

Predstavljamo sistemski eritematozni lupus

# »Volk« je danes malce bolj udomačen

► Piše: **prim. Mojca Kos-Golja, dr. med.**

**Odkar smo pred skoraj desetletjem v našem glasilu pisali o sistemskem eritematoznem lupusu, so nas razveselile veliko boljše možnosti za učinkovito zdravljenje te sistemske vezivno-ktivne bolezni. Bistveno se je izboljšala kakovost življenja in podaljšala življenjska doba bolnikov. Zato si »lupus«, kot ga bolniki radi imenujete, zasluži ponovno pozornost.**

Med novostmi je še razširjena laboratorijska diagnostika, s katero je danes mogoče dokazati več avtoprotiteles in ugotavljati že blažje oblike bolezni. Po drugi strani pa ni prav nič razveseljivo, da naj bi bilo tudi pojavljanje bolezni v zadnjih letih pogostejše.

A začeli bomo daleč nazaj v zgodovini te bolezni, ki, kot poročajo zgodovinski viri, sega v obdobje Hipokrata (460-375 pr. n. št.), ko naj bi ta grški zdravnik opisal kožne razjede pri lupusu in jih poimenoval »*herpes esthiomenos*«. Zgodovino lupusa delijo v tri obdobja: klasično, neoklasično in moderno. Pogledali bomo, kako so v njej postopno spoznavali, da gre za bolezen, kjer ni prizadeta samo koža, temveč lahko celotno telo in kako se je širilo znanje o imunskem dogajanju med boleznijo in njenem genetskem ozadju. Nenehno se je izboljševalo tudi zdravljenje, predvsem s prihodom bioloških zdravil in njihovim delovanjem na imunski sistem (imunomodulirajoče delovanje).

## Od kod pride volk

Zgodovino lupusa iz klasičnega obdobja (1230-1856) sta osvetlila ameriška revmatologa C. D. Smith in M. Cyr. Največ pozornosti sta namenila izvoru izraza lupus in kliničnemu opisu različnih kožnih oblik lupusa in preobčutljivosti kože na svetlobo (fotosenzibilnosti).

O izvoru latinskega izraza »lupus«, kar pomeni »volk«, sta navedla dve teoriji. V trinajstem stoletju naj bi izraz lupus prvi uporabil zdravnik Rogerius, ki je opisoval kožne razjede na obrazu, ki so spominjale na volčji ugriz. Druga teorija pa pravi, da je izraz lupus nastal zaradi značilnega metuljastega izpuščaja na obrazu bolnika, ki spominja na bele lise na obrazu volka.

Klasični opis različnih kožnih sprememb pri lupusu je v začetku devetnajstega stoletja zapisal Thomas Bateman, študent britanskega dermatologa

Roberta Wiliama. Podobno sta sredi in konec devetnajstega stoletja kožne spremembe opisovala Pierre Cazenave, študent francoskega dermatologa Laurent Bietta in Moriz Kaposi, študent in zet avstrijskega dermatologa Ferdinanda von Hebra.

Kožne spremembe, ki jih danes poznamo kot diskoidni lupus (rožnato rdeče zatrdline, pokrite z luskami, osrednji del se ugrezne, lahko zapuščajo brazgotine), je leta 1833 opisal Cazenave kot »erythema centrifugum«. Metuljast izpuščaj na obrazu pa je leta 1846 opisal Ferdinand von Hebra, ki je v knjigi »Atlas kožnih bolezni« skupaj z Moriz Kaposi-jem objavil tudi prve ilustracije kožnih sprememb pri lupusu.

## »Volk« napade telo

Neoklasično obdobje v zgodovini lupusa se je začelo leta 1872, ko je dr. Kaposi prvi opisal sistemsko naravo bolezni z besedami: »Izkušnje so pokazale, da se pri lupusu eritematozusu ne pojavljajo samo kožne spremembe, ampak tudi drugi resnejši bolezenski simptomi in znaki, ki so lahko smrtno nevarni«. Kaposi je menil, da obstojata dva tipa lupusa; kožni diskoidni lupus in sistemska oblika bolezni. Nanizal je različne znake in simptome, poleg kožnih, ki so značilni za sistemsko ob-

liko lupusa: podkožni vozli, sklepno vnetje, povečane bezgavke, temperatura, hujšanje, slabokrvnost, prizadetost osrednjega živčevja. Kaposi in drugi so torej kožno obliko lupusa ločili od sistemske oblike bolezni in ga po novem imenovali *sistemski lupus eritematosus* ali sistemski eritematozni lupus.

Nato je v letih med 1895 do 1903 tudi kanadski zdravnik sir William Osler veliko pisal o sistemski obliki lupusa in o celovitem zdravljenju. Tako kot njegovi predhodniki je opozoril, da se poleg splošnih simptomov, kot so temperatura, utrujenost in bolečine, lahko pojavljajo še prizadetost mišic, okostja, osrednjega živčevja, srca in pljuč. V naslednjih tridesetih letih so ugotovili, da se med boleznijo lahko razvije posebno vnetje na srčnih zaklopkah, ki ni posledica okužbe (Libman-Sacksov endokarditis). Poleg tega so odkrili, da je mogoča tudi prizadetost ledvičnih telesc (glomerulonefritis). Po teh ugotovitvah leta 1941 so Kemperer in sodelavci za sistemsko obliko lupusa začeli uporabljati svoj izraz »kolagensko žilna bolezen«, ki se je obdržal kar dolgo časa.

### LE celice

Prelomni dogodek, ki je naznanil moderno obdobje bolezni, se je zgodil leta 1948, ko so M. M. Hargraves in sodelavci odkrili celice eritematoznega lupusa (LE celice).

Raziskovalci so te celice opazili v kostnem mozgu bolnikov. Predvidevali so, da nastanejo zaradi celičnega požiranja (fagocitoze) prostega jedrnega materiala, zaradi česar v celici nastanejo okrogle tvorbe, ki vsebujejo presnovljen in razpadel jedrni material. Gre za star diagnostični test, ki je nato skoraj 30 let veljal za serološki dokaz lupusa in je predstavljal prvi test za dokaz protijedrnih protiteles. Danes ga ne uporabljajo več.

Odkritje pa je spodbudilo nadaljnje imunološke raziskave. Leta 1957 je G. J. Fiou uspelo določiti protijedrni protitelesa (ANA) s posebno laboratorijsko

tehniko, ki je še vedno v uporabi. Leta 1959 so odkrili tudi protitelesa proti dvojnovičajni dezoksiribonukleinski kislini - DNK (H. R. Holman, H. G. Kunkel). Anti-DNK test še vedno s pridom uporabljajo in velja za enega najboljših diagnostičnih testov za lupus. Višina titra anti-DNK je tudi pokazatelj aktivnosti ali umirjenosti bolezni. Odkritje drugih avtoprotiteles je prav tako pomembno, ker omogoča ugotavljanje raznih podskupin sistemskega eritematoznega lupusa.



Zadnja desetletja je torej prišlo do bistveno boljšega poznavanja in razumevanja imunoloških motenj, ki povzročajo bolezenske znake in simptome, kar je omogočilo boljše diagnostiko bolezni. Še vedno pa ne poznamo vseh mogočih označevalcev bolezni, s katerimi bi lahko predvideli ali napovedali nastanek in potek bolezni ter omogočili čim bolj učinkovito zdravljenje.

### Prvi živalski model

V modernem obdobju je prišlo še do nekaj pomembnih odkritij. Uspeli so razviti prvi živalski model lupusa, kar pomeni, da so bolezen izzvali na posebnih novozelandskih belih in črnih miših. Pri obolelih miših so spremljali tvorbo protiteles, raziskovali imunsko toleranco, vlogo spolnih hormonov, ugotavljali zakaj pride do prizadetosti ledvičnih telesc (glomerulonefritis) in spremljali bolezenski potek. Poleg tega so na živalih preskušali in ocenjevali zdravljenje, predvsem z biološkimi zdravili.

### Genetsko ozadje lupusa

V petdesetih letih prejšnjega stoletja so pri sistemskem eritematoznem lupusu uspeli dokazati posebno genetsko ozadje, ki nedvomno vpliva na nastanek in razvoj bolezni. Da se bolezen pojavlja v družinah je leta 1954 prvi opazil Leonhardt, za njim so o tem poročali še drugi. V zadnjih dvajsetih letih je bilo to dokazano pri enojajčnih dvojčkih, našli so tudi genetske označevalce. Ugotovili so, da obstajajo posebne genetsko-serološke oblike lupusa, ki določajo tudi klinično sliko.

Raziskave se odvijajo naprej, ob tem se pojavlja upanje, da bodo slej ko prej ugotovili dejavnike, ki sprožijo bolezen. Kot vzročne dejavnike sumijo virusne sestavne dele, ki naj bi kot antigeni sprožili avtoimunski odziv.

### Zdravljenje lupusa včeraj in danes

Seveda so bila vsa raziskovanja usmerjena tudi v razvoj ustreznega zdravljenja. Londonski zdravnik Thomas Payne je leta 1894 prvi poročal o učinkovitem zdravljenju sklepnih in kožnih sprememb s klorokinom. Štiri leta pozneje so navajali, da je uspešna tudi kombinacija aspirina in klorokina. Antimalariki še danes, po toliko letih, veljajo za zdravila, ki preprečujejo poslabšanja bolezni in okvare organov ter prežgodnjo umrljivost.

»Lupus« je latinsko ime za volka.  
Morda se je pojavil zaradi  
značilnega metuljastega izpuščaja  
na bolnikovem obrazu, ki spominja  
na bele lise na obrazu volka.

Leta 1950 so Philip Hench, Edward Calvin Kendall in Tadeus Reichstein prejeli Nobelovo nagrado za odkritje zgradbe in funkcije glukokortikoidov, hormonov skorje nadledvične žleze. Odkritje teh zdravil je bilo za bolnike z lupusom izredno pomembno. Glukokortikoide je namreč sredi 20. stoletja uvedel v zdravljenje lupusa P. Hench in ugotovil, da je zdravljenje zelo uspešno in rešuje življenja. Danes so glukokortikoidi še vedno nepogrešljivi pri zdravljenju skoraj vseh lupusnih bolnikov.



Ključno za prihodnje zdravljenje pa bo ugotoviti genetske podskupine bolezni, še boljše spoznati bolezensko dogajanje, vzroke za aktivnost in napredovalost bolezni, kar bo imelo velik vpliv na učinkovitost zdravljenja in na zmanjšanje neželenih pojavov zdravil.

## Nekaj prelomnih trenutkov zgodovine

## Zdravljenje do cilja

Za zdravljenje sistemskega eritematoznega lupusa, prav tako kot na primer revmatoidnega artritisa, velja pravilo, da zdravimo do cilja (angleško »Treat to Target«), da torej izzovemo dolgotrajno umirjenost (remisijo) bolezni. Zdravljenje mora biti prilagojeno posameznemu bolniku, upoštevati je treba njegovo starost, aktivnost in napredovalost bolezni, stopnjo ogroženosti, prenašanje zdravil in zavzetost ter sodelovanje pri jemanju predpisanih zdravil.

- Blage oblike bolezni (kožne spremembe, sklepne težave, vnetja seroznih open) zdravimo z **glukokortikoidnimi mazili, nesteroidnimi antirevmatiki in antimalariki**.
- **Sistemske glukokortikoide** predpišemo pri prizadetosti notranjih organov in razširjenem vnetju seroznih open.
- Pri prizadetosti ledvic in osrednjega živčevja dodamo sintetična **imunomodulirajoča zdravila**.

## Nova era

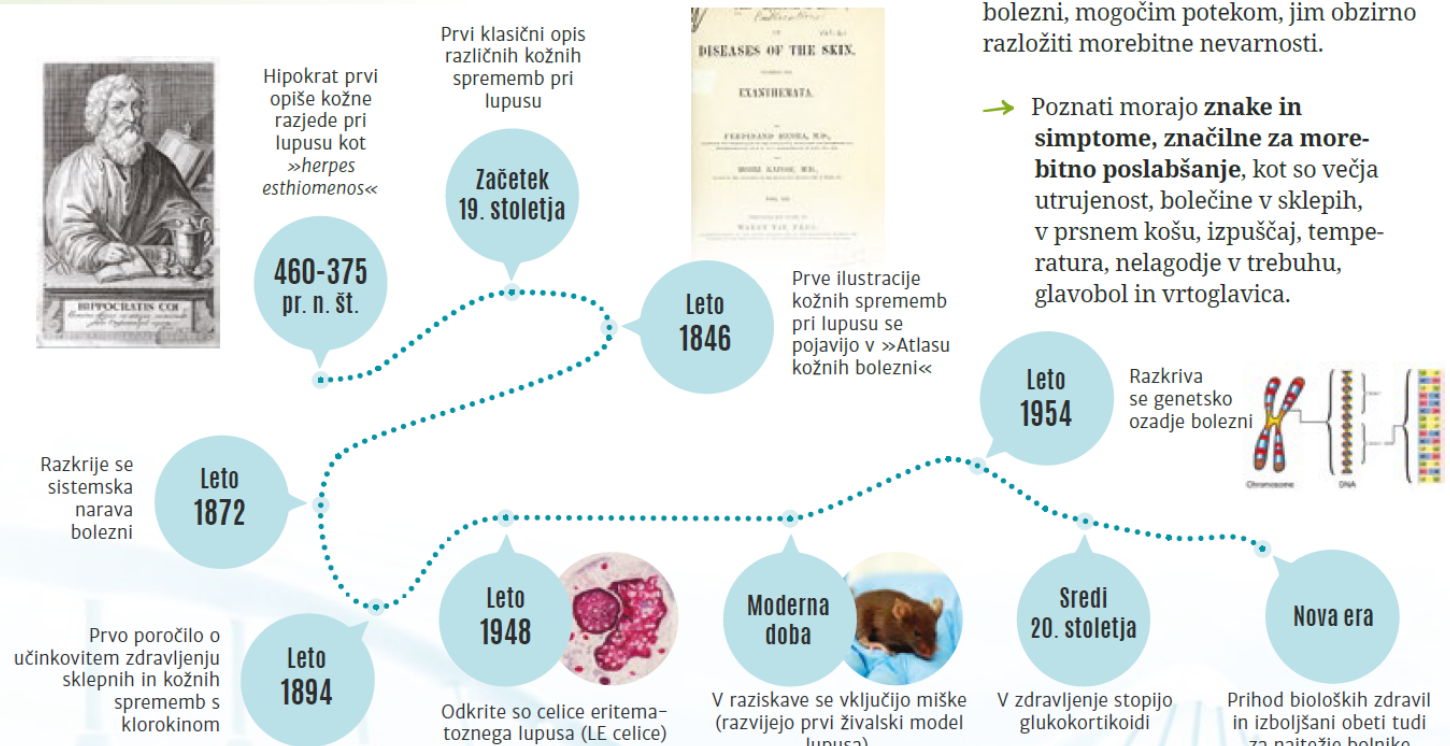
Novo obdobje zdravljenja lupusa pa predstavljajo biološka imunomodulirajoča zdravila. Tehnologija razvoja bioloških zdravil, ki tarčno zavirajo točno določen del imunskega dogajanja, in boljše poznavanje bolezenskega dogajanja sta omogočila razvoj tarčnih zdravil tudi pri sistemske eritematoznem lupusu. Danes je bioloških zdravil okoli osem (belimumabu so sledili rituksimab, abatacept, epratuzumab, ...). Predpisujemo jih pri hujših oblikah bolezni in pri odpovedi drugih zdravil. Njihova uporaba izboljšuje klinično in imunološko sliko, izzove popolno umiritev bolezni, preprečuje poslabšanje, izboljšuje kakovost življenja in prognozo ter znižuje smrtnost bolezni.


Cilj tega zdravljenja je tudi doseči čim nižji odmerek glukokortikoidov ali celo njihovo ukinitvev. Glukokortikoidi imajo namreč veliko neželenih učinkov, poleg tega pospešujejo aterosklerozo in obolenje srca in ožilja.

## Izobražen bolnik

Kot pri vsaki bolezni, je tudi poučevanje bolnikov z lupusom zelo pomembno. Seznanjati jih je treba z naravo bolezni, mogočim potekom, jim obzirno razložiti morebitne nevarnosti.

- Poznati morajo **znake in simptome, značilne za morebitno poslabšanje**, kot so večja utrujenost, bolečine v sklepih, v prsnem košu, izpuščaji, temperatura, nelagodje v trebuhu, glavobol in vrtoglavica.



- 
- Poleg tega se morajo zavedati, kako pomembno je **redno jemanje zdravil** in da so nujno potrebne **redne zdravniške kontrole**.
  - Izogibati se morajo nekaterim **škodljivim zunanjim dejavnikom**, kot so izpostavljanje soncu, kajenje in pri ženskah jemanje sredstev proti zanositvi bogatih z estrogeni.
  - Vedeti morajo, da **poslabšanje bolezni lahko sprožijo** hujši stresi, okužbe ali poškodbe. Takim dogodkom se morajo izogibati oziroma jih po možnosti preprečevati.
  - Če je treba, morajo spremeniti **življenjski slog**, poznati morajo pravila zdravega načina življenja, zdrave prehrane in redno izvajati letom in stanju bolezni primerno telesno dejavnost.

### Posebne skupine bolnikov

Mlade osebe težko sprejemajo in se težko sprijaznijo s kakršno koli boleznijo, tako tudi z lupusom. Pri mladih je še posebej pomembno, da jim zdravstveni delavci nudijo oporo in so jim vedno na voljo. Dostikrat se pojavlja odpor proti jemanju zdravil, tedaj jih je treba poučiti o namenu in nujnosti zdravljenja. Lahko se pojavljajo nesoglasja s starši, predvsem kadar so ti preveč zaščitniški. Sicer pa je pomoč družine ključna. Mlade z lupusom je treba spodbujati h končanju šolanja in študija. Potrebno jim je svetovati tudi glede izbire poklica in načrtovanja družine.

Lupus je lahko problematičen tudi pri moškem, ki bolezen občuti kot nekakšno stigmo, ker gre pretežno za »žensko« bolezen. Včasih je potek pri moških nekoliko drugačen, bolezen poteka bolj aktivno. Problematičen je lahko tudi kožni izpuščaj na obrazu, ker moški ne uporabljajo ličil.

### Prihodnost je danes svetlejša

Zgodovina opisovanja in spoznavanja lupusa sega daleč nazaj, najmanj v srednji vek. Bolezen je v 20. in 21. stoletju, predvsem v zadnjih šestdesetih letih, doživela pravo eksplozijo novih spoznanj in ugotovitev, kar je vodilo v boljše poznavanje bolezenskega dogajanja in učinkovitejše zdravljenje. Nedvomno je danes napoved bolezni (prognoza) bistveno boljša kot je bila v preteklosti. Sodobno zdravljenje je tudi precej učinkovitejše. Sintetična imunomodulirajoča in predvsem nova biološka imunomodulirajoča zdravila so močno izboljšala napoved, potek in izhod bolezni, tudi pri tistih bolnikih s hujšim potekom bolezni.