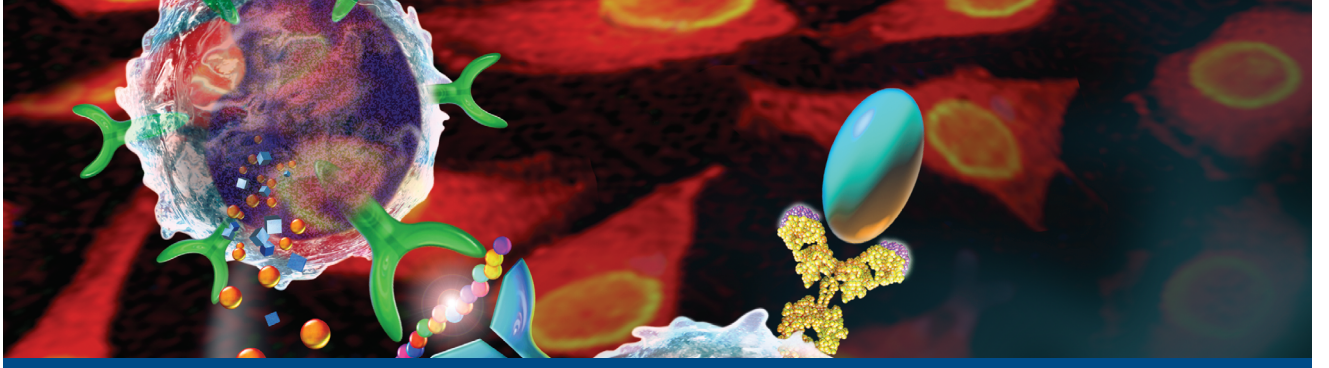


ROZDZIAŁ 4

Toczeń rumieniowaty układowy

Bevra Hannahs Hahn

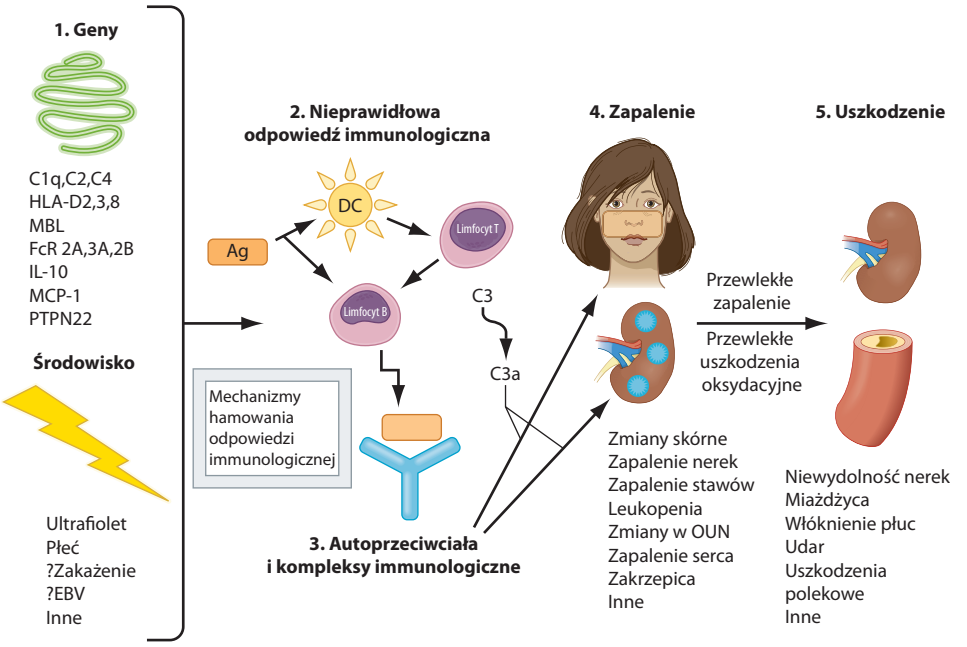
Definicja i chorobowość 76
Patogeneza i etiologia 76
Patologia 79
Rozpoznanie 79
Interpretacja objawów klinicznych 80
Badania laboratoryjne 87
Skutki choroby, rokowanie i przeżywalność 92
Toczeń indukowany lekami 93
■ Zalecane piśmiennictwo 93

DEFINICJA I CHOROBOWOŚĆ

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której dochodzi do uszkodzenia narządów, tkanek i komórek za pośrednictwem wiążących się z tkankami autoprzeciwciał i kompleksów immunologicznych. Dziewięćdziesiąt procent chorych stanowią kobiety w wieku rozrodczym. Podatność na zachorowanie dotyczy obu płci, wszystkich grup etnicznych i jest niezależna od wieku. Zachorowalność na SLE w Stanach Zjednoczonych wynosi od 15 do 50 przypadków na 100 000. Najwyższa zachorowalność wśród grup etnicznych cechuje Afroamerykanów.

PATOGENEZA I ETIOLOGIA

Proponowane mechanizmy patogenetyczne SLE zilustrowano na rycinie 4-1. Oddziaływania między genami podatności a czynnikami środowiskowymi prowadzą do zaburzenia odpowiedzi immunologicznej. Do takich zaburzeń należą: 1) aktywacja odpowiedzi nieswoistej (komórek dendrytycznych) przez CpG DNA, DNA związane w kompleksach immunologicznych i RNA antygenów własnych RNA/białko; 2) obniżony próg aktywacji komórek układu odporności nabytej (swoiste wobec antygenu limfocyty T i B); 3) niesprawne limfocyty CD4+ i CD8+ regulatorowe oraz 4) zmniejszenie klirensu komórek apoptotycznych i kompleksów immunologicznych. Autoantygeny (nukleosomalne DNA/białko, RNA/białko w Sm, Ro i La, fosfolipidy) są dostępne do rozpoznania przez układ immunologiczny w powierzchniowych pęcherzykach komórek apoptotycznych, stąd też antygeny, autoprzeciwciała i kompleksy immunologiczne utrzymują się przez długi czas, pozwalając na rozwój zapalenia i choroby. Aktywacji immunologicznej komórek krążących i związanych w tkankach towarzyszy zwiększone wydzielanie czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) α o działaniu prozapalnym oraz interferonów (IFN) typu 1 i 2 i cytokiny pobudzającej limfocyty B – stymulatora limfocytów B (BLyS) i interleukiny (IL) 10. Wzbudzenie genów indukowane interferonami jest genetycznym „podpisem" SLE. Jednak toczniowe limfocyty T i komórki naturalnie cytotoksyczne (*natural killer* – NK) nie są w stanie produkować wystarczającej ilości IL-2 i transformującego czynnika wzrostu (*transforming growth factor* – TGF), aby indukować limfocyty T CD4+ regulatorowe i CD8+ supresorowe. Wynikiem tych zaburzeń jest utrzymująca się produkcja przeciwciał patogennych (ryc. 4-1 i opis w tab. 4-1) oraz kompleksów immunologicznych, które wiążą się z tkankami docelowymi, czemu



RYCINA 4-1.

Patogeneza SLE. Na schemacie przedstawiono listę genów, których wpływ, w postaci zwiększania podatności na SLE lub toczniowe zapalenie nerek, został potwierdzony w przynajmniej dwóch niezależnych badanych grupach. Oddziaływania genów z czynnikami środowiskowymi prowadzą do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, w wyniku której powstają patogenne autoprzeciwciała i kompleksy immunologiczne odkładające się w tkankach, aktywujące dopełniacz, powodujące zapalenie i w miarę upływu czasu, doprowadzające do nieodwracalnego uszkodzenia narządów. Ag – antygen; C1q – układ dopełniacza; C3 – składnik układu dopełniacza; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; DC (*dendritic cell*) – komórka dendrytyczna; EBV (*Epstein-Barr virus*) – wirus Epsteina-Barr; HLA (*human leukocyte antigen*) – główny układ zgodności tkankowej; FcR (*immunoglobulin Fc-binding receptor*) – receptor wiążący fragment Fc immunoglobuliny; IL – interleukina; MBL (*mannose-binding ligand*) – ligand wiążący mannozę; MCP (*monocyte chemotactic protein*) – białko chemotaktyczne monocytów; PTPN (*phosphotyrosine phosphatase*) – fosfataza fosfotyrozynowa.

towarzyszy aktywacja dopełniacza i komórek fagocytarnych rozpoznających opłaszczone Ig krążące krwinki. Aktywacja dopełniacza i komórek układu immunologicznego prowadzi do uwalniania chemotaksyn, cytokin, chemokin, peptydów wazoaktywnych i enzymów uszkadzających tkanki. W warunkach przewlekłego zapalenia nagromadzenie czynników wzrostu i produktów utleniania przyczynia się do nieodwracalnego uszkodzenia tkanek, w tym kłębuszków nerkowych, tętnic i tkanki płucnej.

SLE jest chorobą wielogenową. U większości podatnych genetycznie osób prawidłowe allele wielu prawidłowych genów przyczyniają się łącznie do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Nagromadzenie wystarczającej liczby zmienności skutkuje wystąpieniem choroby. Niektóre geny, wymienione na rycinie 4-1, predysponują do zachorowania, co potwierdzono w przynajmniej dwóch niezależnych badanych grupach. Homozygotyczny niedobór wczesnych składników kaskady dopełniacza (C1q, r, s; C2; C4) wiąże się z silną predyspozycją do rozwoju SLE, ale tego typu niedobory są rzadkie. Każdy z pozostałych wymienionych genów zwiększa ryzyko zachorowania na SLE zaledwie 1,5-3-krotnie. Niektóre allele prawdopodobnie zwiększają podatność na chorobę przez wpływ na klirens komórek apoptotycznych (C1q, MBL) lub kompleksów immunologicznych (FcR 2A i 3A), prezentację antygenu (HLA-DR2, 3, 8), dojrzewanie limfocytów B (IL-10), aktywację limfocytów T (PTPN22) lub chemotaksję (MCP-1). Nie dowiedziono żadnej z tych hipotez. Poza podatnością na zachorowanie w pewnych grupach etnicznych niektóre geny wpływają również na objawy kliniczne choroby (np. FcR2A/3A, MBL, PDCD1 w przypadku zapalenia nerek, MCP-1 dla zapalenia stawów i zapalenia naczyń). Region na chromosomie 16 zawiera geny predysponujące do zachorowania na SLE, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycę i chorobę Crohna, co sugeruje występowanie „genów autoimmunizacji", które w przypadku interakcji z innymi genami predysponują do różnych chorób autoimmunologicznych. Prawdopodobnie istnieją również allele chroniące przed zachorowaniem. Wszystkie te kombinacje genów wpływają na sposób odpowiedzi immunologicznej na środowisko zewnętrzne i wewnętrzne. W przypadku gdy taka od-

TABELA 4-1

Autoprzeciwciała w toczniu rumieniowatym układowym (SLE)

Przeciwciało	Częstość występowania, %	Rozpoznawany antygen	Przydatność kliniczna
Przeciwciała przeciwjądrowe	98	Liczne antygeny jądrowe	Najlepsze badanie przesiewowe; powtarzalne wyniki ujemne czynią rozpoznanie SLE mało prawdopodobnym
Anty-dsDNA	70	DNA (dwuniciowe)	Wysokie miana są swoiste dla SLE i u niektórych chorych korelują z aktywnością choroby, zapaleniem nerek, zapaleniem naczyń
Anty-Sm	25	Kompleksy białek z 6 rodzajami jądrowego U1 RNA	Swoiste dla SLE; brak zdefiniowanych korelacji klinicznych; u większości pacjentów występują również anty-RNP; częstsze u Afroamerykanów i Azjatów niż u osób rasy białej
Anty-RNP	40	Kompleksy białka z U1 RNAγ	Nieswoiste dla SLE; wysokie miana skojarzone są z zespołami o objawach wspólnych dla wielu chorób reumatoidalnych, w tym SLE; częstsze u Afroamerykanów niż u osób rasy białej
Anty-Ro (SS-A)	30	Kompleksy białka z hY RNA, głównie 60 kDa i 52 kDa	Nieswoiste dla SLE; skojarzone z zespołem suchości, podostrym toczniem skórnym i toczniem noworodków z wrodzonym blokiem serca; skojarzone z mniejszym ryzykiem zapalenia nerek
Anty-La (SS-B)	10	Kompleksy białka 47 kDa z hY RNA	Zazwyczaj skojarzone z anty-Ro; wiążą się ze zmniejszonym ryzykiem zapalenia nerek
Przeciwhistonowe	70	Histony związane z DNA (w nukleosomach, chromatynie)	Częstsze w toczniu indukowanym lekami niż w SLE
Antyfosfolipidowe	50	Fosfolipidy; kofaktor – β_2-glikoproteina 1, protrombina	Dostępne są trzy testy – ELISA na obecność przeciwciał antykardiolipinowych i przeciw β_2G1, czas protrombinowy (DRVVT); predysponują do zakrzepów, poronień, małopłytkowości
Przeciw krwinkom czerwonym	60	Błona krwinki czerwonej	Mierzone w bezpośrednim odczynie Coombsa; u niewielkiego odsetka rozwija się jawna hemoliza
Przeciwpłytkowe	30	Antygeny powierzchniowe i zmienione antygeny cytoplazmatyczne płytek krwi	Skojarzone z małopłytkowością, ale o niskiej czułości i swoistości; ich oznaczenie nie jest dobrym testem klinicznym
Przeciwneuronalne (w tym przeciwciała przeciwko receptorowi glutaminowemu)	60	Antygeny powierzchniowe neuronów i limfocytów	W niektórych grupach dodatni wynik testu w PMR koreluje z aktywnym toczniem OUN
Przeciwrybosomalne P	20	Białko w rybosomach	W niektórych grupach dodatni wynik oznaczenia w surowicy koreluje z depresją lub psychozą wywołaną toczniem OUN

Objaśnienia: ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) – test immunoenzymatyczny; DRVVT (*dilute Russel viper venom time*) – czas krzepnięcia z rozcieńczonym jadem żmii Russella; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

powiedź jest zbyt silna lub zbyt długa, dochodzi do autoimmunizacji.

Płeć żeńska jest podatna na SLE. Samice wielu gatunków ssaków wytwarzają więcej przeciwciał niż samce. Kobiety przyjmujące doustne estrogenowe preparaty antykoncepcyjne lub stosujące hormonalną terapię zastępczą narażone są na większe ryzyko rozwoju SLE (1,2 do 2-krotnie wyższe). Estradiol wiąże się z receptorami na limfocytach T i B, zwiększając aktywację i wydłużając czas ich przeżycia, przez to sprzyjając przedłużaniu odpowiedzi immunologicznej.

Niektóre bodźce środowiskowe mogą wpływać na rozwój SLE (ryc. 4-1). Ekspozycja na światło ultrafioletowe wywołuje zaostrzenie SLE u około 70% chorych przypuszczalnie na drodze nasilenia