Kožni oblici eritemskog lupusa

Šolčić, Lidija

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:551545

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-13**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lidija Šolčić

Kožni oblici eritemskog lupusa

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Dermatovenerologiju pod vodstvom prof. dr. sc. Branke Marinović, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

ACLE – akutni kožni eritemski lupus

ANA – antinuklearna antitijela

ARA/ ACR – američko reumatološko društvo

BLE – bulozne lezije u eritemskom lupusu

CCLE – kronični kožni eritemski lupus

CHLE – chillblain (ozeblinski) eritemski lupus

CLE – kožni eritemski lupus

DLE – diskoidni eritemski lupus

HLA – ljudski leukocitni antigen

HPV – humani papiloma virus

ICLE – intermitentni podtip CLE

ITGAM – integrin alfa M

LBT – lupus band test

LE – eritemski lupus

LEP/PLE – lupus eritematosus profundus

LET – lupus eritematosus tumidus

MHC – kompleks tkivne podudarnosti

PPIs – inhibitori protonske pumpe

REM – retikularna eritematozna mucinoza

SCLE – subakutni kožni eritemski lupus

SLE – sistemski eritemski lupus

TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa

UV – ultraljubičasto zračenje

UVA – ultraljubičasto zračenje tipa A

UVB – ultraljubičasto zračenje tipa B

SADRŽAJ

1 SAŽETAK
2 SUMMARY
3 UVOD 1
4 EPIDEMIOLOGIJA 2
5 PATOGENEZA 2
6 KLASIFIKACIJA KOŽNOG ERITEMSKOG LUPUSA 3
7 KLINIČKE MANIFESTACIJE 4
7.1 AKUTNI KOŽNI ERITEMSKI LUPUS 4
7.2 SUBAKUTNI KOŽNI ERITEMSKI LUPUS 6
7.3 KRONIČNI KOŽNI ERITEMSKI LUPUS 9
7.3.1 DISKOIDNI ERITEMSKI LUPUS 9
7.3.2 CHILLBLAIN (ozeblinski) ERITEMSKI LUPUS 14
7.3.3 LUPUS ERITEMATOSUS PROFUNDUS 16
7.4 INTERMITENTNI KOŽNI ERITEMATOZNI LUPUS 17
7.4.1 LUPUS ERITEMATOSUS TUMIDUS 17
7.5 BULOZNE LEZIJE U ERITEMSKOM LUPUSU 22
8 LIJEČENJE 24
9 ZAHVALA 27
10 POPIS LITERATURE: 28
11 ŽIVOTOPIS 29

1 SAŽETAK

Kožni oblici eritemskog lupusa
Lidija Šolčić

Eritemski lupus (LE) je kronična, autoimunosna bolest koja uključuje širok spektar simptoma. Podijeljena je na sustavni oblik – SLE i kožni oblik – CLE koji se mogu pojaviti zajedno ili odvojeno.
Kuhn i suradnici su 2003. godine razvili modificirani klasifikacijski sustav koji se naziva „Düsseldorfska klasifikacija kožnog eritemskog lupusa 2003“. Prema toj klasifikaciji CLE se dijeli na akutni kožni eritemski lupus (ACLE), subakutni CLE (SCLE), kronični CLE (CCLE) kod kojeg je klasični diskoidni LE (DLE) najčešći oblik, lupus eritematosus tumidus (LET) kao intermitentni podtip CLE-a (ICLE) i bulozne kožne lezije povezane sa LE (BLE).
Svi podtipovi kožnih oblika eritemskog lupusa su definirani specifičnim kliničkim simptomima, prosječnim trajanjem simptoma te histološkim i serološkim nalazima, međutim vrlo često se klinička obilježja preklapaju. Pacijenti sa kožnim oblicima eritemskog lupusa imaju dobro definirane kožne lezije, često na mjestima izloženima suncu. Bolest se uglavnom očituje kroničnim tijekom i relapsima izazvanima izlaganjem sunčevu svjetlu. Vrlo je važno potvrditi dijagnozu CLE-a histopatološki biopsijom jer postoji nekoliko diferencijalnih dijagnoza te redovito kontrolirati bolesnika zbog mogućnosti prelaska u sistemni oblik bolesti. Liječenje CLE-a uključuje zaštitu od sunca, lokalnu terapiju i sistemsku terapiju.

Ključne riječi: eritemski lupus, kožni eritemski lupus, klasifikacijski sustav, klinički simptomi, liječenje

2 SUMMARY

Cutaneous forms of lupus erythemathosus
Lidija Šolčić

Lupus Erythematosus (LE) is a chronic, autoimmune disease that includes a broad spectrum of symptoms. It is divided into one systemic form – SLE and one cutaneous form – CLE. They can occur both together and separately.
In 2003 Kuhn and al. developed a modified classification system named „Düsseldorf Classification of Cutaneous Lupus Erythematosus 2003“. The classification system divided CLE to acute CLE (ACLE), subacute CLE (SCLE), chronic CLE (CCLE) where discoid LE (DLE) is the most common form, lupus erythematosus tumidus (LET) as the intermittent subtype of CLE (ICLE) and bullous lesions in lupus erythematosus (BLE).
All subsets are defined by clinical symptoms, average duration of symptoms and histological and serological findings, although, the subtypes can have overlapping clinical features. CLE patients display well-defined skin lesions, often in sun-exposed areas. The disease often has a chronic and relapsing course that can be induced or aggravated by UV light. It is important to confirm a CLE diagnosis histopathologically by a biopsy and in that there are several differential diagnoses and regular follow-up is important because progression to SLE can occur. CLE treatment combines sun protection, topical therapies, and systemic agents.

Key words: lupus erythematosus, cutaneous lupus erythematosus, classification system, clinical symptoms

3 UVOD

Eritemski lupus (LE) je kronična, autoimunosna bolest koja uključuje širok spektar simptoma. Lupus je latinska riječ koja znači vuk, bila je korištena kao ime raznovrsnih bolesti, a podijeljena je na sustavni oblik – SLE i kožni oblik – CLE. Mogu se pojaviti zajedno ili svaki zasebno. LE ima kronični tijek sa iznenadnim egzacerbacijama i razdobljima remisije. Klasifikacija CLE-a može biti teška i zbunjujuća, ali klasifikacija koju su poboljšali američki dermatolozi Gilliam i Sontheimer široko je prihvaćena. Kožne manifestacije LE-a mogu biti podijeljene na LE – specifične i LE – nespecifične kožne manifestacije, bazirane na histopatološkim nalazima. LE – specifične kožne manifestacije prikazuju tipičnu histopatološku sliku sa lihenoidnom reakcijom tkiva. LE – specifična kožna manifestacija može se dalje podijeliti na akutni CLE (ACLE), subakutni CLE (SCLE) i kronični CLE (CCLE) kod kojeg je klasični diskoidni LE (DLE) najčešći oblik. Predložena alternativna klasifikacija uključuje lupus eritematosus tumidus (LET) kao odvojenu podgrupu, intermitentni podtip CLE (ICLE). LE – nespecifične kožne manifestacije uključuju širok raspon simptoma sa različitim histopatološkim slikama. LE – nespecifične kožne manifestacije nisu karakteristične za LE – bolest, ali su često viđene u pacijenata sa aktivnim SLE, te u nekoliko drugih autoimnuh bolesti. Važno je nadzirati pacijenta sa CLE zbog moguće pojave LE – nespecifičnih simptoma, pošto njihova prisutnost može nagovijestiti sistemsku uključenost i pojavu sistemske bolesti.

Liječenje kožnih oblika eritemskog lupusa podrazumijeva zaštitu od sunca, lokalnu i sistemsku terapiju. Liječenje počinje sa topičkom terapijom koja uključuje steroide i/ili inhibitore kalcineurina, moguća je primjena fizikalnih postupaka poput laserske terapije, a ispituje se i primjena salbutamola. Sistemska se terapija primjenjuje u težih oblika bolesti, a podrazumijeva primjenu antimalarika, sistemskih kortikosteroida, imunosupresiva, imunomodulatora i oralnih retinoida.

4 EPIDEMIOLOGIJA

Ranija epidemiološka istraživanja CLE-a bila su otežana manjkom slučajeva, i većina znanja bila je bazirana na vrlo malim i često retrospektivnim istraživanjima. Nedavna istraživanja bazirana na populaciji pokazala su da je učestalost CLE-a u Švedskoj i SAD-u u omjeru 4/100000 stanovnika.(Grönhagen, 2011) (Durosaro, 2009) DLE se smatra najčešćim podtipom (80%), praćen SCLE-om (15%), a manje od 5% čine ostali tipovi CLE-a (Grönhagen, 2011). U 19% pacijenata sa CLE došlo je do progresije u SLE, za što je u prosjeku bilo potrebno 8 godina. (Durosaro, 2009) Udio žena prema muškarcima koje obolijevaju od CLR je 3:1. Srednja dob u kojoj se CLE dijagnosticira je oko 54 godine. (Grönhagen, 2011)

5 PATOGENEZA

Patogeneza CLE –a ima više faktora, a osnova je genetska predispozicija. Bolest je pod utjecajem različitih uzroka iz okoline. CLE je poligenski, što znači da mnogo gena utječe na razvoj bolesti. Pregledom genoma u pacijenata sa SLE identificirano je više od 25 rizičnih lokusa, no takvi pregledi još nisu rađeni za CLE. Pokazano je da je veliki kompleks tkivne podudarnosti (MHC) i sustav komplementa uključen u patogenezu i SLEa i CLEa, a nedavno je pokazano da integrin alfa M (ITGAM) gen također ima ulogu u nastanku SLE-a i DLE-a. HLA-A1-B8, DR-3 je haplotip snažno povezan sa SCLE podtipom. Većina pacijenata sa CLE je vrlo osjetljiva na izloženost suncu, te izloženost sunčevoj svjetlosti može uzrokovati egzacerbaciju. Pušenje više prevladava u pacijenata sa CLE i povezuje se sa težim bolestima i lošijim odgovorom na liječenje, osobito antimalaricima. CLE nije povezan sa konzumiranjem alkohola. Smatra se da spolni hormoni igraju važnu ulogu u CLE, kao i u nekoliko drugih autoimunosnih bolesti sa predominacijom u žena. Subakutni CLE induciran lijekovima poznat je već nekoliko godina, objavljeno je više od 100 slučajeva, ali tek nedavno, u većem epidemiološkom istraživanju, dokazana je poveznica. Najveći relativni rizik viđen je za terbinafin, inhibitore faktora-tumora-nekroze alfa (TNF-α), antiepileptike i inhibitore protonske pumpe (PPIs). (Grönhagen, 2014)

6 KLASIFIKACIJA KOŽNOG ERITEMSKOG LUPUSA

Klinička ekspresija kožnih promjena u pacijenata sa LE-om je vrlo uobičajena i pokazuje veliku raznolikost. Jedini prihvaćeni kriteriji za klasifikaciju LE-a su oni Američkog reumatološkog društva (ARA/ ACR), koji su doneseni 1971. godine i revidirani 1982. i 1997. godine. Ovaj se klasifikacijski sustav sastoji od 11 kliničkih i laboratorijskih kriterija za klasifikaciju sistemskog LE (SLE).

Nažalost, klasifikacijski sustav za pacijente sa blažim oblicima bolesti koji boluju samo od kožnog LE još uvijek nije formiran.

1977. godine, Gilliam je predložio nomenklaturu za kožne oblike eritemskog lupusa koja je revidirana 1981. i 1982.godine kao novi kliničko-histopatološki klasifikacijski sustav, a 1997. su dodana i nova znanja iz imunologije. Gilliamov klasifikacijski sustav dijeli sve kožne lezije povezane sa LE na one koji su histološki specifične za LE i histološki nespecifične za LE. Predložene su tri kategorije LE-specifičnih kožnih lezija: akutni CLE (ACLE), subakutni CLE (SCLE) i kronični CLE (CCLE) sa svojim varijantama kao što je diskoidni LE (DLE). Bilo je nekoliko pokušaja unaprjeđenja ovog sustava no nisu široko prihvaćeni.

U novije vrijeme uloženo je mnogo truda da se napravi podklasifikacija kožnih oblika eritemskog lupusa, te su upotrijebljeni različiti kriteriji: klinička obilježja, laboratorijski nalazi, histopatološki i imunološki uzorci, genetske poveznice i rezultati fototesta. Provokativni fototest bio je značajan za otkrivanje i opisivanje visoko fotosenzitivnog oblika CLE-a, LE-tumidus.

Kuhn i suradnici su 2003. godine razvili modificirani klasifikacijski sustav koji se naziva „Düsseldorfska klasifikacija kožnog eritemskog lupusa 2003“. U klasifikaciju je uvršten u LET kao intermitentni podtip CLE-a (ICLE), a dodane su i bulozne kožne lezije povezane sa LE (BLE). (Kuhn, 2005)

Akutni kožni eritematozni lupus
Subakutni kožni eritematozni lupus
Kronični kožni eritematozni lupus
Diskoidni eritematozni lupus
Hipertrofični/verukozni oblik
Teleangiektazijski oblik
Lupus eritematosus profundus
Chillblain (ozeblinski) eritematozni lupus
Intermitentni kožni eritematozni lupus
Lupus eritematosus tumidus
Bulozne lezije u eritematoznom lupusu
LE-specifične bulozne kožne lezije
LE-nespecifične bulozne kožne lezije
Primarni bulozni kožni poremećaji povezani sa LE

Tablica 1 - Düsseldorfska klasifikacija kožnog eritemskog lupusa 2003

7 KLINIČKE MANIFESTACIJE

7.1 AKUTNI KOŽNI ERITEMSKI LUPUS

Tipične kliničke manifestacije akutnog kožnog eritemskog lupusa (ACLE) su lokalizirani eritem poznat kao „malarni osip“ ili „leptirasti osip“ na licu i generalizirani, prošireni oblik. Lokalizirani akutni kožni oblik eritemskog lupusa samo prolazno zahvaća kožu. Lezije se zadržavaju samo nekoliko dana do nekoliko tjedana. Na početku bolesti pacijenti često pogrešno zaključuju da se radi o osipu zbog izlaganja suncu i potraže medicinsku pomoć tek nakon dulje prisutnosti kožnih lezija. Generalizirani akutni kožni oblik eritemskog lupusa, također poznat kao „fotosenzitivni osip“, rjeđe se pojavljuje i može zahvatiti bilo koji dio kože, no ipak predilekcijska mjesta su dijelovi kože izloženi suncu: lice,

ekstenzorne strane podlaktica i nadlaktica te dorzalna strana šaka. Uglavnom se prezentira kao makulopapulozna ili egzantemska erupcija sa pruritičkom komponentom. U većine pacijenata sistemske manifestacije su snažno povezane sa akutnim kožnim eritemskim lupusom. U većine pacijenata akutnom kožnom eritemskom lupusu prethodi nekoliko tjedana ili mjeseci multisistemska bolest sa potvrdnim serološkim nalazima. (Kuhn, 2005)

ACLE se javlja šest puta češće u žena nego u muškaraca, u drugom ili trećem desetljeću života. UV zračenje pospješuje pojavu ACLE-a te pacijenti sa fotosenzitivnošću ponekad prijavljuju egzacerbaciju sistemskih simptoma nakon izlaganja suncu. Infekcije, osobito virusne, ili određeni lijekovi, npr. hidralazin, izoniazid, prokainamid, također izazivaju ili pogoršavaju bolest. Primijećena je i moguća povezanost sa HLA-DR2 i –DR3 te obiteljska povezanost i pojavljivanje bolesti kod blizanaca što sugerira da postoji genetička komponenta. (Kuhn, 2005)

Lokalizirani oblik ACLE-a obično počinje s malim, diskretnim eritematoznim makulama i papulama koje zahvaćaju područje obraza i nosa, a pošteđuje područje nazolabijalnih brazda. Klasični „leptirasti eritem“ može nestati bez stvaranja ožiljaka i pigmentacija ili postepeno konfluirati i postati hiperkeratotičan, a znojenje lica može postati ozbiljan problem u ovih pacijenata. Slične lezije se pojavljuju na čelu, V-području vrata, na gornjem ekstremitetima te na trupu. Pacijenti s ACLE-om mogu imati difuzno prorjeđivanje prednjeg dijela vlasišta sa slomljenim vlasima, te teleangiektazijama i eritemom kože oko noktiju i abnormalnostima kutikule. Često se javljaju površinske ulceracije sluznice usta i nosa koje mogu uzrokovati ozbiljne tegobe u nekih pacijenata. Vrlo često je zahvaćeno područje tvrdog nepca, kao i gingiva, bukalna i lingvalna sluznica. Uglavnom, lezije zacjeljuju bez stvaranja ožiljaka, a istovremeno pojavljivanje ACLE-a sa drugim varijantama CLE-a, poput DLE-a, je vrlo rijetko. (Kuhn, 2005) Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti erizipel, kontaktni/atopički, seboroični dermatitis, dermatomiozitis, rosaceu, fototoksične reakcije izazvane lijekovima i virusni osip. (Gröhagen, 2014)

Neki pacijenti imaju izuzetno akutni, generalizirani oblik ACLE-a koji se očituje kao makulopapulozni osip i mnogo duže traje. U nekoliko slučajeva bolest se javila kao generalizirana erupcija simetrično raspoređenih malih konfluirajućih makula i papula sa pruritičkom komponentom. Lezije su obično crvene boje ili, rjeđe lividne i zabilježeno je opsežno zahvaćanje oralne sluznice ili dlanova i prstiju u nekih pacijenata. U odnosu na klasični leptirasti eritem u ACLE-u, generalizirani oblik ima prilično neuobičajenu kožnu manifestaciju koja može biti smještena bilo gdje na tijelu, iako se češće javlja iznad struka. Može nalikovati na lezije nastale zbog alergije na lijekove ili na toksičnu epidermalnu

nekrolizu, a vrlo često se javlja nakon izlaganja suncu. Početak generaliziranog oblika obično se podudara sa egzacerbacijom sistemske bolesti. Njegova incidencija je procijenjena na otprilike 5%-10% pacijenata sa SLE-om. (Kuhn, 2005) Diferencijalno dijagnostički treba isključiti toksični dermatitis, virusni egzantem i multiformni eritem. (Grönhagen, 2014)

Histološki, ACLE lezije pokazuju likvefakcijsku degeneraciju bazalnog sloja, edem gornjeg dijela dermisa, perivaskulaarne i periadneksalne limfocitne infiltrate. Imunološki, pozitivna su ANA u 95% pacijenata i visoka je incidencija anti-dsDNA i anti-Sm protutijela. Direktna imunofluorescencija otkriva granularne imunološke depozite na dermo-epidermalnoj granici i perivaskularne depozite u gornjem dermisu, najčešće IgM. (Okon, 2013)

7.2 SUBAKUTNI KOŽNI ERITEMSKI LUPUS

Subakutni kožni eritemski lupus (SCLE) se očituje pojavom eritematoznih, anularnih ili psorijaziformnih lezija koje ne zacjeljuju ožiljkom, uz izrazitu fotosenzitivnost i blažu sistemnu bolest. U ovih bolesnika nalazimo visoku incidenciju anti-Ro (SS-A) i anti-La (SS-B) protutijela. (Lipozenčić, 2008) SCLE je prvi izdvojen kao zasebni oblik CLE-a. (Kuhn, 2005)

Bolest se pojavljuje u 40-im godinama, bez značajne predominacije žena. Uzrok je nepoznat, no uočena je povezanost s HLA-DR2 ili –DR3. (Lipozenčić, 2008) Određeni lijekovi, osobito hidroklorotiazid, inhibitori angiotenzin konvertaze, blokatori kalcijevih kanala se povezuju sa početkom ili egzacerbacijom ove bolesti. Terbinafin također izaziva SCLE sa visokim titrom antinuklearnih antitijela i antihistonskih antitijela u genetički podložnim osobama. Većina pacijenta je osjetljiva na sunčevo svijetlo te izloženost UV zračenju može izazvati ili pogoršati lezije. Pacijenti tipično imaju istaknute kožne i muskuloskeletne tegobe, ali ne razvijaju ozbiljnu sistemsku bolest, a samo polovica ima četiri ili više kriterija za dijagnozu SLE-a Američkog reumatološkog društva. SCLE se smatra relativno benignim oblikom bolesti. (Kuhn, 2005)

Razlikuju se dva različita oblika SCLE-a: papuloskvamozni tip karakteriziran ovalnim plakovima u promjeru do 3 cm s izraženim psorijaziformnim ljuskanjem, koji zacjeljuju bez ožiljaka i rjeđi anularni/policiklički tip s upalnim infiltratima uz blago izraženo ljuskanje na periferiji uz centralnu regresiju. (Lipozenčić, 2008) Kod manjeg broja pacijenata razviju se oba oblika SCLE. U jednom istraživanju otkriveno je da je 42% pacijenata sa SCLE-om imalo prstenast/policiklički oblik, 39% papuloskvamozni oblik, a 16% oba oblika. Generalno, lezije

ovog podtipa bolesti zacjeljuju bez ožiljaka, no mogu se zadržati dugotrajne depigmentirane promjene nalik vitiligu kao trag koji može uputiti na kliničku dijagnozu. SCLE ima karakterističnu distribuciju lezija na područjima kože izloženima suncu, naročito na gornjem dijelu prsa i leđa, deltoidnom području ramena, ekstenzornim površinama kože ruku, te rjeđe na licu ili glavi. U jednom istraživanju, vrat je bio zahvaćen u 83% pacijenata, sa 66% lezija na licu, 39% na ekstenzornoj strani ruku, 21% na dorzumu šake, 16% na donjim udovima i 12% na glavi. 27% - 100% pacijenata sa SCLE-om bili su abnormalno fotosenzitivni te su eksperimentalna istraživanja dokazala pozitivne rezultate fototesta u 63% slučajeva nakon izlaganja UVA ili UVB zračenju. Međutim, izgleda da su neke etničke skupine, kao Japanci i Kinezi, manje fotosenzitivni. Polimorfne svijetle erupcije sa prevalencijom od 60% - 70% javljaju se u pacijenata sa SCLE-om, kao i fototoksične reakcije na fotosenzitivne lijekove. (Kuhn, 2005)

I mnoge druge kožne lezije nespecifične za LE su opisane u pacijenata sa SCLE-om. Najčešće se pojavljuju alopecija bez ožiljaka, bezbolne lezije sluznice, livedo reticularis, periungvalne teleangiektazije i Raynaudov fenomen. Kožni vaskulitis donjih eskstremiteta je čest nalaz u pacijenata sa anti-Ro/SSA pozitivnim antitijelima, a SCLE je također opisan u Sjögrenovom sindromu koji se preklapa sa LE-om. Nadalje, u pacijenata sa SCLE-om rijetko susrećemo kožnu kalcinozu, a skvamozni stanični karcinom kože povezan sa HPV-11 je zabilježen samo u jednog pacijenta sa SCLE-om. U jednom slučaju, prstenaste/policikličke SCLE lezije su tijekom vremena progredirale u plakove. (Kuhn, 2005)

Oko 15-20% pacijenata sa SCLE-om imaju i druge oblike CLE lezija kao što su DLE ili ACLE. (Grönhagen, 2014) U aktivnoj bolesti vidi se hipergamaglobulinemija, visko titar cirkulirajućih imunokompleksa te sniženje komplementa. U gotovo 90% bolesnika nađe se pozitivan ANF. Karakteristična protutijela anti-Ro (SS-A) pozitivna su u 35 % bolesnik, često zajedno sa anti-La (SS-B) protutijelima. Protutijela protiv dvostruke DNA prisutne su samo u 30-40% bolesnika i to u niskom titru. DIF-pretragom promijenjene kože nađe se u 50-60% bolesnika pozitivan lupus band test. U histološkom preparatu vidi se vakuolarna degeneracija bazalnog sloja uz edem i rijetki limfocitni inflitrat gornjega dermisa. (Lipozenčić, 2008)

Postoji nekoliko mogućih diferencijalnih dijagnoza, a to su: psoriasis vulgaris, lihen planus, pitiriasis rubra pilaris, mycosis fungoides, tinea corporis, numularni ekcem, polimorfna svijetla erupcija, osip uzrokovan lijekovima, dermatomiozitis. (Grönhagen,2014)

Pacijenti sa SCLE-om mogu razviti lokalizirani ACLE lica koji se susreće u 7% - 100% pacijenata. Kožne lezije u pacijenata sa ACLE-om brže prolaze, rjeđe cijele pigmentnim promjenama i edematoznije su i manje ljuskave nego SCLE lezije. ACLE češće

zahvaća malarno područje lica, za razliku od SCLE-a. U nekoliko radova također je zabilježeno 29% pacijenata sa SCLE-om kod koji se tijekom kliničkog tijeka bolest manifestira sa DLE lezijama, a 19% pacijenata iz izvorne skupine sa SCLE ima klasičan DLE. Ove lezije mogu prethoditi početku pojave SCLE lezija, međutim DLE lezije su za razliku od SCLE lezija generalno povezane sa većim stupnjem pigmentnih promjena, mogu dovesti do nastanka atrofičnog dermalnog ožiljka i karakteristično su povezani sa folikularnim začepljenjem i perutanjem. Nadalje,za razliku od SCLE lezija, DLE lezije su karakteristično tvrde. (Kuhn,2005) U SCLE-u (za razliku od DLE-a) gotovu su uvijek prisutni i sistemni poremećaji: povišena tjelesna temperatura, slabost, mialgije, artralgije, Sjögrenov sindrom ili leukoklastični vaskulitis. (Lipozenčić, 2008)

Uz uobičajene oblike SCLE-a, postoji i nekoliko neuobičajenih podtipova. SCLE lezije se ponekad u početku prezentiraju kao eritema multiforme koji može nalikovati na Rowell-ov sindrom (lezije nalik eritema multiforme u pacijenata sa SLE uz prisustvo anti-La/SSB antitijela). Zabilježena su 2 slučaja kasno dijagnosticiranih SCLE-a zbog kliničkih i histoloških sličnosti između SCLE-a i eritema multiforme. Nadalje, u nekih pacijenata se javljaju lezije nalik na eritema anulare centrifugum te kao rezultat hiperakutnog oštećenja bazalnog sloja stanica, aktivni rub prstenastih lezija SCLE-a podliježe vezikularnim promjenama koje pucaju i pretvaraju se u kruste. U najmanje jednom slučaju takve lezije progrediraju u toksičnu epidermalnu nekrolizu, a vezikobulozne promjene se javljaju u više od 38% pacijenata sa SCLE-om, što se histološki poklapa sa fokalnim područjima nekroze.
Zabilježeni su i vrlo rijetki slučajevi eksfolijativne eritrodermije u pacijenata sa SCLE-om. Kod ostalih pacijenata se javlja zanimljiva akralna distribucija prstenastih lezija ili oblik SCLE-a sa masovnim plakovima. Vrlo rijetko javlja se i SCLE u pitirijaziformnom ili egzantematoznom obliku. Povremeno se viđaju i folikularne eritematozne lezije u pacijenata sa SCLE-om koje se povezuju sa generaliziranom poikilodermijom. (Kuhn, 2005)

Nedavno je objavljeno istraživanje slučajeva i kontrola baziran na populaciji koje je pokazalo da je jedna trećina slučajeva SCLE-a povezana sa izloženosti lijekovima. Dokazano je da izloženost terbinafinu i TNF-a inhibitorima kroz 6 mjeseci povećava rizik razvoja SCLE-a. Izloženost antiepilepticima i inhibitorima protonske pumpe trostruko povećava rizik nastanka SCLE-a, a inhibitori trombocita, inhibitori angiotenzin konvertaze, i nesteroidni protuupalni lijekovi dvostruko povećavaju rizik. (Grönhagen, 2012)

7.3 KRONIČNI KOŽNI ERITEMSKI LUPUS

Nekoliko različitih entiteta pripada grupi kroničnih kožnih eritemskih lupusa (CCLE) kao što su diskoidni eritemski lupus (DLE) sa svojim hipertrofičnim/verukoznim i teleangiektazijskim podtipovima, te mnogo rjeđi oblici lupus eritematosus profundus i chillblain (ozeblinski) lupus eritematosus. (Kuhn, 2005)

7.3.1 DISKOIDNI ERITEMSKI LUPUS

Najčešći oblik kroničnih kožnih oblika lupusa je diskoidni eritemski lupus (DLE) koji može biti lokaliziran ili generaliziran, sa ili bez sistemskih manifestacija eritemskog lupusa. (Kuhn, 2005) DLE je kronična bolest kože obilježena pojavom oštro ograničenih, hiperkeratotičnih, eritematozni, „diskoidnih" žarišta, na fotoeksponiranim mjestima koja prelaze u atrofiju. (Lipozenčić, 2008)

Tipične lezije DLE-a javljaju se na početku SLE-a u otprilike 5% - 10% pacijenata, a otprilike 30 % pacijenata razvijaju lezije DLE-a, obično generaliziranog tipa, tijekom trajanja SLE. Lokalizirani oblici se očituju kao oštro ograničene, eritematozno – keratotične atrofične ili ožiljkaste lezije, često smještene na licu i glavi, dok generalizirani oblici zahvaćaju regije ispod vrata. DLE se najčešće javlja u trećem i četvrtom desetljeću, a u dva istraživanja opisano je više od 40-ero djece od 2 – 16 godina koja imaju DLE. Ranija istraživanja su ukazivala na veću prevalenciju DLE-a u bijelaca nego u crnaca, no epidemiološka istraživanja su pokazala da su zahvaćene sve rase. Uz genetsku predispoziciju, kliničke manifestacije mogu biti provocirane ili pogoršane egzogenim faktorima, kao što su UV- zračenje, hladnoća, mehanička trauma, i u rijetkim situacijama infekcije ili lijekovi. U literaturi je opisana povezanost sa HLA – B7, - B8, - Cw7, - DR2, - DR3, i - DQw1. (Kuhn, 2005)

Karakterističan trijas promjene čine eritem, keratoza i atrofija. (Lipozenčić, 2008) Najčešće, DLE počinje unilateralno ili bilateralno, sa ravnim ili lagano uzdignutim, oštro ograničenim, eritematoznim makulama ili papulama sa ljuskavom površinom. Rane lezije se razvijaju u veće, oblika novca („diskoidne"), konfluirajuće, izobličene plakove različite veličine (od nekoliko milimetara do otprilike 15cm). Teleangiektazije i hiperpigmentacije zamijene aktivnu upalu, a lezije poprimaju poikilodermatozni izgled. Pigmentacijske promjene su učestale, osobito u ljudi tamnije kože, sa bijelim hipopigmentacijama u

centralnom području i hiperpigmentiranim zonama na aktivnoj granici. Nadalje, u nekim etničkim skupinama, kao što su Indijci iz Azije, DLE se prezentira kao izolirana područja makularne hiperpigmentacije. Kožne lezije su obično progresivne, a povlačenje lezija ostavlja više ili manje evidentne atrofiju i ožiljke, ovisno o trajanju i ozbiljnosti lezija tijekom aktivne faze bolesti. Bolest može rezultirati znatnim mutilacijama, osobito kada se javlja u akralnim regijama lica kao što su vrh nosa i uši, ili ireverzibilnom alopecijom sa ožiljcima na glavi. Karakteristični akneiformni ožiljci su uobičajena pojava u perioralnom području. (Kuhn, 2005)

Kožne lezije DLE-a pretežno se javljaju na područjima kože izloženima suncu, kao što je lice. Često su zahvaćeni obrazi i uši, a mogu biti zahvaćeni i čelo, obrve, očni kapci, nos i usne. Na malarnom području i na hrptu nosa povremeno se javljaju simetrični plakovi oblika leptira. Takve lezije ne treba brkati sa prolaznom, edematoznom, eritemskom reakcijom koja se javlja na istim mjestima u pacijenata sa ACLE-om. Kao i ACLE, DLE obično poštedi nazolabijalne brazde. Lezije mogu zahvatiti i područja kože koja nisu izložena suncu, kao što su ingvinalne brazde te dlanovi i tabani, a javljaju se i na području skalpa u otprilike 60% pacijenata sa DLE-om. Na potonjim lokacijama, u 10% slučajeva, DLE može biti jedina kožna manifestacija i tako predstavlja klasičnu diferencijalnu dijagnozu ožiljkaste alopecije. U jednom istraživanju ireverzibilna ožiljkasta alopecija, koja nastaje zbog trajne folikularne destrukcije, pojavila se u više od 30% pacijenata.U nekih pacijenata, DLE na skalpu progredira do potpune ireverzibilne ožiljkaste alopecije i može biti popraćen sekundarnom bakterijskom superinfekcijom. Ireverzibilna ožiljkasta alopecija koja je rezultat perzistirajuće aktivnosti DLE-a na lokaliziranim područjima razlikuje se od masovne, reverzibilne, alopecije bez ožiljaka koju pacijenti sa SLE-om često razvijaju tijekom razdoblja aktivnosti sistemske bolesti. U pacijenata sa DLE-om također je povećana incidencija alopecije areate. Lezije lokalizirane ispod vrata obično su smještene na ekstenzornim stranama ruku i na V-području vrata. U generaliziranom obliku takve lezije se javljaju na bilo kojem dijelu tijela, iako je samostalna pojava DLE lezija ispod vrata izrazito neuobičajena. Bolne erozivne palmarno plantarne lezije prevladavaju u nekim slučajevima, dovodeći do značajne nesposobnosti i problema kojeg je teško riješiti. Male folikularne eritematozne papule manje od 1 cm u promjeru čine folikularni DLE laktova, no mogu se javiti i na bilo kojem drugom dijelu tijela. Ove lezije su češće u Kineza i drugih Azijata. (Kuhn, 2005)

U 25% pacijenata sa SLE-om i drugim oblicima CCLE-a zahvaćena je sluznica. To nije nužno odraz sistemskih manifestacija ili visoke aktivnosti bolesti, no uključeno je na listu 11 dijagnostičkih kriterija ARA za dijagnozu SLE-a. U jednom istraživanju nije nađena

značajna povezanost između oralnih ulceracija i kožnih manifestacija. Povećana učestalost lezija na sluznici je povezana sa povećanom kliničkom aktivnosti, no nema povezanosti između oralnih ulceracija i seroloških parametara. Oralne, uglavnom bukalne, manifestacije su najčešće, zahvaćanje nepca, alveolarnih procesa i jezika je rjeđe, a nazalna, konjuktivalna i anogenitalna sluznica je samo ponekad zahvaćena. Individualne lezije počinju kao bolna, eritematozna područja, koja kasnije sazrijevaju u kronični plak koji ima oštro ograničenu, nepravilno bijelu granicu sa strijama i teleangiektazijama koje se kružno šire. Površina ovih plakova koji prekrivaju sluznicu nepca često ima dobro definiranu mrežu uzdignutih hiperkeratotičnih bijelih pruga koje okružuju zonu točkastog eritema. Središta starijih lezija uzrokuju atrofiju i mogu postati udubljena i, ponekad, se pretvaraju u bolne ulceracije. Ponekad sluznički DLE nalikuje na lihen planus, koji podsjeća na pčelinje saće, i trebalo bi sumnjati na karcinom skvamoznih stanica kao dugoročnu komplikaciju i isključiti ga u bilo kojem slučaju kroničnog asimetričnog otvrdnuća bilo da se radi o sluzničkim ili kožnim lezijama. Dobro definirani plakovi DLE-a se također mogu pojaviti na vermilionu usana ili mogu izgledati kao difuzni heilitis, osobito na dijelovima donje usne izloženoj suncu, uzrokujući popriličnu nelagodu i izobličenje. Lezije na sluznici nosa mogu završiti kao perforacija nosnog septuma, osobito ako su udružene sa generaliziranim DLE-om ili SLE-om. Kod zahvaćenosti oka lezije su uglavnom smještene na palpebralnoj konjuktivi i donjem rubu očnog kapka što može uzrokovati trajni gubitak trepavica, ektropion, i kornealni stromalni keratitis. Konjuktivalne lezije DLE-a najčešće počinju kao mala područja upale uzrokujući znatnu nesposobnost, a kako rane lezije napreduju, ožiljci postaju sve vidljiviji. (Kuhn, 2005)

Nokti su vrlo rijetko zahvaćeni, no periungvalne teleangiektazije i eritem proksimalnog nabora nokta su značajna kožna obilježja koja se mogu pojaviti kod pacijenata sa DLE-om sklonima razvoju sistemskih bolesti. Nadalje, fokalne lezije DLE-a koje nastaju preko nabora nokta mogu proizvesti distrofiju nokatne ploče. Nokat može također biti zahvaćen drugim oblicima CLE-a kao i SLE-a, koji uzrokuju crvenilo lunule, paronihiju, udubljenje, leukonihiu striatu, i oniholizu. (Kuhn, 2005)

Pojava lezija DLE-a ili drugih oblika CLE-a na neobičnim mjestima i na područjima potpuno zaštićenim od sunca može biti dokaz da ove lezije mogu nastati kao posljedica bilo kakve traume kože. Jedno istraživanje tvrdi da su DLE lezije izazvane traumom u 11% pacijenata, sunčanim opeklinama u 5%, infekcijama u 3%, a izlaganju hladnoći u 2% slučajeva. Nadalje, zabilježeno je da se lezije DLE-a pojavljuju nakon izlaganja x-zrakama, dijatermiji, kemijskim opeklinama i na mjestima ožiljaka povezanima sa herpesom zosterom.

Lezije DLE-a se također javljaju na ožiljcima od cijepljenja protiv ospica. Već je odavno primijećeno da se lezije DLE-a razvijaju uglavnom tijekom ljeta i da izlaganje suncu potiče njihov nastanak, međutim ovo se rjeđe događa nego u ACLE-u, SCLE-u, ili LET-u. Fotosenzitivnost u DLE-u se može manifestirati na nekoliko načina: diskoidne lezije mogu biti potaknute i pogoršane UV zračenjem, ali može doći i do razvoja polimorfnih svijetlih erupcija. Prevalencija polimorfnih svijetlih erupcija je uočena u 50% pacijenata sa DLE-om. No, u usporedbi sa polimorfnim svijetlim erupcijama, ponajviše UVB pogoršava lezije DLE-a, iako duže UVA zrake također mogu biti štetne u nekih pacijenata. U eksperimentalnim istraživanjima karakteristične kožne lezije su inducirane sa UV zračenjem u 42% pacijenata sa DLE-om. Otprilike 50% ovih pacijenata reagira i na UVB i na UVA zračenje, 33% samo na UVB, a 14% samo na UVA. Zanimljivo, u više od 50% pacijenata izlaganje suncu nije povezano sa uzrokom njihove bolesti, a lezije DLE-a u vlasištu, vanjskom slušnom kanalu, ili perinealnom području su primjeri gdje ovaj oblik CCLE-a nije povezan s tim izlaganjem. (Kuhn, 2005)

U nekih bolesnika mogu se naći antinuklearna protutijela (ANA). U direktnoj imunoflourescentnoj pretrazi bioptičkog uzorka promijenjene kože vide se na epidermodermalnoj granici fino granulirani, ili u obliku uske trake, depoziti uglavnom IgG, ali i IgM i IgA, kao i frakcije komplementa C1 i C3. Ovakav nalaz DIF-pretrage poznat je kao lupus band test (LBT). U histološkom preparatu vidi se atrofičan epidermis, folikularna hiperkeratoza, vakuolarna degeneracija bazalnog sloja epidermisa, perifolikularni upalni infiltrat limfocita, proširene subepidermalne kapilare i preivaskularni ekstravazati eritrocita, hijalinizacija vezivnog tkiva u predjelu epidermodermalne granice. (Lipozenčić, 2008)

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti bazocelularni karcinom, aktiničku keratozu, lihen planus, gljivičnu infekciju, sekundarni sifilis, sarkoidozu, kožnu tuberkulozu, lepru i ožiljke. (Grönhagen, 2014)

Nedavno istraživanje je pokazalo da oko 25% pacijenata u trenutku dijagnosticiranja DLE-a već imaju dijagnozu SLE-a, a mogućnost razvoja SLE-a tijekom iduće tri godine je oko 17%. (Grönhagen, 2011)

7.3.1.1 Hipertrofični/verukozni oblik diskoidnog eritematoznog lupusa

Hipertrofične/verukozne lezije povezane sa CLE-om su prvi puta opisane 1940. U ovom vrlo rijetkom obliku hiperkeratoza, koja je inače prisutna u lezijama DLE-a, znatno je

pretjerana. Klasične lezije DLE-a su prisutne i drugdje na tijelu, pomažu u dijagnosticiranju, a nedavno je i opisan slučaj pacijenta sa SLE-om i hipertrofičnim lezijama. Samo 2% pacijenata sa DLE-om pokazuju hiperkeratotični tip lezija. (Kuhn, 2005)

Klinički, hipertrofični DLE se sastoji od nejasnih, crvenih, i induriranih lezija koje se mogu pojaviti kao samostalni ili multipli papulonodularni elementi prekriveni keratotičnim ljuskama, kao veći plakovi prekriveni adherentnim višeslojnim tamno bijelim ili žutim materijalom, ili kao regionalna difuzna hiperkeratoza koja izgleda kao bijela prašina nanešena preko kože. Čini se da „lupus eritematosus hypertrophicus et profundus“ predstavlja vrlo rijedak oblik koji zahvaća lice, uz dodatak ljubičastih ili tamno crvenih, induriranih, granica, i upečatljive središnje, krateriformne atrofije. Unatoč tome, ime ovog entiteta je pomalo dvosmisleno jer njegova patologija ne uključuje značajan stupanj LEP-a. (Kuhn, 2005)

Verukozni, indurirani, hipertrofični plakovi mogu se javiti na bilo kojem mjestu gdje se razvijaju i klasične lezije DLE-a, iako su najčešće zahvaćena područja ekstenzorne strane ruku i donjih udova, gornji dio leđa i lice. Zabilježen je slučaj pacijenta sa kroničnim blefarokonjuktivitisom kod kojeg su se pojavile konjuktivalne hipertrofične lezije. Kad su zahvaćeni dlanovi i tabani, hipertrofični DLE uzrokuje lokaliziranu ili djelomično difuznu keratodermiju, od 1-3 mm debljine, što otežava mobilnost prstiju. (Kuhn, 2005)

Diferencijalna dijagnoza mora uzeti u obzir verukoznu psorijazu, hiperkeratotični lihenplanus, nodularni prurigo, keratoakantom, i karcinom skvamoznih stanica. Karcinom skvamoznih stanica zahtijeva posebnu pažnju zato što je vrlo dobro poznato da se razvija na kroničnim lezijama DLE-a, te je do sada zabilježeno više od sto slučajeva karcinoma skvamoznih stanica nastalih na ožiljcima CCLE-a u bijelaca i afro-amerikanaca. U većini slučajeva je zabilježena češća pojava kod muškaraca, dug razvitak prijašnjih lezija CCLE-a (vrijeme potrebno za razvoj karcinoma skvamoznih stanica iz CCLE-a je 30.8 godina), i visoka sklonost metastaziranju (40%), osobito na usnama. (Kuhn, 2005)

Pacijenti sa hipertrofičnim DLE-om rijetko razvijaju sistemsku bolest. Međutim, kliničko zbrinjavanje je karakterizirano kronicitetom i rezistencijom na liječenje. (Kuhn, 2005) Lezije mogu reagirati, u nekim slučajevima, na lokalnu krioterapiju (sa ugljikovim-dioksidom i tekućim dušikom), topičnu glukokortikoidnu aplikaciju intralezijsku primjenu triamcinolon acetonida, i sistemsku primjenu antimalarika. (Callen, 2006) Terapija topičkim tretinoinom i sistemskim izotretinoinom također može biti učinkovita. (Kuhn, 2005)

7.3.1.2 Telangiektazijski oblik diskoiodnog eritematoznog lupusa

Telangiektazijski oblik DLE-a je vrlo rijedak, a sastoji se od ljubičastih plakova ili mrljastih mrežastih teleangiektazija koji se mogu razviti na licu, vratu, ušima, dorzalnoj strani ruku, prsima, prednjoj strani koljena, i stražnjoj strani peta ili lateralnim stranama stopala. Lezije su često povezane sa daljnim lezijama CCLE-a ili mogu zamijeniti aktivnu upalu u pacijenata sa DLE-om razvijajući poikilodermatozni izgled i istaknute atrofične ožiljke. Učinkovito zbrinjavanje može biti vrlo teško, međutim terapijska primjena argonskog lasera je dala odličan kozmetički rezultat bez ikakvih kratkoročnih nuspojava. (Kuhn, 2005)

7.3.2 CHILLBLAIN (ozeblinski) ERITEMSKI LUPUS

Na chillblain eritemski lupus (CHLE), rijetku manifestaciju CCLE-a koju je razotkrio Hutchinson 1888., snažno utječu okolišni faktori. Ovaj podtip bolesti je češći kod žena i vrlo neuobičajen u SAD-u. U jednom istraživanju nisu uočene takve lezije među 520 pacijenata, no ti pacijenti su uglavnom uzeti sa toplih područja Južne Kalifornije. Za usporedbu, u drugom istraživanju, otkriveno je 17 slučajeva ovog tipa bolesti u pregledu 150 pacijenata sa CLE-om. Četvero od ovih pacijenata je imalo lezije nalik multiformnom eritemu, a troje od ovih 17 pacijenata naknadno je razvilo obilježja SLE-a. Jedan naknadno zabilježeni slučaj CHLE-a je izazvan trudnoćom, no nestao je nakon poroda. Patogeneza je nepoznata, ali smatra se da bolest može nastati zbog mikrovaskularnih ozljeda koje nastaju sekundarno nakon izlaganja hladnoći, vlažnom vremenu ili nakon pada temperature i moguće hiperviskoznosti zbog imunoloških abnormalnosti. U jednom istraživanju zabilježen je familijarni oblik CHLE-a koji se javlja u ranom djetinjstvu, a uzrokovan je hetrozigotnom mutacijom TREX1 gena koji kodira 3'-5' DNA egzonukleazu. (Günther, 2009)

U većini prijavljenih slučajeva, pacijenti sa CHLE-om se prezentiraju sa poliklonalnom hipergamaglobulinemijom, povećanim vrijednostima serumskih imunoglobina i pozitivnim reumatoidnim faktorom. Laboratorijska ispitivanja obično ne otkrivaju tragove krioglobulina, kriofibrinogena, ili hladnih aglutinina, a anti-ds-DNA ili anti-Ro/SSA antitijela su često pozitivna. Kod nekoliko pacijenata, opisan je CHLE povezan sa antifosfolipidnim sindromom. Razvoj lezija u pacijenata sa CHLE-om je obično kroničan, a ponekad ove lezije prethode drugim manifestacijama SLE-a. Procijenjeni rizik razvoja SLE-a je otprilike 20%,

ali u ovom rijetkom obliku CCLE-a, zabilježeno je samo nekoliko istraživanja. Većina pacijenata u kojih se razvije SLE imaju artralgiju, manično depresivnu psihozu, ili smanjen klirens kreatinina, što upućuje na vjerojatno zahvaćanje bubrega. Nadalje, većina pacijenata sa CHLE-om imaju ili su imali tipične lezije na licu, međutim, razvoj oba tipa lezija je drugačiji, te se manifestacije ozeblina obično javljaju kada klasični DLE nestane. (Kuhn, 2005)

Klinički, CHLE je okarakteriziran simetrično raspoređenim cirkumskriptnim, ponekad inflitriranim, pruriginoznim ili bolnim područjima lividnih ili ljubičastih plakova koji se pojavljuju i pogoršavaju tijekom hladnih, vlažnih vremenskih perioda. Postoji samo mala tendencija središnje regresije, a lezije, tijekom njihovog razvoja, mogu ulcerirati, ili se prezentirati kao tvrda adherentna hiperkeratoza. Lezije CHLE-a zahvaćaju uglavnom dorzalne i lateralne dijelove šaka i stopala, uši, nos, laktove, koljena, ili listove. Na prstima nogu i ruku, lezije se razviju na jagodicama, fisurama zglobova, te je uz to česta i hiperhidroza, koja dovodi do velike neugode. Ulceracije su česte u središtu lezija, i lako postanu nekrotične na tabanima. Kada se nalaze u periungvalnom području, može se razviti blaga do ozbiljna distrofija nokatne ploče. (Kuhn, 2005)

CHLE lezije jako podsjećaju na jednostavne ozebline, pa se postavlja pitanje da li ti pacijenti imaju obične ozebline koje u predisponiranih osoba dovode do Koebnerovog fenomena u DLE-u. Termini „ozeblinski lupus“ i „lupus pernio“ koriste se za opisivanje takvih lezija. Nažalost, pojam „lupus pernio“ koristi se za takve lezije, iako je pravilnije koristiti ovaj pojam za opis oblika kožne sarkoidoze. Za pozitivnu dijagnozu CHLE-a, predloženo je da se utvrde dvije grupe velikih i malih kriterija. Veliki kriteriji uključuju: a) lezije izazvane ili pogoršane hladnoćom na okrajinama, b) dokaz LE-a histopatološki ili direktnom imunofluorescencijom. Mali kriteriji uključuju: a) istovremeno postojanje SLE-a ili drugih manifestacija CLE-a, b) pozitivan odgovor na terapiju LE-a, c) negativni rezultati ispitivanja krioglobulina ili hladnog aglutinina.

Dijagnoza CHLE-a može se postaviti ako pacijent zadovoljava oba velika kriterija i barem jedan od malih kriterija. Kronični oblik CHLE-a osobito se pojavljuje u starijih osoba koje u podlozi već imaju vaskularne abnormalnosti, kao što su akrocijanoza, Raynaudov fenomen, ateroskleroza ili eritrocijanoza. U ovakvih pacijenata, ovaj podtip CCLE-a može potrajati nekoliko mjeseci i teži pojavljivanju jednom godišnje, ponekad sa hemoragijskim plikovima, erozijama ili ulceracijama. (Kuhn, 2005)

7.3.3 LUPUS ERITEMATOSUS PROFUNDUS

Lupus eritematosus profundus (LEP), povijesnog naziva „Kaposi – Irgangova bolest“ ili također poznat kao „ lupus paniculitis“ je rijetki oblik CCLE-a kod kojeg se patološke promjene primarno zbivaju u donjim dijelovima dermisa i potkožnom tkivu. Potkožne čvorove povezane sa LE-om prvi puta je opisao Kaposi 1883., a termin „lupus profundus“ je skovao Irgang 1940. Zatim su različiti autori izvještavali o novim slučajevima i doprinijeli definiranju kliničkih i histopatoloških karakteristika ove bolesti. Uglavnom su zahvaćene žene srednjih godina, međutim u jednom istraživanju dokazano je da se LEP mnogo češće pojavljuje u mlađim dobnim skupinama u azijskih pacijenata u usporedbi sa bijelcima. Tijek ovog podtipa CCLE-a je obično kroničan i karakteriziraju ga razdoblja remisija i egzacerbacija. Glavni problemi su obično unakaženost i nesposobnost povezana sa bolom, a lezije obično završavaju kao duboki atrofični ožiljci. LEP se može pronaći u otprilike 2%-10% pacijenata sa SLE-om i drugim autoimunim bolestima, međutim pacijenti sa LEP-om se češće prezentiraju bez dodatnih ili samo sa blagim znakovima sistemskih manifestacija. U nekim slučajevima je zabilježena povezanost LEP-a sa ozbiljnim sistemskim bolestima ili sa letalnim ishodom, iako je relativno niska incidencija renalnog zahvaćanja. Serološki, ANA može biti niskog titra ili negativna, a u nekim slučajevima LEP-a su zabilježeni hipergamaglobulinemija udružena sa niskim ukupnim komplementom i razinama C4 komponente. Otprilike 70% pacijenata sa LEP-om također imaju druge lezije CLE-a, osobito diskoidne ili hipertrofične lezije, koje često nastaju na panikulitičnim lezijama. Kada je LEP prisutan bez drugih specifičnih lezija LE-a, dijagnoza je upitna. Nadalje, važno je uzeti uzorke biopsije za potvrdu dijagnoze, zato što određen broj slučajeva subkutanog limfoma ima klinički izgled lupusa profundusa. Fizički faktori, kao trauma, često mogu biti direktno povezani sa lezijama LEP-a, međutim važnost fotosenzitivnosti u ovom rijetkom podtipu CCLE-a je nepoznata. (Kuhn, 2005)

Samostalni ili multipli oštro ograničeni, perzistentni, asimptomatski ili ponekad bolni potkožni plakovi ili noduli različitih veličina su tipične lezije LEP-a. Koža iznad lezija se veže za čvrste lezije, stvarajući duboke udubine u potkožju sa normalnom ili eritematoznom, upalnom površinom kože. Mogu se javiti i distrofične kalcifikacije ili ulceracije unutar starijih lezija LEP-a, koje ostavljaju atrofične ožiljke ili ponekad lipoatrofiju. Ponekad su to istaknuta klinička obilježja koja zahtijevaju kiruršku eksciziju. Dodatno, LEP može izazvati nodule na prsima koji mogu oponašati karcinom, klinički i radiološki, a također jer zabilježeno i linearno zahvaćanje udova ili glave. Većina lezija LEP-a se obično javlja u područjima jačeg

odlaganja masti, kao što su trup, stražnjica i proksimalni dijelovi gornjih i donjih udova, no ramena i bedra su mjesta koja su najčešće zahvaćena. LEP može zahvatiti skalp klinički oponašajući alopeciju areatu i neobična područja lica, kao što je područje parotida. U nekoliko pacijenata opisan je periorbitalni edem kao početni simptom LEP-a i kao jedina klinička manifestacija bolesti. (Kuhn, 2005)

Ciljano i brzo liječenje može prevenirati nastanak dubokih ožiljaka. Najčešće korištena terapija su antimalarici i kortikosteroidi. (Grönhagen, 2014) Nedavno su zabilježena 2 slučaja uspješnog liječenja rituksimabom kada je druga terapija bila neuspješna. (Moreno-Suarez, 2013)

7.4 INTERMITENTNI KOŽNI ERITEMATOZNI LUPUS

7.4.1 LUPUS ERITEMATOSUS TUMIDUS

Hoffmann je davne 1909. godine prvi upotrijebio izraz „lupus eritematosus tumidus“ (LET) na stručnom skupu berlinskog Dermatološkog društva, a Gougerot i Burnier su 30-ih godina istog stoljeća izvijestili o slučajevima petoro pacijenata opisujući bolest eritematoznih, tvrdih lezija koje ne zacjeljuju ožiljkom te su smještene na licu uz prisutnost minimalnih ili potpuno odsutnih površinskih promjena. Ipak, zapisi idućih slučajeva LET-a datiraju tek iz 1965. godine u njemačkoj i francuskoj literaturi te je tijekom godina koje slijede svega nekoliko slučajeva bilo zabilježeno. Uzrok tome možemo pronaći u činjenici da nisu svi liječnici smatrali LET zasebnim entitetom različitim od ostalih oblika CLE-a te su stoga vrlo vjerojatno kožne lezije okarakterizirane kao npr. „urtikarijski plakovi eritemskog lupusa“ predstavljale upravo LET. Postavljanje ispravne dijagnoze zahtijeva obraćanje pažnje na suptilne detalje te prepoznavanje patognomoničnih znakova i tijeka bolesti zbog toga što neke kožne bolesti dijele slične odlike. 2000. godine, Kuhn i suradnici su proveli istraživanje u kojoj je obrađeno 40 bolesnika s dijagnozom LET-a kako bi definirali dijagnostičke kriterije za klasifikaciju bolesti. U međuvremenu, druge radne skupine stručnjaka iz istog područja, priznajući LET kao zasebni klinički entitet, objavile su rezultate svojih istraživanja ukazujući na porast incidencije LET-a u odnosu na ranije studije. Zanimljivo, većinu studija slučaj-kontrola LET-a proveli su europski istraživači te zaključili da povišen rizik od oboljenja imaju

bijelci. Važnost reevaluacije ovog oblika bolesti leži u njenim kliničkim obilježjima, patohistološkoj slici, značajnoj fotosenzitivnosti i tijeku same bolesti. (Kuhn, 2005)

Kožni oblici LET-a razlikuju se od drugih oblika CLE-a u nekoliko aspekata. Ožiljci, glavno obilježje DLE-a, ne pojavljuje se u LET-u, čak ni u pacijenata sa rekurentnim kožnim lezijama koje se pojavljuju u isto vrijeme godinama, a ni epidermalna atrofija se ne razvija u svakom slučaju. Folikularno začepljenje i hiperkeratotično ljuštenje, što su daljnja obilježja DLE-a, također nisu viđena u pacijenata sa LET-om. Hipopigmentacija, često zabilježena u pacijenata sa SCLE-om nakon aktivne faze sa eritemom, ljuštenjem, nije nikad otkrivena u LET-u. Kako neki pacijenti sa LET-om imaju prstenaste lezije, postoji mogućnost razvoja prstenastog eritema povezanog sa Sjögrenovim sindromom, međutim ovaj rijetki entitet je zabilježen samo u Azijata. Nadalje, čini se da je povezanost sa sistemskom bolešću vrlo rijetka u pacijenata sa LET-om, međutim nijedan od pacijenata ne ispunjava četiri ili više ARA kriterija za dijagnozu SLE-a. Iako se povremeno javljaju simptomi na zglobovima, nisu zabilježeni znakovi reumatoidnog artritisa ili daljnjih sistemskih manifestacija, kao što su zahvaćanje bubrega, središnjeg živčanog sustava ili pluća. (Kuhn, 2005)

Prognoza pacijenata sa LET-om je generalno povoljnija nego u pacijenata sa drugim oblicima CLE-a te u nekoliko pacijenata koji su praćeni više od 15 godina bolest se nije ponovno javila nakon lokalnog ili sistemskog liječenja. Međutim, ovo je potrebno potvrditi dugotrajnim istraživanjem na velikom broju pacijenata. (Kuhn, 2005)

LET se uglavnom javlja u muškaraca, a podmukao početak je približno jednak onome opisanom u DLE-u. U usporedbi sa SCLE-om ili SLE-om, u pacijenata sa LET-om bolest se javlja u starijoj dobi. Unatoč tome, i djeca mogu biti zahvaćena, a zanimljivo je da su se u jednog dječaka već u dobi od 9 mjeseci razvile kožne lezije LET-a. LET u djetinjstvu izgleda slično obliku bolesti u odraslih, sa istim kliničkim i histološkim obilježjima, ali do danas je samo troje djece sa LET-om zabilježeno u literaturi (dva dječaka i jedna djevojčica u dobi od 9 mjeseci do 3 godine). Zanimljivo je da nakon fotoprovokacijskog testa, koji je primijenjen na dvoje od troje mladih pacijenata, nisu nastale karakteristične kožne lezije nakon UV-zračenja, iako pacijenti imaju pozitivnu anamnezu fotosenzitivnosti, a ANA nisu detektirana. Kroz šestogodišnje praćenje nisu se razvili znakovi sistemskog zahvaćanja u nijedno od ovo troje djece. (Kuhn, 2005)

Klinički, za LET su karakteristični sukulentni, samostalni ili multipli plakovi nalik na urtikariju sa svijetlo crvenom ili ljubičastom, glatkom površinom na područjima izloženima suncu kao što su lice, gornji dio leđa, V-područje vrata, ekstenzorne strane ruku i ramena. Lezije izbjegavaju područje zglobova, unutarnju površinu ruku i pazuhe te nikad ne zahvaćaju

područje ispod struka. Najvažnija klinička obilježja ovog podtipa bolesti su otečeni izgled lezija i nedostatak klinički vidljivog epidermalnog zahvaćanja. Granice su oštro ograničene i u nekim slučajevima postoji tendencija sjedinjenja lezija na periferiji stvarajući giratnu konfiguraciju ili znojenje na periferiji i spljoštenost u centru. U nekih pacijenata razvijaju se eritematozne, prstenaste lezije na obrazima i na gornjim ekstremitetima koje oponašaju anularni oblik SCLE-a, te je nedavno zabilježen slučaj pacijenta sa LET-om koji slijedi Blaschkove linije. Lezije LET-a mogu se pojaviti istovremeno sa DLE-lezijama te je zabilježena pojava slična alopeciji areati na skalpu. Druge nespecifične lezije LE-a kao što su hipopigmentacija, ulceracije sluznice, difuzna alopecija, livedo reticularis, vaskulitis nisu nikada viđene u ovih pacijenata. (Kuhn, 2005)

Davno je primjećeno da ovaj oblik CLE-a karakterizira osobita fotosenzitivnost. Provokativno, fototestiranje prema standardnom protokolu otkrilo je da su pacijenti sa LET-om fotosenzitivniji od pacijenata sa drugim oblicima CLE-a . U jednom istraživanju karakteristične kožne lezije su izazvane UV-zračenjem u 43 od 60 pacijenata (72%), 30 pacijenata je reagiralo na UVA zračenje (50%), a 29 pacijenata na UVB zračenje (48%). Kombinirano UVA i UVB zračenje je primijenjeno na 30 pacijenata te je 19-ero ovih pacijenata (63%) reagiralo na ovo testiranje. Međutim, zbog perioda latencije u razvoju pozitivne reakcije fototesta, za pacijente može biti teško povezati izlaganje suncu sa njihovim kožnim lezijama. Istraživanje je pokazalo pozitivnu reakciju na fotoprovokacijski test u 10% ANA – pozitivnih pacijenata, a 15% pacijenata koji su imali umjeren ANA titar također su razvili kožne lezije nakon UV-zračenja. Istraživanje je otkrilo pozitivnu korelaciju između anti – RO/SSA i anti La/SSB antitijela i pozitivne reakcije na provokativni fototest, što je opisano za pacijente sa SCLE-om i neonatalnim LE-om. (Kuhn, 2005)

Histološka analiza kožnih lezija je nužna za potvrdu dijagnoze LET-a i predstavlja jedan od glavnih kriterija ove bolesti. Najčešća obilježja u uzorcima za biopsiju uzete iz lezija LET-a su umjereni do veliki, sasvim dobro ograničeni limfocitni dermalni infiltrati u perivaskularnom i periadneksalnom uzorku i obilno intersticijsko odlaganje mucina. Povremeno je prisutno nešto neutrofila i u nekoliko slučajeva edem u gornjim slojevima dermisa, međutim u usporedbi sa drugim oblicima CLE-a, epidermalne promjene, kao što su atrofija i folikularno začepljenje, kao i vakuolarna degeneracija dermoepidermalne granice ili stanjenje bazalne membrane, su odsutne. Uzorci kožne biopsije iz lezija LET-a koje su izazvane UV-zračenjem uzete nakon provokativnog fototestiranja prezentiraju se slično kao i primarne lezije, ali infiltrat limfocita je mnogo gušći, a intersticijski depoziti mucina su manje istaknuti. Direktna imunofluorescencija uzoraka lezija kože je uglavnom bila negativna na

imunoglobuline i komponente koplementa, U nedavnom istraživanju uzorci biopsije iz primarnih kožnih lezija imali su depozite imunoglobulina (IgG, IgM) duž dermoepidermalne granice u 24% pacijenata sa LET-om, ali IgA kao i komponente komplementa nisu utvrđene ni u jednom uzorku primarnih ili UV-izazvanih lezija. (Kuhn, 2005)

Proteklih godina, imunohistološka istraživanja pomogla su opisati kožne lezije pacijenata sa LET-om i potkrijepiti kliničke nalaze kojima se LET prezentira i razlikovati podtipove CLE-a sa sličnim imunopatomehanizmima. Epidermalne površinske molekule, kao što su intracelularna adhezijska molekula 1 (ICAM-1), molekule tkivne podudarnosti (HLA-DR) i 27E10, različiti markeri aktivacije stanica i diferencijacije, bili su jednako regulirani u primarnim i UV-induciranim lezijama u pacijenata sa LET-om, DLE-om i SCLE-om. Obilježja kože pacijenata sa LET-om su upalni infiltrat sastavljen od više od 75% CD4+, CD8+ i HLA-DR+ stanica, dok CD45RO+ stanice u usporedbi sa CD45RA+ stanicama prevladavaju među upalnim stanicama. U usporedbi sa kožnim uzorcima pacijenata sa DLE-om i SCLE-om, prosječna ekspresija CD4+ i CD8+ stanica bila je viša u LET-u te nije zamijećena razlika u vrijednostima ostala tri antitijela. U usporedbi sa kontrolama, ICAM-1, vaskularna adhezijska molekula-1, E-selektin i P-selektin pokazali su isti obrazac ekspresije u kožnim uzorcima pacijenata sa DLE, SCLE, i LET-om. (Kuhn, 2005)

LET ima upadljivu sličnost sa PLE-om, Jessnerovim limfocitnom infiltracijom kože, retikularnom eritematoznom mucinozom (REM) i pseudolimfomom. Klinička razlika između PLE-a i LET-a može biti teška, međutim LET pokazuje dužu odgođenu reakciju nakon sunčeva izlaganja i mnogo duže traje cijeljenje kožnih lezija, čak i ako osoba izbjegava izlaganje suncu ili primjenjuje zaštitu od sunca. U usporedbi sa LET-om, desenzitizacijska fototerapija i fotokemoterapija su najuspješniji oblici prevencije u PLE-u. Histološka istraživanja predviđaju daljnje kriterije za razlikovanje PLE-a od LET-a. Obje bolesti pokazuju površinsku i dubinsku limfocitnu infiltraciju i nikakve promjene na dermoepidermalnoj granici. U usporedbi sa LET-om, ograničeni edem je vidljiv na papilama dermisa, nema vidljivih intersticijskih depozita mucina. Zanimljivo, u 2 istaživanja u kojima su određivana ANA u pacijenata sa PLE-om, u 10-14% je titar 1:80 ili više, što u jednom istraživanju pozitivno korelira sa dužim trajanjem kožnih lezija. (Kuhn, 2005)

Jessenerova limfocitna infiltracija kože je relativno neuobičajen poremećaj sa asimptomatskim, papulonodularnim, lezijama bez ožiljaka koje su najčešće smještene na licu, a nije uvijek bila smatrana specifičnim entitetom bolesti. Do danas ne postoji jedinstvena nozologija. Nekoliko istraživanja pokazalo je da su histopatološki kriteriji nedostatni za razlikovanje Jessnerove limfocitne infiltracije kože od drugih podtipova CLE-a. U nedavnom

istraživanju pojavljivanje ova dva stanja u jednoj obitelji podržava teoriju da je Jessnerova limfocitna infiltracija kože u istom spektru bolesti kao CLE. Weber i suradnici pretpostavljaju da je Jessnerova limfocitna infiltracija kože fotosenzitivni oblik LET-a. Histološki, Jessnerova limfocitna infiltracija kože pokazuje nejednak perivaskularni i periadneksalni infiltrat koji se sastoji od limfocita, nekoliko histiocita i plazma stanica. Infiltrat često pokazuje tendenciju da se rasporedi oko kožnih adneksa i krvnih žila, a može se proširiti i na potkožno masno tkivo. U usporedbi s LET-om, čini se da depoziti mucina nisu glavni histološki kriterij u pacijenata sa Jessnerovom limfocitnom infiltracijom kože. (Kuhn, 2005)

Retikularna eritematozna mucinoza (REM) je rijetka bolest sa kožnim lezijama koje se manifestiraju kao eritematozne, indurirane papule ili retikularni makularni eritem na središnjem dijelu prsnog koša ili gornjem dijelu leđa. U usporedbi sa LET-om, uglavnom su zahvaćene mlade žene ili žene srednjih godina. Neki autori također razmatraju da je REM oblik CLE-a jer je zabilježeno da su antimalarici najuspješnija terapija, a također pacijenti pokazuju pogoršanje lezija nakon izlaganja suncu. Bilo je samo nekoliko pokušaja kvantificiranja intolerancije na svjetlo ili provociranja kože fototestiranjem u ovoj bolesti, a predlagano je i liječenje REM-a visokim dozama UVB zračenja. Histološka analiza REM-a pokazuje nikakvu ili minimalnu vakuolarnu degeneraciju na dermoepidermalnoj granici te umjeren do gust perivaskularni, perifolikularni infiltrat limfocita sa obilnim depozitima mucina u dermisu. Nadalje, pseudolimfom također može klinički nalikovati na LET, međutim u većini slučajeva histološka analiza pokazuje složen, obično klinast oblik infiltrata sastavljen od malih limfocita kao i plazma stanica i eozinofila, no nema intersticijskih depozita mucina. (Kuhn, 2005)

LET se razlikuje od podtipova CLE-a sa karakterističnim obilježjima koji su u korelaciji sa fotobiološkim, serološkim, histološkim i imunohistološkim nalazima. Istraživanja naglašavaju važnost definiranja LET-a kao odvojenog entiteta sa intermitentnim tijekom i pokazuju da je ova bolest zanemarena u literaturi od svog prvog spominjanja 1909. godine. (Kuhn, 2005)

7.5 BULOZNE LEZIJE U ERITEMSKOM LUPUSU

Frekvencija buloznih lezija povezanih sa LE-om (BLE) je slaba. Zabilježeno je je da je manje od 5% pacijenata sa SLE-om i kožnim promjenama imalo kronične vezikulobulozne lezije. Zbunjenost je uvijek postojala u vezi s nozologijom i klasifikacijom buloznih kožnih promjena koje mogu nastati u pacijenata s LE-om, i u tom području već dugo vremena nije bilo suglasnosti. 1997. godine, Sontheimer je podijelio različite tipove vezikuloznih i buloznih kožnih lezija koje se mogu susresti u pacijenata sa LE-om, podijelio ih je na one koji imaju i one koji nemaju LE-specifičnu patologiju i predložio sljedeću klasifikaciju: 1) Bule se mogu razviti u LE-specifične kožne lezije kao što su ACLE ili drugi kožni oblici LE-a, kao što su direktna ekstenzija vakuolarnih degeneracija epidermalnog bazalnog sloja. Kožni rascjep nastaje kao rezultat uništenja bazalnog sloja stanica, koji rezultira subepidermalnim rascjepom koji klinički može izgledati kao toksična epidermalna nekroliza. Anti-Ro/SSA antitijela-pozitivni pacijenti pod povećanim rizikom mogu razviti tu komplikaciju nakon izlaganja UV svjetlu. Dokumentacija LE-a kao uzročnog faktora u ovom tipu bulozne kožne promjene može biti teška, jer takvi pacijenti također često uzimaju sistemske lijekove i toksična epidermalna nekroliza se često razvije kao rezultat reakcije preosjetljivosti na lijekove. U pacijenata sa SCLE-om, vezikulobulozne promjene mogu se također javiti na aktivnom rubu prstenastih lezija, a subepidermalne promjene su također zabilježene u DLE lezijama, međutim te promjene su ekstremno rijetke. 2) U neobičnim slučajevima, bulozne erupcije ili vezikulobulozne lezije, nepovezane sa kožnim lezijama LE-a, javljaju se u pacijenata sa SLE-om. Ove lezije predominantno zahvaćaju fleksorne ili ekstenzorne strane kože, gornji dio trupa, i supraklavikularnu regiju, ali lice i sluznice su također predilekcijska mjesta. Bule nastaju na eritematoznoj ili normalnoj koži, teže biti napete, i mogu narasti do veličine mjehura u buloznom pemfigoidu ili mogu ličiti vezikulobuloznim lezijama dermatitisa herpertiformisa. Ako bulozne lezije rupturiraju, one ostavljaju erozije, kruste, i pigmentne promjene, a kada se povlače, ožiljci, milije, ili kalcinoza kože mogu zaostati. U tom obliku buloznih kožnih lezija, aktivnosti mjehura se mogu ili ne moraju podudarati sa aktivnostima pacijentove sistemske bolesti, a ponekad su zabilježeni laki i teški slučajevi povezani s bolesti koja napada organe. Važna i zanimljiva značajka ovih pacijenata je također dramatična reakcija na terapiju s dapsonom, čak i u jako malim dozama. Kako god, lijek ne može biti ukinut, a da se lezije brzo ne vrate. U nedavnom istraživanju, učinkovitost metotreksata u buloznom SLE-u bila je zabilježena u jednog pacijenta. Povijesno, subepidermalni mjehuri imali su neutrofilne mikroabscese u dermalnim papilama, zajedno sa perivaskularnom i

periadneksalnom infiltracijom koja sadržava limfocite i neutrofile. Direktna imunoflorescencija prikazuje linearne ili granularne depozire IgA, i/ili IgM i komplementa duž zone bazalne membrane, i imunoelektronska mikroskopska istraživanja pokazuju IgG depozite na ili ispod lamina densa-e. Nadalje, indirektna imunofluorescentna istraživanja su pozitivna ako se koriste 1M NaCl koji razdvaja kožu, pokazujući uglavnom dermalna spajanja, i Western blot analiza pokazuje da se ova autoantitijela spajaju sa nekolagenskim dijelovima kolagena tipa VII. Ovi podaci osim toga pokazuju da se autoantitijela u ovom buloznom obliku LE spajaju sa istim epitopima kao što je opisano u buloznoj epidermolizi. Prije ovih istraživanja, dvije druge grupe su izvršile istraživanje ispiranja kiselina na koži pacijenata sa SLE-om, pokazujući kako su autoantitijela reaktivna prema ljudskoj koži. Najveća je mogućnost da su se ovi istraživači bavili sa autoantitijelima reaktivnima na kolagen tipa VII. U jednom istraživanju je zaključeno da pacijenti sa buloznim SLE mogu imati autoantitijela na mnoge komponente bazalne membrane, kao što su bulozni pemfigoid antigen-1, laminin-5, i laminin-6. U drugom istraživanju dokazano je da je dvoje od sedmero pacijenata također pokazivalo epidermalno spajanje, a u jednom slučaju je povezano sa dermalnim spajanjem. U prilog tome, zabilježene su razne primarno vezikularne bolesti koje su se pojavile u pacijenata sa kožnim i sistemskim manifestacijama LE-a, posebno dermatitis herpetiformis, bulozni pemfigoid, eritematozni pemfigus, pemfigus foliaceus, stečena bulozna epidermoliza, i linearna IgA dermatoza. Ne-autoimuna vezikularna kožna bolest, kožna porfiria tarda, je također zabilježena u pacijenata sa drugačijim oblicima LE-a. Međutim ova pojava također može biti samo slučajnost. (Kuhn, 2005)

8 LIJEČENJE

Liječenje kožnih oblika eritemskog lupusa podrazumijeva zaštitu od sunca, lokalnu i sistemsku terapiju.

Vrlo je važno educirati pacijente da izbjegavaju vrućinu, sunce i lijekove kao i manipulaciju lezija. Nedavno istraživanje pokazalo je da krema za visokim zaštitnim faktorom može prevenirati kožne lezije u fotosenzitivnih pacijenata sa različitim oblicima kožnog eritemskog lupusa. (Kuhn, 2011) Potrebno je izbjegavati i prirodno i umjetno UV-svjetlo te koristiti kremu za sunčanje sa zaštitnim faktorom 50 minimalno 20-30 minuta prije izlaganja. Pacijenti koji izbjegavaju sunce mogu imati manjak vitamina D, pa je potrebno praćenje i nadoknada vitamina D. (Okon, 2013)

Liječenje kožnih lezija eritemskog lupusa treba započeti sa topičkom terapijom koja uključuje kortikosteroide i/ili inhibitore kalcineurina. Utvrđena je bolja efikasnost visokih doza nad niskim dozama kortikosteroida. Uobičajene nuspojave topičkih kortikosteroida su atrofija, teleangiektazije i dermatitis uzrokovan kortikosteroidima, te se preporuča kratko korištenje. Postoje nisko potentni steroidi, kao hidrokortizon i fluokinolon acetonid koji se rave za tanka područja kože kao što su lice i prepone, srednje potentni steroidi kao što je triamcinolon acetonid koji je prikladan za trup i ekstremitete i visoko potentni steroidi kao klobetazol propionat koji se koriste na debelim područjima kože kao što su vlasište, dlanovi i tabani. Koriste se u obliku kreme, masti ili pjene i otopine. Moguća je primjena triamcinolona u obliku intralezijskih injekcija kod pacijenata sa refrakternim lokaliziranim oblikom DLE-a. (Okon, 2013)

Inhibitori kalcineurina su se pojavili zadnjih nekoliko godina kao alternativno topičko liječenje različitih CLE podtipova. Postoji upozorenje da je povećan rizik od maligniteta kod korištenja inhibitora kalcineurina, no još nije dokazana povezanost. (Okon, 2013)

R-salbutamol je agonist beta 2 – adrenergičkih receptora koji se inače koriste za liječenje astme, a u nedavnom istraživanju utvrđena su statistički značajna poboljšanja u bolovima, svrbežu, ljuštenju, kod korištenja R-salbutamola u odnosu na placebo. (Okon, 2013)

Fizikalna terapija za CLE uključuje terapiju laserom, krioterapiju i dermoabraziju. Kao nuspojave liječenja javljaju se purpura, bolovi i pigmentarne promjene. (Okon, 2013)
Sistemska terapija je indicirana u slučajevima proširene ili ožiljkaste bolesti ili u slučaju otpornosti na topičko liječenje. (Okon, 2013)

Oralni antimalarici su prva linija sistemske terapije za sve CLE oblike. Hidroksiklorokin, klorokin i kvinakrin su tri antimalarika koja se trenutno rabe u liječenju CLE-a. Obično je potrebno 2 do 3 mjeseca liječenja da se postigne maksimalna učinkovitost. Hidroksiklorokin sulfat je obično lijek izbora i smatra se sigurnijim od učinkovitijeg klorokina zbog niže incidencije razvoja retinopatije. Ne preporučuje se istovremena primjena hidroksiklorokina i klorokina zbog neprihvatljivog rizika za nastanak retinopatije. Pacijenti koji puše imaju teži oblik bolesti i otporniji su na terapiju antimalaricima i na druge sistemske lijekove. Nuspojave antimalarika uključuju kserozu, egzantem ili lihenoidne erupcije zbog lijekova, urtikariju, plavo-sivu hiperpigmentaciju kože, okularnu toksičnost, gastrointestinalne tegobe, miopatiju, kardiomiopatiju i rijetke nuspojave središnjeg živčanog sustava. Pacijentima koji su na terapiji antimalaricima preporučaju se redoviti kontrolni pregledi kod oftalmologa. (Okon, 2013)

Sistemski kortikosteroidi se obično izbjegavaju kod pacijenata sa CLE-om zbog svojih dobro poznatih nuspojava, no u teških slučajeva bolesti su neophodni.

Otprilike pola pacijenata otpornih na terapiju antimalaricima dobro reagiraju na imunosupresive. Obično se primjenjuje metrotreksat, jednom tjedno, oralno ili subkutano. Potencijalne nuspojave su gastrointestinalna toksičnost, supresija koštane srži, nefrotoksičnost, hepatotoksičnost i intersticijski pneumonitis. Vrlo je važno da pacijenti uzimaju metotreksat sa folnom kiselinom. U nekoliko manjih istraživanja spominje se uspješno liječenje sa mikofenolat mofetilom i azatioprinom. (Okon, 2013)

Rituximab, monoklonalno protutijelo protiv CD20, pokazalo se uspješnim u liječenju refraktornih pacijenata sa SCLE i pacijenata sa SLE koji imaju kožne lezije. U fazi istraživanja je belimumab. (Okon, 2013)

Dapson je pokazao uspješnost u nekim slučajevima liječenja buloznog LE, lupusa paniculitisa, SCLE-a i DLE-a. Nuspojave dapsona su agranulocitoza, methemoglobinemija ili hipersenzitivna reakcija, te je vrlo važno praćenje hematoloških i jetrenih parametara zbog moguće toksičnosti. Više istraživanja podupire uporabu talidomida u CCLE-u, SCLE-u i lupus erythematosus tumidusu. Talidomid je teratogen te je njegova upotreba ograničena zbog pojave periferne neuropatije naročito u prvoj godini liječenja. Ispituje se i upotreba njegovog analoga, lenalidomida. (Okon, 2013)

Oralni retinoidi su alternativna terapija ako antimalarici ne djeluju. Dokazana je učinkovitost acitretina, isotretionina u mnogobrojnim istraživanjima, a sada se ispituje i učinkovitost alitretionina. Retinoidi su vrlo teratogeni, te je zbog toga vrlo važno primjenjivati kontracepciju u žena generativne dobi za vrijeme i nekoliko mjeseci nakon liječenja.

Nuspojave retinoida su hiperlipidemija i hepatotoksičnost, te je pažljivo praćenje lipida i jetrenih enzima nužno tijekom liječenja. (Okon, 2013)

9 ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Branki Marinović, na materijalima, savjetima i strpljenju koji su mi bili od velike pomoći u pisanju ovog rada.
Zahvaljujem i svojim roditeljima, sestri, zaručniku i svim prijateljima koji su mi bili neizmjerna potpora i oslonac tijekom mog studiranja.

10 POPIS LITERATURE:

1. Callen J.P.: Cutaneous lupus erythematosus: a personal aproach to management. Australas J Dermatol 2006;47:13-27
2. Durosaro O., Davis M.D., Reed K.B., Rohlinger A.L.: Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population based study. Arch Dermatol 2009;145(3):249-253
3. Grönhagen C.M., Ford C.M., Granath F., Nyberg F.: Cutaneous lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. Br J Dermatol 2011;164:1335-41
4. Grönhagen C.M., Nyberg F.: Cutaneous lupus erythematosus: an update. Indian Dermatol Online J 2014;5(1):7-13
5. Grönhagen C.M., Fored C.M., Linder M., Granath F., Nyberg F.: Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association to drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. Br J Dermatol 2012;167(2):296-305
6. Günther C., Meurer M., Stein A., Viehweg A., Lee – Kirsch M.A.:Familial chilblain lupus – a monogenic form od cutaneous lupus erythematosus due to heterozygous mutation in TREX1. Dermatology 2009;219(2):162-6
7. Kuhn A., Gensch K., Haust M., Meuth A.M., Boyer F., Dupuy P., Lehman P., Metze D., Ruzicka T.: Photoprotective effects od a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet – induced cutaneous, double – blind study. J Am Acad Dermatol 2011;64(1):37-48
8. Kuhn A., Lehmann P., Ruzicka T.: Cutaneous lupus erythematosus. Springer, Heidelberg, 2005
9. Moreno – Suarez F., Pulpillo – Ruiz A.: Rituximab for the treatment of lupus erythematosus panniculitis. Dermatol Ther 2013;26(5):415-8
10. Okon L.G., Werth V.P.: Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol 2013;27(3):391-404
11. Štulhofer Buzina D. (2008), Bolesti vezivnog tkiva; Lupus erythematosus. U: Lipozenčić J. i suradnici. Dermatovenerologija 3. izmijenjeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, str. 281-287.

11 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 18. veljače 1987. godine u Zagrebu. Završila sam osnovnu školu „Sveti Martin pod Okićem“. Nakon osnovnoškolskog obrazovanja završila sam „Prvu gimnaziju“ u Zagrebu. Nakon srednje škole upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu i trenutno sam studentica šeste godine. Govorim engleski i njemački jezik.