

Lupus erythematosus

Diminić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:912035>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Diminić

Lupus erythematosus

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Diminić

Lupus erythematosus

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dermatovenerologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Branke Marinović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS KRATICA

ACLE	acute cutaneous lupus erythematosus; akutni kožni eritemski lupus
ACE	angiotensin converting enzyme; angiotenzin pretvarajući enzim
ANA	antinuclear antibodies; antinuklearna antitijela
CCLE	chronic cutaneous lupus erythematosus; kronični kožni eritemski lupus
DIF	direct immunofluorescence; direktna imunofluorescenca
DLE	discoid lupus erythematosus; diskoidni eritemski lupus
ICLE	intermittent cutaneous lupus erythematosus; intermitentni kožni eritemski lupus
IL	interleukin
LE	lupus erythematosus; eritemski lupus
MTX	methotrexate; metotreksat
SCLE	subacute cutaneous lupus erythematosus; subakutni kožni eritemski lupus
SLE	systemic lupus erythematosus; sistemski eritemski lupus
TNF	tumor necrosis factor; faktor tumorske nekroze
UV	ultraviolet; ultraljubičasto

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
2. Kožne manifestacije lupus erythematosusa.....	3
2.1. Specifične kožne manifestacije lupus erythematosusa	3
2.2. Nespecifične kožne manifestacije lupus erythematosusa	13
3. Dijagnoza kožnog lupus erythematosusa	16
3.1. Dermatopatologija	16
3.2. Imunopatologija.....	17
3.3. Serologija	18
3.4. Ostali laboratorijski nalazi	18
4. Liječenje lupus erythematosusa	19
4.1. Fotoprotekcija	19
4.2. Topička terapija.....	20
4.3. Sistemska terapija.....	22
4.4. Eksperimentalna terapija bez dokazane djelotvornosti i/ili nepovoljnim omjerom dobiti i rizika	25
4.5. Povijest liječenja kožnog lupus erythematosusa	26
5. Zaključak	27
Zahvale.....	28
Literatura	29
Popis slika	31
Popis tablica	32
Životopis	33

Sažetak

Lupus erythematosus

Ivana Diminić

Eritemski lupus (LE; engl. lupus erythematosus) je upalna multisistemska autoimuna bolest vezivnog tkiva koja u značajnoj mjeri zahvaća kožu. Zasada je nepoznate etiologije i vrlo je varijabilne kliničke slike. Radi lakšeg snalaženja i razumijevanja danas se koristi klasifikacija po Gilliamu koji je kožne manifestacije eritemskog lupusa podijelio u dvije velike skupine na specifične i nespecifične kožne manifestacije lupus erythematosusa. Nespecifične kožne manifestacije lupus erythematosusa uključuju promjene poput teleangiektazija koje mogu upućivati na prisutnost kožnog eritemskog lupusa, ali za nj nisu specifične budući da se javljaju i u sklopu drugih bolesti. Specifične kožne manifestacije lupus erythematosusa podijeljene su u četiri podskupine koje uključuju akutni kožni eritemski lupus (ACLE; engl. acute cutaneous lupus erythematosus), subakutni kožni eritemski lupus (SCLE; engl. subacute cutaneous lupus erythematosus), kronični kožni eritemski lupus (CCLE; engl. chronic cutaneous lupus erythematosus) i, relativno noviju podskupinu, intermitentni kožni eritemski lupus (ICLE; engl. intermittent cutaneous lupus erythematosus). Razlike između pojedinih podtipova temelje se na kliničkoj slici i na duljini trajanja kožnih lezija, no u dijagnozi nam mogu pomoći i biopsija kože te određeni laboratorijski parametri. Sva navedena stanja zahtijevaju terapiju koja se u većini slučajeva sastoji od fotoprotekcije i primjene topičkih kortikosteroida, a ukoliko pacijenti nemaju dobar odgovor na lokalno liječenje indicirana je primjena sistemske terapije.

Ključne riječi: akutni kožni eritemski lupus (ACLE; engl. acute cutaneous lupus erythematosus), subakutni kožni eritemski lupus (SCLE; engl. subacute cutaneous lupus erythematosus), kronični kožni eritemski lupus (CCLE; engl. chronic cutaneous lupus erythematosus), intermitentni kožni eritemski lupus (ICLE; engl. intermittent cutaneous lupus erythematosus).

Summary

Lupus erythematosus

Ivana Diminić

Lupus erythematosus (LE) is a chronic inflammatory multisystemic autoimmune disease of unknown etiology and with a broad spectrum of clinical manifestations. The various cutaneous manifestations of lupus erythematosus are divided into lupus erythematosus specific and lupus erythematosus nonspecific skin disease by James N. Gilliam. The nonspecific manifestations include e.g. teleangiectasia which can be associated with cutaneous lupus erythematosus or some other diseases. Lupus erythematosus specific skin disease includes subtypes of cutaneous skin disease like acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE), subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE), chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) and, relatively newer subtype, intermittent cutaneous lupus erythematosus (ICLE). Differentiation between these subtypes is based on clinical features and average duration of cutaneous lesions, but can also consider histological changes of skin biopsy specimens and laboratory abnormalities. All of these subtypes require a therapy and successful therapy for most patients is photoprotection and application topical corticosteroids. If the patient does not respond to the topical therapy, systemic therapy must be administrated.

Key words: *acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE), subacute lupus erythematosus (SCLE), chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE), intermittent cutaneous lupus erythematosus (ICLE).*

1. Uvod

Lupus erythematosus ili eritemski lupus je kronična multisistemska autoimuna bolest vezivnog tkiva koja u značajnoj mjeri zahvaća kožu. Bolest je karakterizirana vrlo varijabilnom kliničkom slikom i varijabilnim ishodom. Iako je riječ "lupus" bila poznata još u antičkoj Grčkoj, termin "lupus erythematosus" prvi je počeo koristiti 1851. godine francuski dermatolog Alphonse Cazenave kako bi razlikovao kožnu tuberkulozu od kožnih promjena koje se javljaju u sklopu lupus erythematosusa (Kuhn i sur., 2007).

S obzirom na činjenicu da je koža zahvaćena u gotovo svim oblicima LE, danas je, radi lakšeg snalaženja, u upotrebi klasifikacija koju je još 1970.-ih godina predložio James N. Gilliam. On je na temelju histoloških nalaza podijelio kožne manifestacije eritemskog lupusa u dvije velike skupine: specifične i nespecifične oblike lupus erythematosusa. Specifični kožni oblici lupus erythematosusa objedinjuju različite oblike koji su na temelju genetičkih, kliničkih, histoloških i imunoseroloških nalaza u konačnici podijeljeni u četiri podtipa po Düsseldorfskoj klasifikaciji: akutni kožni eritemski lupus (ACLE; engl. acute cutaneous lupus erythematosus), subakutni kožni eritemski lupus (SCLE; engl. subacute cutaneous lupus erythematosus), kronični kožni eritemski lupus (CCLE; engl. chronic cutaneous lupus erythematosus) i intermitentni kožni eritemski lupus (ICLE; engl. intermittent cutaneous lupus erythematosus). Najčešći oblik kroničnog kutanog eritemskog lupusa je diskoidni eritemski lupus (DLE; engl. discoid lupus erythematosus), a rjeđi oblici koje također ubrajamo u ovu skupinu su lupus erythematosus profundus (sinonim: lupus panniculitis) i chilblain lupus erythematosus. Zbog svog blažeg kliničkog tijeka i intermitentnog pojavljivanja lupus erythematosus tumidus izdvaja se kao zasebni entitet u sklopu intermitentnog kožnog eritemskog lupusa (Kuhn i sur., 2007).

Nespecifični oblici eritemskog lupusa obuhvaćaju brojne kožne promjene koje se mogu pojaviti u sklopu kožnog eritemskog lupusa, ali nisu karakteristične za samu bolest. To su promjene poput leukocitoklastičnog vaskulitisa, livedo reticularisa, ožiljačne alopecije, teleangiektazija i Raynaudovog fenomena (Walling i Sontheimer, 2009).

SPECIFIČNE KOŽNE LEZIJE LUPUS ERYTHEMATOSUSA

1. Akutni kožni eritemski lupus (ACLE; engl. acute cutaneous lupus erythematosus)

Lokalizirani oblik

Generalizirani oblik

2. Subakutni kožni eritemski lupus (SCLE; engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)

Prstenasti oblik

Papuloskvamozni oblik

3. Kronični kožni eritemski lupus (CCLE; engl. chronic cutaneous lupus erythematosus)

Diskoidni lupus erythematosus (DLE)

Lupus erythematosus profundus (Lupus panniculitis)

Chilblain lupus erythematosus

4. Intermitentni kožni eritemski lupus (ICLE; engl. intermittent cutaneous lupus erythematosus)

Lupus erythematosus tumidus

Tablica 1. Düsseldorfska klasifikacija, specifične kožne lezije lupus erythematosusa

2. Kožne manifestacije lupus erythematosusa

2.1. Specifične kožne manifestacije lupus erythematosusa

2.1.1. Akutni kožni lupus erythematosus (ACLE; acute cutaneous lupus erythematosus)

Akutni kožni eritemski lupus (ACLE engl. acute cutaneous lupus erythematosus) je kožna manifestacija koja se najčešće pojavljuje u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE-systemic lupus erythematosus). Klinički se očituje kao lokalizirani ili, nešto rjeđe, kao generalizirani oblik. Oba su oblika ACLE obilježena fotosenzitivnošću, nenormalnom kožnom reakcijom nakon izlaganju UV zračenju, vidljivom svijetlu ili umjetnim izvorima svjetla (Walling i Sontheimer, 2009).

a) Lokalizirani oblik

Lokalizirani oblik klinički se očituje zahvaćanjem lica, odnosno pojavom karakterističnog eritematoznog makulopapuloznog "leptirastog" osipa po korijenu nosa i simetrično po obrazima. Zahvaćena koža na opip je topla i blago edematozna te povremeno poprima izgled poput narančine kore. Lokalizirani oblik ACLE pojavljuje se obično nakon izlaganja suncu te je vrlo često pogrešno dijagnosticiran kao opekline od sunca. Aplikacija fotoprotektivnih sredstava sa zaštitnim faktorom na takva područja pojačava crvenilo zbog iritirajućeg djelovanja alkohola koji je česti sastojak ovakvih sredstava. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti rozaceju, radi čega je potrebno učiniti eksciziju. Ostale bolesti kože koje potencijalno mogu predstavljati diferencijalno dijagnostički problem uključuju seboreički dermatitis, atopički dermatitis, kontaktni dermatitis, perioralni dermatitis, dermatomikozu lica, crvenilo povezano s karcinoidnim sindromom, feokromocitomom ili mastocitozom i dermatomiozitis. Nalaz biopsije će pomoći u razlikovanju većinu ovih stanja osim dermatomiozitisa, kod njega je patohistološki nalaz vrlo sličan onome kod LE te je razlikovanje bolesti moguće temeljem kliničke slike. U dermatomiozitisu zahvaćene su nazolabijalne brazde koje su u kožnom eritemskom lupusu pošteđene (Schur I sur., 2014).



Slika 1. Akutni kožni lupus erythematosus, leptirasti osip u centrofacijalnoj distribuciji
(Preuzeto sa <http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/1-a/70-acute-cutaneous-lupus-erythematosus-.html>)

b) Generalizirani oblik

Generalizirani oblik akutnog kožnog eritemskog lupusa puno je rjeđi od lokaliziranog oblika. Kožne promjene nalaze se iznad i ispod razine vrata i često se naziva "fotosenzitivni lupus dermatitis" ili "makulopapulozni lupusni osip". Klinički se nalaze eritem i edem na rukama, posebice iznad dorzalnih i interfalangelanih područja, međutim, pošteđena je koža iznad interfalangealnih i metakarpofalangealnih zglobova (Kuhn i sur, 2009). Povremeno se mogu naći i vezikulobulozne lezije koje u teškim slučajevima mogu nalikovati toksičnoj epidermalnoj nekrolizi (Napolitano i sur, 2013). Lezije koje nastaju u sklopu ACLE obično se povlače bez atrofičnih ožiljaka. Međutim, postupalna hiperpigmentacija i hipopigmentacija mogu zaostati dugo nakon povlačenja aktivne upale (Walling i Sontheimer, 2009).

2.1.2. Subakutni kožni lupus erythematosus (SCLE; subacute cutaneous lupus erythematosus)

Subakutni kožni eritemski lupus (SCLE; engl. subacute cutaneous lupus erythematosus) karakteriziran je pojavom eritematoznih, anularnih ili psorijaziformnih lezija, uz izrazitu fotosenzitivnost. Bolest se pojavljuje u 40-im godinama bez izrazite spolne predominacije. Uzrok je nepoznat, no uočena je povezanost s HLA-B8 i HLA-DR3 (Lipozenčić i sur., Dermatovenerologija, 2008). Lezije najčešće nastaju naglo, u području gornjeg dijela leđa, ramena, vrata i prednjeg dijela prsa (tzv. "V" distribucija lezija) te na ekstenzornim dijelovima podlaktica kao i na dorzumima dlanova. SCLE često pošteđuje lice i vlasište, ali vrlo često zahvaća područja kože ispod struka. (Walling i Sontheimer, 2009). Razlikuju se dva oblika SCLE: papuloskvamozni tip karakteriziran ovalnim plakovima u promjeru do 3 cm s izraženim psorijaziformnim ljuskanjem, koji zacjeljuje bez ožiljka i rjeđi anularni tip s upalnim infiltratima uz blago izraženo ljuskanje na periferiji te centralnu regresiju. U SCLE gotovo uvijek su prisutni i sistemski simptomi poput povišene tjelesne temperature, slabosti, mialgije i artralgije. Bolest je kroničnog tijeka s fazama egzacerbacije te oko 50% bolesnika razvije blaži oblik SLE (Lipozenčić i sur., Dermatovenerologija, 2008).

Diferencijalna dijagnoza SCLE uključuje psorijazu, dermatomikozu, seboroični dermatitis, numularni dermatitis i multiformni eritem (Schur i sur, 2014).

Osim idiopatskog SCLE postoji i SCLE uzrokovan lijekovima koji se od potonjeg ne može razlikovati imunološki, histopatološki ni klinički. Neki od lijekova koji se povezuju s nastankom SCLE jesu ACE inhibitori, antiepileptici poput fenitoina, antimalarici, beta blokatori, inhibitori kalcijevih kanala, nesteroidni antireumatici, inhibitori protonske pumpe, derivati sulfonilureje i tiazidni diuretici (Walling i Sontheimer, 2009).



Slika 2. Subakutni lupus erythematosus, prstenaste ljuskaste lezije na ruci
(Preuzeto sa <http://www.dermis.net/dermisroot/en/38892/image.htm>)

2.1.3. Kronični kožni lupus erythematosus (CCLE; chronic cutaneous lupus erythematosus)

a) Diskoidni lupus erythematosus (DLE; discoid lupus erythematosus)

Najčešći oblik kroničnog kožnog eritemskog lupusa je diskoidni eritemski lupus (DLE; engl. discoid lupus erythematosus). DLE se pojavljuje kao lokalizirani (iznad vrata) ili, puno rjeđe, generalizirani oblik (iznad i ispod vrata i tipično uključuje pojavu lezija na ekstenzornim dijelovima podlaktica i na hrptu dlanova). Karakteristični trijas promjena čine eritem, folikularna hiperkeratoza i atrofija. Lezije se najčešće se pojavljuju na fotoeksponiranim dijelovima tijela poput vlasišta, lica, ušiju, prednjeg dijela vrata i na hrptu dlanova. (Lipozenčić i sur., Dermatovenerologija, 2008). Klinički, DLE započinje kao dobro ograničena ljuskava ljubičasta papula, koja postupno prelazi u diskoidni (numularni) plak. Tipično su prisutni periferno ljuskanje i hiperpigmentacija, dok je središnji dio lezije hipopigmentiran i atrofičan te naposljetku oblikuje udubljeni ožiljak (Walling i Sontheimer, 2009). S vremenom ove lezije mogu konfluirati i tvoriti veće plakove. Prekriveni su blijedožutim adherentnim naslagama hiperkeratozom koju je teško ukloniti sa žarišta, jer se za podlogu čvrsto drži trnastim nastavcima koji sjedaju u proširene folikule (Lipozenčić i sur., Dermatovenerologija, 2008). Vlasište je zahvaćeno u više od 60% pacijenata s DLE te uz eritem, atrofiju i depigmentaciju, dolazi do destrukcije folikula i trajnog gubitka kose. Ovakvo se stanje naziva ožiljačna alopecija (Rothfield i sur, 2006). Uobičajeni okidači za pojavu DLE lezija uključuju traumu (Koebnerov efekt), izloženost UV zračenju i hladnoći, infekcije, dermatitise i opekline (Walling i Sontheimer, 2009).

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti dermatomikozu lica, granuloma faciale, sarkoidozu, lupus vulgaris te limfoproliferativne bolesti kože (Schur i sur., 2014).



Slika 3. Diskoidni eritemski lupus, diskoidni plak na licu
(Preuzeto sa <https://www.dermquest.com/imagelibrary/large/042426VB.JPG>)

b) Lupus erythematosus profundus (lupus panniculitis)

Ovaj je oblik karakteriziran čvrstom nodularnom lezijom. Nodusi, koji su često bolni, sastoje se od perivaskularnog infiltrata mononuklearnih stanica i panikulitisa koji se očituje kao hijalina masna nekroza s mononuklearnom staničnom infiltracijom i limfocitnim vaskulitisom. Ovi se nodusi mogu pojaviti na vlasištu, licu, rukama, prsima, leđima, preponama i gluteusima. Uobičajeno se povlače, međutim mogu rezultirati stvaranjem disfigurirajućih udubina na koži (Schur i sur., 2014). Lupus panniculitis može se pojaviti i na dojčkama ("lupus mastitis") i tako oponašati karcinom dojke (Walling i Sontheimer, 2009).

Postoje mnogi okidači za nastanak lupus erythematosus profundusa, no među te okidače se ne ubraja UV zračenje (Kuhn i sur., 2007).

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti razne druge oblike panikulitisa, maligni T-stanični kožni limfom, potkožnu sarkoidozu, periarteritis nodosa i morpheu profundu (Kuhn i sur., 2007).

c) Chilblain lupus erythematosus

Karakteriziran je nastankom ljubičastih plakova i nodula koji se tipično pojavljuju nakon izloženosti hladnim i vlažnim vremenskim uvjetima (Walling i Sontheimer, 2009). Na edematoznoj koži i nodulima mogu se pojaviti središnje erozije i ulceracije koje tipično nastaju na akralnim površinama tijela, posebice na prstima ruku i nožnim prstima, petama, ušima i nosu (Kuhn i sur., 2007).

Diferencijalno dijagnostički treba misliti na ozeblin te akralni vaskulitis / vaskulopatiju (Kuhn i sur., 2007).

2.1.4. Intermitentni lupus erythematosus (ICLE; intermittent cutaneous lupus erythematosus)

Lupus erythematosus tumidus

Na temelju novih histoloških, kliničkih i fotobioloških nalaza, kao i zbog intermitentnog i benignog tijeka, LE tumidus 2004. godine je izdvojen iz skupine kroničnog kožnog eritemskog lupusa i svrstan u zasebnu skupinu nazvanu intermitentni kožni eritemski lupus (Kuhn i sur., 2007). LE tumidus prezentira se kao duboki, eritematozni, urtikarijski plak s minimalnim promjenama na koži. Dominantno se pojavljuje u žena. Ovaj oblik kožnog eritemskog lupusa se odlikuje najvećom fotosenzitivnošću od svih oblika lupusa (Walling i Sontheimer, 2009). Kožne se promjene najčešće nalaze na licu, gornjem dijelu leđa i prsa te ekstenzornim dijelovima ruku. Lezije mogu biti prstenaste, centrifugalne ili srpaste. Kožne promjene nastale u sklopu LE tumidusa cijele bez ožiljkavanja (Kuhn i sur., 2007).

Diferencijalno dijagnostički valja misliti na pseudolimfom, B-stanični limfom i solarnu urtikariju (Kuhn i sur., 2007).

2.1.5. Neonatalni lupus erythematosus

Neonatalni LE je rijetki sindrom koji najčešće nastaje zbog prisutnosti majčinih anti-Ro autoantitijela. Međutim, samo 1% anti-Ro pozitivnih majki donijet će na svijet novorođenčad s neonatalnim LE (Lee, 2004).

Klinička slika neonatalnog eritemskog lupusa uključuje simetrične, prstenaste i fotosenzitivne makule ili papule koje se javljaju odmah po rođenju ili u prvih nekoliko tjedana života. Lezije se najčešće pojavljuju na licu (posebice periorbitalno) te na vlasištu i obično regrediraju bez ožiljkavanja, međutim može zaostati dispigmentacija i pojaviti se teleangiektazije (Schur i sur, 2014). Kožne se promjene povlače najčešće u dobi do 6 mjeseci, kada nestaju i majčina anti-Ro antitijela te prema dosadašnjim saznanjima ovi pacijenti nemaju povećani rizik za nastanak SLE, iako je nešto veći rizik za nastajanje ostalih autoimunih bolesti (Walling i Sontheimer, 2009).

Novorođenčad s ovom dijagnozom često razvije kongenitalni srčani blok za koji se smatra da je uzrokovan anti-Ro/La antitijelima koji zahvaćaju srčano provodno tkivo. Progresija prema potpunom srčanom bloku je ireverzibilna te je u takvim slučajevima potreban "pacemaker". Osim razvitka srčanog bloka mogući je i nastanak kardiomiopatije, stoga je u takvih bolesnika neophodno učiniti EKG (Walling i Sontheimer, 2009).

2.2. Nespecifične kožne manifestacije lupus erythematosusa

Mnoge kožne promjene povezane su sa eritemskim lupusom, no nisu specifične za sam tijek bolesti. Međutim, neke od njih vrlo dobro koreliraju s aktivnošću sistemske bolesti. U daljnjem tekstu bit će navedeni najčešći nespecifični oblici lupus erythematosusa.

2.2.1. Vaskulitis

U sklopu eritemskog lupusa najčešće se susrećemo s leukocitoklastičnim vaskulitisom. Javlja se u generaliziranom obliku ili lokalizirano na distalnim dijelovima udova. Leukocitoklastični vaskulitis nalazimo u obliku plapabilne purpure, najčešće na donjim ekstremitetima, ili u obliku utrikarijalnog vaskulitisa (Kuhn i sur., 2007). Puno je rjeđi vaskulitis srednje velikih krvnih žila. Prisutnost vaskulitisa može uputiti na razvoj lupusnog nefritisa (Walling i Sontheimer, 2009).

2.2.2. Livedo reticularis

Livedo reticularis crvene je do plavičaste boje i najčešće se pojavljuje na nogama, rukama i trupu osobito u hladnijem okolišu. U koži bolesnika s eritemskom lupusom induciran je vazospazmom dermalnih arterija. Histopatološki nalazi se zadebljanje zidova krvnih žila sa suženjem lumena i u određenim slučajevima nalaze se i intravaskularni trombi. Ove lezije mogu progredirati u vaskularnu okluziju koja dovodi do ishemije i infarkta tkiva. Klinički, ova zbivanja prepoznajemo po pojavi purpurnih makula, kožnih nodusa i/ili bolnih ulceracija (Schur i sur., 2014).

2.2.3. Alopecija

Ožiljačna alopecija karakterističnija je za DLE, a može se naći u trećine pacijenata s ovom dijagnozom. Osim ožiljačne alopecije u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom nalazimo i alopeciju koja nastaje kao posljedica izraženog efluvija. Nakon uvođenja terapije očituje se ponovnim porastom vlasi. Procjenjuje se

da je vlasište zahvaćeno u 40-80% pacijenata sa eritemskim lupusom (Walling i Sontheimer, 2009).

2.2.4. Teleangiektazije

Teleangiektazije su česta pojava u pacijenata s eritemskim lupusom, te se tipično pojavljuju na licu. One predstavljaju diskretno proširene krvne žile. Ove promjene postaju uočljivije kada postoji povećani dotok krvi u područje lica zbog, primjerice, topline ili konzumacije alkohola. Osim teleangiektazija na licu, u sklopu eritemskog lupusa, mogu se pojaviti i periungualne teleangiektazije koje predstavljaju proširene tortuozne kapilare i prominentni subkapilarni venski pleksus na bazi nokta. Teleangiektazije nisu specifične za kožni eritemski lupus te ih nalazimo i u sklopu solarnog oštećenja kože, starenja, hipertenzije, alkoholizma, lokalnog pritiska primjerice pri nošenju naočala, dijabetesa, rozaceje, drugih reumatskih bolesti (posebice sistemske skleroze i dermatomiozitisa) te u sklopu obiteljske nasljedne teleangiektazije (Schur i sur., 2014).

2.2.5. Raynaudov fenomen

Raynaudov fenomen je vazospastični proces karakteriziran bljedilom ležišta nokta te prstiju na rukama i nogama uz pojavu boli. Često je jedan od prvih simptoma sistemskog lupusa. Povremeno se blijedilo može javiti na ušima, nosu i jeziku. Ova pojava je reverzibilna. U nekim slučajevima ishemija progredira te vodi prema cijanozi. Kod perzistirajuće ishemije dolazi do lokalnog nakupljanja ugljičnog dioksida. Povećana koncentracija ugljičnog dioksida dovodi do reaktivne hiperemije i vazodilatacije što uzrokuje pojavu boli i eritema. Kao posljedica ishemije mogu se pojaviti ulceracije i ožiljkavanje, a rijetki ishod ovog stanja može biti i gangrena (Schur i sur., 2014).

2.2.6. Fotosenzitivnost

Fotosenzitivnost je vrlo česta u svim oblicima u svim oblicima eritemskog lupusa, kako i kožnog tako i sistemskog. (Walling i Sontheimer, 2009). Fotosenzitivnost označava abnormalnu kožnu reakciju nakon izloženosti UV zračenju (UVA i UVB), vidljivoj svjetlosti ili umjetnim izvorima svjetla (Schur i sur., 2014).

2.2.8. Ostale kožne lezije

Ostale kožne lezije za koje se utvrdilo da su povezane s eritemskim lupusom uključuju bule, reumatoidne čvoriće, kalcinozu kože, tromboflebitis, eritromelalgiju, multiformni eritem, achantosis nigricans i lichen planus (Rothfield i sur., 2006).

3. Dijagnoza kožnog lupus erythematosusa

Dijagnoza kožnog eritemskog lupusa temelji se prvenstveno na kliničkoj slici i dobroj anamnezi. Osim same kliničke slike u postavljanju dijagnoze pomaže i biopsija kože. Određivanje profila autoantitijela korisno je kako bi potvrdili ili isključili prisutnost sistemske bolesti, ali ima ograničenu ulogu u dijagnozi kožnog eritemskog lupusa. Osim navedenog potrebno je učiniti i kompletnu krvnu sliku te procijeniti funkciju bubrega i jetara (Walling i Sontheimer, 2009).

3.1. Dermatopatologija

Budući da kožni eritemski lupus ponekad nije moguće dijagnosticirati na temelju kliničke slike, poželjno je učiniti biopsiju kožnih lezija kako bi se otklonile diferencijalno dijagnostičke dvojbe.

Najveći diferencijalno dijagnostički problem kod postavljanja dijagnoze akutnog kožnog eritemskog lupusa predstavlja rozaceja, koja također ima centrofacijalnu lokalizaciju, a pacijenti kao i kod akutnog eritemskog lupusa prijavljuju pogoršanje nakon izlaganja sunčevom svjetlu i UV zračenju. Stoga, u ovom slučaju je od koristi biopsija kože koja će u slučaju akutnog kožnog eritemskog lupusa pokazati apoptotičke keratinocite, vakuolizaciju bazalnog staničnog sloja epidermisa, raspršeni limfohistiocitični infiltrat u površinskom dermisu i dermalno odlaganje mucina (Schur i sur., 2014).

S druge strane, karakteristični histološki nalaz SCLE uključuje manje izraženu folikularnu hiperkeratozu nego u pacijenata s diskoidnim eritemskim lupusom, a perivaskularni infiltrat je površinski. Uz prethodno navedene promjene nalazimo i vakuolizaciju bazalne membrane i odlaganje u dermis. Zadebljanje bazalne membrane je minimalno (Schur i sur., 2014).

U histološkom preparatu pacijenata s diskoidnim eritemskim lupusom nalazi se atrofičan epidermis, folikularna hiperkeratoza, vakuolarna degeneracija bazalnoga sloja epidermisa, perifolikularni upalni infiltrat limfocita, proširene subepidermalne

kapilare i perivaskularni ekstravazati eritrocita te hijalinizacija vezivnog tkiva u predjelu epidermodermalne granice (Lipozenčić i sur., Dermatovenerologija, 2008).

Intermitentni kožni eritemski lupus čiji je predstavnik lupus erythematosus tumidus, histološki pokazuje gusti perivaskularni i periadneksalni limfocitni infiltrat te za razliku od kroničnih oblika eritemskog lupusa nije zahvaćena epidermodermalna granica. Karakteristično nalazimo obilno odlaganje mucina između kolagennih vlakana u subepidermalnom tkivu. Povremeno se nalazi i edem u papilarnom dermisu (Kuhn i sur., 2007).

3.2. Imunopatologija

U svim kliničkim oblicima kožnog eritemskog lupusa možemo učiniti i direktnu imunofluorescenciju (DIF; engl. direct immunofluorescence). U direktnoj imunofluorescentnoj pretrazi bioptičkog uzorka promijenjene kože vide se na epidermodermalnoj granici fino granulirani, ili u obliku uske trake, depoziti imunoglobulina uglavnom klase IgG, ali i IgM i IgA, kao i frakcije komplementa C1 i C3. Ovakav nalaz DIF-pretrage poznat je i kao lupus band test (LBT). Kod SLE, LBT iz bioptičkog uzorka promijenjene kože pozitivan je u 95-100% slučajeva, dok iz uzorka nepromijenjene kože koja je bila izložena suncu pozitivan je u 80% slučajeva. Ukoliko je bioptički uzorak uzet s klinički nepromijenjene kože koja nije bila izložena suncu, nalaz će biti pozitivan u oko 70% slučajeva. Kod diskoidnog eritemskog lupusa pozitivan nalaz može se utvrditi isključivo u bioptatu uzetom s promijenjene kože i to u oko 50-60% bolesnika. Lupus band test, čak i na klinički promijenjenoj koži, dat će lažno negativni rezultat ako lezija nije starija od dva mjeseca i ukoliko su, bilo lokalno ili sistemski, primjenjivani kortikosteroidi (Lipozenčić i sur., Dermatovenerologija, 2008). Ovaj nalaz, međutim, nije specifičan za eritemski lupus te ga nalazimo i u drugim kožnim bolestima poput rozaceje, dermatomiozitisa, porfirije i lepre (Walling and Sontheimer, 2009).

3.3. Serologija

Serološka procjena autoantitijela također može doprinijeti u dijagnozi kožnog eritemskog lupusa. U pacijenata s ACLE 40-90% ima pozitivna antitijela protiv dvostruke uzvojnice DNK, a 10-30% takvih pacijenata ima pozitivna i anti-Smith antitijela. U bolesnika sa SCLE u najvećem broju slučajeva, 70-90%, nalaze se anti-Ro/SSA antitijela, nešto rjeđe, 30-50%, anti-La/SSB antitijela. SCLE povezan je i s visokom pozitivnošću antinuklearnih antitijela (ANA; engl. antinuclear antibodies) koja iznosi 60-80%, a u približno 30% pacijenata nalazi se i pozitivan reumatoidni faktor. Bolesnici s DLE u 20-30% slučajeva imaju pozitivna ANA, dok u drugom obliku kroničnog eritemskog lupusa, lupus panikulitisu, u približno 75% pacijenata nalaze se pozitivna ANA. Osobe s intermitentnim kožnim eritemskim lupusom, lupus erythematosus tumidusom, su ANA pozitivne u 10-30% slučajeva, dok pozitivna anti-Ro/SSA i anti-La/SSB antitijela nalazimo u svega 5 % slučajeva (Kuhn i sur., 2007).

3.4. Ostali laboratorijski nalazi

Mnogi pacijenti s kožnim eritemskim lupusom razviju blagu do umjerenu anemiju, najčešće normocitnu ili normokromu. Sedimentacija je značajno povišena. Tijekom aktivne bolesti nalazi se hipergamaglobulinemija i visok titar cirkulirajućih imunokompleksa. Razine serumskog komplementa uobičajeno su snižene tijekom aktivne bolesti (Rothfield i sur., 2006).

4. Liječenje lupus erythematosusa

U pacijenata sa svim oblicima LE vrlo je važna prevencija u vidu fotoprotekcije stoga je od iznimne važnosti pacijente dobro uputiti kako se adekvatno zaštititi od sunčeve svjetlosti i umjetnih izvora UV zračenja. Topički kortikosteroidi učinkovita su terapija za sve oblike kožnog LE. U novije vrijeme češće se primjenjuju i inhibitori kalcineurina. Lijek izbor za liječenje težih i proširenih kožnih manifestacija još uvijek predstavljaju antimalarici. Sistemski steroidi rezervirani su za zbrinjavanje egzacerbacija bolesti kao i za sistemski oblik bolesti (Kuhn i sur., 2010). Svaka od navedenih mogućnosti liječenja kao i neke nove mogućnosti u zbrinjavanju kožnog LE bit će detaljnije razrađene u daljnjem tekstu.

4.1. Fotoprotekcija

U svih pacijenata s LE, kako kutanim tako i sistemskim, od iznimne je važnosti dati dobre upute kako se zaštititi od sunčevog svjetla i umjetnih izvora UV zračenja kao i lijekova koji potencijalno mogu izazvati fotosenzitivnost. Dokazano je kako kožne lezije mogu biti izazvane i UVA (320-400nm) i UVB (280-320nm) zračenjem. Bolesnici moraju izbjegavati izlaganje sunčevoj svjetlosti, budući da to izlaganje može prouzročiti nastanak novih i pogoršanje postojećih kožnih lezija. Stoga, sunčanje, putovanje u tople i sunčane krajeve te obavljanje poslova koji neizbježno dovode do izlaganja suncu (primjerice vrtlar i građevinski radnik) nisu preporučljivi osobama s eritemskim lupusom. Takve bi osobe trebale nositi odjeću koja ih štiti od UV zračenja i koristiti fotoprotektivna sredstva sa zaštitnim faktorom u dovoljnim količinama (približno 2 mg/m^2) i s dovoljno visokim zaštitnim faktorom (SPF 50). Kako bi bila učinkovita, fotoprotektivna sredstva sa zaštitnim faktorom poželjno je nanijeti 20 do 30 minuta prije izlaganja suncu, više puta dnevno (Kuhn i sur., 2010). Međutim, u pacijenata koji izbjegavaju sunce i koriste fotoprotektivna sredstva sa zaštitnim faktorom nađene su snižene koncentracije 25-hidroksivitamina D te je u

takvih bolesnika indiciran nadomjestak vitamina D3 (kolekalciferol) u dnevnoj količini od barem 400 IU Nadomjestak vitamina D3 posebice je važan i u pacijenata koji koriste sistemske kortikosteroide, budući da su oni pod rizikom za nastanak osteoporoze (Kuhn i sur., 2010).

4.2. Topička terapija

4.2.1. Topički kortikosteroidi

Topički kortikosteroidi imaju dokazanu učinkovitost u liječenju kožnih lezija svih oblika eritemskog lupusa. Oni djeluju povoljno na glavne simptome poput crvenila i ljuskanja. Veću učinkovitost imaju visokopotentni (primjerice klobetazol propionat) od niskopotentnih topičkih kortikosteroida (1%-tna hidrokortizonska krema). S obzirom na već poznate nuspojave kortikosteroida, poput atrofije, teleangiektazija i dermatitisa sličnog rozaceji, liječenje s ovim pripravcima trebalo bi biti vremenski ograničeno i intermitentno. Također je i oblik pripravka bitan za uspješnost liječenja jer masti omogućuju bolju hidraciju, dok kreme, koje su prihvatljivije pacijentima, često sadrže iritirajuće konzervanse.

Izbor topičkog kortikosteroida ovisi o području kože na kojem se lezije nalaze kao i intenzitetu lezija. Prema tome, za područje lica preporuča se kratka aplikacija nisko do srednjepotentnih topičkih kortikosteroida poput metilprednizolona, za trup i ekstremitete adekvatna je upotreba srednjepotentnih topičkih kortikosteroida kao što su mometazon furoat, betametazon valerat i triamcinolon acetat, a za vlasište, dlanove i tabane idealni su visokopotentni kortikosteroidi (klobetazol). Za dlakavija područja tijela mogu se koristiti i kortikosteroidne otopine, losioni ili pjene. Tretirana područja mogu se staviti pod okluziju te se na taj način višestruko povećava učinkovitost i prodiranje kortikosteroida (Kuhn i sur., 2010).

Učinkovitost kortikosteroida u pacijenta s DLE može se povećati i njihovom intralezijskom aplikacijom u dozama koje su prilagođene određenom području kože. Za područje lica optimalna doza iznosi između 2,5 do 5 mg/mL triamcinolon acetona, dok se na ostala područja može aplicirati i do 10 mg/mL. Lijek bi trebalo injicirati u dermis kako bi se izbjegla potkožna atrofija, a ponovljena primjena ne bi trebala prije 4 do 6 tjedana (McCauliffe, 2001).

Ukratko, osnovni princip liječenja topičkim kortikosteroidima temelji se na upotrebi najmanje potentnog topičkog kortikosteroida kojim se uspijeva kontrolirati bolest. Kada su svi znaci aktivne bolesti (primjerice ljuškanje i eritem) odsutni liječenje se prekida (Clarke i Callen, 2013).

4.2.2. Inhibitori kalcineurina

Topički inhibitori kalcineurina druga su linija terapije za DLE i SCLE. Ovi lijekovi smanjuju T-staničnu aktivnost inhibirajući fosfatazu kalcineurina odgovornu za defosforilaciju nuklearnog faktora aktiviranih T stanica i na taj način pokreću transkripciju gena za IL-2 (Kuhn i sur, 2011). Ovi su protuupalni lijekovi dostupni kao pimekrolimus 1%-tna krema i takrolimus 0,03 i 0,1%-tna mast. Topički inhibitori kalcineurina ne induciraju kožnu atrofiju, stoga su povoljni za aplikaciju na područje lica. Topički inhibitori kalcineurina dosta su skuplji i imaju sporiji početak djelovanja od topičkih kortikosteroida. Međutim, poboljšanje kliničke slike može se očekivati u prvih 4 tjedana primjene, a potpuno povlačenje tankih plakova može se očekivati unutar dva mjeseca od početka korištenja lijeka (Clarke i Callen, 2013). Najčešća nuspojava prijavljena kod primjene topičkih inhibitora kalcineurina je prolazna iritacija u obliku svrbeža, peckanja, i/ili pojave jačeg crvenila na područjima aplikacije lijeka. Ukoliko su ove nuspojave pacijentu ipak podnošljive, prekid liječenja s topičkim inhibitorima kalcineurina nije opravdan (Clarke i Callen, 2013).

4.3. Sistemska terapija

Indikacija za primjenu sistemske terapije u liječenju kožnog eritemskog lupusa postoji ukoliko su lezije proširene i nepravilne te postoji ožiljkavanje ili su pak refraktorne na primjenu topičke terapije. Prvu liniju sistemske terapije za kožne manifestacije predstavljaju antimalarici i kortikostreoidi, dok se lijekovi poput metotreksata, retinoida ili dapsona upotrebljavaju kod sistemskih manifestacija bolesti. (Kuhn i sur., 2010).

4.3.1. Antimalarici

Klorokin sulfat i hidroklorokin difosfat jesu supstituirani 4-aminokinolini, dok kvinakrin (mepakrin) posjeduje dodatni benzenski prsten. Antimalarici su lipofilne slabe baze koje prolaze plazmatsku membranu i bivaju protonirani u kiselom okolišu lizosoma. Oni smanjuju aktivnost IL-1, IL-2 i TNF- α . Antimalarici su vrlo učinkoviti imunomodulatori koji ne uzrokuju imunosupresiju. Antimalarici također djeluju kao antagonisti prostaglandina (Kuhn i sur., 2010).

Antimalarici su lijek izbora u svim oblicima kožnog eritemskog lupusa i postižu odgovor u 50-90% pacijenata (Kuhn i sur., 2010). Terapija se najčešće započinje s hidroklorokinom, budući da je utvrđeno kako ima najmanje nuspojava (Clarke i Callen, 2013). Pokazalo se kako ovu terapiju ne treba prekidati ni za vrijeme trudnoće jer štiti fetus i majku od razbuktavanja bolesti. Također, čini se kako nema dokaza da bi se majci savjetovalo da ne doji za vrijeme uzimanja terapije antimalaricima (Kuhn i sur., 2010).

Približno 250 mg klorokina ili 400 mg hidroklorokina odgovaraju dozi od 100 mg kvinakrina. Oftalmološka toksičnost se danas dovodi više u korelaciju s maksimalnim dozama nego s trajanjem terapije (kumulativni učinak). Stoga, kako bi se izbjegla ireverzibilna retinopatija doza hidroklorokina u odraslih ne bi trebala biti veća od 6,5 mg/kg, a klorokina ne bi trebala prelaziti 3,5-4,0 mg/kg. Ukoliko je funkcija bubrega i jetara smanjena, doze antimalarika trebaju biti niže. Djelovanje antimalarika započinje nakon 4 do 8 tjedana, a poželjnim se smatra učiniti kompletnu

krvnu sliku i procjenu funkcije bubrega i jetara svaka 3 do 4 mjeseca od početka korištenja antimalarika.

U pojedinim slučajevima antimalarici uzrokuju nuspojave koje uključuju gastrointestinalne smetnje poput mučnine, povraćanja, grčeva i proljeva. Nuspojave od strane središnjeg živčanog sustava jesu ošamućenost, glavobolja, hiperekscitabilnost, nervoza, nesanica, psihoza/depresija i smanjen prag za pojavu epileptičkih napada što se učestalije javlja s većim dozama antimalarika. Klorokin i hidroksiklorokin mogu dovesti, zbog ometanja sinteze feomelanina, do bijele diskoloracije plave, crvene i svijetlosmeđe kose. U vrlo rijetkim slučajevima dolazi do gubitka kose. Također, mogu se pojaviti i sive do plavocrne hiperpigmentacije na koži, sluznicama ili noktima.

Retinotoksičnost je najpoznatija nuspojava antimalarika. Ireverzibilna retinopatija pojavljuje se zbog skolnosti nakupljanju hidroksiklorokina i klorokina u mrežnici. Općenito, rizik od oštećenja retine je mali ukoliko se pacijenti pridržavaju uzimanja preporučenih dnevnih doza lijeka, a kombinaciju hidroksiklorokina i klorokina treba izbjegavati. Ukoliko monoterapija nije učinkovita hidroksiklorokinu ili klorokinu može biti dodan kvinakrin. Kako bi prevenirali nastanak ireverzibilne retinopatije potrebno je provoditi redovite godišnje oftalmološke preglede. U pacijenata starijih od 65 godina, s oštećenom funkcijom bubrega i jetara ili onih koji su na dugotrajnoj terapiji antimalaricima, oftalmološki su pregledi češći, svakih 6 mjeseci (Kuhn i sur, 2010).

Za razliku od hidroksiklorokina i klorokina, kvinakrin ne izaziva oštećenje retine. Međutim u 1/3 pacijenata uzrokuje gastrointestinalne smetnje (grčevi, proljev, mučnina), ošamućenost te blage i prolazne glavobolje. Ove su nuspojave kratkotrajne ili pak nestaju sa smanjenjem doze kvinakrina. Ovisno o dozi, poput hidroksiklorokina i klorokina, dovodi do žute diskoloracije kože i sluznica uključujući i konjuktivu te nokte. Najteža nuspojava kvinakrina je aplastična anemija koja je ovisna o dozi lijeka i trajanju terapije, osobito je česta u pacijenata koji uzimaju 200 mg kvinakrina dnevno. Terapija kvinakrinom trebala bi biti prekinuta ukoliko dođe do značajnoj smanjenja hemoglobina i retikulocita te ukoliko se pojavi lihenoidni osip (Kuhn i sur., 2010). Osobama na terapiji antimalaricima preporuča se i prestanak pušenja budući da nikotin onemogućava ulazak antimalarika u lizosome i smanjuje njihovu djelotvornost. Osim toga pušenje negativno utječe na tijek bolesti u bolesnika sa eritemskim lupusom (Clarke i Callen, 2013).

4.3.2. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi imaju brzo i učinkovito djelovanje na kožne lezije u bolesnika s LE, međutim, njihova bi upotreba trebala biti ograničena na vrlo ozbiljne i teške slučajeve zbog poznatih nuspojava kortikosteroida poput osteoporoze, Cushingovog sindroma i dijabetesa tipa 2. Kortikosteroidi mogu biti primjenjeni istodobno s antimalaricima zbog odgođenog djelovanja hidroklorokina i klorokina. Uobičajena oralna doza kortikostreoida iznosi 0,5-1,0 mg/kg dnevno tijekom dva do četiri tjedna (Kuhn i sur., 2010).

4.3.3. Ostala sistemska terapija

Metotreksat je analog folne kiseline koji inhibira dihidrofolat reduktazu. Metotreksat predstavlja drugu liniju terapije za liječenje refraktornog SCLE i DLE. Dopušteno je i kombinirati MTX s antimalaricima. Mogući putovi administracije MTX jesu peroralni, intravenski i supkutani. Preporučena doza MTX iznosi 7.5-25 mg/kg i daje se jednom tjedno. Također, potrebno je nadomjestiti i folnu kiselinu. Ona se daje do 5 dana u tjednu, osim na dan aplikacije MTX i dan nakon. MTX je poznat po svojoj toksičnosti za koštanu srž, bubrege i jetru te prije početka liječenja treba procijeniti funkciju bubrega i jetara. Osim navedenog, od iznimne je važnosti isključiti prisutnost tuberkuloze i hepatitisa. (Kuhn i sur., 2010).

Talidomid je još jedan lijek koji se može koristiti u terapiji subakutnog kožnog i diskoidnog eritemskog lupusa budući da se utvrdilo kako inhibira nastanak upale inducirane UVB svjetlom. Međutim, talidomid, kao i strukturni derivat talidomida, lenalinomid, mogu uzrokovati nastanak preiferne neuropatije (Kuhn i sur., 2010).

Retinoidi predstavljaju grupu lijekova koja strukturno i mehanizmom djelovanja nalikuju vitaminu A (retinolu), Lijekovi ove skupine koji su odobreni za liječenje kožnog eritemskog jesu acitretin i isotretinoin. Najčešća nuspojava retinoida je suhoća kože i sluznica (Kuhn i sur., 2010).

Dapson se također pokazao učinkovitim u liječenju SCLE, LE pannikulitisa, urtikarijalnog vaskulitisa, oralnih ulceracija i bula koje nastaju u sklopu SLE. Nuspojave dapsona su hemoliza i methemoglobinemija, stoga kako bi se smanjila

mogućnost nastanka nuspojava, trebalo bi primijeniti najnižu djelotvornu dozu (Kuhn i sur., 2010).

4.4. Eksperimentalna terapija bez dokazane djelotvornosti i/ili nepovoljnim omjerom dobrobiti i rizika

U ovu skupinu lijekova ubrajamo interferon alfa, lijek s antivirusnim, antiproliferativnim i imunomodulatornim svojstvima čija se učinkovitost testirala na malom broju ispitanika s DLE i SCLÉ gdje je interferon alfa-2b utjecao na povlačenje kožnih lezija. Osim interferona, kao potencijalna terapija za kožni eritemski lupus ispitivani su i antagonisti TNF-alfa poput infliksimaba i etanercepta te ostali biološki lijekovi kao što su rituksimab i efalizumaba. Dosada su ovi lijekovi ispitivani samo na vrlo malom broju bolesnika, a pojedine studije govore i o znatnom pogoršanju kliničke slike kožnog eritemskog lupusa nakon primjene ovih lijekova, stoga ih se nikako ne bi trebalo koristiti u rutinskom zbrinjavanju bolesti (Kuhn i sur., 2010).

4.5. Povijest liječenja kožnog lupus erythematosusa

4.5.1. Fenitoin

Fenitoin je visokoučinkovit i širokoprimjenjivan antikonvulziv koji se koristi u terapiji grand mala te psihomotorne epilepsije. Međutim, lijek se pokazao učinkovitim i u liječenju pacijenata s DLE iako je njegov mehanizam djelovanja u ovoj indikaciji nejasan. U studiji koja se odvijala u Meksiku na 93 pacijenata s DLE, 90% pacijenata liječenih sa 100 mg fenitoina 3 puta dnevno imalo je odličan odgovor na terapiju. Danas je ipak liječenje fenitoinom u ovoj indikaciji napušteno zbog brojnih i teških nuspojava poput Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, generaliziranog eksfolijativnog dermatitisa, vaskulitisa, hipersenzitivnog sindroma s vrućicom, hepatitisa s povišenim jetrenim enzimima i eozinofilije. Osim navedenih nuspojava fenitoin je povezan i s induciranjem kožnog eritemskog lupusa (Kuhn i sur., 2010).

4.5.2. Zlato

Auranofin, oblik zlata za oralnu primjenu, prvotno je bio razvijen za liječenje reumatoidnog artritisa, no svoju je primjenu našao i u liječenju LE u dozi od 3 mg dnevno. Ukoliko odgovor na terapiju zlatom nije bio adekvatan, ili ga uopće nije bilo nakon tri mjeseca, doza se povišivala sve do 9 mg dnevno. Danas zlato ne nalazi mjesto u terapiji LE zbog svoje toksičnosti i nuspojava kao što su glavobolja, proljev, mučnina, svrbež, osip te hematološke i nefrološke abnormalnosti (Kuhn i sur., 2010).

5. Zaključak

Eritemski lupus pokazuje veliku varijabilnost kliničkih manifestacija na koži. Dok se akutni kožni eritemski lupus klinički prezentira karakterističnim leptirastim osipom u centrofacijalnoj distribuciji, subakutni kožni eritemski lupus se pojavljuje u obliku eritematoznih, anularnih ili psorijaziformnih lezija koje ne zacjeljuju ožiljkom, uz izrazitu fotosenzitivnost, pošteduje lice, no zahvaća vrat, ramena, trup i ruke. Diskoidni eritemski lupus, kao najčešći oblik kroničnog kožnog lupusa, prezentira se karakterističnim trijasom simptoma: eritemom, keratozom i atrofijom najčešće na licu i vlasištu. Budući da postoji široka paleta kožnih bolesti koje nalikuju lupusu erythematosusu i predstavljaju velik diferencijalno dijagnostički problem često se poseže za biopsijom lezija, direktnom imunofluorescencijom kao i serološkim metodama.

U samom liječenju eritemskog lupusa postoji široka paleta lijekova s različitim učinkovitošću i nuspojavama, no svakom je pacijentu nužno detaljno objasniti kako se adekvatno zaštititi od UV zračenja i vidljive svjetlosti, budući da upravo ovaj korak vodi prema manje ili više učinkovitoj kontroli bolesti. Primjena lokalne terapije u svakom je slučaju mnogo poželjnija opcija nego uzimanje sistemske terapije, budući da su nuspojave mnogo manje izražene. Kao prvu liniju u kontroli bolesti treba koristiti topičke kortikosteroide, a ukoliko se bolest ne može kontrolirati pripravcima za lokalnu primjenu poseže se za prvom linijom sistemskog liječenja – antimalaricima. Sistemski kortikosteridi rezervirani su isključivo za akutno zbrinjavanje teških egzacerbacija bolesti zbog njihovog širokog spektra nuspojava. Uz ovu klasičnu terapiju postoji i veliki broj lijekova koji su se u pojedinim refrakternim oblicima bolesti pokazali iznimno učinkovitim, dok su u drugih pacijenata izazvali i pogoršanje bolesti. Budući da njihova učinkovitost do danas nije potvrđena dokazima, a omjer dobrobiti i rizika loš, njihova je primjena ograničena na pacijente s vrlo teškim i refrakternim oblikom bolesti. Također, ne bi trebalo zaboraviti da je svaki pacijent poseban te svaka osoba zahtijeva individualni pristup u zbrinjavanju njegove bolesti koja se osim na smjernicama i dokazima trebala temeljiti i na iskustvu samoga liječnika.

Zahvale

Zahvaljujem se svima koji su svojim savjetima i podrškom sudjelovali u stvaranju ovog diplomskog rada. Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Branki Marinović koja je svojim stručnim savjetima i pomoći uvelike doprinijela oblikovanju ovog diplomskog rada, te svojoj obitelji koja mi je bila nezamjenjiva podrška od prvog dana studija.

Literatura

Clarke J, Callen J (2013). *Initial management of discoid lupus and subacute cutaneous lupus*. Preuzeto 17. veljače 2015. iz UpToDate:

<http://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-discoid-lupus-and-subacute-cutaneous-lupus>

Gammon B, Hansen C, Costner MI (2010). Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 65(4), 717-721.e2

Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW et al. (2011). Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 65(1), 54-64.e2

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G (2011). Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part I. *J Am Acad Dermatol*, 65(6), e179-e193

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G (2011). Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part II. *J Am Acad Dermatol*, 65(6), e195-e213

Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G (2007). Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *JDDG*, 5, 1124-1140

Lee LA (2004). Neonatal lupus: clinical features and management. *Pediatr Drugs*, 6(2), 71-78

Lipozenčić J i sur. (2008). Bolesti vezivnog tkiva (Štulhofer Buzina D) u *Dermatovenerologija* (258-266), Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada.

McCauliffe DP (2001). Cutaneous lupus erythematosus. *Semin Cutan Med Surg*, 20, 14-26

Napolitano M, Gianpetruzzi AR, Didona D, et al. (2013). Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with a single dose of etanercept: report of three cases. *J Am Acad Dermatol*, 69, e303

Patel P, Werth V (2002). Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*, 20, 373

Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M (2006). Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestation. *Clin Dermatol*, 24(5), 348-362

Schur PH, Moschella SL, et al. (2014). *Mucocutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus*. Preuzeto 17. veljače 2015. iz UpToDate:
<http://www.uptodate.com/contents/mucocutaneous-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus>

Walling HW, Sontheimer RD (2009). Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*, 10(6), 366-381

Popis slika

Slika 1. Akutni kožni lupus erythematosus, leptirasti osip u centrofacijalnoj distribuciji
(Preuzeto sa <http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/1-a/70-acute-cutaneous-lupus-erythematosus-.html>).....4

Slika 2. Subakutni kožni lupus erythematosus, prstenaste ljuskaste lezije na ruci
(Preuzeto sa <http://www.dermis.net/dermisroot/en/38892/image.htm>).....7

Slika 3. Diskoidni lupus erythematosus, diskoidni plak na licu
(Preuzeto sa <https://www.dermquest.com/imagelibrary/large/042426VB.JPG>)...9

Popis tablica

Tablica 1. Düsseldorfska klasifikacija, specifične kožne lezije lupus erythematosusa.....	2
---	---

Životopis

Rođena sam 23. rujna 1990. godine u Puli. Nakon završene srednje škole, Gimnazije Pula, opći smjer, 2009. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U akademskoj godini 2010./2011. bila sam članica mješovitog pjevačkog zbora studenata medicine "Lege artis", a od akademske godine 2014./2015. članica sam i Studentske sekcije za neuroznanost, ogranak neurologija. Od akademske godine 2009. do 2014. bila sam stipendistica Grada Pule, a u akademskoj godini 2014./2015. stipendistica sam Istarske županije. Od stranih jezika govorim engleski i talijanski jezik te dobro poznajem rad na računalu. Moja područja interesa su neurologija, dermatologija te obiteljska medicina.