

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Valentina Cigić

**Kutane manifestacije eritemskog
lupusa**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Valentina Cigić

**Kutane manifestacije eritemskog
lupusa**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za dermatovenerologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Branke Marinović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA	2
3. PATOGENEZA.....	3
4. KLASIFIKACIJA KUTANOG ERITEMSKOG LUPUSA.....	4
5. KUTANE MANIFESTACIJE ERITEMSKOG LUPUSA	6
5.1. SPECIFIČNE KUTANE MANIFESTACIJE ERITEMSKOG LUPUSA	6
5.1.1. Akutni kutani eritemski lupus (ACLE)	6
5.1.2. Subakutni kutani eritemski lupus (SCLE).....	9
5.1.3. Kronični kutani eritemski lupus (CCLE)	11
5.1.4. Intermitentni eritemski lupus (ICLE)	17
5.1.5. Neonatalni eritemski lupus (NLE).....	18
5.2. NESPECIFIČNE KUTANE MANIFESTACIJE ERITEMSKOG LUPUSA	19
6. TERAPIJA.....	22
6.1. Fotoprotekcija.....	22
6.2. Topička terapija.....	23
6.3. Sistemska terapija.....	25
7. ZAKLJUČAK.....	29
8. ZAHVALE	31
9. LITERATURA	32
10. POPIS SLIKA	34
11. POPIS TABLICA	35
12. ŽIVOTOPIS	36

SAŽETAK

Kutane manifestacije eritemskog lupusa

Valentina Cigić

Eritemski lupus kronična je, upalna multisistemska bolest koja obuhvaća široki spektar simptoma. Simptomi variraju od blagih kutanih manifestacija kod nekih oblika kutanog eritemskog lupusa (CLE) do težih oštećenja organa u sistemskom obliku lupusa (SLE). Etiologija i dalje je nepoznata, iako se okolišni, biološki i genetski čimbenici istražuju kao mogući uzroci ili okidači.

Gilliamov klasifikacijski sustav iz 1977. godine napravio je razdiobu između kutanih manifestacija na one specifične za lupus erythematosus i onih koje nisu specifične za tu bolest. Kasnije su Kuhn i sur. 2004. godine razvili noviji sustav naziva „Düsseldorfska klasifikacija“ prema kojoj se CLE dijeli na akutni kutani eritemski lupus (ACLE), subakutni CLE (SCLE), kronični CLE (CCLE) te noviju podskupinu koja je nazvana intermitentni kutani eritemski lupus (ICLE). Kronični kutani lupus obuhvaća diskoidni kutani lupus (DLE) s njegovim podtipovima te lupus erythematosus profundus (LEP) i chilblain lupus (CHLE). Dijagnoza ovih oblika zahtijeva klinički pregled, laboratorij, histologiju, serologiju, povremeno DIF uz što se sve nastoji isključiti sustavnu bolest. Liječenje kutanog eritemskog lupusa uključuje edukaciju bolesnika o zaštiti od sunca te lokalne i sustavne lijekove. Sistemska terapija koristi se kod proširene bolesti, oblika koji regresiraju ožiljcima te refraktornih na prijašnje liječenje.

Ključne riječi: eritemski lupus, kutani eritemski lupus, klasifikacijski sustav, akutni kutani eritemski lupus, subakutni kutani eritemski lupus, kronični kutani eritemski lupus, intermitentni kutani eritemski lupus

SUMMARY

Cutaneous manifestations of lupus erythematosus

Valentina Cigić

Lupus erythematosus (LE) is chronic, inflammatory multisystem disease which encompasses a wide range of presenting symptoms. Symptoms vary from mild cutaneous manifestations in some subsets of cutaneous LE (CLE) to severe, life-threatening internal organ damage in systemic LE (SLE). The etiology of LE remains unknown, although the environmental, viral and genetic factors are taken into consideration as causes or precipitating factors of this disease.

Classification system which divides cutaneous manifestation into LE-specific and LE-nonspecific was developed by Gilliam in 1977. Later Kuhn and al. developed modified system named „Düsseldorf Classifications of Cutaneous Lupus Erythematosus 2003.”. This system divided CLE into acute cutaneous LE (ACLE), subacute cutaneous LE (SCLE), chronic cutaneous LE (CCLE), and intermittent CLE (ICLE). Chronic cutaneous lupus includes discoid LE (DLE), lupus erythematosus profundus (LEP) and chilblain LE (CHLE). Diagnosis of these subtypes requires proper physical exam, laboratory studies, histology, antibody serology, and occasionally direct immunofluorescence, while ensuring to exclude systemic disease. Treatment of cutaneous lupus consists of patient education on proper sun protection along with appropriate topical and systemic agents. Systemic agents are indicated in cases of widespread, scarring, or treatment-refractory disease.

Key words: lupus erythematosus, cutaneous lupus erythematosus, classification system, acute cutaneous lupus erythematosus, subacute cutaneous lupus erythematosus, chronic lupus erythematosus, intermittent lupus erythematosus

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

ACLE	acute cutaneous lupus erythematosus; akutni kutani eritemski lupus
ACR	American College of Rheumatology; Američko reumatološko društvo
ANA	antinuclear antibodies; antinuklearna protutijela
ARA	American Rheumatism Association; Američko reumatološko društvo
BLE	bullous lupus erythematosus; bulozni eritemski lupus
CLE	cutaneous lupus erythematosus; kutani eritemski lupus
CCLE	chronic cutaneous lupus erythematosus; kronični kutani eritemski lupus
CHLE	chilblain lupus erythematosus; ozeblinski eritemski lupus
DIF	direct immunofluorescence; direktna imunofluorescenca
DLE	discoid lupus erythematosus; diskoidni eritemski lupus
EUSCLE	European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus; Europsko društvo za kutani eritemski lupus
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase; glukoza-6-fosfat dehidrogenaza
HLA	human leukocyte antigen; humani leukocitni antigen
ICLE	intermittent cutaneous lupus erythematosus; intermitentni kutani eritemski lupus
LBT	lupus band test
LE	lupus erythematosus; eritemski lupus
LEP	lupus erythematosus profundus
LET	lupus erythematosus tumidus
MFA	mycophenolic acid; mikofenolna kiselina
MHC	major histocompatibility complex; kompleks tkivne podudarnosti
MTX	methotrexate; metotreksat
NLE	neonatal lupus erythematosus; neonatalni eritemski lupus
RNP	ribonucleoprotein; ribonukleoprotein
SLE	systemic lupus erythematosus; sistemski eritemski lupus

SCLE	subacute cutaneous lupus erythematosus; subakutni kutani eritemski lupus
TNF	tumor necrosis factor; faktor tumorske nekroze
UVA	ultraviolet A; ultraljubičasto A
UVB	ultraviolet B; ultraljubičasto B

1. UVOD

Davne 1845. godine, Ferdinand von Hebra opisao je leptirasti eritem lica kao „seborrhoea congestiva“, no do današnje defincije te pojave trebalo je proći još neko vrijeme (1). “Lupus erythemateaux” (LE), novi termin stvoren 1851. godine u Parizu od francuskog dermatologa Cazanevea postao je osnova za kasniji naziv bolesti. Tek 1866. godine sama bolest poprima naziv „lupus erythematosus“. Isti termin, otada, pa sve do danas natkriljuje cijeli spektar formi, oblika i manifestacija krećući od „blažih“ kutanih manifestacija pa sve do životno ugrožavajuće bolesti (1,2,3).

Lupus erythematosus ili eritemski lupus kronična je autoimuna bolest koja je svrstana u skupinu bolesti vezivnog tkiva te je tradicionalno možemo podijeliti u sistemski i kutani oblik. Ta je distinkcija postojala još od 19. stoljeća uz pokušaje razumijevanja patogeneze bolesti čiji se rezultati nisu održali sve do danas, ali zato ova osnovna podjela i dalje postoji (1). Kutani oblik može postojati zasebno ili istodobno sa sistemskim oblikom. O važnosti kutanih manifestacija eritemskog lupusa govori činjenica da je koža drugi po učestalosti zahvaćen organ u sistemskom obliku bolesti. Nadalje, CLE je prema nekim izvještajima treći najčeći uzrok radne nesposobnosti u industriji te gotovo polovica oboljelih doživi neki od oblika profesionalnog invaliditeta (2). Važnost pravilnog prepoznavanja i klasifikacije toliko heterogeno izražene bolesti prepoznao je 70- ih godina američki dermatolog Gilliam koji je opisao razliku između specifičnih i nespecifičnih lezija u bolesnika s eritemskim lupusom. Ista se ta klasifikacija sa svojim podtipovima zadržala gotovo 30 godina sve do blaže revizije te klasifikacije 2004. godine pod nazivom „Düsseldorfska klasifikacija“ u okviru koje se izdvojio još jedan podtip bolesti (1). Iako prihvaćena, i dalje postoje dvojbe pri prihvaćanju te podjele kao i neki zasebni stavovi koji spominju i druge entitete. Pri izradi ovog rada korištena je metoda pretraživanja putem baze Medline uz korištenje udžbenika.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Kada se nastoji saznati o učestalosti CLE-a, vrlo se brzo može primijetiti kako postoji manjak sustavnih, kvalitetnih istraživanja o toj bolesti. Donedavno, uglavnom sva epidemiološka istraživanja bila su usmjerena na prevalenciju i odnose među spolovima za sistemski oblik bolesti. U radu iz 2014. godine Grönhangen govori o napretku istraživanja CLE-a. Nedavna istraživanja u SAD-u i Švedskoj pokazala su učestalost kutanog eritemskog lupusa 4/100 000 stanovnika (4,5,6), a Europska medicinska agencija (EMA) klasificirala je CLE kao ozbiljnu i rijetku bolest koja se pojavljuje u manje od 5 na 10.000 stanovnika u Europskoj uniji (5).

Grönhangen se u svom radu iz 2014. referira na istraživanje iz 2009. godine, dok među novijim radovima, konkretnije iz 2013.godine, nalazimo detaljnije podatke o epidemiologiji eritemskog lupusa (6). Studija koja je provedena uključivala je 1002 bolesnika iz 29 europskih centara i koristila četverostrani EUSCLE upitnik. To je dotada najveća poznata prospektivna studija tog tipa provedena u Europi, a koja sistemski analizira distribuciju podtipova CLE-a među spolovima. Od 1002 pacijenata diljem Europe više od tri četvrtine bile su žene (76,6%), a učinjene su i usporedbe među podtipovima pa se u radu navodi podatak da su oboljeli od ACLE-a znatno češće žene nego od npr. kroničnog oblika (CCLE), dok su oba oblika znatno češća u žena u usporedbi s intermitentnim oblikom lupusa (ICLE)(5).

Ovi podatci u skladu su s nekim ranije poznatima pa se tako već otprije zna da je udio žena oboljelih naspram muškarcima 3:1 te da je prosječna dob kada se bolest dijagnosticira 54 godine (6). Zanimljivo je da ista ta studija koja radi usporedbu među spolovima prva je koja govori o geografskom rasporedu oboljelih od CLE-a što je dosada istraživano samo za sistemski oblik bolesti (5). Promatrajući učestalost pojedinih podtipova smatra se da je DLE najčešći (80%), slijedi ga SCLE (15%), a svi ostali podtipovi su rjeđi (6).

3. PATOGENEZA

Kutani eritemski lupus smatra se multifaktorijalnom bolešću u kojoj vrlo značajnu ulogu ima genetika. Kako, i hoće li se uopće razviti bolest, ovisi o različitim čimbenicima. Kao i SLE, i CLE se smatra poligenskom bolešću uz napomenu da su istraživanja s pregledom genoma rađena samo u bolesnika sa sistemskom bolesti (6). Studije s jednojajčanim blizancima potvrdile su multifaktorsku narav bolesti za sistemski lupus, a slična genetska baza dokazana je i kod CLE-a. Povećana prevalencija je dokazana kod 255 rođaka u prvom koljenu oboljelih od DLE-a u usporedbi s kontrolama (2).

Patogenetska uloga kompleksa tkivne podudarnosti (MHC) i sustava komplementa dokazana je i za SLE i CLE. Također, određeni HLA haplotipovi pokazuju značajnu korelaciju s razvojem određenog tipa CLE-a. Mehanizam na koji određene HLA regije utječu na povećanu sklonost za razvoj nastanka CLE-a nije potpuno jasan, ali je zasigurno da jednim dijelom utječu na selekciju T- limfocita, prezentaciju antigena i imunološku aktivaciju. Primjerice, u SCLE pacijenata haplotipovi HLA- A1, -B8, -DR3, -DQ2, -DRw52 i dr. povezani su s povećanom osjetljivošću, posebice u onih kod kojih nalazimo anti-Ro protutijela (2). Kod sustava komplementa, nasljedni deficit C2 i C4 komponenata povezan je s DLE-om i SCLE-om. Polimorfizmi TNF- α -308 A promotora pokazuju jaku poveznicu s SCLE i povećanom produkcijom TNF- α u keratinocitima pod utjecajem UVB zračenja (2,6).

Iako je nejasno preklapa li se ili razlikuje genetska sklonost za CLE od SLE-a, sve je više dokaza da bi slična patogeneza mogla biti u pozadini obje bolesti. Premda se detaljni mehanizmi i dalje istražuju, autoimuni odgovor u koži se može gledati kroz tri faze: inicijaciju, amplifikaciju imunološkog odgovora i štetu unutar ciljnog organa, a detaljniji mehanizmi svake faze mogu se naći u literaturi (2).

4. KLASIFIKACIJA KUTANOG ERITEMSKOG LUPUSA

Kutane manifestacije eritemskog lupusa vrlo su heterogena skupina bolesti te je bilo vrlo teško naći jedinstvenu klasifikaciju. Prvu klasifikaciju koja je bila opće prihvaćena predložili su Gilliam i Sontheimer 1979.godine. Prema njima kutane manifestacije eritemskog lupusa dijele se na LE-specifične i LE-nespecifične. Takva podjela temelji se na histopatološkim nalazima (6). LE-specifične lezije pokazuju tipičnu histopatološku sliku s lihenoidnom reakcijom (2,6): hiperkeratozu, atrofiju epidermisa, likvefakcijsku degeneraciju bazalnog sloja epidermisa, monocelularne infiltrate na dermoepidermalnoj granici te perivaskularno i perifolikularno stanjenje bazalne membrane i dr. Dalje su predložili razdiobu tih specifičnih manifestacija u tri podtipa: akutni kutani eritemski lupus (ACLE; engl. acute cutaneous lupus erythematosus), subakutni kutani eritemski lupus (SCLE; engl. subacute cutaneous lupus erythematosus) te kronični kutani eritemski lupus (CCLE; engl. chronic cutaneous lupus erythematosus).

Moguća su i preklapanja ovih oblika pa tako bolesnici sa SCLE mogu imati lezije karakteristične za DLE (2). Također, postoje i sličnosti u patohistološkim nalazima pa je često teško postaviti dijagnozu temeljenu samo na biopsiji. Klasifikacija iz 2004. kronični oblik (CCLE) dijeli na diskoidni (DLE) s njegovim varijantama, LE profundus (LEP) i chilblain (CHLE), ali ističe i četvrti podtip unutar CLE-a koji je nazvan intermitentni kutani eritemski lupus (ICLE). Unutar tog podtipa nalazi se samo jedan entitet LE tumidus (LET). LET prije svrstavan u druge skupine izdvojio se u zasebnu na temelju svojih specifičnosti te svog benignog, intermitentnog tijeka. U toj su klasifikaciji dodane i bulozne kutane lezije povezane s lupusom (BLE)(1).

Nespecifični oblici LE-a obuhvaćaju brojne kožne promjene koje su česte kod oboljelih od eritemskog lupusa, ali nisu karakteristične za samu bolest. Te su promjene opisane ukratko u daljnjem tekstu (1,6).

Tablica 1. Düsseldorfska klasifikacija, specifične kutane manifestacije lupusa erythematosusa

<p>1. Akutni kutani eritemski lupus (ACLE; eng. acute cutaneous lupus erythematosus)</p> <p><i>Lokalizirani oblik</i></p> <p><i>Generalizirani oblik</i></p>
<p>2. Subakutni kutani eritemski lupus (SCLE; eng. subacute cutaneous lupus erythematosus)</p> <p><i>Anularni oblik</i></p> <p><i>Papuloskvamozni oblik</i></p>
<p>3. Kronični kutani eritemski lupus (CCLE; eng. chronic cutaneous lupus erythematosus)</p> <p><i>Diskoidni lupus erythematosus (DLE)</i></p> <p><i>Lupus erythematosus profundus (LEP)</i></p> <p><i>Chilblain lupus erythematosus (CHLE)</i></p>
<p>4. Intermitentni kutani eritemski lupus (ICLE; eng. intermittent cutaneous lupus erythematosus)</p> <p><i>Lupus erythematosus tumidus (LET)</i></p>

5. KUTANE MANIFESTACIJE ERITEMSKOG LUPUSA

5.1. SPECIFIČNE KUTANE MANIFESTACIJE ERITEMSKOG LUPUSA

5.1.1. Akutni kutani eritemski lupus (ACLE)

Akutni kutani eritemski lupus oblik je lupusa karakterističan za sistemsku bolest (SLE). Neki autori navode da 100% pacijenata s ACLE-om razvije SLE, dok se u novije vrijeme spominje nešto manja korelacija (90%)(3). Tipični je pacijent žena u tridesetima (6). Karakteristična klinička manifestacija je leptirasti eritem centrofacijalno sa ili bez prisutnog edema. Često se lezije pojavljuju ili pogoršavaju nakon izlaganja ultraljubičastoj svjetlosti što govori o fotoosjetljivosti ove bolesti (7). Nakon pojave eritema može regresirati kroz par sati do nekoliko dana, i moguće posljedice su hiperpigmentacija, odnosno hipopigmentacija, ali nema ožiljkavanja (6). Kod pacijenata se istodobno mogu pojaviti ACLE i SCLE, dok je istodobna pojava DLE i SCLE znatno rjeđa (7).

a) Lokalizirani oblik

Lokalizirani oblik uobičajeno se manifestira kao klasični malarni, odnosno leptirasti eritem na licu. Takva lezija podrazumijeva karakteristični eritematozni osip po korijenu nosa i simetrično po obrazima, bez zahvaćanja nazolabijalne brazde (2). Ovaj oblik bolesti izrazito je fotoosjetljiv. Jedan autor ističe da su češće drugi poremećaji krivo dijagnosticirani kao ACLE, nego obrnuto (7).

Diferencijalno dijagnostički treba isključiti rozaceju, seboroični, kontaktni ili atopički dermatitis te dermatomiozitis (2,6,7). S obzirom na lokalizaciju i izgled bolesnici ponekad pomišljaju da se radi o opeklini od izlaganja sunčevom svjetlu (6). Od svih stanja koji se prezentiraju ovakvom kliničkom slikom, rozaceja je najčešće krivo dijagnosticirana kao ACLE. Moguće je da do pogrešne dijagnoze dolazi zato što kod nekih od pacijenata sa ovim oblikom postoji nizak titar ANA protutijela što dovede do zaključka da se radi o rozaceji, a ne ACLE-u. Dermatomiozitis također može izgledati vrlo slično kao i ACLE i SCLE te čak postoji poprilično mnogo podudarnosti u histopatološkoj slici. Iz toga razloga, u svim prije navedenim dilemama pomoći će nalaz biopsije, osim u slučaju

dermatomiozitisa. Najlakše se krivo dijagnosticirana amiotipski oblik dermatomiozitisa zbog čega je dobro znati da su kod te bolesti nazolabijalne brazde zahvaćene, za razliku od ACLE-a gdje su pošteđene (7).

b) Generalizirani oblik

Generalizirani oblik znatno je rjeđi od lokaliziranog, izrazito je fotoosjetljiv te češće zahvaća izložene dijelove tijela (6). Najčešće se prezentira kao makulopapulozni osip. Osip je proširen po cijelom tijelu simetrično, često uključujući palmarne i plantarne površine, odnosno područja šaka i stopala. Zahvaća ekstenzorne strane prstiju, ali nije proširen preko područja zglobova, što ga razlikuje od dermatomiozitisa koji prelazi preko interfalangealnih površina (1). Znatno rjeđe su moguće i bulozne lezije, odnosno lezije nalik na toksičnu epidermalnu nekrolizu (2).

Kuhn i sur. u svom radu spominju tri oblika kliničkih manifestacija generaliziranog oblika: egzantemski, enantemski te erozivni heilitis; pri čemu je najčešći i najlakše dijagnosticiran egzantemski (1). Moguća dijagnostička dilema postoji oko sličnih generaliziranih egzantemskih reakcija poput preosjetljivosti na lijekove ili multififormnog eritema čiji histološki nalaz također ima podudarnosti sa CLE-om (7). Vrlo često, ovaj oblik ACLE-a je praćen i promjenama na sluznici. Moguća je i pojava difuznog stanjenja vlasi („lupus hair“) i njene povećane fragilnosti uz liniju rasta kose (1).



Slika 1. Akutni kutani eritemski lupus, leptirasti eritem

(Preuzeto sa <http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/1-a/70-acute-cutaneous-lupus-erythematosus-.html>)

5.1.2. Subakutni kutani eritemski lupus (SCLE)

Subakutni kutani lupus erythematosus prepoznat je kao posebni entitet unutar CLE-a i prvi put opisan u radu Gilliama i Sontheimera 1979. godine (6). Najčešće je primijećen kod pripadnika bijele rase europskog podrijetla. Tipično bolest nastupa u trećem ili četvrtom desetljeću, i ponovno su žene pogođene češće od muškaraca, po jednom izvoru čak tri do četiri puta (2), dok novija literatura ističe da kod ovog oblika nema spolne predominacije (8). Uzrok je nepoznat, ali je uočena poveznica s HLA-B8 i HLA-DR3.

Same lezije su površinske, simetrične i distribucija im dobro korelira s izloženošću suncu, ali mogu biti zahvaćena i područja zaštićena od UV zraka (2,7). Lezije najčešće nalazimo na vratu, gornjem dijelu trupa, proksimalnim dijelovima udova i dorzumima šaka (2). Rijetko zahvaćena područja su lice i vlasište (6). Razlikuju se dva oblika: anularni i papuloskvamozni. Oba oblika tipično počnu kao eritematozna makula ili papula te se razviju u anularni, policiklični plak, odnosno poprime svoju papuloskvamoznu, psorijaznu formu plaka (2). Anularne lezije imaju eritematozne rubove s centralnim bljedilom, dok drugi oblik lezija može nalikovati na psorijazu s oštro definiranim rubovima (7). Kombinacija ta dva oblika kod istog pacijenta moguća je (2), ali u tom slučaju obično jedna forma lezija dominira (7). Lezije regrediraju bez ožiljaka uz moguću rezidualnu hiper, odnosno češće hipopigmentaciju („vitiligo-like“). Od specifičnih obilježja treba spomenuti konfluiranje policikličnih lezija te već navedenu distribuciju u obliku slova „V“. Najčešći ekstrakutani simptomi povezani s ovim tipom CLE-a su artritis i mialgija koji su obično blagog tijeka. U 60-80% pacijenata pozitivna su ANA protutijela, anti-Ro/SSA antitijela u 70–90 % bolesnih, no transformacija u SLE viđena je tek u 10-15% umjereno aktivne bolesti (1). Većina izvora opisuje kako ova bolest kroničnog tijeka s fazama egzacerbacije ipak u 50% pacijenata dovodi do razvitka blagog oblika SLE-a (10), odnosno da 50% odgovara kriterijima ACR za SLE (7,8).

Diferencijalno dijagnostički treba isključiti vulgarnu psorijazu, lichen planus, pityriasis rubra pilaris, mycosis fungoides, tineu corporis, numularni ekcem, osip induciran lijekovima i dermatomiozitis (6). Ponekad može biti problem i razlikovati ovaj oblik od ACLE-a i NLE-a o kojem će biti govora nešto kasnije (7).

Osim gore opisanog SCLE-a, postoji i onaj uzrokovan lijekovima te je za razliku od ostalih oblika CLE-a znatno češće induciran lijekovima (1). Jedna studija u Švedskoj

iz 2012. godine opisuje da se čak jedna trećina slučajeva SCLE-a može pripisati ovom uzroku (5). Lezije u takvom obliku su češće generalizirane i zahvaćaju i donje ekstremitete. Lijekovi koji mogu izazvati ovakve lezije su hidroklorotiazid, ACE inhibitori, terbinafin i dr. (1).



Slika 2. Suakutni kutani eritemski lupus, anularne lezije
(Preuzeto sa <http://www.dermis.net/dermisroot/en/38892/image.htm>)

5.1.3. Kronični kutani eritemski lupus (CCLE)

U skupinu kroničnog kutanog lupusa svrstano je nekoliko entiteta među kojima je najčešći diskoidni eritemski lupus (DLE) sa svojim hipertrofičnim (verukoznim) i telangiektazijskim podtipovima te mnogo rjeđi oblici lupus erythematosus profundus (LEP) i chilblain ili ozeblinski (CHLE) (9).

a) Diskoidni eritemski lupus (DLE)

Najčešći oblik kroničnog kutanog eritemskog lupusa je DLE koji može biti lokaliziran (60-80%) kada zahvaća područje lica te generaliziran, kada su promjene prisutne osim na licu i na gornjem dijelu trupa i na ekstenzornim stranama ekstremiteta. Kao najčešće zahvaćena područja, literatura ističe vlasište, uši i obraze što su ujedno i najviše fotoeksponirana područja što potvrđuje fotosjetljivost i ovog oblika (2,6). Bolest najčešće počinje u trećem ili četvrtom desetljeću (5) te neke studije govore o afričkom podrijetlu kao predispozicijskom faktoru (7).

Promjene su u početku vrlo diskretna eritematozna infiltrirana žarišta koja tek kasnije prelaze u formu plaka prekrivenu ljuskama (7). Takav karakterističan izgled lezija doveo je do izraza „ diskoidni“. Središnje područje hiperkeratoze je i ujedno područje hiperestezije što rezultira bolnošću ukoliko se pokuša odignuti ljuskice (tzv. „carpet tack sign“) (6). Uzrok tome je što su zahvaćeni folikuli dlaka što za posljedicu ima nemogućnost stvaranja dlake umjesto čega nastaju keratinski šiljci, odnosno ljuske (5). Takve se lezije mogu postepeno širiti prema periferiji i obično su povezane s nalazom hiperpigmentacija, centralnom hipopigmentacijom, teleangiektazijama i atrofičnim ožiljkavanjem (7). Kuhn opisuje i karakteristične akeiformne ožiljke u perioralnom području (1). S obzirom na zahvaćanje folikula, lezije smještene na vlasištu, bradi ili obrvama dovode do ožiljkaste alopecije, što je razlikuje od difuzne, reverzibilne alopecije prisutne u SLE-u (1). Sluznice također mogu biti zahvaćene. Pretpostavlja se da 25% oboljelih ima sluznične lezije, a postotak je vjerojatno i veći budući da su te lezije često asimptomatske i mogu biti zanemarene (2,6). Bolest može rezultirati znatnim mutilacijama što je naročito često ukoliko se javlja u područjima kao što su nos i uši, i to je primijećeno kao češća posljedica kod muškaraca. Također, ukoliko su zahvaćena

palmarna i plantarna područja, pacijent je izložen izrazitoj boli što može dovesti do značajne nesposobnosti za rad. Važno je spomenuti da izlaganje svjetlosti, odnosno iritativnim stimulansima može provocirati pojavu ili egzacerbaciju bolesti („Koebnerov fenomen“) (1), što je više izraženo kod SCLE-a te nije patognomonično za ovaj oblik lupusa(10).

Diferencijalno dijagnostički trebalo bi ovo stanje razlučiti od aktiničke keratoze, tineje capitis, sarkoidoze te lupusa vulgarisa, psorijaze, limfocitoma kože, mycosis fungoidesa, granuloma faciale i dr. Sve ove bolesti lako možemo isključiti nakon biopsije budući da imaju poprilično različit histopatološki nalaz (1,7). U slučaju klinički nejasne slike, direktna imunofluorescencija (DIF) mogla bi riješiti dileme budući da 80% DLE lezija ima na granici epidermisa i dermisa depozite imunoglobulina što nije slučaj u ranije navedenim dijagnozama (7). Takav nalaz DIF-pretrage poznat je kao pozitivan lupus band test (LBT) (8). Ponekad se u području lica javljaju simetrični plakovi oblika leptira. Takve lezije ne bi trebalo zamijeniti sa prolaznom eritematoznom, edematoznom reakcijom u sklopu ACLE-a (9). Budući da su lezije karakteristične za SLE-a, prilikom prvog posjeta, valjalo bi isključiti sistemsku bolest (1). Nedavno istraživanje iznijelo je podatak da 25 % pacijenata u trenutku dijagnosticiranja DLE-a već ima postojeću dijagnozu SLE, a u slučaju da nema, mogućnost razvoja te dijagnoze unutar je tri godine je 17% (6).

Kada se govori o predispoziciji, ističe se genetska sklonost, a ranije pretpostavke o prevalenciji određene rase promijenjene su novijim istraživanjima o zahvaćanjima svake rase. S time da je neki oblik ili obrazac distribucije ipak češći kod određene rase, kao npr. folikularni DLE laktova koji predominantno možemo naći u Azijata. Kliničke manifestacije također mogu biti pogoršane ili isprovocirane određenim faktorima poput UV-zračenja (naročito UVB), mehaničke traume, hladnoće, ili rjeđe lijekovima i infekcijom. Povezanost sa HLA-B7, -Cw7, -DR3, i DQw1 također se može naći u literaturi (9). Daljnja podjela predstavlja podtipove diskoidnog eritemskog lupusa: hipertrofični (verukozni) te znatno rjeđi teleangiektazijski oblik.



Slika 3. Diskoidni eritemski lupus, plakovi po bradi
(Preuzeto sa <http://www.dermis.net/dermisroot/en/52746/image.htm>)

1) Hipertrofični (verukozni) oblik diskoidnog eritemskog lupusa

Ovaj oblik diskoidnog lupusa uključuje izaženu hiperkeratozu, kronični tijek i vrlo često refrakternost na terapiju (1), ali rijetko je povezan sa SLE (6). Samo mali broj oboljelih od CLE ima ovaj oblik bolesti (2%). Lezije su solitarne, crvene, hiperkeratotične, odnosno verukozne te su najčešće lokalizirane po licu i ekstenzornim stranama ekstremiteta. Često je izgled tih lezija nalik na štit (2,7). Histopatološki nalaz ovih lezija podsjeća na planocelularni karcinom ili keratoakantom što može rezultirati postavljanjem krive dijagnoze. Ukoliko su takve lezije multiple i generalizirane ipak treba pomisliti na ovu dijagnozu. Olakotna okolnost je što se kod ovih pacijenta vrlo često na drugim dijelovima tijela nalaze tipične DLE lezije pa će kliničar ipak moći postaviti pravu dijagnozu. Vrlo je bitno osvijestiti da se unutar DLE lezija mogu razviti navedeni karcinomi koji imaju mogućnost metastaziranja (7).

2) Teleangiektazijski oblik diskoidnog eritemskog lupusa

Vrlo rijedak oblik koji se može razviti na licu, vratu, ušima, dorzalnim stranama šaka, prednjim stranama koljena, stražnjoj strani peta ili lateralnoj strani stopala. Lezije se sastoje od plakova ljubičaste boje ili mrljastih, mrežastih teleangiektazija. Vrlo često su povezane sa drugim promjenama CLE-a i mogu predstavljati nastavak aktivne upale u sklopu DLE te rezultirati poikilodermatoznim izgledom i atrofičnim ožiljcima. Kao i hipertrofični oblik i ovaj se oblik teško liječi, no moguća vrlo pažljiva terapijska primjena argonskog lasera otvara mogućnosti uspješnog kozmetičkog liječenja (9).

b) Chilblain eritemski lupus

Chilblain lupus karakteriziran je ljubičastim plakovima i nodulima koji se pojavljuju na akralnim područjima tijela poput prstiju ruku i nogu, dijelovima lica i glave te je njihova pojava precipitirana izlaganjem hladnoći. Edematozna koža i noduli mogu s vremenom razviti centralne ulceracije i erozije. Ovakve se promjene pojavljuju karakteristično u doba godine kada postoji pad temperature pa ih je vrlo teško razlučiti od ozeblina na koje nalikuju (1).

„Lupus pernio“, koji se ponegdje u literaturi nalazi, ne smije se zamijeniti s ovim oblikom lupusa jer je to izraz koji se koristi za opis kutane forme sarkoidoze (7). Kada postoji problem u razlučivanju ovog oblika od jednostavnih ozeblina, u dijagnozi nam mogu pomoći serološki parametri poput pozitivnih ANA, anti-Ro/SSA antijela, RF-a i pozitivnog nalaza DIF-e. Druge dileme tiču se već navedene sarkoidoze i akralnog vaskulitisa, odnosno vaskulopatije (1). Kako lezije napreduju, mogu poprimiti izgled DLE-a te je u tih pacijenata često već moguće naći tipične DLE lezije istovremeno. Konkomitantno postojanje SLE-a nije rijetko (7), a postoje radovi koji govore da će 20% oboljelih od CHLE u nekom vremenskom periodu razviti SLE (10).

c) Eritemski lupus profundus (lupus panniculitis)

Neki kliničari koriste izraz „LE panniculitis „ i „LE profundus“ kao sinonime, dok neki zadržavaju izraz „profundus“ za opis pacijenata s lezijama diskoidnog tipa u kombinaciji s ovim tipom promjena ili za panikulitis kod kojeg koža nalikuje na oboljelu od LE-a (7). U 70 % pacijenata LEP je povezan s DLE-om (1). Ovaj rijetki, inflamatorni oblik lupusa karakteriziran je promjenama koje se primarno odvijaju u donjim dijelovima dermisa i potkožnom tkivu. Kao takav, najčešće ćemo promjene ovog tipa pronaći gdje postoji višak masnog tkiva poput stražnjice, proksimalnih dijelova ekstremiteta i lica (7). Čak i prvi simptom, prije nego zahvati još neko područje, može biti periorbitalni edem (1). Budući da lokalizacija ne odgovara područjima izloženima svjetlosti, jasno je da ovaj oblik nije fotosjetljiv kao neki drugi (6), dok se kao mogući okidači uzimaju u obzir neki drugi iritativni stimulansi (1).

Lezije karakteriziraju bolni supkutani noduli ili plakovi koji se kasnije mogu adherirati uz priležuću kožu, veličine do nekoliko centimetara u promjeru. Histološki nalaz pokazuje lobarni panikulitis uz jasnu gustu infiltraciju limfocita i plazma stanica te mucinske depozite između masnih stanica (1,10). Tijek bolesti je obično kroničan, ali promjene mogu i spontano nestati ostavljajući udubljena područja (7). Također moguće su pojave ulceracija koje ostavljaju duboke ožiljke što je veliki kozmetički problem pacijenata. Kalcifikacije se mogu pronaći kod starijih promjena (1).

Diferencijalna dijagnoza uključuje mnoga stanja te LEP može biti klinički zamijenjen s mnogim oblicima panikulitisa. Spominju se T-stanični limfom, supkutana sarkoidoza, nodozni panarteritis, supkutani anularni granulom, morfea profunda i reumatoidni čvorići (1,7). Moguća je pojava lupusa panikulitisa i na dojčkama („lupus mastitis“) pri čemu može nalikovati na karcinom dojke (11). Ukoliko pacijent nema drugih znakova LE-a, od pomoći može biti histopatološki nalaz koji u ovome obliku pokazuje karakterističnu limfocitnu agregaciju i hijalinizaciju lobula unutar masnog tkiva (7).



Slika 4. Lupus erythematosus profundus

(Preuzeto sa <http://www.dermis.net/dermisroot/en/39046/image.htm>)

5.1.4. Intermitentni eritemski lupus (ICLE)

Eritemski lupus tumidus

Nekad definiran kao oblik CLE-a karakteriziran izrazitom fotoosjetljivošću, ali pozitivnim ishodom i kraćim tijekom bolesti (10), tek je nedavno odvojen od kroničnih oblika u zasebnu skupinu. LE tumidus je 2004. godine izdvojen i svrstan u novosnovanu grupu nazvanu intermitentni kožni eritemski lupus (1), ali još uvijek postoje neslaganja oko takve klasifikacije (10).

Ovaj je oblik zapravo rijedak, tipične distribucije po licu i trupu, i moguće da je češći kod muškaraca nego kod žena (7). Klinički, lezije ovog tipa karakterizirane su sukulentnim, eritematoznim papulama ili plakovima nalik na urtikarijske promjene. Rubovi su izdignuti i oštro ograničeni, a površina lezija glatka (1,10). Oblikom mogu biti anularne, centrifugalne ili slijediti polumjesečasti obrazac distribucije. Kao što je već navedeno, zahvaćena su područja gdje je najveća izloženost suncu, a u rijetkim slučajevima mogu slijediti Blaschkove linije. Lezije ne zahvaćaju područje zglobova, unutarnju površinu ruku i pazuhe te gotovo nikad nisu smještene ispod struka. Glavna klinička obilježja su edematozni izgled lezije i nedostatak klinički vidljivog epidermalnog zahvaćanja. Velika razlika u usporedbi sa CLE skupinom je da regrediraju bez ožiljaka odnosno dispigmentacija. Tijek bolesti je intermitentan i blag, s time da određene lezije mogu perzistirati dulje vrijeme, a druge mogu spontano nestati (1). Histopatološki, karakteristične promjene koje se pojavljuju u ranije navedenim oblicima lupusa, ovdje nisu toliko izražene (7). Moguće je primijetiti gust perivaskularni i periadneksalni limfocitni infiltrat. Za razliku od ostalih tipova CLE-a, dermoepidermalna granica nije zahvaćena i DIF-nalaz je negativan. U samo 10-30% slučajeva pozitivna su ANA i spomenuti su samo izolirani slučajevi povezani sa SLE. S obzirom na značajnu korelaciju sa izloženošću svjetlu, pozitivna ANA protutijela kod nekih bolesnika i povremeni artritis, moguće je da pokoji pacijent i odgovara kriterijima ACR za SLE (1).

Diferencijalno dijagnostički treba misliti na Jessenerovu limfocitnu infiltraciju kože, retikularnu eritematoznu mucinozu, pseudolimfom, B-stanični limfom, solarnu urtikariju, kutanu mucinozu, mycosis fungoides i dr. (1,7).

5.1.5. Neonatalni eritemski lupus (NLE)

Neonatalni LE rijetka je bolest koja nastaje u fetusa čije majke imaju anti-Ro/SSA i / ili anti-La/SSB antitijela, a rjeđe ribonukleoproteinska (RNP) antitijela. Protutijela transplacentalno prelaze u fetus i mogu uzrokovati kongenitalni srčani blok i kutane manifestacije (6). Hemolitičke i hepatalne promjene su rjeđe (1).

Kongenitalne srčane abnormalnosti i srčani blok se mogu pojaviti i tijekom trudnoće, dok se kutane manifestacije pojavljuju u trenutku rođenja do 2 mjeseca nakon, a spontano nestaju kroz 6 mjeseci kako titar majčinih protutijela pada (6). Sam izgled lezija, i klinički i histopatološki, gotovo je identičan onima kod subakutnog oblika lupusa (SCLE) koji, kao i ovaj oblik, obilježava prisutnost istih antitijela (5,7). Lezije su eritematozne makule ili papule, odnosno anularni plakovi koji distribucijom prate uglavnom fotoekspozirana područja (1). Na licu su lezije posebice izražene periorbitalno te na vlasištu, a nakon regresije ne ostavljaju ožiljke. Eventualno mogu zaostati promjene u obliku dispigmentacija ili teleangiektazija (12).

Atrioventrikularni blok nastaje zbog afiniteta protutijela prema provodnim vlaknima i uglavnom zahtijeva ugradnju pacemakera poslije rođenja. Većina djece koja preživi neonatalni period kasnije su zdrava, uz napomenu da je potrebno praćenje da se donesu zaključci o korelaciji s autoimunim bolestima. Govori se da se 50 % NLE-a očituje srčanim manifestacijama, a druga polovica kutanim. Znatno rjeđe fetus pokazuje obe abnormalnosti. Rizik da dijete razvije NLE je oko 2% ukoliko majka posjeduje antitijela. Ona može biti zdrava ili imati izražene simptome autoimune bolesti, ali je primijećeno da je rizik oboljenja djeteta veći ukoliko majke imaju izraženu kliničku sliku. Ukoliko je prvo dijete oboljelo od NLE, rizik za drugo dijete je znatno veći i iznosi oko 25% (1).

5.2. NESPECIFIČNE KUTANE MANIFESTACIJE ERITEMSKOG LUPUSA

U ovom dijelu teksta navedene su promjene koje su klasificirane kao LE-nespecifične i kao takve označavaju manifestacije lupusa koje nisu specifične ni za jedan podtip CLE-a, niti patognomonične za sam LE. Ono što mogu pokazati, i to samo neke od njih, aktivnost je sistemske bolesti. Ostale za koje se utvrdilo da su također povezane s lupusom, a nisu detaljnije opisane su reumatoidni čvorići, kalcinoza kože, tromboflebitis, eritromelalgija, multiformni eritem i dr. (1).

5.2.1. Leukocitoklastični vaskulitis

Nalazi se u obliku palpabilne purpore prisutne uglavnom na donjim ekstremitetima ili u obliku urtikarijalnog vaskulitisa (1). Za razliku od urtikarije, kutane manifestacije alergijske reakcije, promjene u urtikarijalnom vaskulitisu mogu se zadržati i do 24 sata te vrlo često progrediraju u bolne petehije i purpore koje mogu ostaviti područja hiperpigmentacije (12). Purpurni oblik, rjeđi od ranijeg, može biti povezan s hipergamaglobulinemijom.

5.2.2. Livedo reticularis

Odnosi se na crvenkasto-plave promjene koje su osobito izražene u okolišu nižih temperatura. Takve se lezije vide na nogama, rukama i trupu, a kod SLE bolesnika prouzročene su vazospaznom dermalnih ascedentnih arterija. Neki stariji radovi (13) govore da jedna petina oboljelih od SCLE također ima ovakve lezije. One mogu progredirati pri čemu dolazi ishemije i infarkta tkiva što se klinički očituje purpurnim makulama, kutanim nodulima i bolnim ulceracijama. To se stanje često naziva liveoidna vaskulopatija ili „atrophia blanche“ (12).

5.2.3. Alopecija

Razlikujemo ožiljačnu ili ireverzibilnu od reverzibilne alopecije. Ožiljačna je češće komplikacije CLE, odnosno najčešće njegovog kroničnog oblika DLE-a (12) te postoje podatci da trećina oboljelih od diskoidnog lupusa ima ovu manifestaciju. Kod SLE je vlasnište zahvaćeno u 40-80% slučajeva, no takvo stanje je reverzibilno i nakon uvođenja terapije očituje se ponovnim rastom kose (11). „Lupus hair“ još je jedan termin koji se spominje u literaturi, a označava stanjenje vlasi kose koja postaje fragilna, duž prednje linije rasta. Takvo je stanje uobičajeno povezano s egzacerbacijom SLE-a i normalno prolazi nakon što se aktivnost bolesti smanji (12).

5.2.4. Teleangiektazije

Teleangiektazije označavaju diskretno proširene krvne žile i poprilično su česte u pacijenata oboljelih od lupusa. Za razliku od alopecije kod SLE-a, pojava teleangiektazija ne korelira s aktivnošću same bolesti. Tipično se pojavljuju na licu i njihova izraženost ovisi o protoku krvi kroz krvne žile. Dakle, sva stanja koja povećavaju prokrvljenost poput povišene temperature i alkohola dovode do njihove izraženosti. Periungalne teleangiektazije još su jedna kutana manifestacija koja se može pojaviti u sklopu eritemskog lupusa, a odnose se na tortuozne kapilare i subkapilarni venski splet u području nokta. Kao kožne promjene one su izražene u širokom spektru sasvim različitih bolesti i nikako nisu specifične samo za eritemski lupus. Ne zahtijevaju terapiju osim kada predstavljaju izraziti kozmetički problem što se danas rješava sasvim jednostavno šminkom ili vrlo efikasno laserom (12).

5.2.5. Raynaudov fenomen

Ovaj fenomen predstavlja reverzibilni vazospastični proces koji prema nekim procjenama pogađa 10-30% oboljelih od SLE-a. Vrlo je često jedan od inicijalnih simptoma sistemskog lupusa. Raynaudov fenomen označava bljedilo ležišta nokta te

prstiju ruku i nogu uz pojavu boli. Nekad se takva pojava viđa i na drugim akralnim područjima poput ušiju, nosa ili čak jezika. Iako sama pojava ne djeluje štetno ako zanemarimo bol, problem nastaje njenom progresijom. U slučaju dulje ishemije, ona dovodi do cijanoze i nakupljanja ugljičnog dioksida. Patofiziološki povećana koncentracija ugljičnog dioksida rezultira reaktivnom hiperemijom i vazodilatacijom, a to dovodi do pojave boli i eritema. Takve dugotrajne promjene mogu voditi ulceracijama, odnosno ožiljkavanju re rijetko do terminalnog ishoda, gangrene (12).

5.2.6. Fotoosjetljivost

Ovaj termin označava abnormalnu kutanu reakciju nakon izloženosti UV zračenju, sunčevoj svjetlosti ili umjetnim izvorima svjetla (12). Fotoosjetljivost nepotpuno razjašnjene etiologije je idiopatska, a objašnjena je ona uzrokovana lijekovima kao i ona koja je manifestacija sistemskih bolesti kao u ovom slučaju. Vrlo je česta kutana manifestacija i kutanog i sistemskog lupusa (11).

6. TERAPIJA

Mnogi od lijekova opisanih u literaturi o liječenju CLE-a su licencirani za liječenje SLE-a i sličnih imunoloških bolesti, a nijedan od tih lijekova nije specifično odobren samo za liječenje kutanog eritemskog lupusa (14,18).

S obzirom na raznolikost kutanih manifestacija, bitno je terapiju indicirati individualno i to samo od stručnjaka s dugogodišnjim iskustvom u tom polju (15). Kako bi najbolje liječili lezije, i time spriječili stvaranje novih i progresiju već postojećih, cilj je dermatološke terapije prevencija te edukacija bolesnika o zaštiti od topline, sunca i izbjegavanja određenih lijekova (10). Topički kortikosteroidi su i dalje okosnica terapije, posebice za diskoidni lupus (14,15). Sistemska kortikosteroidna terapija, koja je zbog teških nuspojava rezervirana za liječenje težih oblika bolesti, odnosno za refraktorne slučajeve, i to na ograničeno vrijeme pokazala je rapidan učinak kod izrazito akutnih lezija te kao privremena terapija do djelovanja antimalarika (10,15). U nastavku teksta opisane su mogućnosti liječenja te navedene novosti u zbrinjavanju kutanih manifestacija eritemskog lupusa.

6.1. Fotoprotekcija

Ultraljubičasto A i B zračenje jedan je od glavnih rizičnih faktora za CLE što je dokazano već ranije (14,15).

Randomizirana, dvostruko slijepa studija iz 2010.godine pokazala je značajnu razliku u nastanku kožnih lezija sa i bez primjene kreme s visokim zaštitnim faktorom kod pacijenata koji boluju od CLE-a. Štoviše u 25% bolesnika uključenih u studiju, kod primjene kreme sa zaštitnim faktorom te nakon izlaganja suncu nisu bile vidljive nikakve kutane manifestacije koje bi bilo moguće povezati sa LE oblicima, dok su se na nezaštićenoj koži pokazale karakteristične kožne promjene (14).

Zanimljiv je i podatak da je postojala razlika u fotoosjetljivosti pacijenata ovisno o dobi nastupa bolesti. Oni kod kojih je bolest nastupila ranije od 40. godine, češće su pokazali veću fotoosjetljivost od pacijenata koji su bolest dobili u kasnijoj dobi (16). Jasno je da su stoga preporuke da pacijenti izbjegavaju izlaganje UV zrakama nezaštićene kože, i to

fizikalnim i kemijskim metodama (odjeća, kreme) tijekom dana (14,15). Pacijente treba savjetovati da izbjegavaju sunčanje i solarije.

Klinički izvještaji pokazali su povezanost ne samo kožnih lezija induciranih sunčevom svjetlošću nego i sistemskih manifestacija poput lupus nefritisa kod pacijenta oboljelih od SLE-a što je etiološki povezano sa izlaganjem UV zračenju. Ono što je bitno spomenuti su i suplementi poput vitamina D koji se preporučuju svim pacijentima sa CLE-om s obzirom da su u takvih pacijenata nađene snižene koncentracije 25-hidroksivitamina D. Iz toga razloga se indicira nadomjestak vitamina D3 (kolekalciferola) od barem 400 IU dnevno kod oboljelih od CLE-a i sistemskog oblika. Takav nadomjestak također je krucijalan kod sistemske kortikosteroidne terapije koji su pod višim rizikom od razvitka osteoporoze (16,17).

6.2. Topička terapija

6.2.1. Topički kortikosteroidi

Topički kortikosteroidi su pokazali nabolji „cost-benefit“ učinak. S obzirom da djeluju na sve oblike CLE-a, iako je dosada malo studija objavljeno na tu temu, preporučeni su kao prva linija terapije za sve vrste kutanih manifestacija eritemskog lupusa. Bitno je naglasiti da ta preporuka uključuje intermitentnu terapiju s trajanjem ne dulje od par tjedana uzimajući u obzir opće poznate nuspojave poput atrofije, teleangiektazija te rozaceiformnog dermatitisa. Također, po istim tim smjernicama iz 2017. godine, ukoliko postoji proširena bolest, odnosno sklonost ožiljkavanju, preporuča se kombinirano liječenje s antimalaricima (15).

Izbor samog kortikosteroida trebao bi ovisiti o području kože koje zahtijeva liječenje, kao i o težini bolesti. Odabir samog sredstva također uvelike doprinosi terapiji te je primjećeno da odabir masnijeg sredstva osigurava veću hidrataciju i prodiranje djelotvorne tvari usprkos tome što su kreme možda kozmetički prihvatljivije pacijentima (17). Dakle, jačina kortikosteroida i trajanje terapije neće biti jednake za svaku leziju. Primjerice, za lice će biti dovoljna terapija niskim do srednje potentnim kortikosteroidima. Ovisno o aktivnosti bolesti, trup i ekstremiteti će zahtijevati srednje

potentne, dok je primjena onih super-potentnih rezervirana za vlasište, dlanove i stopala. Područja s dlakama mogu zahtijevati primjenu otopina, odnosno pjena. Okluzija takvih područja višestruko poboljšava prodiranje te time i učinkovitost kortikosteroida (15,17). Kod pacijenata s DLE-om povećanje efikasnosti može se postići intralezijskom primjenom kortikosteroida u dozama prilagođenima području kože. Bitno je pažljivo injicirati kako bi se izbjegao supkutis i kako ne bi došlo do potkožne atrofije te ponavljati primjenu tek nakon 4 do 6 tjedana (10,14).

6.2.2. Inhibitori kalcineurina

Zbog neželjenih učinaka topičkih kortikosteroida istraživana je primjena inhibitora kalcineurina te njihovog dugotrajnog terapijskog učinka. Pimekrolimus (1% krema) i takrolimus (0,03 i 0,1%-tna mast) temelje učinak na stvaranju kompleksa s makrofilinom-12 što dovodi do inhibicije kalcineurina i preko toga defosforilacije jezgrinog transkripcijskog faktora aktiviranih T-limfocita (17).

Prvotno korišteni kao sredstvo za liječenje atopičkog dermatitisa, pokazali su učinak i u drugim dermatološkim bolestima, a danas se sve više primjenjuju u terapiji CLE-a zbog manje nuspojava i time boljeg sigurnosnog profila. Povoljno djeluju na edem i crvenilo, dok utjecaj na deskvamaciju, hipertrofiju i disestezijske promjene nije primijećen (14, 15).

Neki autori spominju i mogući maligni potencijal, međutim zasada ne postoji dovoljno dokaza koji bi poduprijeli tu etiološku povezanost (10).

6.2.3. Ostala topikalna terapija

Za terapijski refraktorne slučajeve hiperkeratotičnih oblika CLE-a, odnosno DLE-a, po zadnjim preporukama preporučeni su kao druga linija terapije topikalni retinoidi (tretinoin gel), odnosno R-salbutamol, koji je beta 2-adrenergički agonist i pokazao je poboljšanje u odnosu na placebo (10,15). Imiquimod, iako učinkovit imunomodulator, zbog bojazni od moguće egzacerbacije kožne i sistemske bolesti, nije preporučan (17).

Od fizikalnih metoda u literaturi se spominju mogućnosti UV tretmana, krioterapije i UV1 lasera, ali se zbog mogućih nuspojava prema najnovijim smjericama ne preporučuju (14).

Za pacijente s posljedicama CLE-a poput atrofije kože, dispigmentacija odnosno mutilacija, preporučuju se kozmetičke konzultacije s liječnikom i proizvodi koji pomažu prikriti navedene promjene bez efekta maskiranja (pr. Unifiance, La Roche-Posay, France) (17).

6.3. Sistemska terapija

Za sistemsku se terapiju odlučujemo u slučajevima generaliziranih lezija, lezija sklonih ožiljkavanju te refraktornim slučajevima na lokalnu terapiju. Uglavnom, topikalna sredstva ostaju kao adjuvatno sredstvo u tim slučajevima. Ono što je već spomenuto u uvodu je da nijedan lijek nije specifičan lijek za CLE, nego ono što se koristi terapija je inicijalno korištena za SLE, s izuzetkom talidomida (10).

6.3.1. Antimalarici

Hidroksiklorokin, klorokin i kvinakrin tri su antimalarika trenutno u upotrebi za liječenje CLE-a. Štoviše, oni su standardna terapija i SLE-a, ali samo kao adjuvatno sredstvo. Dugo su vremena smatrani kao prva linija sistemske terapije za kronični kutani lupus ne samo zbog učinka na simptome bolesti nego i zbog preventivnog djelovanja na razvitak sistemske bolesti (14). Do njihove maksimalne učinkovitosti potrebno je čekati 2 do 3 mjeseca pa se to vrijeme može premostiti upotrebom topikalnih sredstava i intralezijskih injekcija kortikosteroida. Nekoliko istraživanja pokazalo je pomalo veću učinkovitost klorokina naspram hidroksiklorokinu, ali bolji sigurnosni profil uz dovoljnu učinkovitost doveo je do toga da se hidroksiklorokin preporuča kao prvi izbor (10,15).

Glavna nuspojava antimalarika njihova je retinotoksičnost koja u ranijim stadijima ne rezultira vizualnim simptomima zbog čega je nužno provoditi regularne preventivne preglede. Smjernice za iste propisuje Američka akademija oftamologa. Zasada su

preporuke konzultacije s oftalmologom prije uvođenja terapije te potom jednom godišnje nakon 5 godina primjene terapije, odnosno ranije ako postoje rizični faktori (15). Zbog istih razloga hidroklorokin i klorokin ne bi trebali biti istovremeno primjenjivani jer pacijenta izložemo riziku ireverzibilne retinopatije (14).

U slučaju refraktornosti na terapiju, prvo je potrebno provjeriti uzimanje terapije od pacijenta. U tu svrhu preporuča se mjeriti koncentraciju lijeka u krvi. Određena istraživanja pokazala su pozitivnu korelaciju kod refraktornih pacijenata s pušenjem, generaliziranom bolešću te konkomitantnim SLE-om. Iako kvinakrin nije odobren u svim europskim zemljama, istovremena primjena može povećati učinkovitost bez povećanja rizika od retinopatije (14,15). U nekim zemljama s povećanom učestalošću defekata G6PD preporuča se odrediti aktivnost tog enzima (15).

6.3.2. Sistemske kortikosteroidi

Provedena studija pokazala je učinkovitost kortikosteroida kao najveću u usporedbi sa svakom drugom sustavnom terapijom (14). S obzirom da su pacijenti s LE-om posebice osjetljivi na nuspojave sistemskih kortikosteroida (rizik od avaskularne nekroze), oni se koriste tek kada su se prethodni pokušaji pokazali neuspješni, odnosno kada se za nastup djelovanja drugog terapeutika mora čekati, a bolest je teška. Najčešća i najuspješnija primjena pokazala se u slučaju ACLE-a, vjerojatno zbog češće povezanosti sa SLE-om, kada se kroz 2 do 4 tjedna prednizon u dozi od 0,5 do 1 mg/kg, a mora se voditi računa o postepenom smanjenju doze na minimum (10,14). U literaturi je spomenuta mogućnost trodnevne iv. pulsne terapije s 1 mg metilprednizona kod pacijenata s perzistentnim CLE-om bez odgovora na konvencionalnu terapiju. Dugotrajna terapija se ne preporuča zbog opće poznatih nuspojava sistemske primjene kortikosteroida (osteoporoza, Cushing...)(14,15,18).

6.3.3. Ostala sistemska terapija

Sekundarna linija terapije CLE-a uključuje metotreksat, retinoide, dapson i mikofenolat mofetil. Ostale mogućnosti poput talidomida ili intravenskih imunoglobulina čuvaju se za teške refraktorne slučajeve CLE-a zbog svoje visoke cijene teških nuspojava (18).

Metotreksat uspješno je primijenjen u terapiji refraktornog SCLE-a i DLE-a, odnosno u širokoj je upotrebi kod SLE-a. Ono što ostaje pitanje i nema „evidence-based“ studije provedene na tu temu je koliko je dugo moguća terapija MTX-om. U većini slučajeva rizik od hepatalne toksičnosti nizak je ako nema prateće osnovne jetrene bolesti, odnosno rizičnih faktora. Tijekom terapije nužno je dodatno uzimanje folata kako bi se smanjile nuspojave. U konačnici novije smjernice preporučaju MTX u dozi do 20 mg tjedno, u kombinaciji s antimalaricima, i ako je moguće, u supkutanoj primjeni (14,15).

Odgovor na terapiju retinoidima je brz, obično slijedi nakon 2 do 6 tjedana, no relapsi su gotovo jednako brzi i nastupaju nakon prekida primjene. Acitretin i isotretionin, koji su odobreni za liječenje CLE-a, oboje su teratogeni te je zato nužna djelotvorna kontracepcija tijekom i nakon terapije (2 god/ 1 mjesec)(14). Hiperlipidemiju i hepatotoksičnost treba provjeravati kontrolom jetrenih enzima (10).

Dapson, uz svoju već poznatu antibakterijsku aktivnost, pokazao je i protuupalno svojstvo zbog čega se primjenjivao u mnogim neutrofilnim dermatozama (18). Danas je unutar preporuke za liječenje BLE -a kao prva linija, a u kombinaciji s antimalaricima te u slučajevima rezistentnog CLE-a kao druga linija. Nužna je provjera G6PD aktivnosti prije početka terapije te oni s defektom enzima ne bi ga smjeli primati (14,15). Već i raniji radovi upozoravaju na hematološku i hepatalnu toksičnost pa je i tu nužno medicinsko praćenje (10).

Mikofenolat mofetil kao dugogodišnji standard u transplantacijskoj medicini koristi se i ovdje, ali tek kao treća linija u slučaju refraktornog CLE-, kao dodatak antimalaricima. Današnja alternativa mikofenolatu je mikofenolat kiselina s dodatnim ovojem koji sprječava razgradnju pokazala se efikasnim kao monoterapija za SCLE (14).

Azatioprin, ciklofosamid i ciklosporin se ne preporučuju za kutane lezije bez sistemske bolesti. Talidomid, kao nekoć vrlo kontroverzni lijek, ovdje se može primijeniti kod pomno odabranih pacijenata bez odgovora na ranije primjenjenu terapiju. Bitno je spomenuti njegov sedativni i protrombotički učinak te treba odlučno odgovoriti na ikakav

znak polineuropatije instantnim prekidom terapije (14). Važno je da se provjeri provodljivost perifernih živaca prije i povremeno nakon uvođenja terapije (10, 18). Njegov analog lenalidomid ispituje se, ali zasad nije preporučen (15).

7. ZAKLJUČAK

Eritemski lupus kao jedna od teških sistemskih bolesti kod koje je jedan od najčešće zahvaćenih organa koža, itekako zaslužuje pozornost koju okupira gotovo od antičkog vremena (1). Budući da u velikom postotku kutani eritemski lupus istovremeno postoji sa sistemskim lupusom ili prethodi njegovoj pojavi, odnosno njegov je prvi znak, vidljiva je važnost interakcije dermatološke struke s drugim granama medicine koje se bave ovim spektrom bolesti.

Od akutnog oblika kao vrlo čestog odraza sistemske bolesti, preko subakutne forme pa se sve do najčešćeg - diskoidnog kroničnog oblika, vidljivo je koliko su same kutane manifestacije eritemskog lupusa raznolike, a tek u nekom svom malom aspektu specifične. Vrlo je lako shvatiti nakon iščitavanja literature koliko su brojna preklapanja kutanih manifestacija u istog pacijenta, a posebice je bitno osvijestiti mogućnost postojanja sistemske bolesti kao interne podloge kutanog procesa. Iako se čini da bi nakon toliko godina istraživanja i opisivanja eritemskog lupusa mogli stvarno znati sve o njemu, nakon ulaska u ovo područje, zaključak je da prostor za daljnje studije itekako postoji. Klinički su razlike opisane stvarno detaljno i mada se lako precijeniti i reći da bi nakon proučavanja literature bilo moguće dijagnosticirati većinu od opisanih podtipova, postaje jasno da s razlogom i dugogodišnjim ekspertima u ovome polju nije uvijek jednostavno zaključiti o istom. Zaključci brojnih radova, a tako nekako i ovoga ističu kako unatoč navedenim klasifikacijama, odstupanja u mišljenjima i dalje postoje.

Gilliamova klasifikacija iz 1977. godine prema kojoj CLE možemo podijeliti na tri osnovna oblika sa svojim entitetima: akutni, subakutni i kronični, sve do 2003. godine nije bila suočena s revizijom koja je stvorila i izdvojila četvrtu podskupinu intermitentnog CLE-a koju neki i dalje odbijaju prihvatiti. Iako postoje smjernice za dijagnozu od kojih su klinika i biopsija i dalje najtočnije, nepostojanje dovoljno egzaktnog kliničkog instrumenta onemogućuje onu razinu točnosti i brzine koju svi očito traže. Rad na takvom nekakvom potencijalnom instrumentu, odnosno nekom kliničkom parametru, omogućio bi lakšu i bržu dijagnostiku, a samim time i pravilnu terapiju. Što se tiče terapije, lokalna terapija ostaje poželjnija opcija od one sistemske. Kao prva linija primjenjuju se kortikosteroidi, a ukoliko do poboljšanja ne dođe, prelazi se na sistemsku terapiju i to antimalaricima. Primjena sistemskih kortikosteroida opravdana je u slučajevima

rezistentne bolesti, odnosno teških egzacerbacija, ali samo na kratko vrijeme i po mogućnosti smanjivanjem doze na minimum. Idealne terapije nema, iako bi rad na biološkim agensima mogao polučiti veliki napredak ukoliko takvi lijekovi pokažu manje nuspojava od postojećih. Dotada, sve čemu se jedan pacijent s opisanim manifestacijama može nadati je da čuveni televizijski lik dr. House stvarno ima pravo, i da makar svi tragovi vode ovoj dijagnozi, njegova tvrdnja „It's never lupus“, ipak ostane točna.

8. ZAHVALE

Htjela bih se kao prvo zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Branki Marinović koja mi je svojim nadasve stručnim savjetima i uloženom vremenu pomogla u izradi ovoga diplomskog rada.

Drugo, mojoj teti Radici koja je našla dovoljno vremena da pregleda ovaj moj maleni uradak kada ja više nisam imala snage.

I naravno, mojoj obitelji, koja je doprinijela završetku ovoga studija na beskonačno mnogo načina koje možda ni sami nisu svjesni. Anka i Tončo hvala vam, i samo da znate, trebat ću vas za još mnogo toga! Josipu, mom najvećem životnom savjetniku i maloj pandi Tomiju nikad ne zahvalim dovoljno pa se nadam da se ovo računa.

Za kraj, jedno veliko hvala svim mojim dugogodišnjim prijateljima te onima koji su mi se pridružili u toku studija i učinili ga mnogo većim od same medicine.

9. LITERATURA

1. Kuhn A., Sticherling M., Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(12):1124–37.
2. Lee HJ, Sinha A. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity.* 2006;39(6):433–44.
3. Szczęch J., Rutka M., Samotij D., Zalewska A., Reich A. Clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus. *Postep dermatologii i Alergol.* 2016;33(1):13-7.
4. Durosaro O, Davis MDP, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2009; 145(3):249–53.
5. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, et al. Cutaneous lupus erythematosus: First multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):444–54.
6. Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(1):7–13.
7. McCauliffe DP. Cutaneous lupus erythematosus. *Semin Cutan Med Surg,* 2001;20:14-26.
8. Marinović B. Bolesti vezivnog tkiva; Lupus erythematosus. U: Basta Juzbašić A. i suradnici. *Dermatovenerologija udžbenik i atlas s više od 1200 slika u boji.* Zagreb: Medicinska naklada, 2014, str. 357-365.
9. Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T. *Cutaneous lupus erythematosus.* Heidelberg: Springer; 2005.
10. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27(3):391–404.
11. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(6):365-81.
12. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cutaneous-lupus-erythematosus>
13. Sloan RP. *Lupus Erythematosus.* 1982;1(2):299–305.

14. Winkelmann RR, Kim GK, Del Rosso JQ. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: Review and assessment of treatment benefits based on cxford centre for Evidence-based Medicine Criteria. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(1):27–38.
15. Kuhn A, Aberer E, Bata-Cs Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k Guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 389–404.
16. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth A-M, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: A randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):37–48.
17. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(6):179-193.
18. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options: Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(6): 195-213.

10. POPIS SLIKA

Slika 1. Akutni kutani eritemski lupus, leptirasti eritem

(Preuzeto sa <http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/1-a/70-acute-cutaneous-lupus-erythematosus-.html>).....8

Slika 2. Subakutni kutani eritemski lupus, anularne lezije

(Preuzeto sa <http://www.dermis.net/dermisroot/en/38892/image.htm>).....10

Slika 3. Diskoidni eritemski lupus, diskoidni plakovi po licu

(Preuzeto sa <http://www.dermis.net/dermisroot/en/52746/image.htm>).....13

Slika 4. Lupus erythematosus profundus

(Preuzeto sa <http://www.dermis.net/dermisroot/en/39046/image.htm>).....16

11. POPIS TABLICA

Tablica 1. Düsseldorfska klasifikacija, specifične kutane manifestacije lupusa erythematosusa.....	5
--	---

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15. veljače 1993. godine u Karlovcu. Nakon završetka OŠ “Braće Seljan“ upisala sam prirodoslovno-matematički smjer Gimnazije Karlovac. Godine 2011. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Nakon završene prve godine postala sam demonstrator na Katedri za anatomiju što sam radila do akademske godine 2016./2017. Tijekom šeste godine studija bila sam demonstrator na Katedri za pedijatriju. Akademske godine 2013./2014. bila sam stipendistica Sveučilišta u Zagrebu, a godinu dana ranije primala sam stipendiju Nacionalne zaklade za pomoć učeničkom i studentskom standardu. Tijekom šeste godine studija stipendistica sam Grada Karlovca. Od stranih jezika izvrsno govorim engleski te imam položen CAE ispit (Certificate in Advanced English), a poznajem i njemački jezik. Moja područja interesa su dermatovenerologija, pedijatrija te endokrinologija.