

UDK 616-002.52
COBISS.SR-ID 276251404

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 1 (2019), str. 26-30.

SISTEMSKI LUPUS ERITEMATODUS: OD ETIOPATOGENEZE DO SAVREMENIH METODA LEČENJA

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: FROM ETIOPATOGENESIS TO UP TO DATE TREATMENT'S METHODS

Nataša Zdravković (1), Nenad Zdravković (2), Maja Stojanović (3)

(1) SLUŽBA LABORATORIJSKE I MEDICINSKE BIOHEMIJE, OPŠTA BOLNICA LESKOVAC, LESKOVAC, SRBIJA, (2) ODELJENJE NEUROLOGIJE, OPŠTA BOLNICA LESKOVAC, LESKOVAC, SRBIJA, (3) SLUŽBA ZA ANESTEZIOLOGIJU SA REANIMATOLOGIJOM I INTENZIVNOM TERAPIJOM, KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR "ZVEZDARA", BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Sistemska eritematski lupus (SEL) je hronična autoimunska bolest koja može da zahvati različite organe, predominantno kožu, zglobove, hematopoetski sistem i bubrege. Etiologija bolesti je nepoznata, pojavu bolesti može provocirati upotreba nekih lekova, unošenje u organizam stranih belančevina, izlaganje dejstvu sunčevih ili ultravioletnih zraka, a pretpostavlja se i psihička trauma. SLE je bolest čija klinička slika izuzetno varira. Početak bolesti je praćen nespecifičnim simptomima, povišenom temperaturom i malaksalošću, bolovima u zglobovima i mišićima, promenama na koži, anemijom i smanjenjem broja belih krvnih zrnaca. Pozitivnost antinukleasnih antitela predstavlja samostalan dijagnostički kriterijum za SLE. Posebno specifična za SLE su anti - ds DNK antitela, koja su pozitivna kod oko 60% pacijenata. Anti SS-A-Ro i anti SS-b/La antitela imaju prognostički značaj. Standardni terapijski protokoli za pojedine entitete SLE uključuju nesteroidne antiinflamatorne lekove i glikokortikoide kao prvi terapijski pristup, rano uvođenje ciklofosfamida i drugih standardnih citotoksičnih lekova. Primarni cilj u lečenju je postizanje remisije i bolje kontrole bolesti, kao i sprečavanje pogoršanja uz izbegavanje neželjenih dejstava lekova.

Ključne reči: sistemska eritematski lupus, autoimunske bolesti, antinuklearna antitela, imuni sistem

Summary: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that can attack different organs, but predominance of the skin, joints, blood and kidneys is present. The etiology of the disease is unknown, but the occurrence of the disease could be provoked by the use of some drugs, the ingestion of foreign proteins, the exposure to the action of sun or ultraviolet rays, and psychological trauma is also presumed. SLE is a disease whose clinical presentation varies greatly. The onset of the disease was followed by non-specific symptoms, increased temperature and fatigue, joint pain and muscle pain, skin changes, anemia, and a decrease in the number of white blood cells. The antinuclear antibody positivity is an independent diagnostic criteria for SLE. Particularly specific to SLE are anti-ds DNA antibodies that are positive in about 60% of patients. Anti SS-A/Ro and anti SS-b/La antibodies have prognostic significance. Standard therapeutic protocols for individual SLE entities include non-steroidal antiinflammatory drugs and glycocorticoids as the first therapeutic approach, the early introduction of cyclophosphamide and other standard cytotoxic drugs. The primary goal in the treatment is to achieve remission and better control of the disease as well as preventing deterioration while avoiding side effects of drugs.

Key words: systemic lupus erythematosus, autoimmune diseases, antinuclear antibodies, immune system

Sistemska eritematski lupus (SEL) je hronična autoimunska bolest koja može da zahvati različite organe, predominantno kožu, zglobove, hematopoetski sistem i bubrege [1].

SEL je hronična bolest i traje veoma dugo. Bolest je češća u osoba ženskog pola sa odnosom 6-10 :1, sa početkom nastanka bolesti najčešće između 15 do 40 godine života [1,2,3].

Adresa autora: Nataša Zdravković, Služba laboratorijske i medicinske biohemije, Opšta bolnica Leskovac, Leskovac, Srbija

E-mail: natasazdravkovic.nz@gmail.com

Rad primljen: 18.11.2018. Elektronska verzija objavljena: 13.05.2019.

www.tmg.org.rs

Etiologija i patogeneza nastanka SEL

Iako je etiologija bolesti nepoznata, poznato je da pojavu bolesti može provocirati, a stanje već ispoljene bolesti pogoršati, upotreba nekih lekova (hidralazin, sulfonamidi, prokainamid, tetraciklini), unošenje u organizam stranih belančevina, izlaganje dejstvu sunčevih ili ultraviolettih zraka, moguće i psihička trauma [4]. Kod bolesnika koji boluju od SEL postojanje nekih abnormalnih frakcija serumskih proteina, kao i postojanje antinuklearnih antitela (ANA), upućuju na zaključak da u patogenezi bolesti igra ulogu autoimuni mehanizam [4,5]. Antitela na dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) mogu biti uzrok akutnih manifestacija bolesti [1]. Zavisno od tipa, intenziteta, vremena početka i trajanja patološkog procesa, klinička slika je vrlo raznolika a takođe je i prognoza različita.

Patološke promene su nespecifične. Sastoje se od difuznih vaskularnih i perivaskularnih fibrinoidnih pramena, diseminovanog arteritisa, verukoznog endokarditisa i fokalnog ili difuznog glomerulonefritisa [6]. Poliserozitis i generalizovani limfadenitis sreću se u preko 50% slučajeva. Karakterističan patohistološki nalaz je lupus erythematosus ćelija (LE) i hematoksilinska tela. [1,6]. ANA se mogu dokazati i u krvi zdravih članova porodice bolesnika od sistemskog lupusa. Stoga je SLE prototip bolesti imunih kompleksa, jer je većina promena izazvana deponovanjem imunih kompleksa antigen-antitela u tkivima [1,2,6].

Klinička slika sistemskog lupusa eritematodusa

SLE je bolest čija klinička slika izuzetno varira. Početak bolesti je praćen nespecifičnim simptomima, povišenom temperaturom i malaksalošću, bolovima u zglobovima i mišićima, promenama na koži, anemijom i smanjenjem broja belih krvnih zrnaca [1]. Obično bolest zahvata samo jedan organ da bi se kasnije javile i druge kliničke manifestacije. Klinički tok olakšava prisustvo specifičnih antitela još na početku bolesti, tako da je moguće na vreme započeti lečenje [7].

Zglobno - mišićni simptomi se javljaju kod većine bolesnika. Obično se ispoljavaju bolom u zglobu (artralgija) ili u obliku prolaznog artritisa velikih zglobova. Karakteristična je jutarnja ukočenost ali je ona kratkotrajna [1,2]. Artritis je obično neerozivan i nedeformišući dok je stepen bola obično iznad objektivnog fizičkog

nalaza. Mogu se javiti fleksioni deformiteti, ulnarna devijacija, labavost vezivnog tkiva i deformacije po tipu labudovog vrata [1,2]. Subkutani noduli su česti i uglavnom vezani za aktivnost bolesti. Ponekad se može javiti i avaskularna nekroza. Ukoliko se pojavi najčešća je u nivou glave femura ili humerusa, na platou tibije ili ručja, i sa često asimptomatskim tokom [1].

Kožne promene se sreću kod 80% bolesnika. Manifestuju se kao eritem obraza (u obliku leptira) i kao eritemska ili makulopapulozna osipa koja zahvata šire površine kože izložene suncu [2]. Eritem na koži izloženoj sunčanoj svetlosti (fotosenzitivnost), naročito eritem u vidu krila leptira na jagodicama lica, najčešća je promena na koži kod SLE. Međutim, često se javljaju i purpura, subkutani nodulusi, angioneurotični edem, alopecija, vitiligo ili hiperpigmentacija [1,2].

Česti su poremećaji funkcije pluća i pleuritis sa izlivom ili bez. Ranice na sluzokoži usta i nosa su tipične za akutni tok bolesti [1,2]. Suvi ili eksudativni pleuritis su najčešća plućna manifestacija bolesti [3].

Takođe je čest perikarditis sa izlivom ili bez izliva. Miokarditis sa tahikardijom, galopnim ritmom i poremećajima ritma može imati za posledicu insuficijenciju srca [1,2]. Takođe se često viđa i Raynaud fenomen kao i ostali periferni vaskularni sindromi, uključujući i gangrenu.

U ranoj fazi može se ispoljiti fokalni glomerulonefritis koji se manifestuje umerenom proteinurijom i mikroskopskom hematurijom [8]. On može u daljem toku bolesti progredirati do subakutnog ili čak i terminalnog glomerulonefritisa [1,8]. Lupusna nefropatija ukoliko je praćena azotemijom i hipertenzijom vrlo je loš prognostički znak. Poznato je da može postojati i nefrotski sindrom sa jedva naznačenim simptomima SLE [8]. Kod četvrtine bolesnika klinička slika nefritisa je inicijalna manifestacija SLE, dok se tokom prvih pet godina nefritis javlja kod 40-75% bolesnika [1,2,8].

Podela bubrenih promena u sistemskom lupus eritematodus prema Svetskoj Zdravstvenoj organizaciji (WHO) u 6 klasa [1,2,9]:

- Klasa I - minimalne lezije glomerula
- Klasa II - mezangijski glomerulonefritis (sa depozitima imunoglobulina G (IgG) i frakcijom C između kapilarnih petlji)
- Klasa III - fokalni glomerulonefritis

zahvatajući manje od 50% nefrona u tkivnom uzorku
 Klasa IV - difuzni proliferativni glomerulonefritis, koji je najmaligniji oblik lupus nefritisa
 Klasa V - membranski glomerulonefritis, odlikuje se obilnim depozitima imunoglobulina i komplemenata u subepitelnom prostoru.
 Klasa VI - sklerozirajući glomerulonefritis uz pojavu hiperenzimije i bubrežne insuficijencije

Dijagnoza sistemskog lupus eritematodusa

Kod većine bolesnika nalazi se blago do umereno izražena normocitna normohromna anemija [1,2,3]. Hemolitička anemija javlja se znatno ređe ali može biti vrlo teška. Umerena leukopenija sa skretanjem formule u levo dosta je česta [10,11]. Sedimentacija eritrocita je jako ubrzana kod skoro svih slučajeva, čak i u periodu remisije.

ANA test predstavlja samostalni dijagnostički kriterijum za SLE [4,5]. Nalaz karakterističnih LE ćelija u venskoj krvi kao i u ostalim tkivima može biti od značaja pri postavljanju dijagnoze. Posebno specifična za SLE su anti - ds DNK antitela (At) koja su pozitivna kod oko 60% pacijenata [3,4,5]. Javljaju se samo u aktivnim fazama bolesti. Anti SS-A-o i anti SS-B/-La antitela imaju prognostički značaj [4,5].

Obzirom da SLE zahvata mnoge organe i sisteme, njegova klinička slika može imitirati veliki broj različitih bolesti, naročito zapaljenske bolesti lokomotornog aparata, kožne bolesti i bolesti hematopoetičkog sistema. Takođe ga treba razlikovati od mnogih akutnih i hroničnih infektivnih bolesti.

Za dijagnozu SLE u upotrebi su modifikovani kriterijumi za klasifikaciju SLE, a oni obuhvataju [1,2,10,11,12]:

1. eritem obrazca
2. diskoidni lupus
3. fotosenzitivnost
4. oralne ili nazofaringealne ulceracije
5. neerozivni artritis dva ili više zglobova
6. serozitis (pleuritis, perikarditis, peritonitis)
7. nefritis
8. neurološke promene (epilepsija, psihoza)
9. hematološke promene (hemolizna anemija, leukopenija ili limfocitopenia, trombocitopenia)
10. imunološke promene
11. ANA test

Dijagnoza SLE se potvrđuje ukoliko su pozitivne 4 ili više od navedenih manifestacija bolesti, pri čemu je senzitivnost i specifičnost kriterijuma do 96%.

Lečenje sistemskog lupus eritematodusa

Savremene metode lečenja uključuju

[1,2,3]:

1. nefarmakološko lečenje
2. farmakološke mere
3. druge standardne tretmane

Standardni terapijski protokoli za pojedine entitete SLE uključuju nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i glikokortikoide kao prvi terapijski pristup, zatim rano uvođenje ciklofosfamida kao i uvođenje standardnih citotoksičnih lekova. Primarni cilj u lečenju jeste postizanje remisije i bolje kontrole bolesti kao i sprečavanje pogoršanja uz izbegavanje neželjenih dejstava lekova. Novi eksperimentalni terapijski agensi se fokusiraju na moćniju i selektivniju imunosupresiju, povećanje efikasnosti terapijskih agenasa i smanjenje njihove štetnosti. Kod bolesnika koji ne reaguju na adekvatnu terapiju kortikosteroidima treba pokušati lečenje imunosupresivnim agensima kao što su antagonisti purina (mercaptopurin i analogni preparati) i alkilizirajućim agensima (nitrogen mustard, ciklofosfamid).

Drugi lekovi i postupci u lečenju SLE su [13,14,15]:

Manje toksična, specifičnija imunosupresija:

Mikofenolat mofetil (MMF)

Fludarabin - HLL-

Kladribin - citotoksični antigeni selektivni za limfocite, analozi purinskih nukleozida

Leflunomid, Ciklosporin, Takrolimus - mogu dati nefrotoksičnost

Monoklonska antitela (anti CD 40L ili CTL A4 - Ig) - imaju protrombotička dejstva

Bindarit

Imunoablacija sa autologom transplantacijom matične ćelije hematopoeze

Važna profilaktička mera je i izbegavanje izlaganja ultravioletnim zracima i primena zaštitnih krema u toku sunčanih dana. Trudnoća je dozvoljena kod bolesnika, ako je bolest u mirnom periodu, ali naravno uz stalni nadzor lekara.

Istraživanje na polju autoimunskih bolesti, a naročito SLE je veoma intezivno. Cilj je da se u budućnosti utvrde specifični mehanizmi zapaljenja i autoimuniteta i da se bolje odredi

način lečenja bez potiskivanja celog imunskog sistema [14,15]. Trenutno su u toku mnoge kliničke studije koje se odnose na SLE.

Prognoza sistemskog lupusa eritematodusa

Prognoza bolesti zavisi od lokalizacije oštećenja i pravovremenog lečenja. Dobro poznavanje bolesti i pravilan terapijski pristup dovode do znatnog produženja životnog veka i kvaliteta života bolesnika. Preko 70% bolesnika živi duže od 10 godina. Najčešći uzroci koji dovode do smrti bolesnika su: bubrežna insuficijencija, infekcije, neke manifestacije lupusa centralnog nervnog sistema, naročito cerebrovaskularna krvarenja [16].

ZAKLJUČAK

Sistemski lupus eritematodus je hronična autoimuna bolest koja može da ošteti različite organe, a naročito kožu, zglobove, hematopoetski sistem, CNS i bubrege. Bolest je češća kod osoba ženskog pola sa odnosom 6-10:1, sa početkom bolesti najčešće između 15 do 40 godine života. Kod bolesnika sa SLE postojanje nekih abnormalnih frakcija serumskih proteina, kao i postojanje antinuklearnih antitela, upućuju na zaključak da u patogenezi bolesti igra ulogu autoimuni mehanizam. Patološke promene su nespecifične i sastoje se od difuznih vaskularnih i perivaskularnih fibrinoidnih promena, diseminovanog arteritisa, verukoznog endokarditisa i fokalnog ili difuznog glomerulonefritisa. SLE je bolest čija klinička slika izuzetno varira. Početak bolesti je praćen nespecifičnim simptomima, povišenom

temperaturom i malaksalošću, bolovima u zglobovima i mišićima, promenama na koži, anemijom i smanjenjem broja belih krvnih zrnaca. Obično bolest zahvata samo jedan organ da bi se kasnije javile i druge kliničke manifestacije. Klinički tok olakšava prisustvo specifičnih antitela još na početku bolesti, tako da je moguće na vreme započeti lečenje. Kod četvrtine bolesnika klinička slika nefritisa je inicijalna manifestacija SLE, dok se tokom prvih pet godina nefritis javlja kod 40-75% bolesnika. Uobičajena je podela prema Svetskoj Zdravstvenoj organizaciji u 6 klasa. Standardni terapijski protokoli za pojedine entitete SLE uključuju nesteroidne antiinflamatorne lekove i glikokortikoide kao prvi terapijski pristup, zatim rano uvođenje ciklofosfamida kao i uvođenje standardnih citotoksičnih lekova. Primarni cilj u lečenju jeste postizanje remisije i bolje kontrole bolesti kao i sprečavanje pogoršanja uz izbegavanje neželjenih dejstava lekova. Važna profilaktička mera je i izbegavanje izlaganju ultravioletnim zracima i primena zaštitnih krema u toku sunčanih dana. Trudnoća je dozvoljena kod bolesnika, ako je bolest u mirnom periodu. Prognoza bolesti zavisi od lokalizacije oštećenja i pravovremenog lečenja. Dobro poznavanje bolesti i pravilan terapijski pristup dovode do znatnog produženja životnog veka i kvaliteta života bolesnika. Preko 70% bolesnika živi duže od 10 godina. Najčešći uzroci koji dovode do smrti bolesnika su: bubrežna insuficijencija, infekcije, neke manifestacije lupusa centralnog nervnog sistema, naročito cerebrovaskularna krvarenja.

LITERATURA:

1. Marković Z. Sistemski lupus eritematodus. U: Ilić S, urednik. Interna medicina. Niš: Medicinski fakultet Niš 2009; 441-9.
2. Živković V. Značaj bioloških markera u sistemskom eritemskom lupusu. *Balneoclimatologija* 2014; 38(2).
3. Petrović R. Sistemski eritemski lupus. U: Pilipović N, urednik. *Reumatologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva 2000; 384-7.
3. Lehman T, Nuruzzaman F, Taber S. Systemic Lupus Erythematosus: Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases* 2016; 11:173-89.
4. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. 2017; 69(2): 376-86.
5. Biermann HCM, Veissi S, Maueröder C, Chaurio R, Berens C, Herrmann M, Munoz LE. The role of dead cell clearance in the etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus: dendritic cells as potential targets. *Expert Review of Clinical Immunology* 2014; 10(9): 1151-64.
6. Postal M, Lapa AT, Sinicato NA, Oliveira Pelicari K, Peres FA, Costallat LTL, Fernandes PT, Marini R, Appenzeller S. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *Journal of Neuroinflammation* 2016; 13:5.
7. Dimitrijevic J, Vukanović Lj, Kovacevic Z, Bogdanovic R, Maksic, Hrvacevic R et al. Lupus nephritis: histopathological features, classification and histologic scoring in renal biopsy. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(6): 21-31.
8. Chung J, Bernstein J, Glassock RJ. *Renal Disease. Classification and Atlas of glomerular diseases*. NewYork: Igaku Shoin; 1995.
9. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology* 2017; 56(1): 3-13.
10. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A.

- Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care and Research* 2015; 67(19): 1440-52
11. Tatić V, Dimitrijević J, Mitrović D, Popović M. Značaj histopatoloških ispitivanja u dijagnozi reumatičnih bolesti. U: Popović M, urednik. Reumatične i slične bolesti. Beograd: Vojno-izdavački zavod 2000; 842-56.
 12. American College of Reumatology ad hoc, Committee on systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1785-96.
 13. Hill GS. Toward a new classification of lupus nephritis. "Glomerular disease". Amsterdam, Holland; International Academy of Pathology 2002; 2-5.
 14. Ponticelli C, Maroni G. Renal biopsy in lupus nephritis - what for, when and how often. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2452-4.
 15. Dimitrijević J, Spasić P, Marić M, Kovačević Z, Hrvačević R, Maksić D. Značaj biopsija bubrega u dijagnostici glomerulonefritisa. *Medicinski Časopis* 1995; 34: 29-42.