

## Zmiany narządowe w toczeniu rumieniowatym układowym

*Multifocal lesions in systemic lupus erythematosus (SLE)*

BOGNA DRATWIANKA

*Z Kliniki Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologicznego w Warszawie*

**STRESZCZENIE.** Omówiono etiopatogenezę, kryteria kwalifikacyjne, objawy kliniczne oraz badania laboratoryjne trudnej diagnostycznie choroby - toczenia rumieniowatego układowego. Opisano również sposób jej leczenia - skojarzone leczenie immunosupresyjne, które znacznie poprawiło rokowanie w tej chorobie.

**SUMMARY.** The paper presents etiopathogenesis, diagnostic criteria, clinical symptoms and laboratory tests in systemic lupus erythematosus (SLE), a condition difficult to diagnose. The recommended treatment is also described, consisting in a combined immunosuppressive medication, significantly improving prognosis in this disease.

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty układowy /SLE/ etiopatogeneza /symptomatologia /diagnostyka /leczenie immunosupresyjne

**Key words:** SLE /etiopathogenesis /symptomatology /diagnostics /immunosuppressive treatment

Toczeń rumieniowaty układowy (tru) jest chorobą wielobjawową, wielonarządową o różnorodnym obrazie klinicznym. Na tru chorują głównie kobiety, najczęściej w wieku od 20 do 45 lat, a stosunek zachorowań kobiet do mężczyzn wynosi 9:1.

### ETIOPATOGENEZA

Pomimo poznania objawów klinicznych tru, nadal pozostają wątpliwości co do etiopatogenezy tej choroby. W surowicy chorych na tru obecne są liczne przeciwciała skierowane przeciwko składnikom jąder komórkowych, tzw. przeciwciała przeciwjądrowe (ppj). Obecność różnych przeciwciał, skierowanych przeciwko własnym komórkom ustroju, świadczy o istnieniu zaburzeń immunologicznych i na tej podstawie zaliczono tru do grupy chorób z autoagresji. Istnieją trzy czynniki determinujące zaburzenia immunologiczne u ludzi chorych na tru: czynnik genetyczny, środowiskowy i hormonalny.

Za uwarunkowaniem genetycznym tru przemawia częstsze występowanie u chorych

antygenów zgodności tkankowej HLA B8, DR2, DR3 oraz alleli pozabawionych antygeny C4A, C4B, a także C2.

U ludzi predysponowanych genetycznie objawy kliniczne choroby mogą się ujawnić po zastosowaniu pewnych leków, na przykład po: penicylinie, hydralazynie, estrogenach, lekach przeciwdrgawkowych. Występowanie objawów ubocznych po lekach wiąże się z szybkością acetylacji przez acetylotransferazę wątrobową, która jest genetycznie zdeterminowana przez dwa autosomalne allele u człowieka.

Toczeń indukowany lekami występuje częściej u osób o powolnym fenotypie acetylacji aniżeli u osób, które acetylują szybko.

Z czynników środowiskowych mających wpływ na rozwój choroby istotne są naświetlania promieniami ultrafioletowymi, które mogą powodować zmianę nieantygenowego DNA na silny antygen i w ten sposób wywoływać lub zaostrzać chorobę.

W sprzyjających warunkach dochodzi w ustroju chorego do zachwiania równowagi immunologicznej i powstawania autoprzeciwi-

ciał, skierowanych przeciwko różnym antygenom jądra i cytoplazmy komórki.

Powstawanie przeciwciał, tworzenie się kompleksów immunologicznych, a następnie odkładanie się ich w ścianach naczyń krwionośnych doprowadza do immunologicznego zapalenia, uszkodzenia naczyń i narządów. Odkładanie się kompleksów może dotyczyć naczyń nerek, centralnego układu nerwowego, błon surowiczych, stąd objawy kliniczne mogą się wydawać pozornie różne i nie związane ze sobą w jedną całość.

## OBJAWY KLINICZNE

W niektórych przypadkach choroba rozpoczyna się ostro, wysoką gorączką, bólami mięśni i stawów. Występuje ogólne osłabienie, poczucie ciężkiej choroby. Może dojść do znacznego spadku masy ciała. W części przypadków, zwłaszcza u osób starszych trupa przebiega łagodniej, choroba ma charakter przewlekły, nieraz po upływie kilku lat mamy możliwość ustalenia właściwego rozpoznania.

## Skóra i błony śluzowe

Nazwa choroby - tocznia rumieniowata układowa jest związana z charakterystycznym rumieniem na twarzy, układającym się w kształcie motyla, obejmującym grzbiet nosa i policzki.

Zmiany na skórze występują u około 75-85% chorych, najczęściej na odsłoniętych częściach ciała. Oprócz rumienia na twarzy mogą występować wysypki plamisto-grudkowe, pokrzywki, wybroczyny. Zmiany skórne często nasilają się pod wpływem promieni ultrafioletowych. Ten objaw nazywany jest nadwrażliwością na światło słoneczne i występuje u blisko połowy chorych.

Często stwierdza się objawy zapalenia naczyń. W obrębie wałów paznokciowych palców rąk, rzadziej stóp mogą się pojawiać ogniska zapalenia skóry, może dochodzić do owrzodzeń, a nawet zmian zgorzeliowych. W około 20% przypadków obserwuje się ob-

jawy rumienia krążkowego, a na błonach śluzowych mało bolesne owrzodzenia. U około 25% chorych stwierdza się objaw Raynauda.

Nadmierne wypadanie włosów występuje blisko u połowy chorych na trupa, zwłaszcza w okresie zaostrzenia choroby.

## Stawy

Kolejnym bardzo częstym objawem u chorych na trupa są wędrujące bóle i krótkotrwałe obrzęki stawów, najczęściej rąk i stóp. U około 15% chorych z wieloletnim czasem trwania choroby możemy stwierdzić deformację rąk, przypominającą zmiany spotykane w reumatoidalnym zapaleniu stawów, ale jest to spowodowane zmianami w tkankach okołostawowych, rozluźnieniem więzadeł i torebek stawowych. Pomimo wieloletniego czasu trwania choroby, w obrazie rtg nie stwierdzamy trwałych zmian destrukcyjnych.

Ze względu na różnorodność objawów klinicznych, które nie są jednoznacznie swoiste dla trupa, Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne ustaliło kryteria klasyfikacyjne, które zostały zmodyfikowane w roku 1982. Stwierdzenie u chorego czterech spośród przedstawionych niżej objawów upoważnia lekarza do rozpoznania trupa [4].

### Kryteria klasyfikacyjne dla tocznia rumieniowatego układowego (ARA, 1982)

1. Rumień twarzy w kształcie motyla
2. Rumień krążkowy
3. Nadwrażliwość na światło słoneczne
4. Owrzodzenia jamy ustnej
5. Zapalenie stawów - dotyczące co najmniej dwóch stawów, bez nadżerek w obrazie radiologicznym
6. Zapalenie błon surowiczych - opłucnej lub osierdzia, stwierdzone w wywiadzie lub w czasie badania
7. Zmiany w nerkach - utrzymująca się proteinuria powyżej 0,5 g na dobę i/lub obecność waleczków nerkowych w moczu
8. Zaburzenia neurologiczne - napady drgawek i/lub psychoza (po wykluczeniu przyczyn polekowych, metabolicznych, mocznicy)

9. Zaburzenia hematologiczne - anemia hemolityczna z retikuloocytozą, lub leukopenia poniżej 4000 w  $1 \text{ mm}^3$ , lub limfopenia poniżej 1500 w  $1 \text{ mm}^3$ , lub trombocytopenia poniżej 100000 w  $1 \text{ mm}^3$
10. Zaburzenia immunologiczne - obecność komórek LE, lub przeciwciał przeciw nDNA, lub obecność przeciwciał przeciw Sm, lub fałszywie dodatni odczyn Wassermannna przynajmniej przez 6 miesięcy, potwierdzony ujemnym testem imobilizacji krętków
11. Przeciwciała przeciwjądrowe - w mianie uznanym za nieprawidłowe badane metodą immunofluorescencyjną lub inną odpowiednią, w każdym czasie, nie pod wpływem leków indukujących

Kryteria od pierwszego do piątego - to tzw. objawy skórno-stawowe, kolejne trzy to tzw. *zmiany narządowe*: zajęcie nerek, błon surowiczych i zaburzenia neuropsychiatryczne.

W roku 1974 Fries [2] na podstawie obserwacji dużej grupy chorych na tru stwierdził, że tylko 30% chorych w czasie pierwszej wizyty lekarskiej spełnia trzy kryteria ARA, przy czym poszczególne objawy nie były sobie równe pod względem wartości diagnostycznej. Według niego największą specyficznością charakteryzują się takie objawy, jak: rumień na twarzy, zajęcie stawów i błon surowiczych.

Wysiękowe, nawracające zapalenie opłucnej może być jednym z pierwszych objawów choroby. W płynie wysiękowym możemy znaleźć komórki LE lub stwierdzić obecność ppj. Badanie płynu z opłucnej może być pomocne w różnicowaniu z gruźlicą lub chorobą nowotworową.

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą wielobjawową, dotyczącą chorych w różnym wieku i zależnie od wieku i ujawniających się objawów klinicznych można obserwować różny jej przebieg. Małdykowa i wsp. [3], analizując przebieg tru u chorych po 50 roku życia, wykazała zdecydowanie częstsze występowanie zapaleń błon surowiczych, a w surowicy krwi obecność czynnika reumatoidalnego.

## Zmiany w układzie krążenia

Mogą dotyczyć osierdzia, mięśnia serca lub wsierdzia. Najczęściej obserwuje się zapalenie osierdzia, suche lub wysiękowe. Charakterystyczny jest ból za mostkiem, nasilający się przy kaszlu lub oddychaniu. Słyszalne bywa tarcie osierdzia, a przy nagromadzeniu wysięku w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej stwierdzamy powiększenie sylwetki serca.

Badanie echokardiograficzne jest bardzo pomocnym badaniem w wykrywaniu zapalenia osierdzia, jak też zmian na zastawkach. Badanie polikardiograficzne u większości chorych wykazuje upośledzenie kurczliwości mięśnia serca lewej komory.

Jeszcze do niedawna najczęściej opisywanym objawem, niestety po śmierci chorego, było zapalenie wsierdzia ze zmianami na zastawkach mitralnej i aortalnej, tzw. zespół Libmana i Sacksa.

## Zajęcie nerek

Jest ono istotne prognostycznie, gdyż do niedawna była to najczęstsza przyczyna zgonu chorych na tru. Jak wykazała Wagner [5] zmiany w nerkach w różnym stopniu nasilenia były obecne we wszystkich sekcjonowanych przypadkach, nawet bez wcześniejszych klinicznych objawów zajęcia nerek.

Objawy kliniczne zajęcia nerek w przebiegu tru - to białkomocz powyżej 0,5 g na dobę i zmiany w osadzie moczu, takie jak erytrocyturia i obecność wałeczków szklisto-ziarnistych.

Zmiany patologiczne w nerkach cechuje duża różnorodność. Stworzona w roku 1974 i zmodyfikowana w roku 1982 klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dzieli je na 6 klas głównych:

- I. prawidłowe kłębki lub zmiany minimalne,
- II. zmiany mezangialne,
- III. ogniskowe, rozplamowe zapalenie kłębków nerkowych,
- IV. rozlane rozplamowe zapalenie kłębków nerkowych,
- V. błoniaste zapalenie kłębków nerkowych,
- VI. zaawansowane, szklawiczące zapalenie kłębków nerkowych.

Zmiany histopatologiczne zaliczane do poszczególnych klas mogą nakładać się na siebie. Zmiany mezangialne (klasa II) zaliczane są do łagodniejszych, natomiast rozlane, rozplemowe (klasa IV) obarczone są najgorszym rokowaniem.

Zajęcie nerek częściej występuje u chorych młodszych wiekowo. Badania przeprowadzone w IR wykazały ponad 2 razy częstsze zajęcie nerek w grupie chorych do 30 roku życia, aniżeli w grupie, w której choroba wystąpiła po 50 roku życia [3].

Zajęcie nerek wymaga intensywnego leczenia, gdyż rokowanie w toczniowym zapaleniu nerek jest gorsze, aniżeli w całej grupie chorych na tru.

## Objawy neuropsychiatryczne

Występują one, według statystyk różnych autorów, u od 15% do 75% chorych na tru. Różnorodność tych objawów jest duża, poczynając od bezsenności z uczuciem niepokoju, poprzez gonitwę myśli, natręctwa, stany depresyjne na przemian z okresami pobudzenia - do zaburzeń psychicznych wymagających leczenia w oddziałach psychiatrycznych.

Dość często stwierdzanym objawem z grupy objawów neurologicznych jest padaczka, zwłaszcza u pacjentów młodych. Czasami padaczka może być jednym z pierwszych objawów tru i wówczas problemem jest podanie odpowiedniego leku. Jak wiadomo, u osób z predyspozycją genetyczną może dojść do wystąpienia pełnoobjawowej choroby po zastosowaniu niektórych leków, w tym - leków przeciwpadaczkowych.

W naszej Klinice obserwowaliśmy u chorych bóle głowy, zaburzenia pamięci i kojarzenia, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, poprzeczne uszkodzenie rdzenia.

Bogaty obraz objawów klinicznych często nie pokrywa się ze zmianami patologicznymi w mózgu. Mechanizm ich nie został ostatecznie poznany, zmiany te przypisywano odkładaniu się kompleksów immunologicznych w splocie naczyniowym mózgu.

Wprowadzenie do leczenia nowych metod badania, takich jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny umożliwiła obiektywną ocenę zajęcia centralnego układu nerwowego w przebiegu tru, jednak nadal jest to bardzo trudny problem diagnostyczny jak i terapeutyczny.

W końcu lat osiemdziesiątych został opisany tzw. *zespół antyfosfolipidowy*. Objawy kliniczne tego zespołu to: nawracające poronienia u młodych kobiet, zakrzepice tętniczo-żylnie, małopłytkowość. U tych chorych w surowicy krwi obecne są przeciwciała przeciw fosfolipidom. W roku 1987 opracowano kryteria diagnostyczne dla tego zespołu, a w roku 1989 wprowadzono podział na postać pierwotną i wtórną towarzyszącą układowym chorobom tkanki łącznej, najczęściej toczniowi układowemu.

## BADANIA LABORATORYJNE

Dość charakterystyczną cechą dla tru jest leukopenia występująca w około 60-70% przypadków. Ponadto obserwujemy limfopenię, trombocytopenię i dość rzadko anemię hemolityczną. Za wystąpienie cytopenii w toczniu odpowiedzialne są liczne przeciwciała obecne w surowicy chorych na tru: przeciwko leukocytom i limfocytom, przeciwciała przeciw płytkowe.

Małopłytkowość, a także anemia hemolityczna mogą wyprzedzać na kilka lat pełnoobjawową chorobę i nieraz chorzy ci są obserwowani przez kilka lat w poradniach hematologicznych. Anemia hemolityczna jest stwierdzana dość rzadko, czasami bywa dodatni odczyn Coombsa, podwyższona retikulocytoza i hiperbilirubinemia.

Wykrycie przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy krwi w połączeniu z objawami klinicznymi decyduje o rozpoznaniu tru. W nielicznych przypadkach można nie wykryć ppj, pomimo typowych objawów tej choroby. Chorzy tacy wymagają jednak starannej diagnostyki różnicowej. Pomocne w ustaleniu rozpoznania jest wykrycie zaburzeń immunologicz-

nych, takich jak fałszywie dodatnie odczyny kitowe czy przeciwciała przeciw dwuspiralnemu, czyli natywnemu DNA (p/nDNA). Przeciwciała te związane w kompleksy i odłożone w tkankach, szczególnie w błonach podstawnych naczyń wykazują zdolność wiązania i aktywacji składników dopełniacza i tą drogą inicjują, jak i nasilają procesy zapalne.

Obecność przeciwciał przeciwko nDNA i kompleksów immunologicznych oraz obniżona aktywność dopełniacza w surowicy - są immunologicznymi wskaźnikami aktywności procesu zapalnego.

Częstość występowania przeciwciał p/nDNA w toczniu w zależności od stosowanej metody wynosi od 25% do 50% i wykrywa się te przeciwciała głównie w okresie zaostrzenia choroby.

U chorych na tru wykonujemy badanie skóry celem wykrycia obecności złogów immunoglobulin i dopełniacza na granicy skórno-naskórkowej (tzw. *Lupus Band Test*).

## ROZPOZNANIE I RÓŻNICOWANIE

Kryteria ARA z 1982 roku ułatwiają lekarzowi ustalenie pewnego rozpoznania tru, należy jednak zawsze pamiętać o konieczności różnicowania z chorobami z kręgu chorób wewnętrznych. Podobne objawy kliniczne możemy stwierdzić w przewlekłym aktywnym zapaleniu wątroby, w bakteryjnym zapaleniu wsierdza, w chorobach hematologicznych. Leukopenia nie zawsze musi być objawem tocznia, podobnie zajęcie nerek występuje nie tylko w toczniu rumieniowatym. Pozostaje do różnicowania cały szereg chorób reumatoidalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, zespoły nakładania lub inne układowe choroby tkanki łącznej.

## LECZENIE

Toczeń rumieniowaty układowy jest zaliczany do chorób autoimmunologicznych i, jak w większości tych chorób, lekiem z wyboru pozostają kortykosteroidy. Ciężkie postaci to-

cznia przebiegające ze zmianami narządowymi wymagają leczenia dużymi dawkami prednisonu. Obecnie stosujemy leczenie pulsacyjne metylprednisolonem w dawkach 500-1000 mg na dobę, podawanym dożylnie w kroplówkach w 500 ml płynu, codziennie przez trzy kolejne dni, przeciętnie jeden raz w miesiącu. Leczenie pulsacyjne stosujemy w postaciach narządowych z zajęciem nerek lub ośrodkowego układu nerwowego. Jeśli, pomimo leczenia pulsacyjnego metylprednisolonem, nie uzyskujemy poprawy, wskazane jest dołączenie cytostatyków, cyklofosfamidu lub azatiopryny. Leki te podajemy w średniej dawce 100 mg dziennie, doustnie, przez minimum 6 miesięcy do kilku lat. Cyklofosfamid możemy również podać dożylnie, jeden raz w miesiącu od 800 do 1000 mg lub po 200 mg co drugi dzień do dawki 1 g. W przerwach pomiędzy podawaniem dożylnym metylprednisolonu i/lub cyklofosfamidu stosujemy codziennie enkorton w dawkach przeciętnie 20-30 mg.

W razie obniżenia się poziomu płytek poniżej 100000 w  $1\text{ mm}^3$ , a leukocytów poniżej 4000 w  $1\text{ mm}^3$ , leczenie cytostatykami należy bezwzględnie przerwać. Skojarzone leczenie immunosupresyjne stosowane zwłaszcza w ciężkich postaciach narządowych może doprowadzić do cofnięcia się zmian i uzyskania stanu remisji.

Poza metodą pulsacyjną, enkorton możemy podawać w sposób tradycyjny, tzn. 0,5 mg do 1 mg na 1 kg wagi ciała przez okres co najmniej 6 tygodni, a następnie zmniejszać dawkę o 5 mg co tydzień do dawki 15-20 mg. Dawka przewlekła, podtrzymująca, powinna zapewniać choremu ustąpienie wszelkich poprzednio występujących dolegliwości, dobry stan ogólny i prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Oprócz ciężko przebiegających postaci tru z zajęciem narządów wewnętrznych obserwujemy łagodniejsze postaci choroby. Tacy chorzy są często leczeni ambulatoryjnie niewielkimi dawkami enkortonu 20-30 mg codziennie. W przypadkach z dominującymi zmianami skórnymi dobre efekty obserwuje-

my po stosowaniu leków antymalarycznych (Arechiny) w dawce 250 mg codziennie przez trzy miesiące. Po 1-miesięcznej przerwie leczenie kontynuujemy. Leczenie Arechiną możemy kontynuować kilka lat, obowiązuje jedynie kontrola okulistyczna. Jedynym poważnym powikłaniem jest retinopatia. Inne zmiany oczne powstające w toku leczenia chlorochiną są odwracalne z chwilą przerwania leczenia. Zmiany te są bezobjawowe, ale w badaniu okulistycznym możemy znaleźć złogi chlorochiny w rogówce, tęczęwce, naczyniówce i siatkówce.

Wprowadzenie do lecznictwa steroidów, a następnie cytostatyków, stało się wielką szansą dla chorych na tru i znacznie poprawiło rokowanie w tej chorobie. Wieloletnie leczenie steroidami może jednak dawać różne objawy uboczne. Leczenie to może doprowadzić do rozwoju oportunistycznych infekcji.

W naszej Klinice najczęściej, bo w 30% przypadków, stwierdzaliśmy często bezobjawowo przebiegające infekcje dróg mocz-

wych. W pojedynczych przypadkach wykryliśmy gruźlicę, salmonellozę, infekcje grzybicze i wirusowe.

Pomimo wielu problemów, jakie są związane z tą przewlekłą chorobą, wymagającą leczenia, często do końca życia, zarówno rokowanie jak i czas przeżycia znacznie poprawiły się. Ponad 90% chorych przeżywa okres 10 lat.

## PIŚMIENNICTWO

1. Chwalińska-Sadowska H.: Reumatologia kliniczna. Warszawa 1995.
2. Fries J.E., Weyl S., Holman H.: Estimating prognosis in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1974, 57, 561.
3. Małdykowska H.: Toczeń rumieniowaty układowy (problemy rozpoznawania i leczenia). *Pol. Arch. Med. Wew.* 1985, 73, 137.
4. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. i wsp.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982, 25/11/, 1271.
5. Wagner T.: Studium morfologiczne i immunomorfologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów i tocznia rumieniowatego układowego. Praca habilitacyjna. Warszawa 1983.

*Adres: Dr Bogna Dratwianka, Klinika Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologicznego,  
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa*