
Vesna Ristanović¹, Roksanda Stojanović

KLINIČKE KARAKTERISTIKE OBOLELIH OD SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA U ZLATIBORSKOM OKRUGU

Apstrakt: Sistemski eritemski lupus (SLE) je autoimuna bolest koja se karakteriše multisistemskim ispoljavanjem i serološkim nalazom mnogobrojnih autoantitela. Svaki organ može biti zahvaćen: koža, zglobovi, seroze: pleura, perikard, peritoneum, bubrezi, CNS i hematopoezno tkivo. U etiopatogenezi bolesti, pored genetske predispozicije, važnu ulogu igraju hormonski činioci i spoljašnji etiološki faktori. Uzajamnim dejstvom pokreće se sistem autoimunosti sa hiperreaktivnošću B limfocita koji proizvode autoantitela, najznačajnija su ANA At koja sa Ag grade imune komplekse koji se talože i aktiviraju sistem komplementa i započinju proces zapaljenja i oštećenja različitih tkiva i organa.

Cilj rada je ispitivanje kliničkih manifestacija i laboratorijskih parametara u početnom i ispoljenom SEL kod bolesnika registrovanih u Zlatiborskom regionu. Ispitivanje je sprovedeno u vidu retrospektivne studije i studije preseka. Obuhvaćeno je 60 bolesnika, izvori podataka su ambulantni i hospitalni registri bolesnika sa SEL lečenih u ZC Užice i referentnim ustanovama u Beogradu. Analizirano je vreme i mesto postavljanja Dg, broj ispoljenih dijagnostičkih kriterijuma, kliničke, laboratorijske i imunoserološke manifestacije. Upitnik je imao 175 pitanja, korišćen je INDEX aktivnosti ECLAM i INDEX oštećenja SLICC/ACR DAMAGE INDEX.

Ključne reči: sistemski eritemski lupus, kliničke karakteristike, tok i ishod.

Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) je autoimuna bolest koja se karakteriše multisistemskim ispoljavanjem i serološkim nalazom mnogobrojnih autoantitela. Svaki organ može biti zahvaćen: koža, zglobovi, seroze: pleura, perikard, peritoneum,

¹ Opšta bolnica Užice, Odeljenje za reumatologiju.

bubrezi, CNS, hematopoezno tkivo. „Lupus“, latinski vuk, korišćen je u 18. veku jer su promene na koži ličile na ugriz vuka.



© slika slobodna kultura - Shutterstock et al. (2013)

Etiopatogeneza SLE-a

Etiološki činioci su:

- Genetska predispozicija (HLA DR2, -DR3)
- Hormonski činioci: smanjen nivo andogena i izmenjen metabolizam estrogena
 - hiperestrogenemija
- Spoljni etiološki faktori: infektivni agensi, UV zraci sunca, neki lekovi...

Hiperreaktivnošću B limfocita stvaraju se organ nespecifična ANA At, koja aktiviraju sistem komplementa, kao i organ specifična At, koja izazivaju hemoliznu anemiju, trombocitopeniju, antifosfolipidni sy, lezije CNS-a, kongenitalni srčani blok, uz indukciju od strane „helper“ T limfocita (Th, CD4+) uz prevagu Th2.

Autoantitela u SLE

Anti-ds DNK 40–80%– nefritis
 Anti-ss DNK 90%
 Anti-DNP 60–75%

Novootkrivena At:
 – Annexin V
 – APO-1

Antihistonska 30–40% – izaz. lekom	– C1 inhibitor
Anti-Ro(SS-A) 35–60% – fotos.derm, pluća, neon. lupus	– C1q
Anti-La(SS-B) 15%	– CD 36
Anti-U1 RNP / – Raynaud fenomen	– CD 45
Anti-Sm 15–30% – CNS	– collagen tip II
Anti-P 10–20% – psihoza	– Fibronektin
RF 30%	– Golgi kompleks
APL/aCL 30–40% – antifosfolipidni sindrom	– CD 4
Antieritrocitna 10–50% – Coomb + anemija	
Antitrombocitna <10% – trombocitopenija	
Antilimfocitna > 50% – lupus CNS	
Antineuronska 40% – difuzni lupus CNS	

Učestalost ispoljavanja kliničkih manifestacija

	evr. gr. 704(%)	naši bol. 114(%)*
artritis-artralgije	94	92
kožna ospa	69	73
leukocitopenija	54	29
anemija (sve vrste)	50	48
Raynaudov fen.	49	43
serozitis	44	42
nefritis	38	45
alopecija	43	44
kožni vaskulitis	31	27
enantem	28	20
promene CNS-a	26	11
Sjogrenov sy	25	6
tromboze	15	21
spontani pobačaji	10	16
periferna neurop.	8	11

Petrovic R. Doktorska disertacija 1995. g.

Klasifikacioni kriterijumi za SLE (ACR 1982, izmenjeni 1997)

Eritem obraza
 Diskoidni lupus
 Fotosenzitivnost

Oralne ulceracije

Neerozivni artritis

Pleuritis ili perikarditis

Bubrežni poremećaji: perzistentna proteinurija veća od 0,5g dnevno, ćelijski cilindri.

Neurološki poremećaji: Epi ili psihoza

Hematološki poremećaji: hemolizna anemija ili leukocitopenija/limfocitopenija, ili trombocitopenija

Imunološki poremećaji: anti DNK At ili anti Sm ili antifosf. At: IgG ili IgM anti-kardiolipinska At, poz. Lupus antikoagulans, lažno pozitivan serološki test za sifilis (VDRL) min. 6 meseci

Pozitivna antinukleusna antitela

Cilj rada

Ispitivanje kliničkih manifestacija i laboratorijskih parametara u početnom i ispoljenom SLE

Ispitanici i metode rada

Sprovedena su retrospektivna studija i studija preseka na 60 bolesnika. Izvodi podataka su ambulantni i hospitalni registri bolesnika sa SLE u zlatiborskom okrugu lečenih u ZC Užice i referentnim ustanovama.

Registrovano je: vreme i mesto postavljanja Dg, broj ispunjenih dijagnostičkih kriterijuma, kliničke, laboratorijske i imunoserološke manifestacije pri postavljanju dg i pri pregledu.

Upitnik za bolesnike sadrži 175 pitanja sa: identifikacionim i demografskim podacima, kliničkim manifestacijama pri postavljanju Dg i pri pregledu, kliničke simptome i znake u vreme postavljanja dijagnoze i pri pregledu, laboratorijske i imunoserološke analize, radiografije, ehokardiografije, DEXA i MRI ispitivanja.

Rezultati

– Demografska obeležja ispitanika

pol: muški 3 (5%), ženski 57 (95%), odnos 1 : 19

zanimanje: služ. 4 (6,7%), dom. 23 (38,3%), penz. 5 (8,3%), invalid 11 (18,3%), umerena fiz. akt. 14 (23,35%), student 3 (5,0%)

mesto stanovanja: selo 18 (30%), grad 42 (70%)

stručna sprema: osnovna 27 (45%), SSS 25 (41,7%), viša 1 (1,7%), visoka 7 (11,7%)

– Deskriptivna analiza

Starost pri prvom simp.:	min. 12g, max 63g, srednja vred. 37,5g,
starost pri post. dg:	min 13g, max 63g, srednja vred. 38g,
dužina trajanja bolesti:	max 28g, srednja vred. 9g,
broj ispunjenih kriter.:	min 4, max 7, srednja vred. 5,5,
broj štetnih efek. KS Th:	min 0, max 4, srednja vred. 2,
broj štet. efek. citost. Th:	min 0, max 3, srednja vred. 1,
ECLAM:	min. 1, max 8, srednja vred. 4,5,
Index oštećenja:	min. 0, max 7, srednja vred. 3,5.

Dijagnoza je postavljena u O. B. Užice kod 14 bolesnika (23,3%), u Institutu za reumatologiju kod 36 bolesnika (60,0%) i u Klinici za reumatologiju VMA kod 10 bolesnika (16,7%).

Broj ispunjenih kriterijuma je bio 4 kod 34 bolesnika (56,7%), 5 kod 18 bolesnika (30,0%), 6 kod 6 bolesnika (10,0%) i sedam kod 2 bolesnika (3,3%).

Kliničke manifestacije bolesti na početku bolesti i na dan pregleda

	da (%)	Dg	ne (%)	da (%)	Pr.	Ne (%)
Eritem lica	41 (68,3)		18 (30)	27 (45,0),		33 (55,0)
Diskoidni lupus	7 (11,7)		51 (85,0),	6 (10,0),		54 (90,0)
Fotosenzitivnost	42 (70,0)		13 (21,7),	44 (73,3),		16 (26,7)
Enantem-ulcer.	18 (30,0)		39 (65,0),	10 (16,7),		50 (83,3)
Artralgijs/artritis	55 (91,7)		4 (6,7),	27 (45,0),		33 (55,0)
	da (%)	Dg	ne (%)	da (%)	Pr.	Ne (%)
Serozitisi	25 (41,6)		33 (55,0),	5 (8,3),		55 (91,7)
– pleuritis	15 (25,0)			0 (0)		
– perikarditis	5 (8,3)			5 (8,3)		
– pleuroperikarditis	5 (8,3)			0 (0)		
Hemat. Prom.	44 (73,3)		14 (23,3),	31 (51,6),		29 (48,4)
– nehemol. anem.	9 (15,0)-(uk.36,6%)			11 (18,3)-(uk. 26,6%)		
– hemoliz. anem.	2 (3,3)			0 (0)		
– leukocitopenija	16 (26,7)-(uk.50%)			12 (20)-(uk. 28,3%)		
– trombocitopen.	3 (5,0)			3 (5,0)		

– nehem. + leukoc.	11 (18,3)		5 (8,3)	
– leukoc. + tromboc	3 (5,0)		0 (0),	
Lezije bubrega	12 (20,0)	46 (76,7),	20 (33,3),	40 (66,7)

U laboratorijskim rezultatima kod SLE sedimentacija eritrocita (SE) je ubrzana skoro kod svih bolesnika, posebno za vreme aktivne faze bolesti, i veća je od 25mm/l h mereno po metodi Westergreen. Anemija je česta i može biti posledica osnovne bolesti, otkazivanja bubrega, gubitka krvi, slabe ishrane i zbog imunoloških poremećaja. Anemija je normocitna, normohromna, sa malim brojem retikulocita. Gvožđe u serumu može da bude sniženo pa treba misliti na krvarenje iz GIT-a., Može se razviti hemolitička anemija sa povećanim brojem retikulocita, pozitivnim direktnim Coombsovim testom, što je posledica nastanka „toplih“ IgG antitela. Leukocitopenija se nalazi u velikom procentu bolesnika, ali broj leukocita može biti povećan zbog infekcije i delovanja visokih doza kortikosteroida. Limfocitopenija se nalazi u aktivnoj fazi bolesti. Broj trombocita takđe može biti snižen.

Promene u serumskim belančevinama su poliklonske, ređe monoklonska gamapatija. Kod sumnje na lupus nefritis neophodna je obrada bubrežne funkcije (DU, dnevna proteinurija, klirens kreatinina, serumski kreatinin i elektroliti), kao i merenje krvnog pritiska.

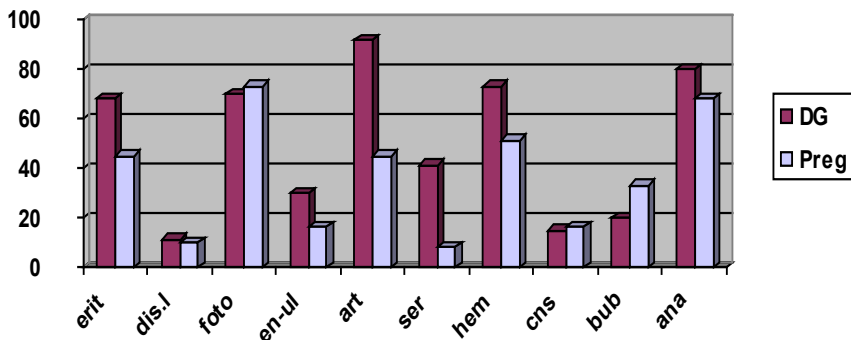
Koncentracije fibrinogena u krvi nije u korelaciji sa aktivnošću bolesti. Reaktant akutne faze u inflamaciji je CRP koji je povišen kada postoji sinovitis, serozitis ili infekcija.

U serumu se mogu dokazati antinukleusna antitela (ANA) po tipu imunofluorescencije i visokosenzitivna su jer se nalaze kod 98% bolesnika sa SLE. Karakteristična antitela su anti ds-DNK i anti Sm-At.

Imunološki pokazatelji pri postavljanju Dg i pri pregledu

	da	Dg	ne	da	Pr.	ne
Le ćelije	19 (31,7%),	17 (28,3%),		6 (10%)		
ANA At	48 (80,0%),	5 (8,33%),		41 (68,3%),	7 (11,7%)	
– nizak titar	35 (58,3%),			20 (33,3%),		
– visok titar	13 (21,7%),			21 (35,0%),		
Anti DNK At	21 (35%),			35 (58,3%)		
– <55Ui/l	14 (23,3%),			21 (35,0%)		
– >55Ui/l	7 (11,7%),			14 (23,3%)		

Imunološki pokazatelji su promenljivi tokom lečenja, registrovan je porast titra anti DNK At sa posledičnim ispoljavanjem lupus nefritisa.

Zbirni grafik on kliničkih manifestacija pri Dg i pri pregledu:**Zaključci:**

- Bolesnici sa SLE ispoljili su najčešće sledeće kliničke manifestacije: fotosenzitivnost, hematološke promene (leukocitopenija), artralgijske i artritise, eritem lica, lezije bubrega i CNS-a. Učestalost oštećenja bubrega je rasla tokom trajanja bolesti dok nije bilo promene u učestalosti oštećenja CNS-a.
- Vreme od prvih simptoma do postavljanja Dg bilo je 16 meseci, znatno kraće nego u objavljenim studijama.
- Kod četvrtine bolesnika dijagnoza bolesti je postavljena u regionalnom centru i potvrđena u referentnim ustanovama, a kratko vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze ukazuje da su simptomi i znaci SEL rano prepoznati i bolesnici pravovremeno upućeni u referentne ustanove.
- Povoljan tok i ishod SEL kod bolesnika u Zlatiborskom regionu postignut je zahvaljujući odgovarajućoj edukaciji reumatologa, razvijenoj reumatološkoj službi i dobroj komunikaciji regionalnog i referentnih reumatoloških centara.

Reference

1. Abbas AK. Immuniti to Microbes. In Cellular and Molecular Immunology. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Ed. 341–61. WB Saunderson Company 1997.
2. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: A critical overview, *Lupus* 1998; 7: 622–629.
3. DCruz D, Hughes GRV. Lupus and the nervous system. *Lupus* 2003; 12: 871.
4. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM et al. Outcome of cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 409–13.
5. Swaak AJG, Van den Brink HG, Smeenk RJT et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001; 10: 51–58.