

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

POVIJEST SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA THE HISTORY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Dubravka Bosnić

Sažetak

U ovom radu prezentirana je povijest sistemskog eritemskog lupusa. Povijest SLE sažeta je u tri razdoblja: klasični period otkrivanja vidljivih manifestacija bolesti,

neoklasično razdoblje spoznavanja sustavne bolesti te moderno vrijeme koje je pružilo uvid u mehanizme nastanka bolesti i omogućilo objektivniji pristup dijagnostici.

Ključne riječi

sistemski eritemski lupus, povijest

Summary

In this review paper the history of systemic lupus erythematosus is presented. History of systemic lupus is summarized in three periods, the classical period of discovering the visible manifestations of the disease, the

neoclassical period discovering the concept of systemic disease, and modern times, which provided insight into disease mechanisms and facilitated the formation of objective diagnostic approach.

Keywords

systemic lupus erythematosus, history

Uvod

Sistemski eritemski lupus je autoimuna multisistemska bolest nepoznate etiologije karakterizirana heterogenom kliničkom slikom i laboratorijskim pokazateljima različitog tijeka i prognoze. Imunološki poremećaji primarno su posljedica B stanične hiperreaktivnosti i stvaranjem protutijela i imunih kompleksa koji se deponiraju i izazivaju oštećenje vitalnih organa.

Klinička obilježja su kombinacija općih simptoma i različitih lezija organskih sustava kao što su oštećenja kože, sluznica, zglobova, bubrega, mozga, seroznih membrana, pluća, srca i gastrointestinalnog trakta. Smrtni ishod najčešće je vezan uz aktivnost bolesti i

zahvaćenost središnjeg živčanog sustava, posljedica su infekcija i ubrzane ateroskleroze (1).

Povijest sistemskog lupusa može se podijeliti u tri razdoblja: *klasični period* karakteriziran opisima kožnih promjena (lupus vulgaris, lupus profundus, diskoidni lupus, fotosenzitivnost, leptirasti osip), *neoklasično vrijeme* karakterizirano opisima sistemskih promjena i zahvaćenošću unutarnjih organa i *moderno vrijeme* obilježeno otkrićem LE stanica 1948. godine i znanstvenim napretkom vezanim uz otkrivanje patofizioloških procesa, laboratorijskih tehnika i novim spoznajama u liječenju (2,3,5).

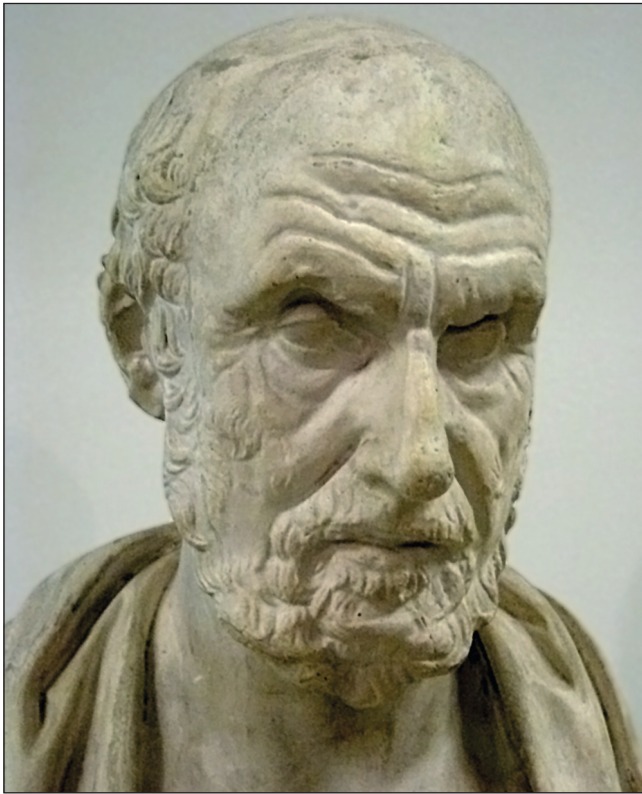
Klasični period

Godine 400. pr.Kr. Hipokrat (slika 1) prvi opisuje crvene kožne promjene koje povremeno imaju i ulceriformni izgled. Oko 1200. svećenik i liječnik Rogerius, autor prve knjige kirurgije (slika 2), prvi upotrebljava naziv lupus za kožne ulcerozne promjene na licu i rukama. Po jednoj interpretaciji naziv se izvodi iz riječi koja se odnosi na vuka (lice poput ugriza vuka - slika 3) a prema drugoj naziv bi se trebao odnositi na ljude koji izgledom podsjećaju na "vukodlake" (srednjovjekovne teorije).

Oko 1800. klasične dermatološke opise daje Thomas Bateman, učenik dr. R. Williama, britanskog liječnika koji uključuje lupus u svoju klasifikaciju bolesti. Moguće da se radilo o opisu tuberkuloze kože "lupus vulgaris", a ne eritemskom lupusu.

U 19. stoljeću Cazenave, student francuskog dermatologa Laurenta Bietta uvodi pojam "erythema centrifugum" i razlikuje ga od drugih ulceriformnih oblika kožnih promjena.

Slika 1. Hipokrat
Figure 1. Hippocrates



Slika 3. Diskoidni lupus - "ugriz vuka"
Figure 3. Discoid lupus - "wolf's bite"



Slika 4. Ferdinand Ritter von Hebra
Figure 4. Ferdinand Ritter von Hebra



Slika 2. Rogerius "The book of surgery"
Figure 2. Rogerius "The book of surgery"



Slika 5. Leptirasti eritem
Figure 5. Butterfly rash



1846. austrijski dermatolog F. von Hebra (slika 4) upotrebljava metaforu leptirastog osipa lica (slika 5) te ga povezuje s lupusom. 1856. izdaje "Atlas kožnih bolesti"

Neoklasični period

Godine 1872. započinje novo razdoblje u spoznaji o sistemskom lupusu. Te godine Kaposi izdaje prvi opis

Slika 6. Moritz Kaposi
Figure 6. Moritz Kaposi



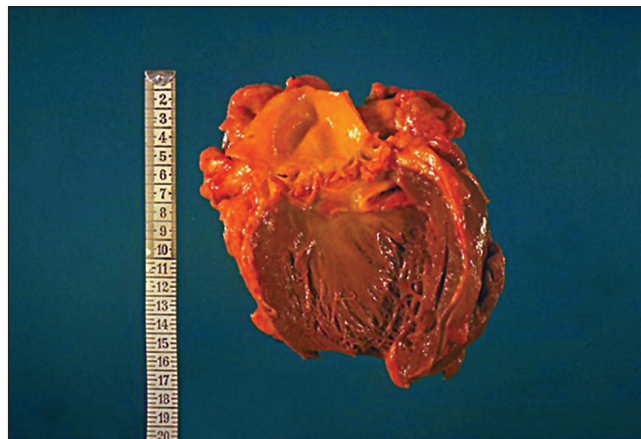
Slika 7. William Osler
Figure 7. William Osler



s prvim ilustracijama lupus eritematosusa. Učenik F. von Hebre, M. Kaposi (slika 6), bečki liječnik mađarskog porijekla, 1875. godine uvodi pojam diskoidnog lupusa.

sistemske prirode poremećaja i povezuje kožne promjene sa simptomima u tijelu koji mogu biti "opasni po ži-

Slika 8. Verukozni endokarditis Libman-Sacks
Figure 8. Verrucous Libman-Sacks endocarditis

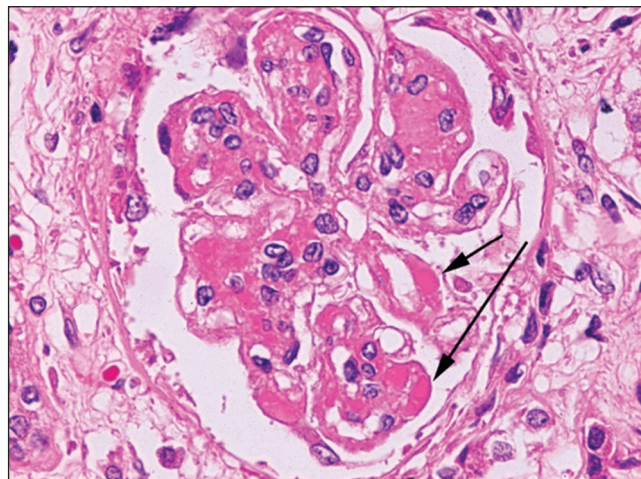


vot". Predložio je podjelu na diskoidni lupus i diseminiranu formu koju karakteriziraju potkožni čvorovi, artritis velikih i malih zglobova sa zadebljanjem sinovije, limfadenopatija, febrilitet, gubitak u tj. težini, anemija i zahvaćenost središnjeg živčanog sustava.

Godine 1885. sir William Osler (slika 7) u Baltimoru i Jadassohn u Beču 1904. godine proširuju koncept sistemskog lupusa te opisuju promjene na srcu, plućima, mozgu, bubrezima i želucu, a ujedno ostavljaju mogućnost da se radi i o lupusu bez kožnih promjena (4).

U intervalu od 1920. do 1930. patolozi u Mt. Sinai Hospital u New Yorku opisuju promjene na srčanim

Slika 9. Lupus nefritis, bubrežni glomerul obojen hemalaun eozinom - "žičana petlja"
Figure 9. Lupus nephritis, renal glomerule stained with hemalaun eozine - "wire-loop"



zaliscima kao nebakterijski verukozni endokarditis (slika 8) kojeg imenuju Libman-Sacksov endokarditis, “žičanu petlju” na histološkim preparatima bubrega (slika 9) i hematoksilinsko tijelo.

1936. Friedberg, Gross i Wallach opisuju obdukcijske nalaze u 4 bolesnika umrlih od SLE bez kožnih promjena. U to vrijeme i dalje je prisutna ideja tuberkuloze kao pokretača bolesti iako se obdukcijski prethodna TBC dijagnosticirala u 20% umrlih od SLE što je pokazao Keil 1933. Njemački patolog Fritz Linge prvi opisuje promjene vezivnog tkiva u bolesnika s kliničkom slikom reumatske vrućice, a 1941. godine dr. Klemperer prvi put uvodi pojam kolagene bolesti koja kao “kolagena vaskularna bolest” od tada perzistira 60 godina.

Moderno vrijeme

Godine 1948. dr. Hargraves u Mayo klinici opisao je LE fenomen (granulociti u koštanoj srži bolesnika sa SLE imaju fagocitirani materijal drugih stanica npr. dijelove jezgre koje se vide kao vakuola). Tim otkrićem uvedena je “imunologija” u razjašnjenje nastanka sistemskog lupusa tj. otvorilo se i pitanje autoimunosti. Uskoro je to postao bitan test za brzu dijagnostiku SLE (slika 10) (9,10).

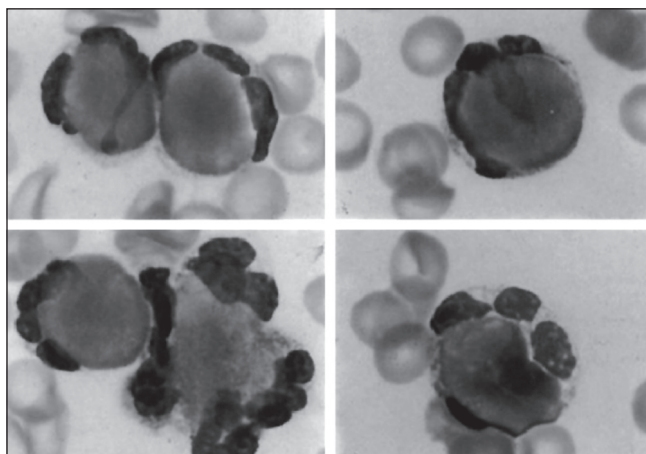
Godine 1950. prepoznata su i uvedena još dva testa vezana uz dijagnostiku i prepoznavanje SLE: test na sifilis koji je u nekih bolesnika sa SLE lažno poziti-

jela, mehanizme imunološke tolerancije, uloge spolnih hormona u moduliranju tijeka bolesti, uvođenje nove terapije prepoznajući molekularne mehanizme. Drugi životinjski modeli su BXSB i MRL/lpr miševi i spontano pojavljivanje lupusa u pasa (13).

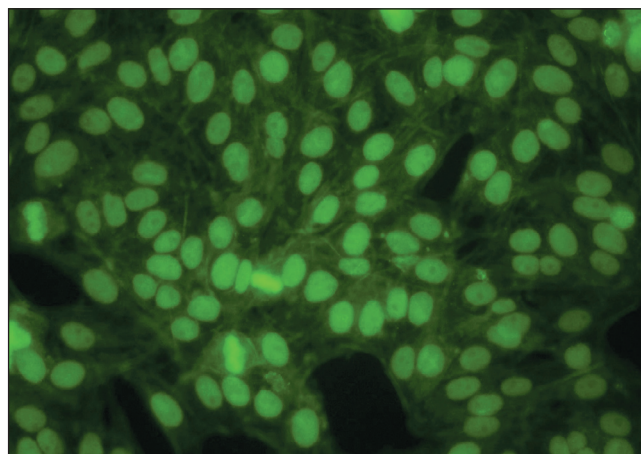
Godine 1954. Leonhardt je prvi opisao obiteljsko pojavljivanje SLE, a kasnije je to potvrđeno u studijama Arnetta i Shulmanana iz Johns Hopkins bolnice u Baltimoreu. Unazad 20 godina molekularne biološke tehnike omogućile su analizu genoma (tablica), recep-

ti-
 je, mehanizme imunološke tolerancije, uloge spolnih hormona u moduliranju tijeka bolesti, uvođenje nove terapije prepoznajući molekularne mehanizme. Drugi životinjski modeli su BXSB i MRL/lpr miševi i spontano pojavljivanje lupusa u pasa (13).

Slika 10. LE stanice
 Figure 10. LE cells



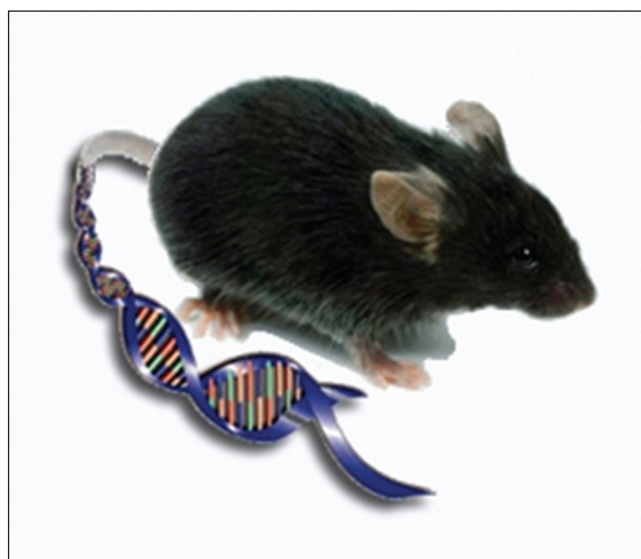
Slika 11. Imunoflorescencija - antinuklearna protutijela
 Figure 11. Immunofluorescence - antinuclear antibodies



van i antinuklearni faktor (ANF). Moore iz Baltimorea analizirajući bolesnike sa SLE (grupa od 148) našao je da 7% ima lažno pozitivan test na sifilis, a da je on pozitivan u 30% bolesnika s drugim kolagenozama. 1950. godine Friou je razvio tehniku indirektno fluorescencije (slika 11) za otkrivanje antitijela protiv jezgre stanica (ANA protutijela) u krvi bolesnika sa SLE. Prepoznalo se da 95% bolesnika sa SLE imaju ta protutijela. Postupno su se prepoznala i protutijela na DNA i ekstraktabilnu nukleinsku kiselinu (nRNP, Sm, Ro, La), kardiolipinska protutijela (1983) (12).

Druga dva velika napretka obilježila su moderno doba, a to su razvoj eksperimentalnih modela i prepoznavanje genetske predispozicije u razvoju lupusa. Godine 1959. u Otago Medical School nađen je F1 hibridni miš NZ Black/NZ White (slika 12) sa slikom bubrežne bolesti koja podsjeća na lupus nefritis čovjeka. Na taj se način ušlo u imunopatogenezu stvaranja autoantit-

Slika 12. Hibridni miš NZ Black
 Figure 12. Hybrid mouse NZ Black



Tablica. Genetski lokusi koji se povezuju sa sklonošću za SLE (8)
 Tablica. Genetic loci linked to SLE affinity (8)

Citogenetska lokacija	Geni kandidati s lokusima	Imuni odgovor
1q23	CRP FCGR2A FCGR2B FCGR3A FCGR3B	urođeni urođeni adaptivni adaptivni adaptivni
1q25-31		
1q41-42	PARP TLR5	apoptoza urođeni
2q35-37	PDCD1	adaptivni
4p16-15.2		
6p11-21	MHC razred II: DRB1 MHC razred III: TNF α C2, C4	adaptivni adaptivni urođeni
12q24		
16q12-13	OAZ	adaptivni

torskih mjesta na površini stanica imunološke prezentacije (slika 13), spoznaje o genetičko-serološkim subgroupama, funkciji komplementa i istraživanju etiologije lupusa (virusni antigeni/proteini) (8).

Postavljanje dijagnoze sistemskog eritemskog lupusa je složeno zbog "šarene" kliničke slike, mogućnosti mimikrije (npr. porphiria cutanea tarda) i preklapanja s infekcijama i tumorima (slika 14). 1971., 1982. i konačno 1997. godine Američko reumatološko društvo (ARA-ACR) (slika 15), definiralo je kriterije za postavljanje dijagnoze SLE (potrebno minimalno 4 kriterija) (slika 16): 1. leptirasti osip; 2. diskoidni osip; 3. fotosenzitivnost; 4. oralne ulceracije; 5. neerozivni artritis; 6. serozitis (pleuritis, perikarditis, peritonitis); 7. bubrežni poremećaj (proteinurija, redukcija klirensa kreatinina ili stanični cilindri); 8. neurološki/psihijatrijski poremećaj (epilepsija, psihoza); 9. hematološki poremećaj (hemolitička anemija, leukopenija,

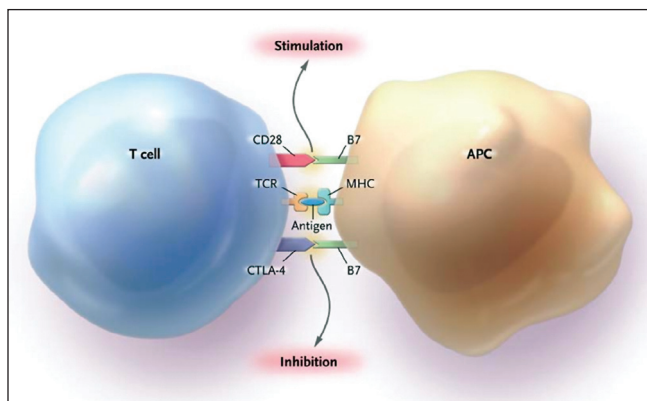
Slika 14. Giorgio de Chirico "Melankolija" - nedefinirana bolest
 Figure 14. Giorgio de Chirico "Melancholy" - undefined illness



trombocitopenija); 10. imunosni poremećaj (anti dsDNA, anti-Sm, aCl, LAC); 11. antinuklearna protutijela. (7,11)

Teško je diskutirati o povijesti SLE bez da se spomene terapija. Godine 1894. Payne je prvi uočio korist kinina u liječenju lupusa. Godine 1898. upotreba salicilata s kininom također se pokazala korisnom. Revolucionarni zahvat u liječenju počinje 1950. godine kada Hench uvodi adrenokortikotropne hormone i kortizon (slike 17 i 18) za kontrolu i liječenje SLE. Antimalari-

Slika 13. Receptorsko mjesto na stanici imunološkog prepoznavanja (8)
 Figure 13. Receptor site on immunological recognition cell (8)



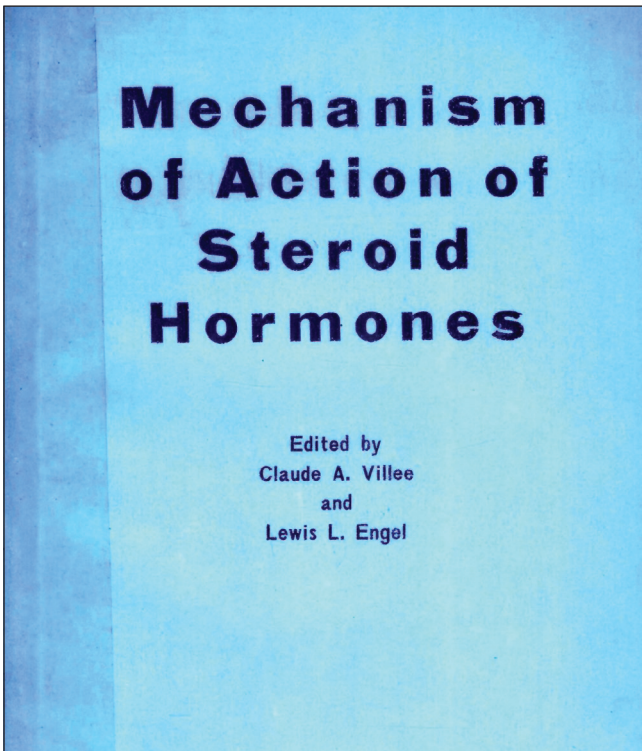
Slika 15. Albrecht Dürer "Isus među doktorima"
 - postavljanje kriterija
 Figure 15. Albrecht Dürer "Jesus among the Doctors"
 - setting the criteria



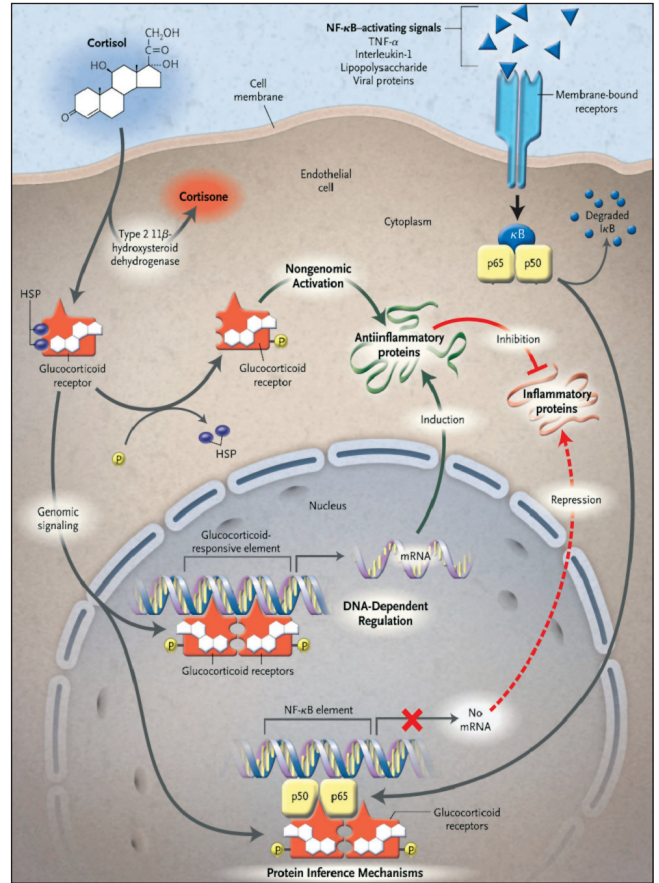
Slika 16. Naum Gabo "Ženski lik" - definirani kriteriji
 Figure 16. Naum Gabo "Female image" - defined criteria



Slika 17. Prvi tiskani opis djelovanja steroidnih hormona
 Figure 17. Prvi tiskani opis djelovanja steroidnih hormona



Slika 18. Shema djelovanja glukokortikoida na staničnoj razini
 Figure 18. Shema djelovanja glukokortikoida na staničnoj razini



Slika 19. Joan Miró "Žena" - dekonstrukcija
 Figure 19. Joan Miró "Woman" - deconstruction



ci su ostali temeljna terapija u liječenju kožnog oblika lupusa i artritisa. Od 1960. godine upotrebljavaju se citostatici/immunosupresivi u liječenju rezistentnih oblika bolesti, teških oblika sa zahvaćanjem mozga i bubrega, vaskulitisa. Novi biološki lijekovi uvode se u liječenje od 80-ih godina 20. stoljeća (6,8,14,15).

U posljednja dva desetljeća nekoliko važnih točki interesa vezano je uz sistemski eritemski lupus: istraživanja multigeničnosti bolesti, nukleosoma kao pokretača

stvaranja svih ostalih protutijela, biologija T i B receptora, uloga citokina i kemokina, antifosfolipidnog sindroma, neonatalnog lupusa, SLE dječje dobi, uvođenja novih terapijskih protokola i rehabilitacije lupusnih bolesnika primarno onih s kognitivnim poremećajima (16-21). Otkrićem retrovirusa i njihovih mehanizma patogenosti spoznalo se analogiju imunodeficijencije, infekcije i autoimunosti čime se otvorilo nova poglavlja u istraživanju SLE i paradigme autoimunosti (slika 19) (22).

Literatura

1. Lahita RG. Introduction. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: John Wiley and Sons. 2004.
2. Rus V. History of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg et al. *Rheumatology*. 2008;1207-10.
3. Talbott JH. Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Dubois EL, eds. *Lupus erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger. 2002.
4. Benedek TG. W. Osler and Development of the Concept of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1997;27(1):48-56.
5. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:1.
6. Lockshin MD. Therapy for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:189.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
8. Rahman A, Isenberg D.A. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
9. Hepburn A.L. Heberden historical series, The LE cell. *Rheumatology* 2001;40:826-827.
10. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and "LE" cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948;23:25-8.
11. Tan EM, Cohen AS JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
12. Harris EN, Gharavi AE, Boey Mlet al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus, *Lancet* 1983;2:1211-1214.
13. Arnett FC, Shulman LE. Studies in familial systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore) 1976;55:313-322.
14. Pillsbury DM, Jacobson C Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with chloroquine (Aralen). *JAMA* 1954;154:1330-1333.
15. Gladman DD, Urowitz MB. *Prognosis, mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:1333-53.
16. Namjou B, Kelly JA, Harley JB: The genetics in lupus. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, eds. *Systemic lupus erythematosus*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007:74-80.
17. Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR, Rahman A. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology* (Oxford) 2007;46:1052-6.
18. Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES, et al. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis. *Kidney Int* 2007;71:664-72.
19. Quismorio FP. Other serologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:527-50.
20. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25(high) T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2007;178:2579-88.
21. Diamond B. et al. Systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2007;19:405-26.
22. Maganti RM, Reveille DR, Williams FM. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008 Aug;4(8):428-38. Epub 2008 Jun 24.