

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

PRIMJENA HORMONALNE TERAPIJE U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU HORMONAL THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Duška Martinović Kaliterna ♦ Danijela Marasović Krstulović ♦ Mislav Radić

Sažetak

Estrogeni neosporno imaju upliv na javljanje i tijek lopusne bolesti. Prema dosadašnjim spoznajama primjena estrogena u kontraceptivima ili hormonalnoj nadomjesnoj terapiji poticala je pogoršanje ili početak bolesti. Noviji radovi nameću značajno mekši stav pre-

ma estrogenima u SLE-u budući da su pogoršanja koja oni mogu izazvati većinom blaga do umjerena, ali je ponovno potvrđen povećan rizik tromboembolija. Klinička odluka valja biti pojedinačna zavisna o naravi i tijeku bolesti.

Ključne riječi

sistemska lupus, hormonalna terapija, estrogeni, menopauza

Summary

Estrogens favor the development and/or exacerbation of systemic lupus erythematosus (SLE). Numerous reports have described the association between estrogens exposure (oral contraceptives and menopause hormonal therapy) and development or exacerbation of SLE. Some

new studies showed benefit from oral contraceptives and other hormonal therapies without a change in lupus activity but with increased risk of thrombosis. Hormonal therapy in SLE patients should be individual according to clinical presentation and progression of the disease.

Keywords

systemic lupus erythematosus, hormonal therapy, estrogens, menopause

Aktivnost sistemskog lupusa (SLE), koji je većinom bolest mladih žena, pokazuje povezanost s menstrualnim ciklusom, menopauzom, trudnoćom kao i s primjenom oralnih kontraceptiva. Odnos žena naspram muškarcima je 9:1 (1).

Studije pokazuju da spolni hormoni naročito estrogen i dihidroepiandrosteron sudjeluju u razvoju bolesti, te da su sinteza i metabolizam ovih hormona poremećeni u SLE-u (2,3).

Poznato je da zdrave žene mogu razviti SLE-u sličan sindrom pri primjeni lijekova koji podižu razinu estrogena. Štoviše postmenopauzne žene pokazuju povećanu sklonost SLE-u pri uzimanju produžene estrogene nadomjesne terapije (4,5).

Nerazmjernost spolnih hormona u SLE-u očituje se povišenim razinama estrogena i 16 alfa hidrosiliranih metabolita uz smanjen testosteron i dihidroepiandrosteron što upućuje na poremećaj hormonalnog metabolizma u ovih bolesnika (6).

Hormoni svoje djelovanje ostvaruju preko receptora. Više godina se zna da su receptori za estrogen i dihidroepiandrosteron prisutni na timocitima, zrelim

T stanicama i monocitima a prema novijim studijama i na B limfocitima (7).

Verthelyi i Petri su pokazali u skupini premenopauzних bolesnica sa SLE-om značajno više razine estrogena u odnosu na kontrolnu skupinu (8).

Više razine estrogena potvrđene su u žena u menopauzi sa SLE-om, kao i u muškaraca sa SLE-om u odnosu na odgovarajuće kontrolne skupine, što potvrđuje stajalište da estrogeni doprinose nastanku i ponavljanju lopusne bolesti (9).

Studije na mišu i u humanoј populaciji pokazuju da estrogen potiče B staničnu hiperaktivnost s posljedičnom povećanom produkcijom autoprotilutijela u zdravih individua kao i u onih s autoimunom bolešću. Većina ispitivača smatra da učinak na B limfocite nije direktan, već povišene razine estrogena uvjetuju povećanu produkciju interleukina 4, koji zatim potiče B limfocite na aktivnost (10).

U bolesnika sa SLE-om u neaktivnoj fazi bolesti uočena je korelacija stanica koje luče interleukin 4 i estrogena, zanimljivo je da se ona progresivno smanjuje sa stupnjem aktivnosti bolesti. Ovo upućuje na mo-

gućnost fiziološkog ograničenja u sazrijevanju i aktivaciji B limfocita, ili moguće u izrazito aktivnoj bolesti dolazi do iscrpljenja limfocitnog odgovora na estrogene utjecaj (11).

Značaj spolnih hormona u SLE-u je nedvojbena, pitanje je koliko se taj upliv može upotrijebiti u terapijske svrhe. Oskudni podaci u muškaraca sa SLE-om upućuju na povoljan učinak supstitucijske terapije dihidroepiandrosteronom naročito u muškaraca s Klinefelterovim sindromom (12,13).

Kako je SLE većinom bolest žena, uočeno je zadnjih godina da sve veći broj ovih bolesnica dostiže menopauzu. Jedan od razloga je značajan napredak u liječenju što produžava preživljenje, dok je drugi razvoj preuranjene menopauze, najčešće u sklopu jatrogene supresije gonada.

Menopauzu obilježavaju vazomotorni poremećaji, osteoporotični prijelomi, kognitivna disfunkcija, rana ateroskleroza, tromboze i kardiovaskularni incidenti.

Premda je hormonalna nadomjesna terapija neosporno učinkovita u liječenju vazomotornih i urogenitalnih simptoma u menopauzi, rezultati HERS studije (eng. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) pokazuju da rizik primjene često zaklanja njen povoljan učinak (14). Ovo istraživanje je polučilo kod kliničara značajna ograničenja u odluci izbora hormonalne nadomjesne terapije (15,16).

Suvremene preporuke podrazumijevaju primjenu hormonalne nadomjesne terapije isključivo ako je neophodna i to u najmanjoj učinkovitoj dozi, te u najkraćem vremenskom intervalu.

Unatoč prethodnim izvješćima o pogoršanju lupusne bolesti pri primjeni estrogena, suvremena istraživanja od strane SELENA grupe (eng. Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment) o primjeni estrogena u lupusu upućuju da estrogene u oralnim kontraceptivima ne povećavaju rizik egzacerbacije lupusne bolesti (17,18). U opservacijskim studijama nadomjesna terapija u menopauzi SLE bolesnica se dobro tolerira bez rizika za atak lupusne bolesti. Ipak SELENA grupa je potvrdila diskretan rizik razvoja blagih do umjerenih ali ne i ozbiljnih ataka bolesti (19).

Jorge Sanches i suradnici su također potvrdili da hormonalna nadomjesna terapija na utječe značajno na aktivnost lupusne bolesti ali se javlja povećan rizik tromboembolijskih događanja (20).

Novije studije su dijelom otklonile suzdržanost kliničara pri primjeni estrogena u SLE bolesnica u odnosu na nove atake bolesti, ali su i potvrdile rizik tromboembolijskih zbivanja.

Iako suvremene studije nameću mekši (fleksibilniji) stav prema estrogenima u SLE-u, kliničar je taj koji mora procijeniti rizik i korist primjene ovih lijekova u svake pojedine bolesnice.

Literatura

1. Lash AA. Why so many women? Part 1. Systemic lupus erythematosus. *Medsurg Nurs* 1993;2:259-64.
2. Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: patients and family members. *Arthritis Rheum* 1982;25:843-846.
3. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:241-8.
4. Garovich M, Augdelo C, Pisko E. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980;23:1396-8.
5. Porter VR, Greendale GA, Schocken M, Zhu X, Effros RB. Immune effects of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Exp Gerontol* 2001;36:311-326.
6. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel Hg, Fishman J. Increased 16 alpha hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981;53:174-8.
7. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53.
8. Verthelyi D, Petri M, Ylamus M, Klinman DM. Disassociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients. *Lupus* 2001;10:352-8.
9. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777-780.
10. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005;11:411-23.
11. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:352-6.
12. van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. An open study of dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1305-1310.
13. Stern R, Fishman J, Brushman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1977;20:18-22.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, i sur. the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La-Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, i sur. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's

Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

16. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004;140:184-8.

17. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, i sur. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539-49.

18. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR. i sur. Combined oral con-

traceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.

19. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH. i sur. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:953-62.

20. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, Cravioto MD. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:3070-9.