

## KUTANI ERITEMSKI LUPUS – ŠTO JE NOVO U 2024. GODINI?

### CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS – WHAT IS NEW IN 2024?

**Branka Marinović**

Klinika za dermatovenerologiju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska  
/ Department of dermatovenereology, University Hospital Centre Zagreb,  
School of Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia

#### Adresa autora za dopisivanje / Corresponding author's address:

**Prof. dr. sc. Branka Marinović**

Klinika za dermatovenerologiju / Department of dermatovenereology  
Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
/ University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine University of Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb  
Hrvatska / Croatia  
E-pošta / E-mail: branka.marinovic@kbc-zagreb.hr

**Primljeno / Received:** 10. 09. 2024. / 10<sup>th</sup> September 2024

**Prihvaćeno / Accepted:** 1. 10. 2024. / 1<sup>st</sup> October 2024

#### SAŽETAK

Lupus erythematosus (LE) je kronična upalna autoimunosna bolest koja zahvaća različite organe i organske sustave. Koža je jedan od najčešće zahvaćenih organa. Promjene na koži mogu se pojaviti kao samostalna bolest, ali mogu biti i jedna od manifestacija sustavne bolesti. Smatra se da oko 80% bolesnika sa sistemskim LE razvije tijekom godina promjene na koži, dok su u oko 30% bolesnika sa sistemskom bolesti kožne manifestacije prvi znak bolesti. Na nastanak bolesti, ali i na njenu egzacerbaciju u genetski i imunološki predisponiranih osoba, utjecaj mogu imati različiti faktori okoliša poput pušenja, lijekova, hormona, infekcija, ali je najznačajnije ultraljubičasto zračenje. Dobro poznavanje kožnih simptoma znatno pridonosi ranom postavljanju sumnje na dijagnozu, te konačnom postavljanju dijagnoze i pravodobnom početku liječenja. Uz adekvatnu fotoprotekciju te konvencionalnu lokalnu i sustavnu terapiju danas su se pojavile nove terapijske mogućnosti liječenja biološkim lijekovima te JAK inhibitorima. Osim toga kvalitetna suradnja i timski rad dermatovenerologa i kliničkih imunologa i reumatologa značajno poboljšava konačne ishode liječenja naših bolesnika te poboljšava njihovu kvalitetu života.

**KLJUČNE RIJEČI:** lupus erythematosus, kutani eritemski lupus, fotoprotekcija, lokalna terapija, sustavna terapija

#### ABSTRACT

Lupus erythematosus (LE) is a chronic inflammatory autoimmune disease that affects various organs and organ systems. The skin is one of the most frequently affected organs. Changes on the skin can appear as an independent disease, but they can also be one of the manifestations of a systemic disease. It is believed that about 80% of patients with systemic LE develop skin changes over the years, while in about 30% of patients with systemic disease, skin manifestations are the first sign of the disease. Various environmental factors such as smoking, drugs, hormones, infections can have an influence on the onset of the disease, but also on its exacerbation in genetically and immunologically predisposed individuals, but the most significant is ultraviolet irradiation. A good knowledge of skin symptoms, significantly contributes to the early suspicion of the diagnosis, as well as the final diagnosis and the timely start of the treatment. Along with adequate photoprotection and conventional local and systemic therapy, new therapeutic options for treatment with biological drugs and JAK inhibitors have appeared today or are in the pipeline. In addition, the high-quality teamwork of dermatovenerologists and clinical immunologists and rheumatologists significantly improves the final treatment outcomes of our patients and improves their quality of life.

**KEY WORDS:** lupus erythematosus, cutaneous lupus erythematosus, photoprotection, topical treatment, systemic therapy

#### UVOD

Lupus erythematosus (LE) je kronična upalna autoimunosna bolest koja zahvaća različite organe i organske sustave. Koža je jedan od najčešće zahvaćenih orga-

na. Promjene na koži mogu se pojaviti kao samostalna bolest, ali mogu biti i jedna od manifestacija sustavne bolesti. Smatra se da oko 80% bolesnika sa sistemskim LE razvije tijekom godina promjene na koži, dok su u

oko 30% bolesnika sa sistemskom bolesti kožne manifestacije prvi znak bolesti (1,2). Na nastanak bolesti, ali i na njenu egzacerbaciju u genetski i imunološki predisponiranih osoba, utjecaj mogu imati različiti faktori okoliša poput pušenja, lijekova, hormona, infekcija, ali je najznačajnije ultraljubičasto značenje (1).

Najčešće se u praksi upotrebljavaju dvije klasifikacije za kutane oblike LE i to ona po Gillianu koja lezije na koži dijeli na one specifične za lupus i one nespecifične za bolest, te tzv. Dusseldorfka klasifikacija koje su prikazane u Tablici 1 i 2 (3–5).

Treba svakako uzeti u obzir da postoje bolesnici kod kojih može biti prisutan više od jednog podtipa kutanog LE što može otežati postavljanje dijagnoze (6,7).

### ETIOPATOGENEZA

Patofiziologija kutanog eritemskog lupusa u mnogim aspektima se preklapa s onom sustavnog oblika bolesti, međutim još uvijek je nejasan patogenetski odnos između različitih podtipova kutanog s manifestacijama sistemskog LE (1). Pojava promjena na koži posljedica je istovremene aktivacije urođene i stečene imunosti. Mnogobrojni se faktori navode kao okidač za nastanak imunološkog odgovora, uključujući genetsku predispoziciju, utjecaj okolišnih faktora, u prvom redu ultravioletnih zraka kao i nekih lijekova (8). Mnogobrojni geni smatraju se odgovornima za posredovanje u urođenom imunološkom odgovoru, staničnom rastu, apoptozi i interferonskom odgovoru kao i povećanoj učestalosti HLA-B8 haplotipa, te deficitu C2 frakcije komplementa. Ultravioletno svjetlo potiče brojne mehanizme koji sudjeluju u patogenezi kutanog LE, a oni konačno rezultiraju u kroničnoj aktivaciji imunoloških putova koji se smatraju glavnim mehanizmom u patofiziologiji DLE i karakterizirani su produkcijom interferona tipa 1 (7).

### EPIDEMIOLOŠKI PODATCI

Ne postoje precizni epidemiološki podatci o učestalosti isključivo kutanog LE. Poznata je činjenica da se diskoidni LE, koji je podvrsta kroničnog kutanog LE češće javlja u osoba afroameričkog porijekla. Poznato je da oko 20% bolesnika koji imaju kutani LE tijekom vremena prijeđe u sistemski oblik bolesti (najčešće unutar 5 godina). U oko 30% bolesnika može se kliničkim pregledom utvrditi više od jednog podtipa kutanog LE (9). Bolest se najčešće pojavljuje u trećem i četvrtom desetljeću života, a omjer bolesti u muškaraca i žena je 3:1 u kutanom LE, te 9:1 kod bolesnika sa SLE. U jedne četvrtine bolesnika sa sustavnom bolesti prvo se pojave manifestacije na koži, dok se smatra da se u 80% svih bolesnika sa SLE razvijaju kutane manifestacije tijekom trajanja bolesti. U skupini bolesnika s kroničnim kutanim LE, 80% ima diskoidni LE (2).

### DIJAGNOZA

Dijagnoza kutanog LE postavlja se na temelju kliničke slike, histopatološke pretrage, u nekim slučajevima nalaza direktne imunofluorescence, fotoprovokacijskog testa, te laboratorijskih nalaza. U **patohistološkom nalazu** biopsije kože uzete sa svježe lezije vidi se tipično tzv. „interface“ dermatitis s infiltracijom limfoidnih stanica usmjerenih prema epidermisu, vakuolizacija bazalnih keratinocita i koloidna tjelešca. Kutani LE ima karakterističan patohistološki nalaz, međutim podtipovi bolesti se ne mogu klasificirati isključivo na temelju patohistološkog nalaza već je potrebno u bolesnika učiniti kliničko-patohistološku korelaciju. U histološkom nalazu vidi se atrofija epidermisa s vakuolarnom degeneracijom bazalnih stanica, teleangiektazije, limfocitni infiltrat u dermisu. U pokušaju potvrde dijagnoze patohistološkom pretragom mogu se provesti i dodatna bojanja poput onog alcijanom (kojim se dokazuje odlaganje mucina), bojanje PAS-om, dokazivanje plazmacitoidnih dendritičkih stanica (BDCA2, CD123). Surogat-markeri aktivacije IFN vizualiziraju aktiviranje urođenog imunološkog sustava tipičnog za kutani LE. Međutim, preklapanje u histopatološkoj slici zapravo onemogućava histopatologiji postavljanje konačne dijagnoze bolesti (6,7).

**Direktna imunofluorescencija (DIF)** se može učiniti u bolesnika s kožnim promjenama. DIF-om se prikazuju granularni depoziti C3 i IgG i IgM što se naziva „lupus band test“. Ova pretraga može biti ponekad korisna, međutim u praksi se može dogoditi da je test lažno pozitivan kada se učini na svjetlu izloženoj koži (kao na pr. u bioptatu kože uzetog bolesniku s rozacejom). Prethodna praksa da se uzima uzorak kože za DIF s nepromijenjene suncu izložene i neosunčane kože danas se smatra opsoletnom, te se više ne navodi niti u jednim aktualnim smjernicama za dijagnostiku lupusa (1,11).

Fotoprovokacijsko testiranje se preporuča učiniti sukladno standardiziranom protokolu, a da bi se potvrdila fotoosjetljivost bolesnika. Ovo se testiranje osobito savjetuje učiniti kad postoje diferencijalno dijagnostičke dvojbe da bi postojeće lezije mogle biti znak neke druge fotodermatoze. Lezije specifične za kutani LE pojaviti će se tek 8–10 dana nakon obasjavanja. Lezije koje se pojavljuju kod fotodermatoza poput polimorfne reakcije na svjetlo pojavljuju se znatno ranije (1,10,11).

### KLINIČKA SLIKA

Kronični kutani lupus erythematosus (LE) karakteriziraju eritematoskvamozne lezije koje gotovo uvijek regrediraju ožiljkom, a pojavljuju se na suncu izloženoj koži. Bolest je nešto češća u žena, obično se pojavljuje između 15. i 40. godine života.

Najkarakterističniji oblik te bolesti je diskoidni LE koji je karakteriziran eritematoznim, dobro ograničenim perzistirajućim plakovima s karakterističnom folikularnom hiperkeratozom u središtu te teleangiektazijama. Lezije uvijek ostavljaju ožiljke. Predilekcijska

TABLICA 1. – Table 1 Klasifikacija po Gillianu (4,5) / Classification according to Gillian

LEZIJE KARAKTERISTIČNE ZA LE / LESIONS CHARACTERISTIC FOR LE	
akutni kutani LE (15%) / acute cutaneous LE (15%)	lokalizirani (90–95%) / localized (90-95%) generalizirani (5–10%) / generalized (5-10%) nalik na toksičnu epidermalnu nekrolizu (iznimno rijetko) / resembling toxic epidermal necrolysis (extremely rare)
subakutni kutani LE (8%) / subacute cutaneous LE (8%)	anularni SCLE (42%) / annular SCLE (42%) papuloskvamozni / psorijaziformni SCLE (39%) / papulosquamous / psoriasiform SCLE (39%) vezikulobulozni anularni SCLE / vesicobullous annular SCLE SCLE nalik na toksičnu epidermalnu nekrolizu (iznimno rijetko) / SCLE resembling toxic epidermal necrolysis (extremely rare)
kronični kutani LE / chronic cutaneous LE	diskoidni LE (80–85%) – lokalizirani (70%), generalizirani (30%) / discoid LE (80-85%) - localized (70%), generalized (30%) hipertrofični / verukozni LE / hypertrophic / verrucous LE LE profundus / panikulitis / LE profundus / panniculitis LE tumidus / papulomucinozni LE / LE tumidus / papulomucinous LE sluznični LE (oralna, nazalna i genitalna sluznica te konjunktiva) / mucosal LE (oral, nasal and genital mucosa and conjunctiva) chilblain LE lihenoidni DLE / lichenoid DLE
LEZIJE NEKARAKTERISTIČNE ZA LE / LESIONS NOT CHARACTERISTIC FOR LE	
vaskularne bolesti / vascular diseases	vaskulitis / vasculitis vaskulopatije / vasculopathies periungualne teleangiektazije / periungual teleangiectases livedo reticularis tromboflebitis / thrombophlebitis Raynaudov fenomen / Raynaud phenomenon eritromelalgija / erythromelalgia
neožiljna alopecija / non-scarring alopecia	telogeni efluvij / telogen effluvium alopecia areata
sklerodaktilija / sclerodactyly	češće udružena s RA i sklerodermijom / more frequently associated with RA and systemic sclerosis
reumatoidni čvorići / rheumatoid nodules	češće udruženi s RA i sklerodermijom / more frequently associated with RA and systemic sclerosis
kalcinoza kože / calcinosis cutis	
LE-nespecifične bulozne lezije / LE-nonspecific bullous lesions	
urtikarija / urticaria	
papulonodularna mucinoza / papulonodular mucinosis	
cutis laxa	
acanthosis nigricans	
erythema multiforme (Rowellov sindrom) / erythema multiforme (Rowell syndrome)	
ulcus cruris	
lichen planus	
fotosenzitivnost / photosensitivity	
chilblain (perniones)	

Kratice / Abbreviations: LE – lupus erythematosus / erythematosus lupus; SCLE – subakutni kožni lupus / subacute cutaneous lupus; DLE – diskoidni lupus / discoid lupus; RA – reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis

mjesta za nastanak lezija jesu sva svjetlu izložena područja, osobito lice. Kada se promjene pojave u vlasištu, dovode do ožiljkaste (cikatricijalne) alopecije. U oko 10–15% bolesnika ovaj oblik tijekom vremena prijeđe u sustavni oblik bolesti (1,2). Diferencijalna dijagnoza svih oblika kožnih lezija prikazana je u Tablici 3.

Subakutni kutani eritemski lupus je izrazito fotosenzitivni obliku lupusa, s blagim zahvaćanjem unutarnjih

organa, specifičnim protutijelima, te blagim tijekom bolesti. Žene i muškarci obolijevaju podjednako često. Klinička slika karakterizirana je dvama oblicima, i to u obliku eritematoznih plakova koji konfluiraju (psorijaziformni oblik) ili s anularnim lezijama. Rijetko lezije mogu imati oblik poput eritema multiforme s mjehurima. Pri pojavi takvih lezija bolest se naziva Rowellovim sindromom. U bolesnika su česte artralgijske, rijetko

**TABLICA 2.** Duesseldorfška klasifikacija kutanog eritemskog lupusa (3)

**TABLE 2** The Dusseldorf classification of cutaneous lupus erythematosus (3)

Podtip	Klinička slika / bolest / Clinical picture / disease
akutni kutani LE / acute cutaneous LE	lokalizirani oblik / localized form generalizirani oblik / generalized form
subakutni kutani LE / subacute cutaneous LE	anularni oblik / annular form papuloskvamozni oblik / papulosquamous form
kronični kutani LE / chronic cutaneous LE	diskoidni LE / discoid LE lokalizirani oblik / localized form diseminirani oblik / disseminated form LE profundus (LE panniculitis) chilblain LE
intermitentni kutani LE / intermittent cutaneous LE	LE tumidus

LE – lupus erythematosus / erythematosus lupus

imaju bubrežnu bolest, međutim, oko 60% bolesnika ispunjava kriterije američke reumatološke akademije za dijagnozu sustavnog LE-a (1,2).

Kožne manifestacije sustavnog eritemskog lupusa obično se opisuju kao akutni LE. Važno je napomenuti da se kožne promjene pojavljuju u više od 80% bolesnika sa sustavnom bolesti, dok su u 30% bolesnika prvi znak bolesti. Klasična klinička slika na koži jest leptirasti eritem, lokaliziran na središnjem dijelu lica. Osim na licu, eritem se može pojaviti na vlasištu, usnicama, trupu i udovima. Mogu se pojaviti i bulozne

lezije. Bolesnici mogu imati i diskoidne lezije, promjene po tipu vaskulitisa, alopeciju, ali difuznu, ne ožiljkastu. U bolesnika se također pojavljuju periungualne promjene, kao i promjene na sluznici usne šupljine. Od sustavnih promjena najčešće su zahvaćeni zglobovi, bubrezi, središnji živčani sustav, te kardiovaskularni sustav. S obzirom na zahvaćanje različitih organa, u liječenju bolesnika sa sustavnim oblikom lupusa nužan je multidisciplinarni pristup bolesniku pri dijagnostičkoj obradi, ali i terapiji (1,2).

## LIJEČENJE

Terapija kutanog LE temelji se na kombinaciji preventivnih mjera, lokalne i sustavne terapije. Sve današnje aktualne smjernice započinju preporukama o nužnosti preventivnih mjera za sve bolesnike s eritemskim lupusom, bilo onim sa samo kožnim manifestacijama ili onima sa sustavnom bolesti (1, 11–13). Stoga je bolesnike potrebno educirati o važnosti prevencije, tj. fotoprotekcije. Prevencija se provodi pravilnim nanošenjem dovoljne količine fotoprotektivnih preparata, te odjeće koja ima fotozaštitnu funkciju). Osim toga preporuča se prestanak pušenja i izbjegavanje fotosenzibilizirajućih lijekova (1,11,12). Cilj liječenja je sprečavanje nastanka novih lezija, te sprečavanje ožiljkavanja. Terapija započinje lokalnom terapijom koja kao samostalna terapija može biti dovoljna isključivo kod blagih oblika bolesti. U lokalnoj se terapiji kao prva linija terapije primjenjuju visokopotentni kortikosteridi, najčešće u obliku masti. Lokalni se kortikosteroidi mogu primjenjivati i intralezionalno kod manjeg broja izoliranih lezija. U nastavku

**TABLICA 3.** Diferencijalna dijagnoza kutanih lezija kod eritemskog lupusa

**TABLE 3** Differential diagnosis of cutaneous lesions in systemic lupus

Podtip bolesti	Diferencijalna dijagnoza
akutni kutani LE / acute cutaneous LE	<i>Lokalizirani oblik:</i> dermatomiozitis, erizipel, perioralni dermatitis, rozaceja, seboroički ekcem, tinea faciei / <i>Localized form:</i> dermatomyositis, erysipelas, perioral dermatitis, rosacea, seborrheic dermatitis, tinea faciei <i>Generalizirani oblik:</i> medikamentozni egzantem, erythema exudativum multiforme, toksična epidermalna nekroliza, virusni egzantem, numularni i seboroički ekcem / <i>Generalized form:</i> drug rash, erythema exudativum multiforme, toxic epidermal necrolysis, viral rash, numular and seborrheic dermatitis
subakutni kutani LE / subacute cutaneous LE	medikamentozni egzantem, erythema annulare centrifugum, erythema exudativum multiforme, erythema gyratum repens, numularni ekcem, mycosis fungoides, psoriasis vulgaris, seboroički ekcem, tinea corporis, toksična epidermalna nekroliza / drug rash, erythema annulare centrifugum, erythema exudativum multiforme, erythema gyratum repens, numular dermatitis, mycosis fungoides, psoriasis vulgaris, seborrheic dermatitis, tinea corporis, toxic epidermal necrolysis
diskoidni LE / discoid LE	lichen ruber / erosivus, rozaceja, aktinička keratoza, lupus vulgaris, sarkoidoza, tinea faciei, spinocelularni karcinom / lichen ruber / erosive, rosacea, actinic keratosis, lupus vulgaris, sarcoidosis
LE profundus	maligni limfom, mopeha profunda, poliarteritis nodoza, subkutana sarkoidoza, subkutani granuloma anulare, različiti oblici panikulitisa / malignant lymphoma, morphea profunda, polyarteritis nodosa, subcutaneous sarcoidosis, subcutaneous granuloma annulare, various types of panniculitis
chilblain LE	akralni vaskulitis/vaskulopatija, lupus pernio (kronični oblik kožne sarkoidoze), smrztotine, krioglobulinemija, akrocijanaza / acral vasculitis/vasculopathy, lupus pernio (chronic form of cutaneous sarcoidosis), frostbite, cryoglobulinemia, acrocyanosis
LE tumidus	limfocitna infiltracija Jessner Kanof, erythema migrans, polimorfna reakcija na svjetlo, urtikarija na sunce, kutana mucinoza, pseudolinfom, B-stanični limfom / lymphocyte infiltration Jessner Kanof, erythema migrans, polymorphic light eruption, solar urticaria, cutaneous mucinosis, pseudolymphoma, B-lymphoma

LE – lupus erythematosus / erythematosus lupus



liječenja, osobito lezija na licu mogu se primijeniti imunomodulatori i to takrolimus mast 0,1% i pimekrolimus krema 1%. Od lokalnih preparata koji se mogu primijeniti u liječenju kutanih lezija LE spominju se i retinoidi i to tazaroten gel 0,05% i tretinoin krema 0,025%/0,05% kao i imiquimod krema 5%. Generalno se kod primjene lokalne terapije preferira upotreba masti ispred upotrebe krema, s obzirom da kreme mogu dovesti u određeni broj bolesnika do iritacije (11–14).

Sukladno svim dostupnim smjernicama prva linija sustavne terapije u liječenju kutanih manifestacija eritemskog lupusa su antimalarici i to hidroksiklorokin, klorokin te mepakrin koji je u današnje doba vrlo rijetko dostupan.

Antimalarici koji su originalno bili namijenjeni liječenju infekcije plazmodijem pokazali su iznimnu djelotvornost u liječenju SLE i to u sprečavanju recidiva bolesti, osobito tijekom trudnoće, ublažavanju zglobnih simptoma, omogućavaju snižavanje doze kortikosteroida te poboljšavaju metabolizam lipida i glukoze. Hidroksiklorokin se pokazao djelotvornim u ublažavanju progresije kutanog u sustavni LE. Tijekom COVID-19 pandemije prve su informacije govorile u prilog djelotvornosti hidroksiklorokina u liječenju ove infekcije. Međutim, učinjene meta-analize nisu dokazale tu djelotvornost, a pojavila su se i izvješća o povećanom mortalitetu i većem broju neželjenih učinaka. Te su činjenice dovele do zabrinutosti u bolesnika koji su na terapiji hidroksiklorokinom, a dvojbe su se pojavile i u nekih liječnika, te se pokazala potreba za dodatnim razumijevanjem odnosa rizika i koristi u liječenju ovim lijekom (13,14). Da bi se moglo procijeniti optimalno djelovanje lijeka potrebno je lijek primjenjivati barem tijekom tri, a preporučeno je tijekom šest mjeseci. Nakon toga se prije promjene lijeka preporuča odrediti razinu lijeka u krvi. Naime procijenjeno je da gotovo 50% bolesnika ne uzima lijek u preporučenoj dozi. Rasprava se vodi i oko preporučene doze antimalarika koja je preporučena od strane smjernica Američkog oftalmološkog društva (15,16). Ovo je osobito važno da bi se smanjio rizik od potencijalne retinotoksičnosti ovih lijekova. Smatra se da dnevna doza hidroksiklorokina viša od 5 mg/kg/dan doprinosi povećanom riziku od retinopatija. Na temelju više studija, oftalmološke smjernice savjetuju maksimalnu dozu hidroksiklorokina od 5 mg/kg/dan (15,16). Međutim, autori smjernica EULAR-a iz 2019. godine, mišljenja su da se najbolji učinak kod lupusa postiže uz dozu hidroksiklorokina od 6,5 mg/kg/dan (12). U posljednjim preporukama EULAR-a izdanim 2023. godine savjetuje se individualizirani pristup bolesniku, te da se preporučena doza hidroksiklorokina treba prilagoditi osobinama bolesnika, poput trajanja bolesti, postojeće renalne insuficijencije ili uzimanja drugih lijekova (13). Preporuča se i praćenje razine hidroksiklorokina u krvi da bi se utvrdilo uzima li i u kojoj dozi bolesnik

preporučeni lijek. Naime kod bolesnika kod kojih perzistira aktivnost lezija kod kutanog LE značajno niska koncentracija HCQ (ispod 200 ng/mL) služi kao indikator slabog pridržavanja preporuka za terapiju hidroksiklorokinom, te pomaže razlikovati nedjelotvornost lijeka od nepridržavanja preporuka (14,17)

Zanimljiva je činjenica da posljednjih 60-ak godina niti jedan lijek nije odobren od strane FDA ili EMA za liječenje isključivo kutanih oblika LE. Jedini do sada odobreni lijekovi za liječenje kutanog LE su hidroksiklorokin i glukokortikoidi. *Off-label* se primjenjuju drugi antimalarici poput klorokina i kinakrina, imunosupresiva poput metotreksata i mikofenolat mofetila, zatim dapsona, retinoida, talidomida i lenalidomida. Kortikosteroidi se mogu primijeniti kod teških oblika ili izrazito proširenih oblika kutanog lupusa gdje je potrebno ubrzati djelovanje antimalarika, te se ova dva lijeka primjenjuju zajedno. Cilj je što prije snižavati dozu kortikosteroida do konačnog ukidanja lijeka. Dugotrajna primjena kortikosteroida se u ovih bolesnika ne savjetuje zbog dobro poznatih neželjenih učinaka. Kod refraktornih slučajeva subakutnog kutanog LE ili DLE može se primijeniti talidomid u dozi od 100 mg dnevno. Ovaj lijek potrebno je primijeniti uz adekvatnu kontracepciju s obzirom na teratogenost lijeka. Kod primjene talidomida može se pojaviti periferna neuropatija u oko 20% bolesnika koje je samo djelomično reverzibilna. Ako talidomid nije djelotvoran može se primijeniti lenalidomid koji je sintetički analog talidomida. Posljednjih je godina u kliničkom ispitivanju iberomid, derivat talidomida koji je do sada ispitivan za liječenje SLE, međutim pokazao je obećavajuće rezultate u poboljšanju nalaza na koži. Kao druga linija terapije može se primijeniti metotreksat u dozi od 25 mg tjedno. Lijek se prvenstveno primjenjuje u bolesnika sa SCLE (1,2,11,18). Osim peroralno može se primijeniti subkutano, a u nekih bolesnika i intravenozno. Kod bolesnika s verukoznim oblikom LE mogu se primijeniti retinoidi, acitretin i izotretinoin uz adekvatnu kontracepciju. Dapson se najčešće primjenjuje kod buloznog oblika LE gdje predstavlja prvu liniju terapije. Prije primjene dapsona savjetuje se isključiti deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze te kontrolirati razinu methemoglobina. Međutim, posljednjih se godina tijekom studija koje su provedene u liječenju bolesnika sa SLE pokazalo da neki od navedenih lijekova namijenjenih liječenju SLE imaju odličan učinak na kožu te su se počeli upotrebljavati u bolesnika s izrazito rezistentnim primjenama na koži, osobito onima sklonim nastanku ožiljaka. U ovu skupinu lijekova pripadaju rituksimab, belimumab i anifrolumab (13,18,19)

Većina bolesnika s CLE nije uključena u različite kliničke studije za liječenje bolesnika sa SLE. Međutim tijekom kliničkih studija koje su ciljale različite putove nastanka bolesti, omogućili su liječenje temeljeno na bole-

snikovom profilu. Ova su liječenja uključila anifolumab koji cilja receptore interferona-alfa, deukravacitinib, inhibitor alosterične tirozin kinaze 2, litifilimab koja cilja plazmacitoidne dendritičke stanice, empatoran koji cilja toll-like receptore S obzirom na dobre učinke na kožu koji su se pokazali tijekom kliničkih studija posvećenih liječenju bolesnicima sa SLE u tijeku su kliničke studije istih lijekova ali u bolesnika sa kutanim LE uz adekvatne kriterije uključivanja u studiju kao i krajnjih ciljeva studije u bolesnika s isključivo kutanim oblikom bolesti (20).

Unatoč preporučenim terapijskim protokolima, oko 10% bolesnika je refrakterni na terapiju. Jasna je potreba za ciljanom terapijom.

Razvoj novih lijekova specifičnih za CLE je trenutno u zamahu, međutim ograničavajući faktor je nedostatak standardiziranih mjera za procjenu ishoda kliničkih studija koja se nužnost za kliničke studije (20,21). Trenutno je postignut konsensus oko osnovnih kriterija za procjenu aktivnosti bolesti i procjenu djelotvornosti terapije koja bi zadovoljila šire kriterije (21,22). Naime, trenutno je dostupna validirana procjena težine bolesti CLASI (cutaneous lupus erythematosus diseases area and severity indeks) skalom, međutim FDA zahtijeva kao kriterij za procjenu uspjeha terapije CLA-IGA (cutaneous lupus assessment – investigator global assessment) skalom koja je u procesu validacije.

## ZAKLJUČAK

Kutani eritemski lupus je bolest s vrlo raznolikim kliničkim simptomima, poznavanje kojih znatno pridonosi ranom postavljanju sumnje na dijagnozu, te konačno postavljanju dijagnoze i pravodobnom početku liječenja. Uz adekvatnu fotoprotekciju te konvencionalnu lokalnu i sustavnu terapiju danas su se pojavile nove mogućnosti liječenja biološkim lijekovima te JAK inhibitorima. Osim toga kvalitetna suradnja i timski rad dermatovenerologa i kliničkih imunologa i reumatologa značajno poboljšava konačne ishode liječenja naših bolesnika te sukladno toma poboljšava njihovu kvalitetu života.

**FINANCIRANJE:** Autorica za rad nije primila nikakva sredstva.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Autorica izjavljuje da nije u sukobu interesa.

## LITERATURA / REFERENCES

1. Sticherling M, Kuhn A. Lupus erythematosus. U: Plewig G, i sur. Braun-Falco's Dermatology. Springer-Verlag, 2022:923–39
2. Marinović B. Bolesti vezivnog tkiva. U: Basta-Juzbašić i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014:347–69.
3. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Hautmanifestationen des Lupus erythematosus. Z Rheumatol. 2011;70:213–27.
4. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol. 1981;4:471–5.
5. Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. Indian Dermatol Online J. 2014 Jan;5:7–13.
6. Elmgren J, Nyberg F. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. Front Med. 2023;9:984229.
7. Fetter T, Braegle C, De Vos L, Wenzel J. Current concepts on pathogenic mechanisms and histopathology in cutaneous lupus erythematosus. Front Med. 2022;9:15828.
8. Chen HW, Barber G, Chong BF. The genetic landscape of cutaneous lupus erythematosus. Front Med 2022;9:90611.
9. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A; EUSCLE co-authors. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). Autoimmun Rev. 2013 Jan;12(3):444–54.
10. Merola JF, Nyberg F, Franchimont N, Barbery C, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus landscape: pathophysiology, unmet needs, and related challenges in clinical practice. What is on the horizon? Front Med. 2024;11:1373552.
11. O'Kane D, McCourt C, Meggitt S, D'Cruz DP, Orteu CH, Benton E, et al. British Association of Dermatologists guideline for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. Br J Dermatol. 2021;185:1112–23.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78:736–45.
13. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83:15–29.
14. Teboul A, Arnaud L, Chasset F. Recent findings about antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: What dermatologist should know. J Dermatol. 2024;00:1–9
15. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). Ophthalmology. 2016;123:1386–94.
16. Melles RB, Jorge AM, Marmor MF, Zhou B, Conell C, Niu J, et al. Hydroxychloroquine dose and risk for incident retinopathy: a cohort study. Ann Intern Med. 2023;176:166–73.
17. Frances C, Cosnes A, Duhaut P, Zahr N, Soutou B, Ingen-Housz-Oro S, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. Arch Dermatol. 2012;148:479–84.
18. Verdelli A, Corra A, Mariotti EB, Aimo C, Ruffo di Calabria V, Volpi W, Quintarelli L, Caproni M. An update on the management of refractory cutaneous lupus erythematosus. Front Med. 2022;9:941003.
19. Sprow G, Dan J, Merola JF, Werth VP. Emerging therapies in cutaneous lupus erythematosus. Front Med. 2022; 9:968323
20. Xie L, Almeida Gomes LL, Stone CJ, Forman Faden D, Werth VP. An update on clinical trials for cutaneous lupus erythematosus. J Dermatol. 2024;51:885–894.
21. Zhang AJ, Perez-Chada LM, Werth VP. Expert consensus achieved on a working core outcome set for cutaneous lupus erythematosus research in survey following the 5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus. Lupus Sci Med. 2024;11:e001165.
22. Guo LN, Perez-Chada LM, Borucki R, Nambudiri VE, Werth VP, Merola JF. Development of a working core outcome set for cutaneous lupus erythematosus: a practical approach to an urgent unmet need. Lupus Sci Med. 2021;8:e000529