată citokinic	42
1.6 Diagnosticul LES.Criteriile de clasificare	44
1.6.1 Criteriile neurologice	46
1.7 Manifestările clinice,diagnosticul și managementul NPSLE	47
1.7.1 Cefaleea	49
1.7.2 Convulsiile	50
1.7.3 Boala cerebrovasculară	51
1.7.4 Bolile demielinizante	52
1.7.5 Mielopatia	52
1.7.6 Meningita aseptică	53
1.7.7 Disfuncția cognitivă	53
1.7.8 Starea confuzională acută	54
1.7.9 Psihoza organică	55
1.7.10 Tulburările de mișcare	55
1.7.11 Neuropatia craniană	55

1.7.12 Neuropatia periferică	56
1.7.13 Tulburările afective și anxioase	56
1.7.13.1 Definiție depresie	56
1.7.13.2 Definiția anxietății	57
1.7.13.3 Date de prevalență depresie și anxietate	57
1.7.13.4 Diagnosticul tulburărilor psihiatrice	59
1.8 Noțiuni generale de tratament LES	61
1.9 Tratamentul NPSLE	64
1.9.1 Terapia căii inflamatorii	65
1.9.2 Terapia antiischemică	66
1.9.3 Tratamentul depresiei și anxietății	66
2. CAPITOLUL 2 MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	70
2.1 Caracteristicile grupului de studiu	70
2.1.1 Participanții	70
2.1.2 Criteriile de includere	70
2.1.3 Criteriile de excludere	71
2.1.4 Datele colectate.Design studiu	71
2.1.5 Obiectivele lucrării	73
2.2 Metodele de examinare pacienților incluși	74
2.2.1 Evaluarea clinică	74
2.2.2 Evaluarea paraclinică	74
2.2.3 Evaluare cu chestionare	78
2.2.4 Analiza statistică	81
3. CAPITOLUL 3.REZULTATE	83
3.1 Rezultatele inițiale	83
3.1.1 Caracteristicile demografice ale grupului de studiu	83
3.1.2 Caracterizare clinică grupu de studiu	90
3.1.3 Tratamentul de fond în grupul de studiu	92
3.1.4 Rezultate inițiale scale depresie,anxietate,calitatea vieții,dizabilitare	94
3.1.5 Rezultate inițiale la evaluarea clinică și biologică pentru boala lupică	108
3.1.6 Tratamentul psihiatric în grupul de studiu	120
3.2 Rezultatele evaluării finale la 12 luni	123
3.2.1 Evoluția depresiei și anxietății	123
3.2.2 Evoluția bolii lupice la 12 luni	130
3.2.3 Interrelația biomarkeri serici și evoluția bolii lupice la 12 luni	134

3.2.4 Evoluția bolii lupice în corelație cu depresia și anxietatea	136
3.2.5 Răspunsul la terapia psihiatrică	138
4 CAPITOLUL 4.DISCUȚII	151
4.1 Discuții rezultate inițiale	151
4.2 Discuții rezultate reevaluare la un an	156
5 CAPITOLUL 5.CONCLUZIILE.PUNCTE FORTE TEZĂ.DIRECȚII NOI DE CERCETARE	160
5.1 Concluzii rezultate inițiale	160
5.2 Concluzii rezultate la 12 luni	160
5.3 Punctele forte și originalitatea temei	161
5.4 Direcții viitoare de cercetare	161
BIBLIOGRAFIE	162
ANEXE	
Anexa 1 – Criterii LES ACR 1997.....	218
Anexa 2 – Criterii clasificare LES SLICC 2012 și SLICC/ACR 2019.....	219
Anexa 3 – Formular consimțământ informat pacient.....	220
Anexa 4 – Scala BILAG-2004.....	221
Anexa 5 – Scala SLEDAI-2K.....	222
Anexa 6 – Chestionar EQ-5D.....	223
Anexa 7 – Chestionar C-SSRS.....	225
Anexa 8 – Scala WHODAS 2.0.....	229
Anexa 9 – Scala Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A).....	231
Anexa 10 – Scala Hamilton Depression Rating Scale - 17 ITEMI (HAM-D).....	233
Anexa 11– Scala Damage Index-SLICC/ACR.....	239
Anexa 12– SFI SLE Flare Index SFI.....	240

Lista lucrărilor publicate

Declarația de autenticitate

Motto

"The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease."

"Medicul bun tratează boala; medicul mare tratează pacientul care suferă de boală."

*Sir William Osler (1849-1919)
părintele medicinei moderne,
co-fondator Școala de Medicină Johns Hopkins*

Mențiuni

*Doresc să mulțumesc Universității "Transilvania" din Brașov, Facultății de "Medicină", pentru condițiile și organizarea exemplară a programului de studii doctorale, și în mod deosebit, țin să mulțumesc îndrumătorului meu științific, domnului **prof. univ. dr. Petru Ifteni**, pentru că a vegheat, sprijinit și controlat permanent buna desfășurare a activității mele în anii doctoratului. Pentru toate acestea, apreciind în mod special disponibilitatea, exigența și îndrumările științifice ale domniei sale, îi sunt recunoscătoare și îi mulțumesc.*

*Comisiei de îndrumare, D-nei **Prof. dr. Lorena DIMA**, D-nei **Prof. Dr. Alina PASCU**, D-nei **Conf. Dr. Andrea NECULAU** pentru atenția cu care au analizat evoluția tezei de doctorat și pentru propunerile și sugestiile binevenite de-a lungul anilor de cercetare, care au îmbunătățit semnificativ calitatea tezei.*

*Un deosebit omagiu regretatei doamne **Prof. Dr. Victoria Burtea**, pentru calitatea umană de excepție, care m-a determinat să încep acest demers științific și mi-a coordonat începutul cercetării*

Familiei, prietenilor și colegilor care m-au susținut în toată perioada studiilor doctorale

INTRODUCERE

Lupusul eritematos sistemic este o afecțiune sistemică, autoimună, extrem de heterogenă clinic cu patogenie complexă, insuficient elucidată, dereglarea sistemului imun inducând disfuncție în multiple organe și sisteme, implicând și sistem nervos central.

Lupusul neuropsihiatric este una dintre determinările cele mai severe și prevalente ale bolii, implicând manifestări neurologice și psihiatrice bine definite și clasificate conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie.

Între manifestările neuropsihiatrice, depresia și anxietatea sunt dintre cele mai prevalente aparând cu o frecvență mult mai mare la pacienții cu LES comparativ cu populația generală sau alte boli de țesut conjunctiv.

Pe lângă frecvența semnificativă, depresia și anxietatea se adaugă impactului devastator al bolii de bază, alterând dramatic calitatea vieții pacienților, accentuând gradul de dizabilitare fizică și socială, crescând riscul de mortalitate prematură și chiar de suicid.

Cu toate acestea, prevalența exactă a depresiei și anxietății în rândul pacienților cu LES nu este cunoscută, studiile publicate indicând raportări diferite, discrepante, funcție de scalele și definițiile utilizate, în plus se fac eforturi deosebite pentru înțelegerea exactă a patogeniei determinărilor neuropsihiatrice, în particular, dar și a etiopatogeniei bolii lupice în general, pentru o abordare diagnostică și terapeutică mai specifică, mai țintită pe principiul "treat to target", ideal, personalizată a pacienților, atât de greu încercați de această maladie complexă, multisistemică.

Ceea ce se cunoaște până acum legat de factorii predictivi ai depresiei și anxietății în boala lupică este faptul că dozele de prednison (≥ 20 mg/zi) sunt un factor independent de risc pentru apariția acestora. Legat de manifestările bolii, leziunile cutanate active, leziuni neurologice de tip mielita sunt factori predictivi pentru depresie, în timp ce activitatea globală a bolii nu este totuși un factor de risc pentru aceasta. Totuși, severitatea anxietății se asociază independent cu activitatea bolii lupice.

În sens invers, evoluția lupusului eritematos sistemic poate fi impactată de prezența depresiei și anxietății, cunoscut fiind faptul că emoțiile negative influențează sistemul imun pe calea sistemului nervos simpatic și endocrin, inducând dereglări imune prin intermediul neuropeptidelor și hormonilor ce pot exercita rol patogen direct cu declanșarea activității bolii lupice.

Există cu siguranță o relație bidirecțională între evoluția bolii lupice și evoluția acestor tulburări afective, pacienții cu LES având risc dublu de a dezvolta depresie și anxietate, deși nu se cunoaște exact substratul acestor tulburări în LES, dar este demonstrată deja o inter-relație de importantă majoră între tulburările psihiatrice și bolile cronice somatice.

Mecanismele patologice posibile ale afectării neuropsihiatrice, descrise deja în literatura de specialitate, implică un teren genetic predispozant, prezența disfuncției de barieră hematoencefalică,

leziuni cerebrovasculare ischemice asociate cu Inflamația indusă de autoanticorpi, activare complement, implicare multiple citokine, cu conturarea astfel a unui model patogenetic dual, ischemic și neuroinflamator, ce a constituit și punctul de plecare a tezei mele de doctorat

Ca elemente de noutate în domeniu ,studiu de față a realizat prima cercetare a prevalenței depresiei și anxietății la pacienții cu LES în România ,respectiv a a evoluției depresiei și anxietății la un an, a realizat prima evaluare a fezabilității scalei de dizabilitare WHODAS la pacienții cu LES și validarea statistică pe această patologie, a adus date despre posibilele mecanisme patogenice prin cercetarea concomitentă a impactului biomarkerilor asociați inflamației și trombozei pe evoluția depresiei și anxietății la pacienții cu LES și a corelat statusului depresiei și anxietății cu evoluția bolii lupice la un an ,în termen de activitate și leziuni ireversibile.

Acest studiu este o pledoarie pentru evaluarea proactivă a simptomelor debilitante de depresie și anxietate la pacienții cu lupus eritematos sistemic . De asemenea, subliniază necesitatea dezvoltării unor studii longitudinale mai riguroase care să identifice markeri serologici specifici pentru lupusul neuropsihiatric. Acești markeri ar facilita un diagnostic și tratament precoce, contribuind astfel la îmbunătățirea calității vieții și a prognosticului acestor pacienți

1.PARTEA GENERALĂ

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI LUPUSUL NEUROPSIHIATRIC

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o afecțiune autoimună cu un spectru clinic divers și o etiologie compusă din factori genetici, epigenetici, etnici, imunoregulatori, hormonal și ambientali. Această patologie se manifestă printr-o inflamație sistemică și producerea de autoanticorpi, având fenotipuri variate care se extind de la simptome ușoare cutanate și mucoase la complicații severe ce afectează multiple organe.**(1)**

Chiar dacă s-au făcut progrese semnificative în dezvoltarea tehnologică și înțelegerea bazelor fiziopatologice și factorilor de risc ai lupusului eritematos sistemic, mecanismele exacte care stau la baza dezvoltării bolii rămân în parte inexplicate. Stabilirea diagnosticului de LES poate fi dificilă, iar validitatea criteriilor de clasificare propuse continuă să fie o temă de dezbatere în practica clinică. **(2)**

Un diagnostic precis și rapid este crucial pentru a iniția un tratament adecvat și pentru a preveni complicațiile bolii. Managementul LES depinde de severitatea afectării organice și necesită frecvent o abordare multidisciplinară.**(4)**

Dinamica evolutivă a LES variază, cu aproximativ 70% dintre pacienți prezentând un curs recurent-remisiv al bolii, în timp ce restul se împart între remisiune prelungită și o boală activă persistentă. Tratamentul vizează supraviețuirea pe termen lung, prevenirea exacerbărilor și a deteriorării organelor și îmbunătățirea calității vieții pacienților .**(3)**

Dereglarea funcțională a sistemului imunitar poate determina disfuncții într-o varietate de organe și sisteme, inclusiv în sistemul nervos central (SNC). Complicațiile neuropsihiatrice asociate lupusului eritematos sistemic (NPSLE) reprezintă o manifestare gravă a bolii, cu o gamă largă de simptome neurologice și psihiatrice care se dezvoltă ca o consecință directă a LES. **(6)**

Simptomele NPSLE sunt variabile, putând fi focalizate sau generalizate, afectând atât sistemul nervos periferic cât și central, cu grade de severitate care oscilează între ușoare și grave.**(7,8)**

Diagnosticarea NPSLE este dificilă pentru clinicieni, mai ales pentru reumatologi, din cauza absenței unor teste de laborator specifice și sensibile, a markerilor biologici în lichidul cefalorahidian (LCR), a evidențelor imagistice radiologice concludente sau a unor criterii diagnostice bine stabilite care să ghideze tratamentul și managementul acestei entități clinice.**(6)**

Ca și patogenia LES ,cea a NPSLE este multifactorială, complexă ,implicând o varietate de citokine inflamatorii, factori genetici, autoanticorpi multipli, disfuncție a barierei hematoencefalice, activarea complementului și depunerea de complexe imune. Aceste elemente contribuie la vasculopatie, citotoxicitate și deteriorare neuronală mediată de autoanticorpi, detaliată în literatura de specialitate. Deși mai multe mecanisme au fost descrise în literatură, procesele patologice care conduc la leziuni neurologice, schimbările fiziopatologice și, în consecință, manifestările clinice la pacienții cu LES sunt încă insuficient elucidate și necesită cercetări suplimentare pentru o înțelegere completă.

Deteriorarea barierei hematoencefalice (BHE) reprezintă un element critic în patogenia neuropsihiatrică a lupusului eritematos sistemic , două mecanisme fundamentale identificate în cercetările ulterioare fiind propuse ca și cauze a disfuncționalității acesteia . În cercetările efectuate, două mecanisme patologice esențiale au fost identificate, respectiv calea autoimună sau inflamatorie și calea ischemică sau trombotică, sunt recunoscute ca fundamentale în patogenia NPSLE . Pe de o parte, calea autoimună sau inflamatorie contribuie la manifestările

neuropsihiatrice prin intermediul mediatorilor inflamatori sau autoanticorpilor, sau prin formarea de complexe imune care perturbă integritatea BHE. Pe de altă parte, calea ischemică sau trombotică este caracterizată prin microangiopatie cerebrală, ocluzie vasculară și hemoragie. Această ultimă cale este asociată cu ateroscleroza accelerată și leziunile vasculare mediate imun, care pot duce la o varietate de manifestări neuropsihiatrice în NPSLE. Înțelegerea acestor procese patogenice este crucială pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice eficiente pentru NPSLE. **(182,183,184)**

Patogeneza NPSLE este complexă și neclară dar cele două căi: ischemică și neuroinflamatorie rămân de bază și sunt cel mai probabil complementare așa cum descrie Minhuin Wang într-un articol review publicat în 2022 și așa cum indică și reprezentarea schematică a patogenezei în figura 1. **(185)**

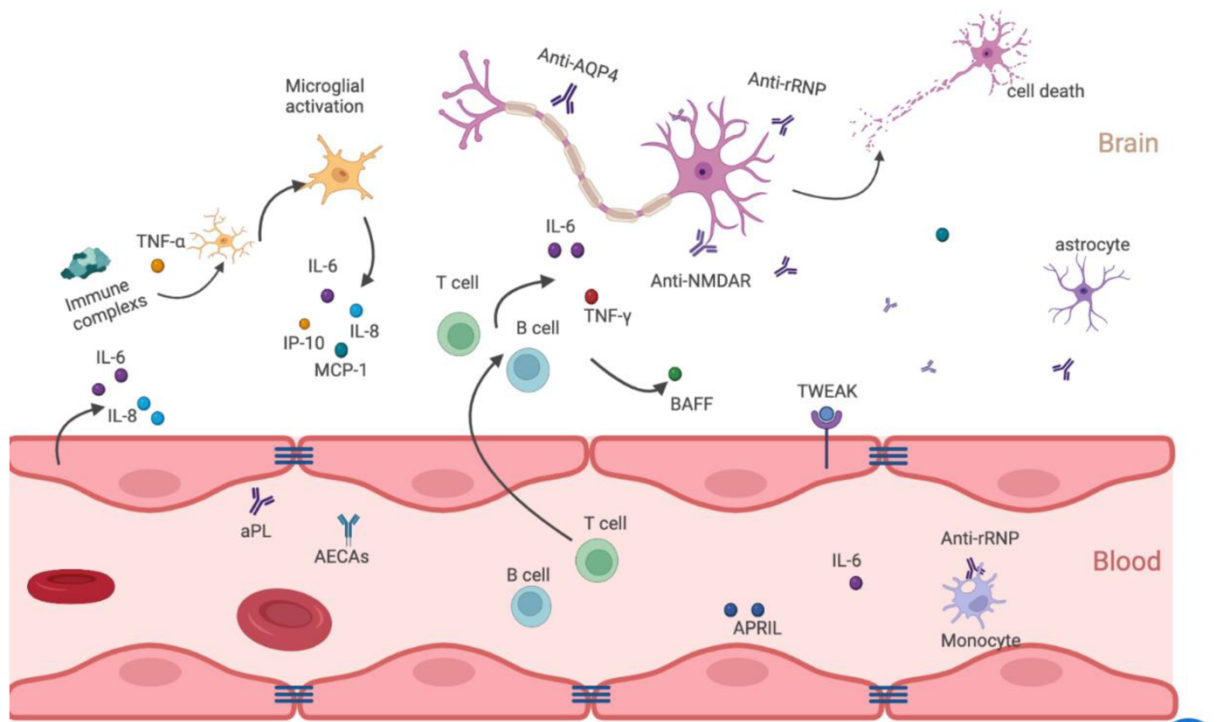


Figura nr.1. Mecanismele patogenice ale NPSLE difuz. (adaptat după Wang, M.J. Clin. Med. 2022, 11, 4955.)

Disfuncția barierei BHE este o caracteristică patogenetică semnificativă nu doar în lupusul eritematos sistemic, ci și în alte afecțiuni neurologice precum boala Alzheimer, scleroza multiplă și accidentul vascular cerebral. **(186,187)**

Această disfuncție este corelată, în particular, cu răspunsul inflamator sistemic, manifestându-se printr-o supraexprimare a citokinelor proinflamatorii precum IL-1 β , IFN- γ și IL-6, care favorizează infiltrarea celulelor imune în sistemul nervos central (SNC). IL-1 β , în special, joacă un rol esențial în inducerea expresiei de molecule de adeziune, facilitând astfel aderența și transmigrarea leucocitelor în BHE.

În context patologic, microglia poate adopta un profil inflamator specific care contribuie la progresia bolilor neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică și scleroza multiplă. Aceste celule, alături de alte celule rezidente ale creierului, cum sunt astrocitele și celulele endoteliale, pot avea un rol activ în promovarea inflamației cronice și a neurodegenerării. **(216,217)**

Studiile efectuate pe țesuturi cerebrale obținute post-mortem de la persoane cu NPSLE au oferit o perspectivă valoroasă asupra legăturilor dintre leziunile cerebrale și cele cerebrovasculare asociate cu această afecțiune. **(7)**

Ischemia cerebrală și tromboza microvasculară, împreună cu leziunile vasculare neinflamatorii și microhemoragiile, reprezintă evenimente patologice observate adesea în contextul NPSLE. A fost semnalată o asociere consistentă între depunerea componentelor complementului și leziunile patologice specifice NPSLE, cu depistarea microtrombilor legați de acumulările de C4d și C5b-9 exclusiv în NPSLE. Aceste date indică un rol cheie al sistemului complement în interacțiunea dintre autoanticorpii circulanți și leziunile asociate cu NPSLE, subliniind potențialul strategiilor terapeutice de inhibare a complementului în tratamentul afecțiunii.(182)

Complexele imune, activarea complementului și afectarea vasculară mediată de autoanticorpi reprezintă factori centrali în etiopatogenia NPSLE, cu roluri demonstrabile în dezvoltarea clinică a bolii. (183,229)

Noi descoperiri despre mecanismele implicate oferă perspective pentru îmbunătățirea strategiilor de tratament ale simptomelor neuropsihiatrice asociate cu LES. Leziunile SNC directe pot rezulta din toxicitatea aminoacizilor, stresul oxidativ, inhibarea activatorului plasminogenului (PAI-1) și activitatea metaloproteinazelor matricei (MMP9).(230)

Leziunile cerebrale directe în cazul NPSLE pot rezulta din mecanisme precum toxicitatea aminoacizilor, stresul oxidativ, inhibiția activității plasminogenului (PAI-1), și din activitatea metaloproteinazei matricei 9 (MMP-9). (231,232,233)

Acești factori pot induce leziuni neuronale prin activarea microgliei și promovarea apoptozei neuronale, contribuind la manifestări difuze ale NPSLE, inclusiv confuzia acută și psihoza.(7,231)

Producția de autoanticorpi este un element central în dezvoltarea patogenezei lupusului, fiind strâns asociată cu deteriorarea tisulară și disfuncția organului observate în lupusul eritematos sistemic .(46)

Acești autoanticorpi sunt identificabili la o vastă majoritate de pacienți, cu o incidență de 90-95%.(234)

Titlurile ridicate de anticorpi antinucleari sunt adesea detectate la persoanele cu manifestări neuropsihiatrice sistemice ale lupusului . Chiar dacă ANA sunt importanți în evaluarea și înțelegerea patogeniei NPSLE, studiile indică faptul că folosirea ANA ca instrument de screening în timpul primelor episoade psihiatrice nu este întotdeauna specifică pentru diagnosticarea acestei afecțiuni. Acest lucru este parțial atribuit frecvenței rezultatelor fals pozitive, care pot apărea în contextul anumitor tratamente medicamentoase.(238,239)

Începând cu anul 2019, recomandările comune ale Ligii Europene Împotriva Reumatismului (EULAR) și Colegiului American de Reumatologie (ACR) au stabilit că un criteriu minimal pentru diagnosticarea lupusului eritematos sistemic (LES) este un titru de anticorpi antinucleari (ANA) de $\geq 1:80$ sau un rezultat pozitiv într-un test echivalent, confirmând astfel testarea ANA ca un mijloc de screening eficient și sensibil pentru LES.(234) Chiar dacă există peste 100 de autoanticorpi identificați la persoanele cu LES sau manifestări neuropsihiatrice asociate lupusului , rolul exact al acestor autoanticorpi în dezvoltarea complexă a NPSLE nu a fost încă stabilit în mod definitiv. (240)

Dintre anticorpii menționați un rol patogenic major revin anticorpilor asociați sdr antifosfolipidic,SNC este în mod particular susceptibil la tromboze iar prezenta Ac aPL asociază risc crescut de accident vascular ischemic (261) și ateroscleroză accelerată.(262)

Pe lângă riscul trombotic, anticorpii aPL sunt de asemenea legați de manifestări variate ale lupusului eritematos sistemic cu afectare neuropsihiatrică (NPSLE), inclusiv convulsii, mișcări anormale precum coreea, probleme cognitive și mielopatie (263 ,264, 265) și mai ales cu psihoza.(266,267,268)

Date recente indică faptul că anticorpii antifosfolipidici (aPL) ar putea contribui la leziuni neuronale prin generarea de stres oxidativ și afectarea membranelor neuronale, implicând $\beta 2$ -glicoproteina. În

studiile de laborator, a fost demonstrată capacitatea anticorpilor aPL de a se lega de neuroni și de a induce comportament hiperactiv atunci când sunt administrați direct în sistemul nervos central al animalelor de laborator. **(269)** Aceste descoperiri sugerează un efect neuroinflamator al anticorpilor aPL, care pot juca un rol în patogeneza trombotică și neuroinflamatoare la pacienții cu LES

contrar opiniei anterioare că starea procoagulantă mediată de aPL este neinflamatoare. În plus, cercetările au arătat că șoarecii cu deficit de componente ale sistemului complementar C3 și C5 sunt protejați de tromboza și de activarea endotelială mediată de aPL.**(270)**

Activarea complementului este corelată cu manifestări specifice NPSLE focală, tulburări cognitive și psihoză, sugerând o contribuție inflamatorie semnificativă la aceste condiții.**(271)**

Se consideră că multe dintre simptomele neurologice asociate cu anticorpii antifosfolipidici rezultă din evenimente ischemice în zone cerebrale esențiale precum amigdala, hipocampusul și cortexul frontal.

(244) În plus, leziunile vasculare cauzate de tromboză pot compromite bariera hematoencefalică, facilitând astfel pătrunderea în sistemul nervos central a factorilor inflamatori periferici, inclusiv a anticorpilor circulanți cu potențial patogen și a leucocitelor, amplificând leziunile cerebrale.**(272,273)**

Prezența anticorpilor antifosfolipidici la persoanele cu lupus eritematos sistemic dublează riscul de dezvoltare a formelor neuropsihiatrice ale bolii, comparativ cu pacienții fără aPL.**(179)**

Dovezile acumulate din studii arată că acești anticorpi constituie un factor de risc semnificativ pentru NPSLE, subliniind importanța lor în evaluarea și gestionarea pacienților cu LES.**(274,220)**

Citokinele inflamatorii, incluzând factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), TWEAK (inductorul slab de apoptoză asemănător TNF-ului), interferonul gamma (IFN- γ), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8) și factorul de activare a celulelor B (BAFF), au fost găsite în lichidul cefalorahidian al pacienților cu NPSLE. Aceasta indică un rol major al inflamației în evoluția NPSLE. **(309)**

În concluzie, lupusul eritematos sistemic neuropsihiatric este o condiție caracterizată printr-o patogenie complexă și încă insuficient explicată. Progrese notabile au fost realizate recent în elucidarea acestei afecțiuni, prin evaluarea unui spectru larg de biomarkeri și autoanticorpi. Se așteaptă ca investigațiile viitoare să aducă clarificări suplimentare asupra mecanismelor patogenetice și fiziopatologice implicate în NPSLE, deschizând astfel calea către tratamente inovatoare, cu acțiune specifică asupra cauzelor bolii, care ar putea îmbunătăți rata de supraviețuire și calitatea vieții pacienților. **(175)**

MANIFESTĂRILE CLINICE, DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL NPSLE

Manifestări neuropsihiatrice ale LES (NPSLE) reprezintă o manifestare majoră a LES care implică sistemul nervos, generând simptome neurologice sau psihiatrice care pot duce la o scădere semnificativă a calității vieții, alterează prognosticul vital**(330)** și asociază o mortalitate înaltă.**(331)** NPSLE poate apărea ca prima manifestare a bolii.**(309)**

Această condiție afectează atât sistemul nervos central, cât și pe cel periferic și autonom, având un spectru de simptome care variază de la schimbări subtile la probleme grave precum cefaleea, leziunile cerebrovasculare, tulburările cognitive, epilepsia și tulburările acute ale stării de conștiență.**(332)**

Afecțiunile care implică sistemul nervos central sunt mai comune decât cele ale sistemului nervos periferic. **(333)**

Conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie, NPSLE este caracterizată printr-o gamă de 12 simptome neuropsihiatrice asociate cu sistemul nervos central și șapte asociate cu cel nervos periferic, plus sindroame neurologice ale sistemului nervos autonom. Totuși, anumite sindroame

neuropsihiatrice care pot apărea în LES, cum ar fi neuropatia fibrelor mici, polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile și tulburările spectrului neuromielitic, nu sunt cuprinse în această clasificare.(334)

Tabelul 3. Manifestări clinice în NPSLE (adaptare după : The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. 1999)

	Focale	Difuze
Sistem nervos central	Cefalee	Psihoze
	Mielopatie	Tulburări afective
	Tulburări convulsive	Tulburări anxioase
	Tulburări de mișcare	Disfuncție cognitivă
	Boala cerebrovasculară	Stare confuzională acută
	Meningită aseptică	—
	Boli demielinizante	—
Sistem nervos periferic	Leziuni acute inflamatorii demielinizante (Grimm-Barré syndrome)	—
	Neuropatie autonomă	
	Miastenia gravis	
	Polineuropatie	
	Mononeuropatie	
	Neuropatie cranială	
	Plexopatie	

Adesea, până la jumătate dintre indivizii cu LES dezvoltă NPSLE pe parcursul bolii, cu o frecvență crescută în primele 3-5 ani de la diagnosticul inițial.(335)

Cefaleea, depresia, anxietatea și disfuncția cognitivă sunt printre cele mai comune simptome ale NPSLE. Studiile sugerează că etnicitatea și vârsta avansată pot contribui la apariția mai timpurie a leziunilor neuropsihiatrice.(309)

La evaluarea pacienților diagnosticați cu LES care prezintă simptome noi sau agravate ce ar putea indica afecțiuni neuropsihiatrice, abordarea inițială este similară cu aceea aplicată pacienților fără LES care manifestă simptome echivalente. Primul pas constă în eliminarea altor cauze posibile, cum ar fi infecțiile, disfuncțiile metabolice sau endocrine și posibilele efecte secundare sau reacții adverse la medicamente. (220)

Tulburările afective și anxioase

ICD-10 (International Classification of Diseases 10th Revision) categorizează episodul depresiv pe baza două grupe principale de simptome: una caracteristică și alta comună, stabilind astfel gradul de severitate al episodului în forme ușoare, moderate și severe, având criterii flexibile pentru determinarea intensității. (418) Simptomele principale includ: prezența unei stări de tristețe profundă, pierderea interesului sau a plăcerii în activități obișnuite, oboseală accentuată și nivel scăzut de energie.

ICD-10 clasifică tulburarea de anxietate generalizată sub codul F41.1. Această afecțiune se caracterizează printr-o îngrijorare persistentă și excesivă, care afectează negativ funcționarea de zi cu zi. **(418)**

Pentru diagnosticarea NPSLE nu există un test unic cu sensibilitate și specificitate depline. O abordare diagnostică corectă necesită o evaluare amănunțită care să cuprindă examinarea reumatologică, imagistica, teste serologice, evaluări psihiatrice și neuropsihologice, sub supravegherea unei echipe interdisciplinare formată din reumatologi, neurologi, psihiatri și psihologi. **(334)**

Diferențierea dintre cauzele funcționale și cele organice ale simptomelor psihice este adesea provocatoare. **(420)**

Depresia reprezintă cea mai întâlnită tulburare de dispoziție asociată cu NPSLE, cu o prevalență estimată la 65% pe parcursul vieții pacienților. **(421)** În comparație, manifestările maniacale sunt semnificativ mai puțin comune. S-a observat o rată de două ori mai mare a depresiei la pacienții cu lupus comparativ cu populația în general **(421)** iar tulburările de anxietate au fost semnalate de asemenea cu o frecvență mai mare în rândul persoanelor cu LES față de indivizii sănătoși. **(49)**

Cercetările recente indică o prevalență variabilă a depresiei și anxietății în rândul pacienților cu lupus eritematos sistemic, variind între 2% și 91,7% în diferite studii. **(422,423)**

Această variație în raportările studiilor este posibil să fie influențată de mai mulți factori, inclusiv metodologia cercetării, definițiile utilizate pentru depresie și anxietate, caracteristicile demografice ale populației studiate și tehnicile diverse de screening. **(424)**

Dat fiind prevalența înaltă a tulburărilor neuropsihiatrice se recomandă efectuarea evaluărilor neuropsihologice periodice, alături de evaluarea obișnuită a lupusului, pentru a identifica tulburările neuropsihiatrice.

Tratamentul NPSLE

Simptomele neuropsihiatrice la indivizii diagnosticați cu NPSLE prezintă o varietate largă și din cauza unei înțelegeri incomplete a etiologiei sale, opțiunile terapeutice specifice sunt limitate.

Recomandările EULAR din 2010 sugerează o abordare pragmatică pentru managementul acestor manifestări, asemănătoare tratamentului pacienților fără LES. Astfel, prioritatea inițială este tratamentul simptomatic, care include corectarea tulburărilor de tensiune arterială și metabolice, utilizarea antiepilepticilor în cazul crizelor convulsive, precum și administrarea anxioliticilor, antidepressivelor, stabilizatoarelor de dispoziție sau antipsihoticilor, după caz, pentru manifestările psihiatrice. Simultan, tratamentul pentru LES ar trebui să fie adaptat în concordanță cu originea simptomelor neuropsihiatrice, fie că este vorba de un sindrom difuz cauzat de inflamație, fie că este rezultatul unui proces focal tromboembolic. **(220)**

2. CERCETĂRI ȘI REALIZĂRI PERSONALE

OBIECTIVELE LUCRĂRII

Obiectivul primar

Stabilirea prevalenței depresiei și anxietății la pacienții cu boală lupică .

Obiective secundare

1. corelarea severității depresiei și anxietății cu prezența tulburărilor de coagulare sau inflamatorii
2. impactul prezenței depresiei și anxietății asupra evoluției bolii lupice pe o perioadă de 12 luni
3. corelarea răspunsului terapeutic al depresiei și anxietății cu statusul evolutiv al bolii lupice

MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Un studiu longitudinal care a inclus pacienți adulți din ambulatoriu, diagnosticați cu LES conform criteriilor ACR updatat 1997 **(322)** sau a criteriilor de clasificare SLICC validate în 2012/2019 **(235)** cu cel puțin 6 luni înainte de includere. Pacienții au fost recrutați în perioada iunie 2019 – ianuarie 2020 și urmăriți 12 luni.

Studiul a fost realizat în cadrul Compartimentul de Alergologie – Imunologie Clinică, Secția Interne III a Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov după aprobarea de către Comitetul de etică local (numar aprobare comisie etică locală 19/22.03.2019). De asemenea, toți pacienții au furnizat consimțământul informat scris pentru a participa la studiu.Toate procedurile au fost efectuate conform reglementărilor locale. Durata bolii a fost considerată din momentul îndeplinirii criteriilor de diagnostic pentru LES. Pentru a asigura coerența și uniformitatea datelor cercetate, am stabilit criteriile de includere și respectiv de excludere pentru acest studiu după cum urmează:

Criteriile de includere:

1. Pacienta/ul are cel puțin 18 ani.
2. Pacienta/ul a fost diagnosticat/ă cu LES cu cel puțin 24 de săptămâni înainte de vizita inițială , îndeplinind 4 din cele 11 Criterii Revizuite pentru Clasificarea Lupusului Eritematos sistemic conform actualizării din 1997 pentru ACR 1982(Tan et al. 1982; Hochberg et al. 1997) sau cel puțin 4 din criteriile SLICC 2012 (Petri et al. 2012), incluzând cel puțin 1 criteriu clinic și 1 criteriu imunologic.
3. Pacienta/ul este capabil/ă să citească, să înțeleagă și să își dea acordul informat în scris .Toate procedurile vor fi efectuate după semnare consimțământ informat aprobat de comisia de etică.
4. Pacienții aflați pe terapie de fond standard, cel puțin una din următoarele:
 - a. Prednison sau echivalent – maxim 20 mg/zi, cu minim 4 săptămâni înainte, doza stabilă cu cel puțin 2 săptămâni înainte de includere
 - b. Oricare din următoarele medicații, administrate de cel puțin 12 săptămâni anterior de semnarea ICF și în doza stabilă cu cel puțin 8 săptămâni înainte de semnarea ICF
Azathioprina – maxim 200 mg/zi

Antimalarice (cloroquina, hidroxicloroquina, quinacrina) doza maximă 400mg/zi
Micofenolat mofetil – maxim 2 g/zi SAU acid micofenolic – maxim 1.44 g/zi
Metotrexat oral, sc sau im – maxim 25 mg/săptămână

5. Boala lupică nu este activă clinic și biologic conform scalelor recomandate (evaluare SLEDAI <4 puncte, nici un scor BILAG A sau >2 BILAG B)

Criteriile de excludere:

1. Orice boală care, în opinia medicului, ar interfera cu evaluările din studiu sau interpretarea datelor și a rezultatelor studiului (inclusiv istoric de neoplazie, boli psihiatrice primare, infecții cronice severe, boli renale hepatice, cardiace severe)
2. Înrolare concomitentă în alt studiu clinic care utilizează un produs investigațional sau modificarea schemei de tratament de fond LES pe durata evaluării
3. Abuz de alcool, droguri sau substanțe chimice curenți sau cu mai puțin de 1 an înainte de includere
4. LES neuropsihiatric activ, sever sau instabil (meningită aseptică, vasculită cerebrală, sindrom demielizant, mielopati acută, status confuzional acut, psihoza, poliradiculoneuropatie inflamatorie demielizantă acută, status epilepticus, ataxie cerebrală).
5. Pacienți cu poliartrită reumatoidă, sclerodermie sistemică, sdr. Sjogren primar sau altă boală de țesut conjunctiv
6. Pacienți cu patologie primară sistem nervos central sau alte condiții ce pot induce atrofie corticală, stroke
7. Pacienți cu istoric de epilepsie exceptând convulsiile febrile infantile
8. Sarcina sau alăptarea

După evaluarea atentă, cu respectarea criteriilor mai sus menționate, eșantionul final al cercetării a inclus 65 de pacienți diagnosticați cu LES, aceștia fiind supuși evaluării pe o perioadă de 12 luni, urmând un model prospectiv și longitudinal

Au fost colectate date demografice de la toți pacienții, inclusiv vârsta, sexul, educația, statutul de muncă (activ/inactiv/pensionar), starea civilă, fumatul și consumul de alcool, antecedente personale fiziologice, patologice, terapia de fond și pentru bolile concomitente cu viză în special pe factorii clasici de risc cardiovascular, dislipidemie, diabet zaharat (DZ) și hipertensiune arterială primară (HTA). Pacienții au fost supuși unei evaluări clinice complexe, inclusiv un examen fizic și biologic complet cu determinări serologice pentru LES.

Evaluarea a investigat, de asemenea, starea inflamației, hemoleucograma (HLG), funcția renală, nivelul complementului C3 și C4, profilul anticorpilor antinucleari (Ac anti-ADNdc, Ac anti-Sm, Ac anti histone, Ac anti-Ro, Ac anti proteina P ribozomală, Ac anti RNP), teste de evaluare inflamație și coagulare vizând acoperirea celor două mecanisme patogene descrise pentru alte determinări NPSLE.

Instrumentele utilizate pentru evaluarea activității LES au fost indicele grupului de activități ale bolilor din Insulele Britanice 2004 (indicele BILAG 2004) și indicele de activitate al lupusului eritematos sistemic (SLEDAI-2K), indicele de puseu de activitate SELENA-SLEDAI FLAIR INDEX- SFI. Doar pacienți fără activitate de boală au fost incluși.

Calitatea vieții pacienților a fost evaluată prin instrumente validate pentru LES :EQ-5D-5L (Euro Qol Dimensions), C-SSRS (Columbia –suicide severity rating scale), impactul funcțional cu ajutorul scalei World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0).

Determinarea prezenței anxietății, respectiv depresiei ,a fost făcută cu ajutorul scalelor standardizate : Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) si versiunea de 17 itemi Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) (vezi anexe nr.9,10). Depresia se definește la scor egal sau mai mare de 8 astfel 8-17 depresie ușoară, 18-25 depresie moderată, > 26 depresie severă. **(445)**

Anxietatea se definește ca ușoară :8-14 ușoară, 15-23 moderată și anxietate severă ≥ 24 . **(446)**

Gradul de dizabilitate a fost evaluat folosind scala WHODAS 2.0. **(499,500)**

WHODAS 2.0 măsoară funcționarea medie în situații de zi cu zi în ultimele 30 de zile și evaluează șase domenii de funcționare: (1) cogniție (înțelegerea și comunicarea), (2) mobilitatea (capacitatea de a se mișca și de a se deplasa), (3) auto-îngrijire (de exemplu, despre igienă, îmbrăcare și mâncare) (4) înțelegere cu ceilalți, (5) activități de viață (capacitatea de a se ocupa de responsabilitățile de zi cu zi) și (6) participarea în societate.**(504)** Pentru a analiza gradul de dizabilitate, s-au utilizat praguri bazate pe procentele de calificare ICF International Clasification of Functioning: absent (0–4%), ușoară (5–24%), moderată (25–49%), severă (50. –95%) și extreme (96–100%). **(505)**

Procedurile efectuate la vizita inițială de includere ,la trei luni,șase luni și la vizita finală la 12 luni sunt detaliate in tabelul de mai jos.(Tabel nr.4).

Tabel nr.4 Procedurile de studiu

Proceduri	Vizita inițială	Vizita la 3 luni	Vizita la 6 luni	Vizita finală la 12 luni
Consințământ infrormat	x			
Istoric medical boală,APP	x			
Factori de risc cardiovasculari	x			x
Terapie de fond și concomitentă	x	x	x	x
Examen fizic complet,semne vitale	X			x
G,H,BMI	X			x
Chestionare EQ-5D,VAS durere,C-SSRS,WHODAS 2.0	X	x	x	x
Scale HAM-D,HAM-A	X	x	x	x
Profil imunologic(Ac anti ADN dc, Ac anti Sm, Ac anti Ro , Ac anti histone, Ac anti RNP, Ac anti proteina P ribosomală)	X			x
PAI-1, sICAM-1 , fibrinogen,anti cardiolipinici(isotip IgG,IgM,anti-beta 2GPI(isotip IgM,IgG),LA, High sensitivity C-reactive protein (hsCRP), D-dimeri	x			
C3,C4,VSH,ANA	x			x
HLG,biochimie,proteinurie	x			x
Profil lipidic	x			x
SLEDAI-2K,BILAG 2004,SFI,SLICC-ACR	x	x	x	x

Explorarea posibilei patogenii vasculare asociate NPSLE s-a efectuat prin determinarea profilului de sindrom antifosfolipidic cu detectarea de anticorpi anti cardiolipinici (isotip IgG, IgM, anti-beta 2GPI (isotip IgM, IgG) prin metoda ELISA dar și a prezenței de lupus anticoagulant prin metoda coagulometrică. Pentru acoperirea mecanismelor vasculare pe lângă determinanții bine cunoscuți, s-au efectuat prin metoda ELISA, reactivi Elabscience și determinarea moleculei de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1), Inhibitorul 1 al activatorului de plasminogen (PAI-1) și P-selectina aceste determinări aducând în plus cercetării actuale elemente de noutate, puțin explorate în literatură.

În conformitate cu designul studiului, pacienții au fost monitorizați timp de 12 luni privind evoluția clinică și biologică a bolii lupice, evoluția depresiei și anxietății, astfel ca la finalul perioadei de monitorizare au fost reevaluați factorii de risc cardiovasculari, terapia de fond și concomitentă, examen fizic complet, semne vitale, scale HAM-D, HAM-A, chestionare EQ-5D, VAS durere, C-SSRS, WHODAS 2.0, paraclinic prin profil imunologic (detectare autoanticorpi specifici LES mai sus menționați), fracțiuni complement, HLG, biochimie, proteinurie cu recalculare scoruri de activitate și de leziuni ireversibile: SLEDAI-2K, BILAG 2004, SFI, SLICC-ACR.

Analiza statistică

Pentru analiza datelor, am utilizat pachetul statistic pentru științe sociale IBM SPSS Statistics pentru Windows, Versiunea 20.0, Armonk, NY, SUA: IBM Corp.

Am determinat coeficientul de corelație Pearson pentru perechile de variabile studiate, iar coeficienții de corelație și valorile p au fost calculate cu un interval de încredere standard de 95%.

Nivelul de semnificație a fost stabilit la valori p mai mici sau egale cu 0,05.

Pentru comparația univariată între variabilele categorice, am utilizat testul chi-pătrat. Deoarece anumite date nu au prezentat o distribuție standard, am optat pentru un test neparametric, iar pentru variabilele continue, am utilizat testul Kolmogorov-Smirnov.

În cadrul acestui studiu, regresia liniară a permis precizarea în ce măsură variabilele predictoare (cum ar fi factorii demografici, caracteristicile clinice sau nivelurile biomarkerilor) sunt asociate cu rezultatele depresiei și anxietății la pacienții cu LES pe o perioadă de un an.

Pentru variabilele dicotomice, am folosit regresia logistică binară pentru a căuta posibile corelații între variabilele analizate. Pentru a înțelege mai bine rolul anticorpilor asociați bolii lupice în raport cu anxietatea, depresia și calitatea vieții, pe baza rezultatelor analizei de regresie, am efectuat testul Mann-Whitney pentru a compara grupurile pozitive pentru LA, anticorpii anti-RIB P, Ac anti ADN-ul dublu catenar și anticorpii anti-SM. De asemenea, am identificat diferențele în ceea ce privește PAI 1, hs CRP, nivelurile C4, vârsta și durata bolii utilizând ANOVA în două sensuri.

În privința analizei regresiei multiple, am implementat o procedură în etape.

Pentru a determina validitatea instrumentului WHODAS în detectarea dizabilității funcționale în rândul pacienților cu LES am folosit analiza factorială exploratorie (EFA) și respectiv analiza factorială de confirmare (CFA).

Pentru a evalua efectele diferitelor tipuri de medicamente asupra scorurilor de anxietate și depresie la pacienții cu LES, am utilizat ANCOVA dar și testul Kruskal-Wallis H.

REZULTATELE

REZULTATE INIȚIALE

După revizuire atentă criteriile de includere și excludere și după semnarea consimțământului informat am inclus 65 pacienți adulți cu diagnostic de LES, în perioada iunie 2019-ianuarie 2020.

Dintre pacienții incluși 5 (7.69%) sunt bărbați și 60 (92.31%) sunt femei, vârsta medie a grupului de studiu fiind 51.48 ± 13.85 ani iar durata medie a bolii lupice la momentul includerii 12.55 ± 8.10 ani.

Toți pacienții incluși erau pe tratament de fond, cu respectarea criteriului de includere 4. Astfel dintre pacienții incluși 35 (53.85%) erau pe corticoterapie orală din care 33 (50.76%) erau pe corticoterapie asociată unui alt medicament de fond, cu respectare durată doză constantă precum și excludere pacienți cu doză peste 20mg/zi dat fiind potențialul bine cunoscut de agravare a simptomelor neuropsihiatrice. **(523)** Dintre pacienții aflați pe corticoterapie 2 (3.08%) erau doar pe corticoterapie orală ca tratament de fond. Fără tratament cortizonic au fost incluși 32 (49.23%) pacienți. Doza medie de corticosteroid utilizată a fost de 6.21mg/zi.

Cel mai frecvent tratament de fond este reprezentat de Hidroxicloroquina, 61 (93.84%) dintre pacienții incluși având acest remitiv, între aceștia 54 (84.61%) fiind doar pe acest tratament, 3 (4.62%) asociind la azathioprina 100mg/zi, 2 (3.08%) asociind micofenolat mofetil 2g/zi și respectiv 2 (3.08%) asociind Methotrexat 10mg/săptămână. Dintre pacienții aflați în tratament cu Hidroxicloroquina 29 (53.70%) asociau și corticoterapie cronică. Câte un pacient (1.54%) era doar în tratament cu Methotrexat 10mg/săpt respectiv Azathioprin 100mg/zi.

Rezultate inițiale scale depresie, anxietate, calitatea vieții, dizabilitare

După analiza rezultatelor obținute s-a constatat că depresia a fost prezentă la 56 (86,15%) pacienți, 8 (12,31%) pacienți au avut depresie severă, 22 de pacienți (33,85%) au prezentat simptome moderate și la 26 (40%) pacienți depresia a fost ușoară.

Prevalența anxietății în grupul de studiu a fost mai mare 64 (98,46%) pacienți au prezentat anxietate, dintre aceștia 16 (24,62%) pacienți au raportat anxietate foarte severă, 6 (9,23%) anxietate severă, 10 (15,38%) au declarat anxietate moderată, 32 (49,23%) pacienți anxietate ușoară.

La evaluarea dizabilității cu ajutorul WHODAS 2.0 rezultatele colectate la grupul de pacienți au indicat un grad de dizabilitate la 52 (80%) pacienți, 6 (9,23%) pacienți au avut un handicap moderat și 46 (70,77%) au raportat o dizabilitate ușoară.

Valoarea medie a scorului de dizabilitate calculat prin WHODAS 2.0 a fost de 32.54%, corespunzător unui grad moderat de dizabilitare cu un minim de 1.88 și maxim de 70.56%. Cele mai afectate domenii cu afectare moderată au fost activitățile de socializare în medie 45.77%, activitățile zilnice 45.53%, relațiile inter-umane de socializare afectate în medie cu 33.38% și mobilitatea afectată cu 33.10%. Un grad ușor de dizabilitare au raportat la cogniție în medie de 21.33% și afectarea autoîngrijirii 15.96%.

A existat o corelație puternică între prezența depresiei și gradul de dizabilitate raportat cu WHODAS, același pentru prezența anxietății și a dizabilității, dar se poate remarca și corelația puternică între prezența anxietății și depresiei.

Rezultatele analizei regresiei liniare au evidențiat două modele în care anxietatea (HAM A) și

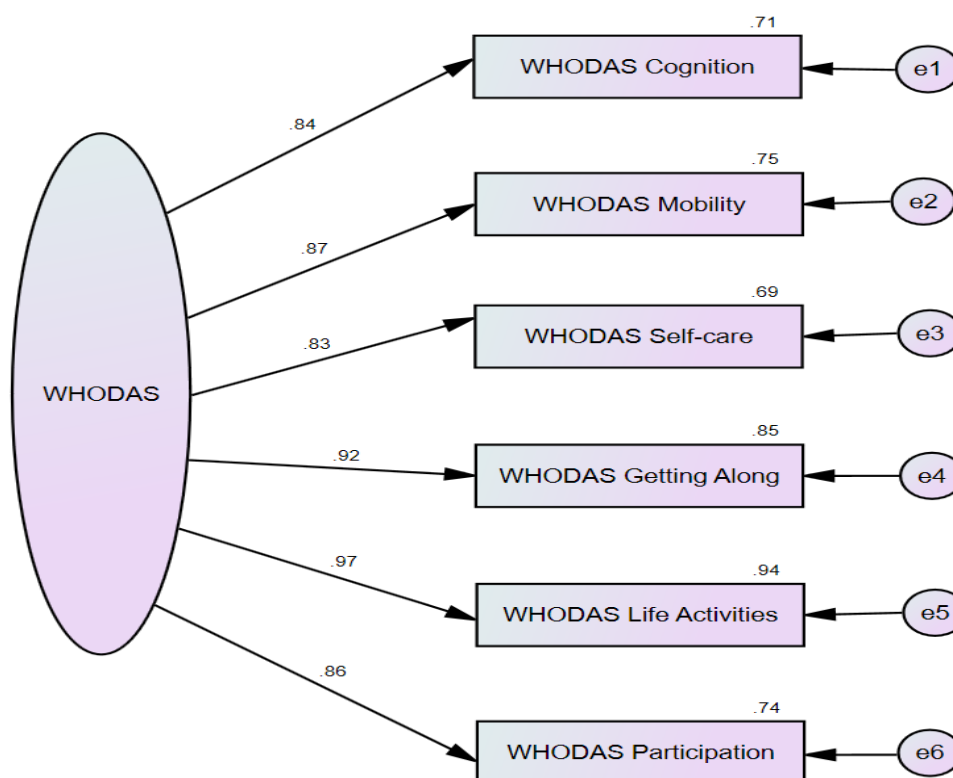
dizabilitatea raportată prin scala WHODAS influențează nivelul de depresie (HAM D). În ceea ce privește anxietatea (HAM A), rezultatele regresiei liniare indică că depresia (HAM D) exercită o influență negativă asupra anxietății, alături de nivelul de educație (se observă o creștere a severității depresiei în cazul unui nivel mai scăzut de educație), precum și în combinație cu scorul total WHODAS.

Pentru a evalua validitatea instrumentului WHODAS în detectarea dizabilităților funcționale la pacienții cu LES în cadrul cercetării noastre, am efectuat analize factoriale exploratorii (EFA) și confirmatorii (CFA). Am aplicat Principala Axis Factoring ca metodă de extracție și rotația Varimax cu Kaiser Normalization. Am verificat datele cu privire la ipotezele de liniaritate și corelație, având în vedere că toate variabilele ar trebui să aibă cel puțin o corelație de $r \geq 0,3$. Pentru evaluarea adecvării eșantionării, am utilizat indicatorii Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) și testul de sfericitate Bartlett, considerând valori KMO $> 0,5$ și Bartlett $p < 0,05$ ca fiind adecvate pentru EFA.

După EFA, am efectuat o analiză factorială de confirmare (CFA) folosind modelarea ecuațiilor structurale (SEM). Parametrii evaluați pentru adecvarea modelului au fost următorii: reziduu mediu pătratic (Root Mean Square Residual - RMR) sub 0,08, indicele de adecvare (Goodness-of-Fit Index - GFI) de minim 0,95 și indicele de adecvare ajustat (Adjusted Goodness-of-Fit Index - AGFI) de minim 0,95. Pentru identificarea consistenței interne, am utilizat valoarea alfa a lui Cronbach.

Figura numărul 8 ilustrează schematic rezultatele CFA. În ceea ce privește indicatorii de referință, avem RMR = 0,078, GFI = 0,997 și AGFI = 0,994, iar potrivirea minimă a modelului a fost atinsă.

Figura nr.8 Diagrama CFA în cadrul modelării ecuațiilor structurale (SEM) pentru evaluarea scalei WHODAS.



Astfel, conform rezultatelor se observă o corelație pozitivă extrem de puternică între nivelul de depresie și dizabilitatea generală de funcționare, conform evaluării cu instrumentul WHODAS 2.0. Aceste constatări sugerează că WHODAS ar putea reprezenta un instrument pertinent pentru evaluarea dizabilității asociate cu simptomele de depresie și anxietate la pacienții cu LES.

Rezultate inițiale la evaluarea clinică și biologică pentru boală lupică

La momentul includerii ,leziunile specifice LES în grupul de pacienți au fost următoarele: afectare musculoscheletală prezentă la toți pacienții 65(100%),leziuni cutaneomucoase 53(80%) pacienți,seroase46(70.77%)pacienți,afectarerenală18(27.69%)pacienți,cardiacă17(26.15%),neurologică /neuropshiatrică 35(53.85%) pacienți,hematologică 59(90.77%) pacienți.

Pacienții au fost evaluați la includere și pentru leziunile ireversibile pe baza scorului DI-SLICACR astfel 17(26.15%) pacienți nu aveau leziuni ireversibile la includere ,cei mai mulți pacienți au avut cel puțin o leziune ireversibilă cumulând scor 1 la 26(40%) pacienți,scor 2 au avut 12(18.46%) pacienți,scor 3 la 5(7.69%) pacienți ,scor 4 și respectiv 5 câte un pacient(1.54%),scor 6-2(3.08%) pacienți și un singur pacient cu scor maxim de leziuni ireversibile 8.

Ac antinucleari au fost prezenți la 52(80%) din pacienți,semnificativ statistic $p < 0.0001$,la titru minim considerat pozitiv 1/80 ,maxim 1/1280 ,13(20%) din pacienți având titrul sub 1/80. La tipizarea ANA s-au obținut următoarele rezultate:ac anti ADN dc,specifici SLE au fost prezenți la 42(64.4%) din pacienți, semnificativ statistic $p < 0.05$,valoare medie 50.76 U/ml ,cu un maxim de 468 U/ml,în timp ce 23(34.5%) din pacienți cu Ac anti ADNdc absent.Doar 2(3.1%) din pacienți au avut valori pozitive Ac anti Sm,Ac anti Ro au fost pozitivi la 33(50.8%) pacienți.Ac anti proteina P ribosomală asociați patologiei NPSLE au fost detectați la un număr de 28(43.1%) din pacienți ,valoare medie 26.64U/ml dar cu valori maxime peste 200U/ml,procent la limita superioară comparativ cu datele din literatură 10-40% **(528)**

Reducerea fracțiunilor de complement ,marker important de boală și de activitate a fost prezentă astfel: pentru fracțiunea C3 la 48(73.8%) din pacienți ,semnificativ statistic $p < 0.0001$,valoare medie de 84.51 mg/dl ,sub valoarea de 90 mg/dl ,limita inferioară și respectiv C4 la 17(26.2%) pacienți ,medie 16.04 mg/dl.

Anticorpii asociați sdr antifosfolipidic au fost prezenți după cum urmează: Ac anti cardiolipinici de screening la 36(55.4%) din pacienți,valoare medie 26.79 U/ml,29(44.6%) având valori negative, Ac anti beta 2 glicoproteina I au fost prezenți la 31(47.7%) din pacienți ,valoare medie 23.90 u/ml,absenți la 34(52.3%) din pacienți,prezența LA fiind raportată la un număr identic de pacienți respectiv 31(47.7%) din pacienți ,absent la 34(52.3%) din pacienți.

În grupul nostru de studiu nici un pacient nu a avut valori pozitive pentru PAI-1, 1(1.5%) pacient a avut valoare pozitivă pentru P-selectină .D-dimerii au fost pozitivi la 10(15.4%) din pacienți iar 20(30.8%) pacienți au avut valori pozitive pentru ICAM-1,valoarea medie 97.73U/ml ,restul de 45(69.2%) pacienți având valori negative.

Corelațiile efectuate între biomarkerii asociați trombozei respectiv inflamației și prezența depresiei, anxietății ,calitatea vieții la EQ-5D și gradul de dizabilitare relatat la WHODAS 2.0 au permis elaborarea unei hărți termice ce reflectă extrem de sugestiv importanța relațiilor existente.(fig.nr.9)

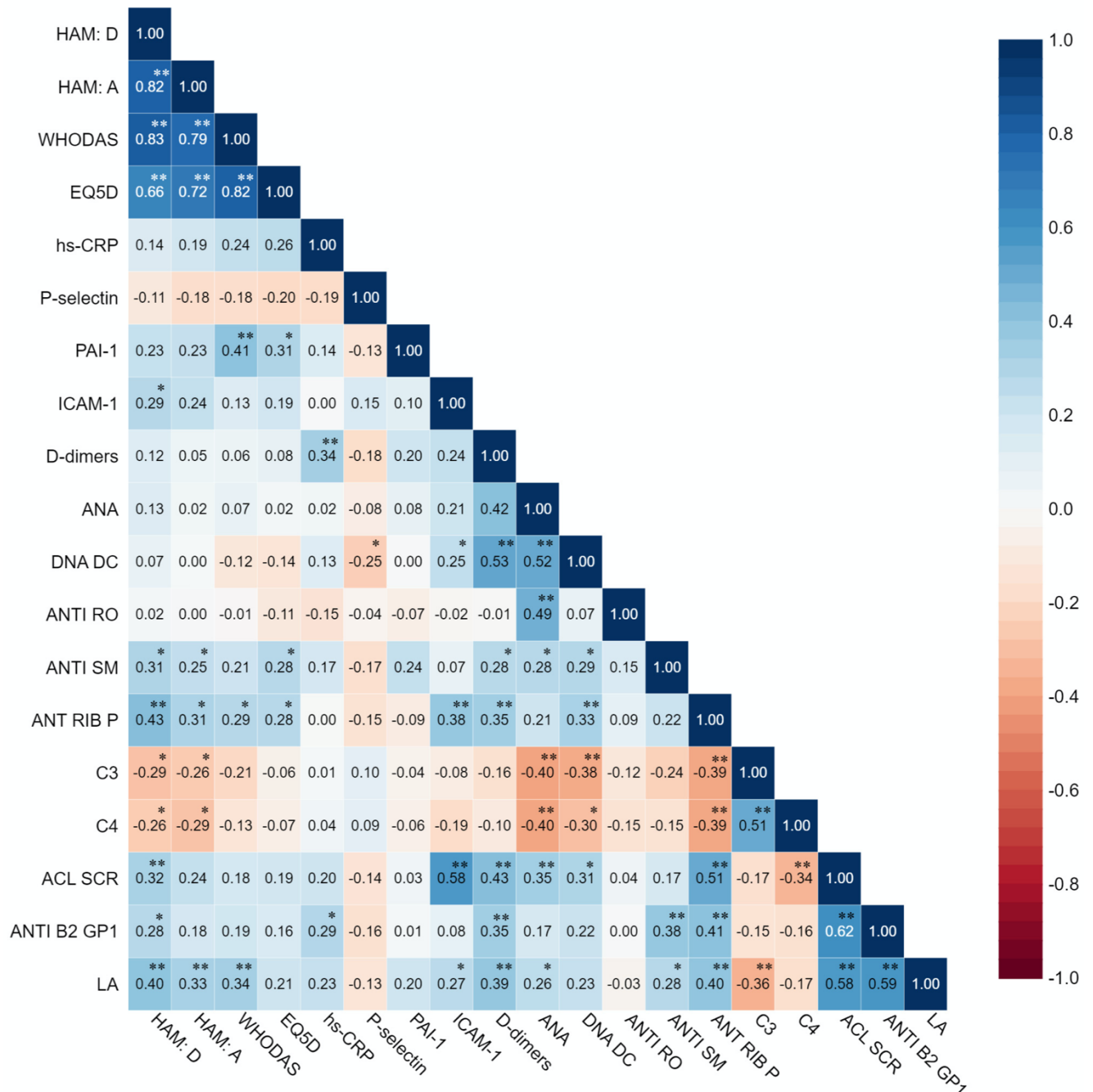
S-a evidențiat o corelație extrem de semnificativă între depresie și prezența anticorpilor anti-cardiolipină, lupusului anticoagulant, precum și prezența anticorpilor anti-ribozom P. De asemenea, s-au identificat corelații puternice cu ICAM-1, nivelul scăzut al fracțiunii C4 și anticorpi prezența anti Sm.

Anxietatea a prezentat o corelație strânsă cu prezența de lupus anticoagulant, precum și cu anticorpii anti-ribozom P, nivelul scăzut al fracțiunii C3 și nivelul scăzut al fracțiunii C4, de asemenea și cu prezența anticorpilor anti-Sm .

Valorile semnificative pentru ICAM-1 au fost corelate cu prezența anticorpilor anti-ADNdc, anticorpii ACL și prezența lupusului anticoagulant.Anticorpii anti-ribozomi P au prezentat corelații cu depresia și

anxietatea în cadrul grupului nostru de studiu, de asemenea și cu dizabilitatea evaluată cu WHODAS. Biologic s-au corelat cu prezența de ICAM-1, D-dimerii, homocisteina, Ac antiADN. De asemenea, au fost puternic corelați cu nivelul scăzut al fracțiunii C3, nivelul scăzut al fracțiunii C4, anticorpul ACL, anti-beta 2 GP1 și lupusul anticoagulant. Calitatea vieții, evaluată cu EQ-5D, a prezentat corelații cu prezența PAI-1, anticorpul anti-ribozom P și anti-Sm (fig nr.9).

Fig.nr.9 Harta termică de corelație a biomarkerilor asociați cu căile trombotice /inflamatorii și depresie, anxietate, dizabilitate, calitatea vieții la subiecții cu LES



(** p < 0,01, * p < 0,05)

Într-un alt model de analiză statistică, regresia lineară, ce a vizat asocierea dintre prezența depresiei, anxietății, gradul de dizabilitate raportat la WHODAS și calitatea vieții reflectată prin EQ-55 în raport cu biomarkerii studiați relevă asocierea semnificativ statistică a depresiei raportată la HAM-D cu prezența de Ac anti proteina P ribosomală, absența PAI-1, anxietății cu prezența le LA și valori scăzute ale fracțiunii C4 a complementului. Gradul de dizabilitare raportat la WHODAS s-a corelat semnificativ cu

Ac anti proteina P ribosomală ,care pare cel mai relevant biomarker pentru studiul de față, prezent și în relație cu raportarea calității vieții la EQ-5D ambele corelate invers cu titrul Ac anti ADNdc.(Tabel nr.22)

Tabel nr.22.Rezultatele regresiei liniare ale asocierii în LES dintre depresie, anxietate, calitatea vieții și biomarkeri.

Parametrul	Asociația/R ²	B (CI)	p
HAM D*	Ac anti-ribozome P/ 0.183	0.070 (0.33-010)	<0.001
	PAI 1/0.258	2.949 (0.60-5.30)	0.014
HAM A	LA/0.109	0.485 (0.13-0.83)	0.007
	C4/0.166	-0.026(-0.05-0.001)	0.043
WHODAS	PAI 1/0.169	8.965 (3.97-13.96)	0.001
	Ac anti-ribozome P / 0.274	0.109 (0.04-0.18)	0.004
	DNA DC/0.330	-0.052(-0.10-0.01)	0.028
	CRP/0.377	16.356(1.07-31.64)	0.036
EQD5	PAI 1/0.096	0.164 (0.04-0.29)	0.012
	Ac anti-ribozome P / 0.192	0.003 (0-0)	0.009
	Ac anti ADNdc /0.256	-0.001 (0-0)	0.025
	CRP/0.320	0.460 (0.07-0.85)	0.021

Pentru a stabili impactul pe care principalii biomarkeri studiați îl pot avea asupra depresiei ,anxietății și dizabilitării pacienților cu LES ,testul nonparametric efectuat indică faptul că prezența Ac anti proteina P ribosomală,lupus anticoagulant,Ac anti cardioplinici și anti beta 2 GPI ,cresc semnificativ statistic riscul de a dezvolta tulburări de depresie și anxietate comparativ cu grupul de pacienți cu biomarkeri negativi devenind practic cei mai importanți predictorii conform cercetării actuale.Gradul de dizabilitare nu pare a fi corelat cu acești biomarkeri dar calitatea vieții raportată la EQ-5D poate varia funcție de prezența Ac anti proteina P ribosomală și LA. Rezultatele obținute la evaluarea inițială indică prevalența înaltă a depresiei și anxietății în grupul de studiu a pacienților cu LES ,susținând efectuarea de screening activ pentru tulburările studiate .Dintre biomarkerii serici evaluați reprezintă factori de risc prezența de anticorpi anti-cardiolipină și anti beta2 glicoproteină I, anticoagulantul lupic, ICAM-1, fracțiunea C4 a complementului scăzută și anti-ribozom P sugererând că atât calea autoimună/inflamatoare, cât și calea ischemică/trombotică, ar putea contribui la aceste manifestări ale NPSLE.

Tratamentul psihiatric în grupul de studiu

În urma evaluării inițiale, ce a decelat așa cum am arătat, nivele crescute ale scorurilor de depresie și anxietate, am supus fiecare pacient ce a prezentat modificări ale scorurilor de depresie și /sau anxietate, unei evaluări de către un specialist psihiatru, care a oferit recomandări de tratament personalizate, urmând ghidurile locale actuale. Prin urmare, 34 (52.31%) subiecți nu au avut indicație de tratament, 4 (6.15%) subiecți au primit doar tratament anxiolitic, la 7 (10.77%) pacienți a fost administrat terapie antidepresivă, în timp ce 20 (30.77%) subiecți au primit atât medicamente antidepresive, cât și pentru antianxietate. Clasele de medicamente utilizate au fost inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRIs): Fluoxetina 20mg/zi, escitalopram-Cipralex 10 mg/zi, paroxetine-Seroxat 20mg/zi, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRIs): venlafaxină 75mg/zi, duloxetina 60mg/zi, alte antidepresive - trazodonă (Triticco) 150 mg/zi, antidepresive triciclice - Amitriptilina 25mg/zi benzodiazepine: alprazolam (Xanax) 0.5 - 1.5 mg/zi, lorazepam (Anxiar) 1mg/zi.

REZULTATELE EVALUĂRII FINALE LA 12 LUNI

Toți cei 65 pacienți au fost reexaminați conform protocolului și la 12 luni.

S-au reevaluat factorii de risc cardiovasculari, terapia de fond și concomitentă, examen fizic complet, semne vitale, scale HAM-D, HAM-A, chestionare EQ-5D, VAS durere, C-SSRS, WHODAS 2.0, paraclinic prin profil imunologic complet asociat LES, fracțiuni complement, HLG, biochimie, proteinurie cu recalculare scoruri de activitate și de leziuni ireversibile: SLEDAI-2K, BILAG 2004, SFI respectiv DI-SLIC-ACR. Rezultatele obținute la un an sunt expuse în continuare.

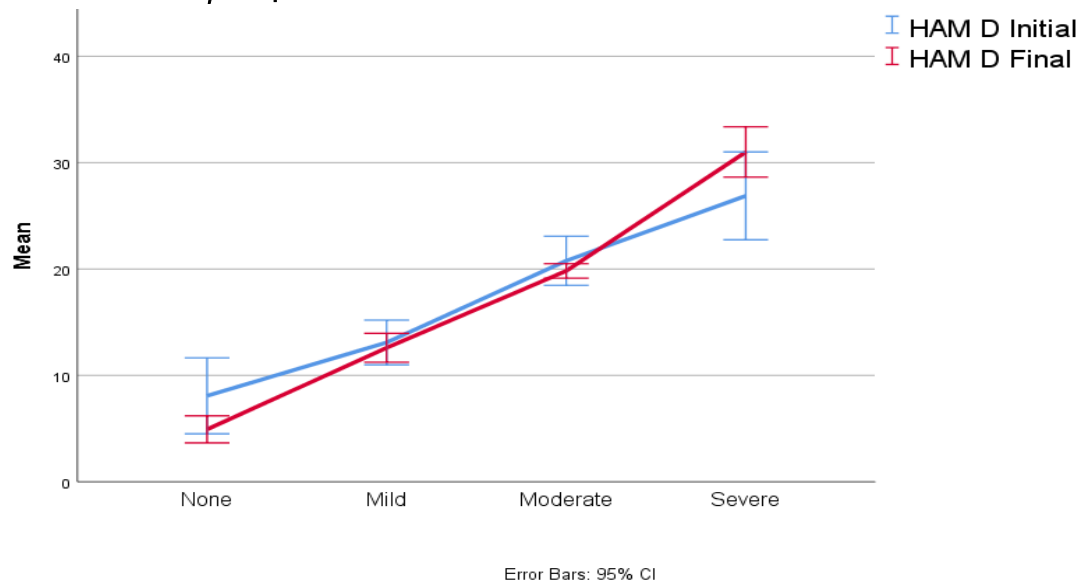
Evoluția depresiei și anxietății

Rezultatele obținute la evaluarea depresiei prin scala HAM D la un an, indică prevalență persistent crescută a acesteia, astfel 52 (80%) din pacienți raportând un grad de depresie. Se observă o ușoară descreștere față de evaluarea inițială când a fost decelată la 56 (86.15%).

Legat de severitatea manifestărilor acestea sunt persistent severe la 8 (12.31%) din pacienți, comparativ cu evaluarea inițială, la fel și pentru simptomele moderate raportate tot de 22 (33.85%) din pacienți în timp ce simptome ușoare tind să descrească ușor de la 26 (40%) la evaluarea inițială la 22 (33.85%) la evaluarea de un an. Media scorului de depresie obținută cu ajutorul scalei HAM-D la vizita inițială a fost de 16.385 (eroare standard (ES) r=0.989, IC 95% limita inferioară 14.408-limita superioară 18.261) iar la reevaluarea de 12 luni media a fost 15.769 (ES r=1.019, IC 95% limita inferioară 13.733-limita superioară 17.806) fără să se atingă diferențe statistice (p=0.311) conform analizei prin comparare perechi sau teste multivariate.

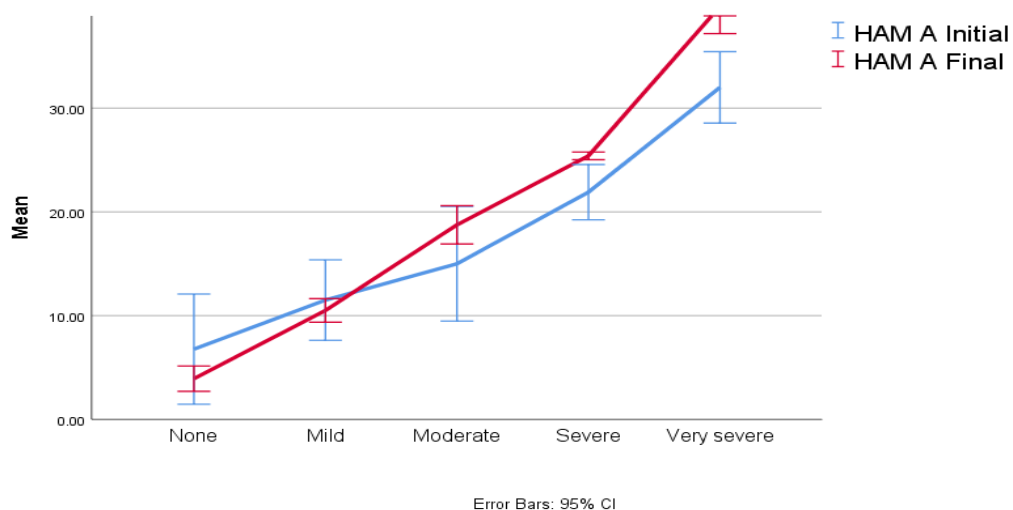
Doar 3 pacienți din cei ce au raportat inițial simptome depresive au avut evoluție favorabilă cu rezoluție simptome la 12 luni. O reprezentare grafică relevantă a evoluției depresiei la a 12 luni față de momentul inițial este prezentată mai jos (grafic nr.37).

Grafic nr.37 Evoluția depresiei la reevaluarea de un an



În mod similar cu evoluția depresiei ,la 12 luni ,se constată nivele persistent crescute ale anxietății aceasta fiind raportată un număr identic de pacienți ,cu evaluarea inițială respectiv 64(98,46%) și din păcate pe lângă prevalența constant crescută s-a putut constata și o creștere a severității .Astfel numărul de pacienți cu anxietate foarte severă a înregistrat o tendință de creștere de la 16 (24,62%) la început la 22 (33,85%) la evaluarea de 12 luni. Aceeași tendință de creștere s-a observat și în rândul pacienților cu anxietate severă, de la 6 (9,23%) la început la 9 (13,85%) la 12 luni și pentru cei cu anxietate moderată, de la 10 (15,38%) la 12 (32,3%) la 12 luni.Spre deosebire de evoluția depresiei unde media scorului raportat la 12 luni a rămas similară ,fără modificari semnificative statistic ,la raportarea anxietății la HAM-A se constată o creștere a mediei de la 19.1077 inițial(dev standard 12.07933) la 22.0154(dev standard 14.20221) . Rezultatele analizei de varianță (ANOVA) au evidențiat o diferență statistic semnificativă, cu $p=0.006$, $F(1,64)=8.049$ și un interval de încredere (CI) cuprins între 0,086 și 4,96. Valoarea medie a anxietății a înregistrat o creștere de 2,91 (2,12) puncte, conform prezentării din graficul nr.39

Grafic nr.39 Evoluția anxietății la 12 luni



Pentru decelare posibili factori ce ar putea sta la baza evoluției depresiei și anxietății la 12 luni ,am inclus în analiza statistică parametrii obținuți la evaluarea inițială dar și finală cu efectuare teste de regresie lineară,corelații ,analiza ANCOVA cu obținerea următoarelor rezultate.Astfel regresia lineară a stabilit o relație crucială și anume faptul că progresia anxietății la 12 luni este semnificativ influențată de nivelul inițial de depresie (R2=0,536). Aceste rezultate reiterează, importanța critică a recunoașterii la timp și a tratării tulburărilor de dispoziție la persoanele cu LES pentru ameliorarea calității vieții și în plus profilaxia apariției de noi și severe afecțiuni .

Legat de posibila patogenie ce ar putea influența evoluția la 12 luni a depresiei și anxietății la pacienții din grupul de studiu ,am reluat corelațiile cu posibili biomarkeri considerați a fi implicați.

La evaluarea inițială ,testele nonparametrice efectuate pentru HAM-A, HAM-D au indicat că în grupul pacienților cu LES ,cei pozitivi pentru biomarkeri ca Ac anti proteina P ribosomală,LA, Ac anti cardiolipinici sau anti beta2 glicoproteina I au risc crescut de a dezvolta depresie si anxietate comparativ cu pacienții cu valori negative la acești biomarkeri.(529).Toți biomarkerii evaluați inițial (hsCRP,P-selectina,PAI-1,ICAM-1,D-dimers,homocisteina,ANA,Ac anti ADNdc, Ac anti Ro,anti Sm,anti proteina P ribosomală,C3,C4,ACL-SCR, Ac anti B2-GP1,LA) au fost incluși în teste de corelație și regresie .Alături de rezultatele obținute la 12 luni pe scala HAM-D,HAM-A ,în tabelul nr.32 sunt incluse doar rezultatele semnificativ statistic ,deci acei biomarkeri ce pot impacta evoluția la 12 luni a tulburărilor de dispoziție.

Tabel nr.32.Biomarkeri specifici predictorii ai manifestarilor NPSLE la un an

Scala evaluată	Biomarker	R2	B	p
HAM A Inițial	LA	0.108	6.78 (1.88-11.67)	0.007
	C4	0.165	-0.37 (-0.72-0.01)	0.044
HAM A Final	LA	0.149	9.40 (3.71-14.97)	0.002
	Anti RIB P/	0.096	0.091 (0.02-0.16)	0.012
Evoluția HAM A (Final-Inițial)	C4	0.156	0.41 (0.17-0.65)	0.001
	D-dimers	0.234	0.01 (0-0.02)	0.015
HAM D Inițial	Anti RIB P/	0.183	0.070 (0.33-0.10)	<0.001
	PAI	0.258	2.949 (0.60-5.30)	0.014
HAM D Final	Anti Rib P	0.336	0.098 (0.06-0.13)	<0.001
	LA	0.396	3.755 (0.74-6.77)	0.015
Diferența HAM D (Final-Inițial)	D-dimeri	0.104	0.008 (0.0-0.001)	0.009

La 12 luni scorul de depresie se corelează din nou cu prezența Ac anti proteina P ribosomală,LA iar variabilitatea scorului final față de cel inițial este legată de valoarea D-Dimeri.Aceeași predictorii ai

nivelelor de anxietate la 12 luni : prezența Ac anti proteina P ribosomală, LA iar variabilitatea scorului se poate lega de de nivelele scăzute C4 și D-Dimeri.

Prezența biomarkerilor specifici, precum LA și anticorpii Anti-Ribosomal P, pare să fie asociată cu persistența atât a depresiei, cât și a anxietății, indicând un mecanism patogen subiacent dual și complex, implicând inflamația și tromboza.

Prin acumularea datelor inițiale și observarea la 12 luni, se poate observa că **cei mai puternici predictor ai depresiei și anxietății la pacienții cu LES** sunt LA și Ac anti proteina P ribosomală demonstrând încă o dată că patogenia acestor tulburări este duală și incomplet elucidată.

Evoluția bolii lupice la 12 luni

Pacienții au fost monitorizați clinic și biologic așa cum am menționat ,conform protocolului de lucru, elementele de activitate au fost incluse în scalele utilizate SLEDAI-2K,BILAG ,SFI.

La 12 luni scorul SLEDAI -2K indică activitate absentă cu scor 0 la 8 (12.3%) pacienți ,activitate ușoară scor 1-5 prezent la 31(47.69%)pacienți,activitate moderată scor 6- 10 la 24(36.92%) pacienți ,activitate înaltă cu scor SLEDAI 11-19-2(3.1%) pacienți ,nici un pacient nu a prezentat scor peste 20 corespunzător unei activități foarte înalte .Se poate constata astfel că 26(40%) pacienți au prezentat puseu de activitate a bolii lupice pe criteriile SLEDAI-2k ,creștere peste 6 a scorului,comparativ cu evaluarea inițială în condițiile în care pacienții au urmat constant terapia de fond pentru boala lupică

Pe baza creșterii scorului SLEDAI-2K ,a intenției de a trata puseul de activitate ,creștere VAS s-a putut stabili apariția unor pusee de activitate evaluate conform criteriilor SELENA SLEDAI Flare Index -SFI .Astfel la evaluarea de 12 luni 29 (44.62%) pacienți au prezentat un puseu moderat SFI,un pacient(1.54%) a prezentat 2 pusee moderate iar 6(9.23%) pacienți au avut un puseu sever SFI.Concluzionând 36(55.39%) pacienți au avut puseu de activitate în timp ce 29(44.61%) nu au avut puseu cu indicație de tratament.

Legat de activitatea bolii conform scalei BILAG-2004 rezultatele indică de asemenea apariția unor pusee de activitate, conform datelor colectate 5(7.7%) pacienți au avut criterii pentru încadrare pe BILAG -A, 17(26.15%) pacienți au prezentate criterii pentru 2 BILAG-B, ambele situații încadrabile ca puseu de boală iar 20(30.77%) pacienți au avut criterii doar pentru un BILAG-B .

Astfel conform criteriilor BILAG-2004 un număr de 22(33.84%) pacienți au prezentat puseu de activitate cu indicație de intervenție terapeutică. Evoluția bolii lupice la 12 luni a fost analizată nu doar din perspectiva activității dar și privind apariția de noi leziuni ireversibile cu ajutorul scalei SLICC/ACR.

Față de evaluarea inițială când 17(26.15%) pacienți nu aveau leziuni ireversibile ,actual au mai dobândit 2 astfel de leziuni.Se poate constata și o agravare a leziunilor ,astfel față de evaluarea inițială când 26(40%) aveau o lezare de organ numărul a scăzut la 22(33.85%) ,cu creșterea numărului de pacienți cu scor mai mare ,respectiv 2 la 16(24.62%) pacienți față de 12(18.46) pacienți inițial,câte un pacient în plus cu scor 3, respectiv 4 și o creștere de la scor 6 la 7,deci nu doar creșterea numărului de pacienți cu leziuni ireversibile dar și a severității leziunilor.

Interrelația biomarkeri serici și evoluția bolii lupice la 12 luni

Evoluția cu activitate crescută a bolii lupice la reevaluarea de 12 luni, relevată prin BILAG, SLEDAI și SFI a impus, în plus, o atentă cercetare a posibilităților factori de impact ce pot influența acest pattern al evoluției bolii, astfel analiza statistică abordând mai multe modele, utilizând testele de corelație și regresie cu variabile dependente mai sus menționate.

În ceea ce privește evoluția bolii evaluată prin SLEDAI -2K, testul de corelație Pearson a relevat o slabă relație cu hsCRP, dificil de evaluat având în vedere că valorile acestui biomarker au fost normale la grupul studiat. La regresia liniară scorul SLEDAI se corelează puternic cu Ac anti proteina P ribosomală, ANA, prezența LA, P-selectina.

Rezultatele corelației Pearson indică asocierea semnificativ statistică între scorul BILAG-A și prezența ANA ($p=0.006$) concordant cu rezultatele obținute la regresia liniară ANOVA unde singurul predictor constant, semnificativ statistic a fost tot prezența ANA cu.

Rezultatele corelației Pearson arată că scorul BILAG-B are o relație semnificativă statistică cu hsCRP, PAI-1, ICAM-1, Ac anti Sm, fracțiunea C3 iar regresia liniară ANOVA a identificat ca și predictorii constanți PAI-1, corelat înalt semnificativ dar și C3, ICAM-1, hsCRP.

Activitatea bolii reflectată prin puseu moderat SFI prezintă corelație semnificativă (Pearson) cu C3 și PAI-1 relații reconfirmate prin testul ANOVA unde predictorii constanți sunt PAI-1 și respectiv C3.

Puseul sever conform SFI a prezentat corelație semnificativă la test Pearson cu prezența ANA, Ac anti ADNdc și Ac anti Sm, C3, testul de regresie ANOVA a precizat ca predictorii constanți prezența ANA și Ac anti Sm.

În ceea ce privește leziunile ireversibile evaluate prin SLICC/ACR testul de corelație Pearson nu a relevat rezultate semnificative, pe modelul de regresie ANOVA s-au conturat în mod predictibil prezența ANA și Ac anti ADNdc, rezultat predictibil.

Evoluția bolii lupice în corelație cu depresia și anxietatea

Prezența depresiei inițial poate influența semnificativ statistic evoluția la 12 luni a activității bolii reflectată prin BILAG cu criterii de severitate A (corelație moderată) și B (corelație mare), SLEDAI-2K, puseu moderat de activitate la SFI (corelație moderată).

Anxietatea impactează scorul de activitate raportat prin BILAG-B (corelație puternică), SLEDAI-2K (corelație moderată), SFI-moderat (corelație mare), în mod similar și gradul de dizabilitate raportat inițial prin WHODAS 2.0. Puseul sever de activitate sau leziunile ireversibile nu au fost corelate cu valorile inițial raportate la HAM-D, HAM-A, WHODAS.

O analiză mai complexă, a evoluției activității LES, bazată pe modelul regresiei liniare, ce a inclus pe lângă biomarkerii menționați și valoarea inițială a depresiei și anxietății, gradul de dizabilitare raportat prin WHODAS 2.0, medicația de fond a sugerat că activitatea bolii lupice crește odată cu dizabilitatea (WHODAS) și anxietatea (HAM A).

Evoluția LES reflectată de activitatea moderată a bolii la SFI a fost influențată la un an de scorul WHODAS ($p<0,0001$), în timp ce activitatea severă SFI a fost influențată de doza inițială a terapiei de fond cu corticosteroizi.

Răspunsul la terapia psihiatrică

Nivelele înalte ale depresiei și anxietății rezultate anterior au impus și terapie, conform recomandărilor, iar impactul recomandărilor de tratament psihiatric pe evoluția la un an a depresiei și anxietății a fost atent analizată statistic.

Am studiat efectul exercitat asupra evoluției scorurilor HAM-D și HAM-A pe clase de medicamente anxiolitice, antidepressive dar și al combinațiilor dintre ele.

Analiza comparată pe perechi a medicației anxiolitice a permis identificarea medicamentului și a dozei care are impact semnificativ statistic asupra evoluției depresiei, astfel reiese că este de

importanță semnificativ statistică ca pacientul să primească tratament în doză minimă de anxiolitic, atât alprazolam (Xanax) 0.5mg/zi cât și Lorazepam (Anxiar) 1mg/zi fără să existe diferențe la doze mai mari. Analiza efectuată subliniază faptul că terapia anxiolitică în doze mici are impact favorabil asupra simptomelor depresive, un element important de avut în vedere la alegerea terapiei psihiatrice la pacienții cu LES așa cum reiese elocvent și din reprezentarea grafică

De asemenea am studiat impactul terapiei antidepresive asupra scorului de anxietate raportat la 12 luni astfel analiza comparată pe perechi a indicat de asemenea importanța majoră a inițierii terapiei versus lipsa terapiei antidepresive ce poate impacta manifestările anxioase ale pacienților cu LES, beneficiul fiind chiar la doză minimă fără a exista diferențe semnificative la doze mai mari sau la tipul de antidepresiv utilizat. Tratatamentul antidepresiv cu Venlafaxină, Paroxetin (Seroxat), Fluoxetină (Prozac) nu aduce beneficii terapeutice indiferent de doză și nu sunt diferențe semnificative între diferitele medicamente și doze

Evaluarea eficienței terapeutice a medicației antidepresive pe evoluția depresiei nu a relevat rezultate semnificative nici la analiza comparată pe perechi, nici la testul Kruskal-Wallis.

În schimb evoluția la un an a depresiei pare a fi impactată semnificativ statistic atât de tratamentul anxiolitic dar și de combinația acestuia cu tratamentul antidepresiv.

La compararea pe perechi de medicație, terapia combinată antidepresivă și anxiolitică este singura cu eficiență semnificativ statistică și aparent, terapia antidepresivă poate funcționa doar în asociere cu terapia anxiolitică, chiar la doze mici așa cum am demonstrat anterior, rezultate surprinzătoare și cu posibil impact asupra recomandărilor terapeutice la pacienții cu LES.

Analiza statistică a impactului terapeutic asupra evoluției la un an a depresiei și anxietății a fost completată cu analiza covarianței ANCOVA și a inclus pe lângă medicația psihiatrică și terapia de fond a bolii lupice. Nu s-a constatat o influență semnificativă statistic a terapiei antidepresive asupra evoluției anxietății sau depresiei. Cu toate acestea, se pare că combinarea Hidroxiclorochinei (Plaquenil) cu Metotrexatul poate asocia un impact semnificativ asupra evoluției tulburărilor afective)

Tabel nr.47 Rezultatele testului ANCOVA privind impactul terapiei asupra evoluției depresiei și anxietății la pacienții cu LES

Grup și terapie	Grup terapeutic (N)	Medie (CI) estimată	R2	P
Depresie și terapie psihiatrică	Anxiolitic (24)	13.65 (11.46- 15.85)	0.698	0.024
	Fără (41)	17.01 (15.42- 18.59)		
	Anxiolitic + antidepresiv(20)	14.13 (11.51- 16.74)	0.734	0.003
	Antidepresiv (7)	21.18 (17.48- 24-87)		
	Azathioprina+ Hidroxicloroquina (3)	20.89(15.80- 25.98)	0.745	0.024
Methotrexate+ Hidroxicloroquina (1)	3.87(-4.96- 12.69)			

Depresie și medicația LES	Azathioprina+ Hidroxicloroquina (3)	20.89 (15.80-25.98)	0.075	0.030
	Methotrexate+ Hidroxicloroquina (1)	3.87 (4.96-12.69)		
Anxietatea și medicația LES	Fără (3)	30.44 (22.74-38.15)	0.804	<0.001
	Methotrexate+ Hidroxicloroquina (1)	-9.77 (6-23.29-3.75)		
	Azathioprine (1)	23.20 (9.76-36.64)		
	Methotrexate+ Hidroxicloroquina (1)	-9.77 (6-23.29-3.75)		
	Methotrexate (1)	45.10 (31.75 -58.45)		
	Mycophenolate + Hidroxicloroquina(2)	16.00 (6.37-25.62)		
	Methotrexate (1)	45.10 (31.75 -58.45)		
Hidroxicloroquina (54)	21.92 (20.11-23.74)	0.023		
Hidroxicloroquina (54)	45.10 (31.75 -58.45)	16.00 (6.37-25.62)	<0.001	
Methotrexate+ Hidroxicloroquina (1)				
Azathioprine+ Hidroxicloroquin (3)	21.75 (14.03 -29.47)	-9.77 (6-23.29-3.75)	0.03	
Methotrexate+ Hidroxicloroquin (1)				

Prin urmare, în ceea ce privește impactul diferitelor tipuri de medicamente pe manifestările de depresie și anxietate la un an de urmărire, rezultatele sugerează că diverse combinații de medicamente pentru LES, cum ar fi Metotrexatul și Hidroxicloroquina, pot reduce nivelul de anxietate și depresie semnificativ în comparație cu alte terapii farmacologice, de asemenea, că nivelul de depresie poate fi influențat de terapia anxiolitică. Rezultatele ANCOVA și regresiei liniare nu sugerează nici o influență sau predicție cu privire la terapia neuropsihiatrică asupra simptomelor de anxietate în LES.

DISCUȚII

Discuții rezultate inițiale

Lotul de studiu a inclus 65 pacienți și o primă discuție ar putea fi legată de dimensiunea grupului evaluat dar este vorba de o patologie cu prevalența redusă în populația generală efectuat monocentric, în plus majoritatea studiilor observaționale cu LES în literatură efectuate în țări Europene cuprind între 60-100 pacienți așa cum reiese mai ales din rezultatele meta-analizelor, precum cea recent publicată în 2023. **(530)**

În cadrul cercetării noastre, pe baza evaluărilor prin scalele HAM-D17 și HAM-A, am constatat rate de depresie și anxietate mari la pacienții cu LES, respectiv 86.15% și 98.46%. Aceste cifre sunt semnificativ mai ridicate decât cele raportate în studiile anterioare, unde o cercetare similară a evidențiat o rată de 45,2% pentru depresie și 37,1% pentru anxietate. **(439)**

O meta-analiza mai recentă publicată în 2020 arată o variabilitate mare a prevalenței raportate atât pentru a depresiei 2.1-78.6% cât și pentru anxietate 2.9-84.9% la pacienții cu LES desigur legate de scalele utilizate, calitatea studiului și modul diferit de definire. **(51,424)**

Pacienții cu LES din grupul nostru au avut tendința de a avea o prevalență mai mare a anxietății decât a depresiei, ceea ce a fost în conformitate cu studiile anterioare. **(548,436)**

În plus 48.38% din pacienți au raportat atât simptome depresive cât și anxioase, date similare fiind raportate și în alte studii. **(439)**

Evaluarea gradului de dezabilitare prin scala WHODAS 2.0 a indicat un grad moderat 32.54% date similare de dizabilitare moderat severă au fost raportate și într-un studiu pe fibromialgie, media obținută fiind 43.8 ± 16.5 și s-a corelat de asemenea cu prezența anxietății. **(555)**

Din păcate date publicate legate de rezultatele aplicării WHODAS la pacienții cu boală lupică sunt limitate iar utilizarea scalei în cadrul studiului a permis evaluarea pentru validarea instrumentului WHODAS și la pacienții cu LES cu ajutorul statisticii prin analize factoriale exploratorii și confirmatorii ce au sugerat ca această scală ar putea constitui un instrument important și pentru evaluarea dizabilitării pacienților cu LES, date deja publicate. **(556)**

O parte importantă a studiului nostru a fost legată de evaluarea biomarkerilor în boala lupică, aportul de originalitate al lucrării fiind adus și de acest aspect întrucât am evaluat în paralel markeri serologici asociați atât inflamației cât și coagulopatiei pentru a explora cât mai atent mecanismul patogenetic dual posibil asociat în NPSLE. **(556)**

Dintre anticorpii asociați determinărilor neurologice în LES Ac anti proteina P ribosomală au fost detectați la 43.1%, un procent mai mare comparativ cu cel raportat în studiile anterioare în special raportate în Europa **(570)** dar mai apropiate de cele raportate în populația asiatică cu un procent de 42.9%. **(571)**

Serologia asociată sdr antifosfolipidic a fost detectată de asemenea în procent semnificativ: Ac anti cardiolipinici la 55.4% pacienți, anti beta 2 glicoproteina I la 47.7% din pacienți identic cu prezența LA date ușor crescute față de cele din literatură unde se citează un procent de pozitivitate de 30-40% , LA prezent între 11-30% iar Ac anti cardiolipinici 17-40% **(573, 244,574)** însă prevalența clinic semnificativă este de aproximativ 20% **(575)**, aceasta fiind legată de pozitivitatea LA dar și titru moderat / înalt de ACL sau anti beta2GPI (≥ 40 U or $\geq 99^{\text{th}}$ percentile), față de titrul mic, isotipul IgG, IgM comparativ cu IgA **(576)** sau tripla pozitivitate. **(577)**

Comparația în grupul nostru de studiu între subiecții cu ACL pozitiv și negativ sugerează că anxietatea și depresia sunt semnificativ mai ridicate la pacienții cu SLE ACL pozitiv.

Rezultatele cercetării noastre indică faptul că biomarkerii asociați cu coagularea împreună cu markerii specifici inflamației, sunt corelați cu depresia și anxietatea la pacienții cu LES. O corelație pozitivă puternică s-a demonstrat între depresie, anxietate și Ac anti cardiolipinici și anti beta 2 glicoproteinal, lupus anticoagulant, ICAM-1, valori scăzute C4 și Ac antiproteina P ribosomală. Dizabilitatea evaluată cu WHODAS 2.0 și calitatea vieții evaluată cu ED-5D par să fie influențate de nivelele crescute ale PAI 1, Anti-ribosome P, hsCRP, și nivele scăzute Aca anti ADNdc. **(529)**

Discuții rezultate reevaluare la un an

Nivelele depresiei s-au menținut ridicate la un an la 80% din pacienți, cu menținere grad de severitate similar cu cel inițial, în plus prevalența anxietății s-a menținut ridicată la 98.46% dar cu o creștere a severității, rezultate surprinzătoare pentru care am încercat să găsim explicații și corelații semnificative. O posibilă explicație pentru acest aspect îl poate constitui faptul că reevaluarea pacienților la un an a survenit în contextul pandemiei COVID-19, date din literatură susținând impactul pe care pandemia l-a exercitat asupra agravării tulburărilor afective. **(584,585)**

În studiul realizat de Mak și colegii săi în 2011, s-a observat că anxietatea la pacienții cu SLE ar putea fi anticipată pe baza factorilor precum prezența depresiei, o doză cumulativă mare de glucocorticoizi și utilizarea altor medicamente. Mai mult, intensitatea depresiei a apărut ca un predictor pentru gravitatea și existența anxietății. Prin urmare, indivizii cu lupus care manifestă simptome de anxietate ar trebui să fie supuși unei evaluări concomitente și detaliate pentru depresia coexistentă potențială. **(548)** În mod similar studiul de față a stabilit pe baza regresiei lineare că progresia anxietății la 12 luni este influențată de nivelul inițial de depresie și nivelul de anxietate crește în raport cu nivelul anxietății.

În ciuda prevalenței mari, puține date se pot găsi în literatură despre evoluția în timp a simptomelor depresive sau anxioase la pacienții cu boală lupică, acest studiu având un aport original prin designul longitudinal cu monitorizare 12 luni.

Un studiu ce a urmărit evoluția depresiei la pacienții cu LES timp de 48 luni a arătat că la pacienții cu LES depresia este persistentă în ciuda intervențiilor terapeutice pentru durere, tulburarea afectivă și a tramenentului de fond a bolii lupice, similar cu rezultatele obținute în cercetarea prezentă. **(591)**

Într-un studiu ce a monitorizat disfuncția cognitivă la pacienții cu LES timp de 5 ani dar care a urmărit și simptomele depresive indică aceeași traiectorie persistentă a acestora. **(592)**

Comparativ cu biomarkerii ce se asociază inițial cu prezența depresie și anxietății, date deja publicate **(529)** se mențin și la 12 luni ca factori de risc pentru persistența a depresiei și anxietății. Ac anti proteina P ribosomală și LA sugerând din nou că patogenia acestor tulburări în LES este complexă și multifactorială implicând inflamația și coagularea.

Legat de terapia psihiatrică, datele din literatură indică ca prima linie de tratament pentru tulburările afective inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRIs) datorită profilului de siguranță și tolerabilitate **(609)** dar utilizarea lor rămâne empirică în lipsa studiilor controlate. **(610)**

În studiul nostru am utilizat escitalopram, fluoxetină și paroxetine raportate și în alte studii ca fiind eficiente în cazul depresie asociate cu LES. **(611,612,613,614)** Pentru anxietate antidepresivele, cum ar fi SSRI-urile și anxioliticele, cum ar fi benzodiazepinele, pot fi prescrise conform indicațiilor standard în tulburările psihiatrice primare, recomandări urmate și în studiul nostru dar la fel ca pentru tratamentul depresiei recomandările rămân empirice în lipsa studiilor. **(610,615)**

În studiul nostru, tratamentul neuropsihiatric nu a avut nicio influență asupra evoluției anxietății și depresiei deși sunt date raportate ce arată eficiența crescută a antidepressivelor 62.1-70% **(616)** altele cu eficiență limitată la 7%.**(617)** O explicație alternativă pentru eficacitatea limitată a inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (SSRI/SNRI) prescriși ar putea fi influența lor asupra calității somnului; aceste medicamente au fost asociate cu deteriorarea calității somnului, o problemă comună care afectează cel puțin jumătate dintre persoanele cu LES. **(619,620)**

În mod interesant, posibil legat de impactul pe care anxioliticele îl au asupra somnului, tratamentul anxiolitic al pacienților noștri demonstrează un impact favorabil asupra depresiei. Datele similare indică faptul că pacienții cu simptome depresive ar putea obține beneficii prin adăugarea tratamentului anxiolitic și ar trebui avut în vedere ca o completare a terapiei cu SSRI, însă pe termen scurt, din cauza riscului crescut de dependență și deteriorare cognitivă. **(621,622,623)**

Ca parte a tratamentului de fond pentru lupusul eritematos sistemic, datele noastre sugerează: combinarea metotrexatului și Hidroxicloroquina poate oferi beneficii suplimentare prin abordarea potențială a inflamației și a riscului trombotic. **(631)**

CONCLUZIILE.PUNCTE FORTE TEZĂ.DIRECȚII NOI DE CERCETARE

Concluzii rezultate inițiale

Rezultatele inițiale relevă prevalență înaltă a depresiei și anxietății în grupul pacienților cu LES aspect extrem de important ce subliniază necesitatea unui screening activ pentru aceste simptome și manifestări în rândul acestei populații.

Dintre biomarkerii serologici există corelație pozitivă semnificativă între depresie, anxietate și diferiți anticorpi, precum cei asociați cu cardioplipina, beta2-glicoproteina I, lupusul anticoagulant, ICAM-1, C4 scăzut și anticorpii Anti RIB P.

Aceste constatări indică faptul că atât calea autoimună/inflamatorie, cât și calea ischemică/trombotică ar putea contribui la depresie și anxietate ca manifestare a NPSLE.

Așadar, este important să se dezvolte markeri serologici specifici pentru NPSLE pentru a permite un diagnostic și tratament precoce, iar ghidurile de tratament să fie revizuite corespunzător.

Concluzii rezultate la 12 luni

După 12 luni de monitorizare atentă și tratament personalizat, adaptat atât pentru LES, cât și pentru NPSLE, la pacienții noștri cu LES, prevalența și severitatea depresiei și anxietății rămân semnificativ crescute.

Prezența biomarkerilor specifici, cum ar fi LA și anticorpii Anti-Ribosomal P, pare să prezică persistența atât a depresiei, cât și a anxietății, sugerând în continuare implicarea unui mecanism dual complex inflamator-trombotic ca determinant patogenic subiacent. Mai mult, constatările investigației sugerează că, în timp ce nivelurile de anxietate tind să crească în timp, ele nu prezintă o corelație directă cu activitatea SLE.

Rezultatele sugerează că nivelurile de anticorpi antinucleari și biomarkerii PAI-1 pot prezice activitatea bolii SLE la urmărirea de un an.

Medicamentele specifice pentru SLE, precum Metotrexatul și Hidroxicloroquina, se corelează cu reducerea scorurilor de anxietate și depresie. În plus, terapia anxiolitică pare să reducă depresia, dar fără impact asupra tulburării de anxietate și rămâne o problemă esențială în tratamentul NPSLE.

Datele relevante ,prezentate, indică o prevalență ridicată a depresiei și anxietății, alături de o persistență pe termen lung și un impact semnificativ asupra funcționării, calității vieții și progresiei bolii lupice.

În concluzie, studiul subliniază necesitatea unor cercetări continue și dezvoltarea unor intervenții terapeutice mai eficiente pentru NPSLE. Înțelegerea interacțiunii complexe între LES și simptomele neuropsihiatrice este crucială pentru îmbunătățirea rezultatelor pacienților. Există o necesitate clară pentru studii longitudinale mai robuste pentru a explora natura multifacetată a LES și impactul său asupra sănătății mintale, având ca scop îmbunătățirea calității vieții pentru cei afectați de această boală autoimună complexă. Aceste studii ar trebui să vizeze dezvoltarea de biomarkeri și elaborarea unui algoritm complet și complex de evaluare, esențial pentru practica medicală curentă.

Punctele forte și originalitatea tezei

Studiile elaborate au contribuit semnificativ la decelarea prevalenței depresiei, anxietății la pacienții cu LES în România și impactul funcțional asupra acestora, efectuând prima evaluare a fezabilității scalei de dizabilitare WHODAS 2.0 la pacienții cu LES și prima validare statistică pe această patologie. Am adus date legate de patogenia LES cu viză pe cele două căi prevalente inflamatorie și trombotică cu stabilirea unor posibili biomarkeri serici asociați NPSLE.

Studiu longitudinal pe 12 luni a urmărit evoluția simptomelor anxios depresive dar și a bolii lupice în termeni de activitate respectiv, progresie și posibili factori predictivi ai evoluției. În plus a evaluat și răspunsului terapeutic la terapiile psihiatrice standard în rândul pacienților cu LES, date puțin publicate până acum.

Direcții viitoare de cercetare

Stabilirea unui program pentru decelare activă și monitorizarea pe termen lung a tulburărilor afective la pacienții cu boală lupică cu implementarea unor strategii de diagnostic precoce și intervenție terapeutică cu impact .

Dat fiind prevalența în creștere a patologiilor autoimune ,cu potențial impact fizic și psihic ,se pot elabora proceduri de screening pentru anxietate ,depresie și tulburări cognitive în rândul tuturor pacienților cu boli autoimune sistemice.

Cercetare mai amplă pentru elucidarea etiopatogeniei manifestărilor neuropsihiatrice în LES în vederea stabilii unor biomarkeri serologici ,și nu numai, ce permit diagnosticul precoce și intervenție terapeutică țintită ,personalizată pentru tratarea, ameliorarea calității vieții și recuperarea pacienților cu LES