

Toczeń rumieniowaty (lupus erythematosus)

**Katedra i Klinika Dermatologiczna
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

dr hab. med. Agnieszka Kalińska-Bienias

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

**Toczeń
rumieniowaty
skórny**

**toczeń
skórny
przewlekły**

**toczeń
skórny
podostry**

**toczeń
skórny
ostry**

**Toczeń
rumieniowaty
układowy**

Toczeń rumieniowaty układowy

- **początek – najczęściej 16. - 55. rok życia**
- **kobiety : mężczyźni = 8 : 1**
- **etiopatogeneza choroby jest złożona:**
 - **choroba autoimmunologiczna**
 - **predyspozycja genetyczna**
 - **czynniki środowiskowe (promieniowanie ultrafioletowe; głównie UVB – zaostrza zmiany skórne i układowe; egzogenne estrogeny, czynniki infekcyjne, leki)**

Toczeń rumieniowaty skórny

Zmiany skórne występują u 72 - 85% pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym

ostry

podostry

przewlekły

Ostry skórny toczeń rumieniowaty (acute cutaneous lupus erythematosus)



rumień na twarzy
w kształcie motyla

najczęściej kobiety
w 3. dekadzie życia

u 60% pacjentów
rozpoznaje się SLE

zmiany korelują z
aktywnością SLE

Ostry skórny toczeń rumieniowaty

- zmiany skórne o charakterze pęcherzowym
- toksyczna nekroliza naskórka, wariant toczniowy
- osutka plamisto-grudkowa
- osutka plamisto-grudkowa wywołana ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe

Podostry skórny toczeń rumieniowaty (subacute cutaneous lupus erythematosus)



**Postać
obrączkowata**



**Postać
łuszczycopodobna**

Podostry skórny toczeń rumieniowaty

silna nadwrażliwość na UV

tułów i kończyny górne

bez pozostawienia blizny

**ANA (+) u 60-80% pacjentów
(anty-Ro > anty-La)**

mogą występować objawy ogólne

**u 30 - 50% pacjentów z SCLE
rozpoznaje się SLE**



Przewlekły skórny toczeń rumieniowaty (chronic cutaneous lupus erythematosus)



**toczeń rumieniowaty ogniskowy
(discoid lupus erythematosus)**



**postać obrzękowa
(lupus tumidus)**



**postać odmrozinowa
(chilblain lupus)**

Przewlekły skórny toczeń rumieniowaty

- **postać przerosła (brodawkowata)**
- **postać podskórna**
- **toczeń błony śluzowej**

Toczeń skórny ogniskowy



najczęściej w 20.- 40. roku życia

kobiety 2 - 4 x częściej niż mężczyźni

bliznowacenie

u 5 - 10% pacjentów DLE występuje w przebiegu SLE

ANA (+) u 25% pacjentów (50 - 70% z rozszianymi zmianami); przeciwciała anty-Ro > anty-La

Toczeń skórny ogniskowy



postać ograniczona
(DLE)

zmiany również
poniżej linii karku



postać rozsiana
(dDLE)



Postać obrzękowa



Postać odmrozinowa

Owrzodzenia jamy ustnej



- **najczęściej: błona śluzowa podniebienia**
- **niebolesne**

Łysienie

- **łysienie bliznowaciejące**
- **łysienie niebliznowaciejące: rozlane, ogniskowe, „włosy toczniowe”**



Objawy dermoskopowe DLE



duże żółte kropki

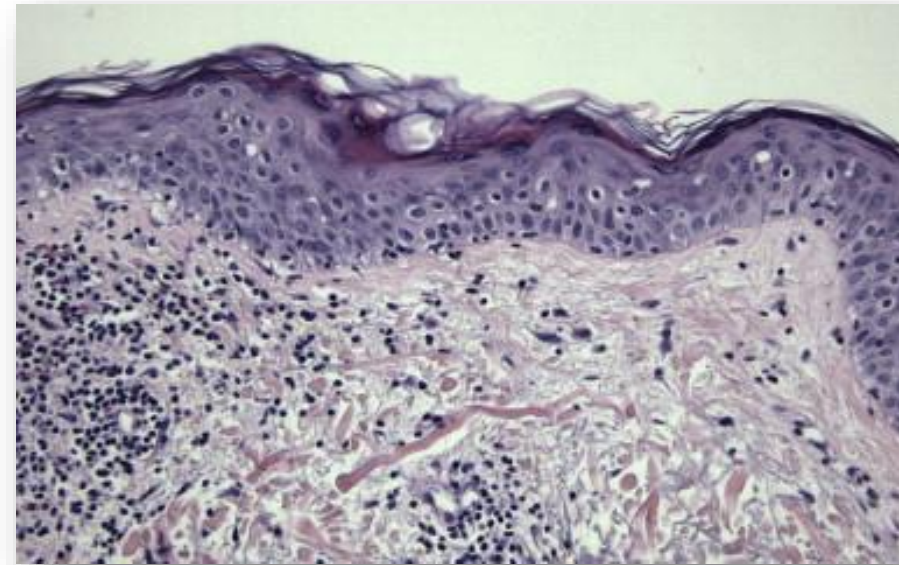
złuszczenie



naczynia drzewkowate
naczynia skręcone

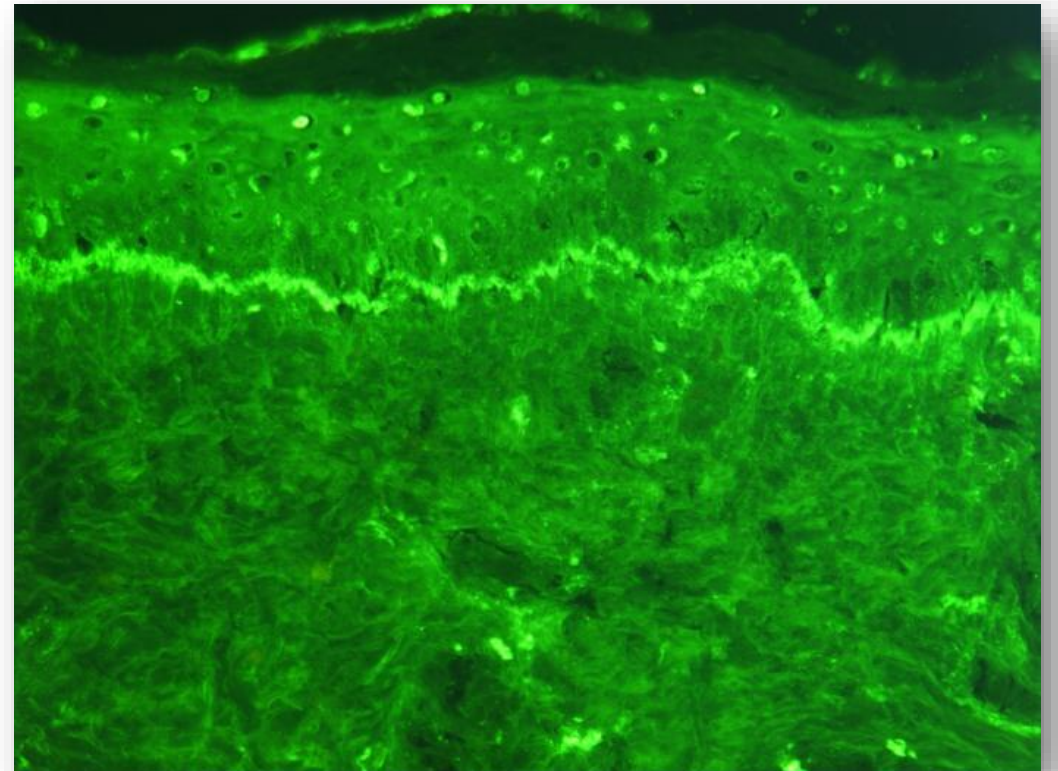
Diagnostyka tocznia skórniego

- **zwyrodnienia wodniczkowe komórek warstwy podstawnej naskórka**
- **nacieki złożone z limfocytów, rozproszone pod naskórkiem lub skupione wokół przydatków**
- **naskórek prawidłowy lub niewielki zanik naskórka**
- **rogowacenie ujść mieszków włosowych**
- **obrzęk warstwy siateczkowatej i złogi mucyny**



Badanie immunofluorescencji bezpośredniej

- **ziarniste złogi dopełniacza i/lub IgG, i/lub IgM, rzadko IgA zlokalizowane na granicy skórno-naskórkowej i wokół mieszków włosowych**



Leczenie

fotoprotekcja

glikokortykosteroidy miejscowo

inhibitory kalcyneuryny miejscowo



Leczenie ogólne skórnej postaci tocznia rumieniowatego

I wybór

hydroksychlorochina, chlorochina

glikokortykosteroidy

metotreksat

II wybór

acytretyna, izotretynoina

sulfony (lek I wyboru w postaci pęcherzowej)

III wybór

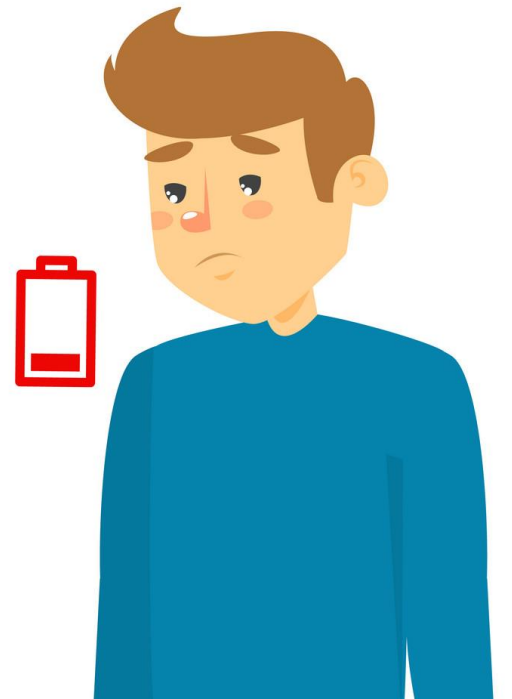
mykofenolan mofetylu



Toczeń rumieniowaty układowy

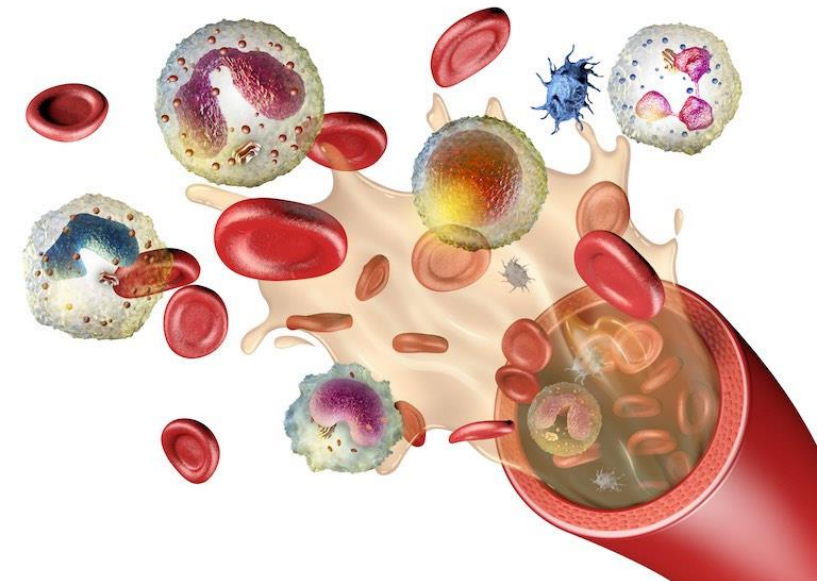
Objawy ogólne

- **osłabienie**
- **utrata masy ciała**
- **stanu podgorączkowe, gorączka**



Zaburzenia hematologiczne

- **autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna**
(ze wzrostem retikulocytozy i dodatnim bezpośrednim testem Coombsa)
10 - 15% pacjentów z SLE
- **leukopenia ($< 4000 / \text{mm}^3$)**
ponad 50% pacjentów z SLE
limfopenia ($< 1500 / \text{mm}^3$)
- **małopłytkowość ($< 100\ 000 / \text{mm}^3$)**
25 - 50% pacjentów z SLE



Zajęcie układu nerwowego

Zajęcie ośrodkowego, obwodowego i autonomicznego układu nerwowego

- udar mózgu, drgawki, mielopatie
- brak koncentracji, zaburzenia funkcji poznawczych
- bóle głowy
- zaburzenia nastroju



Zajęcie błon surowiczych

- **Toczniowe zapalenie opłucnej (zwykle łagodne, przebiega obustronnie, nie towarzyszy mu wysięk)**
~ 50% pacjentów z SLE
- **Toczniowe zapalenie osierdzia (najczęściej bezobjawowo)**
~ 50% pacjentów z SLE

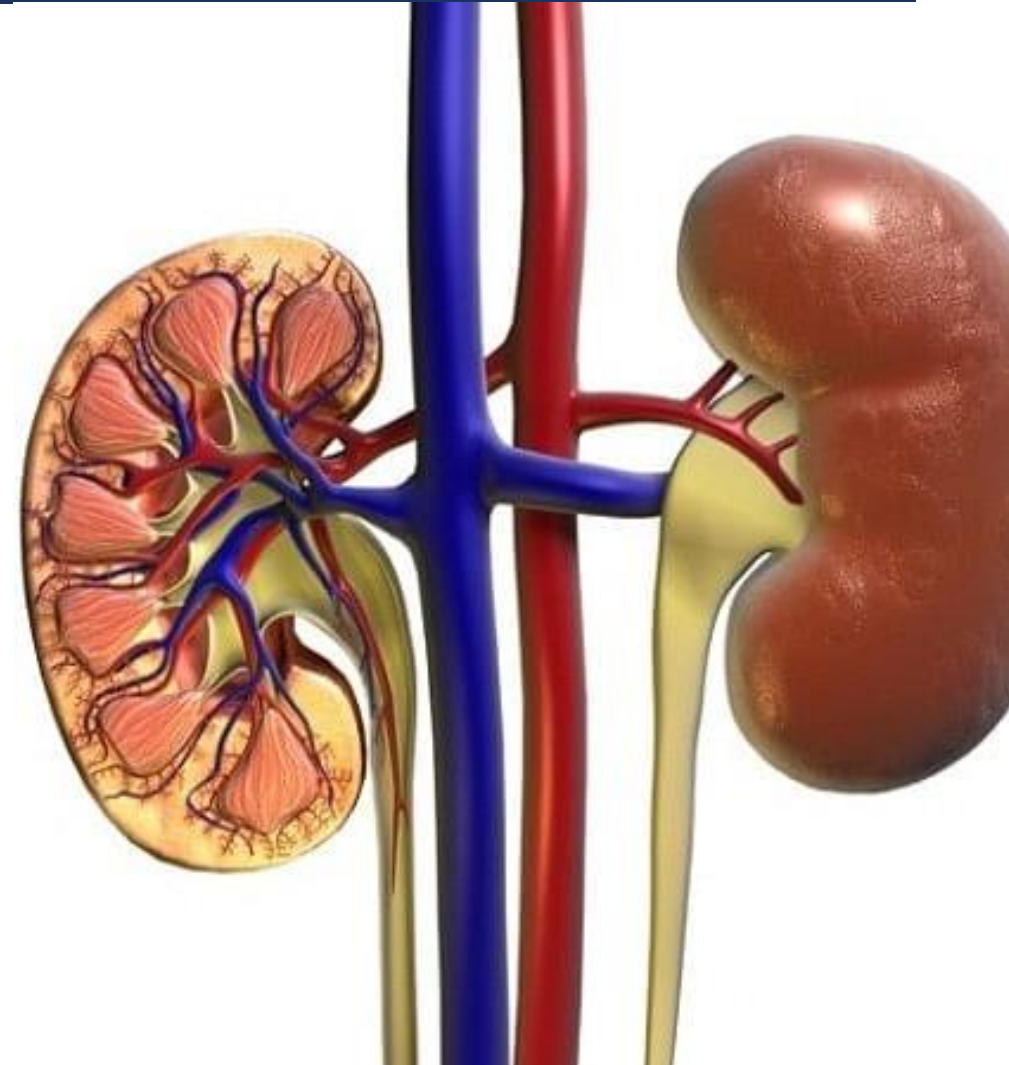
Zajęcie stawów

- **ból, rzadziej obrzęk**
- **wędrujące**
- **symetryczne**
- **najczęściej: stawy nadgarstków, śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, kolanowe i stóp**



Zajęcie nerek

- białkomocz $\geq 0,5\text{g} / \text{dobę}$ i/lub obecność wałeczków nerkowych w moczu
 - wskazanie do biopsji nerki
 - histopatologiczna kwalifikacja toczniowego zapalenia nerek (VI klas)
- ~ 50% pacjentów z SLE



Inne zmiany narządowe

- **układ krążenia (nieinfekcyjne zapalenie wsierdza Libmana-Sacksa, zaburzenia rytmu serca)**
- **układ oddechowy (toczniowe zapalenie płuc, rozlane krwawienie pęcherzykowe)**
- **układ pokarmowy (nudności, wymioty)**

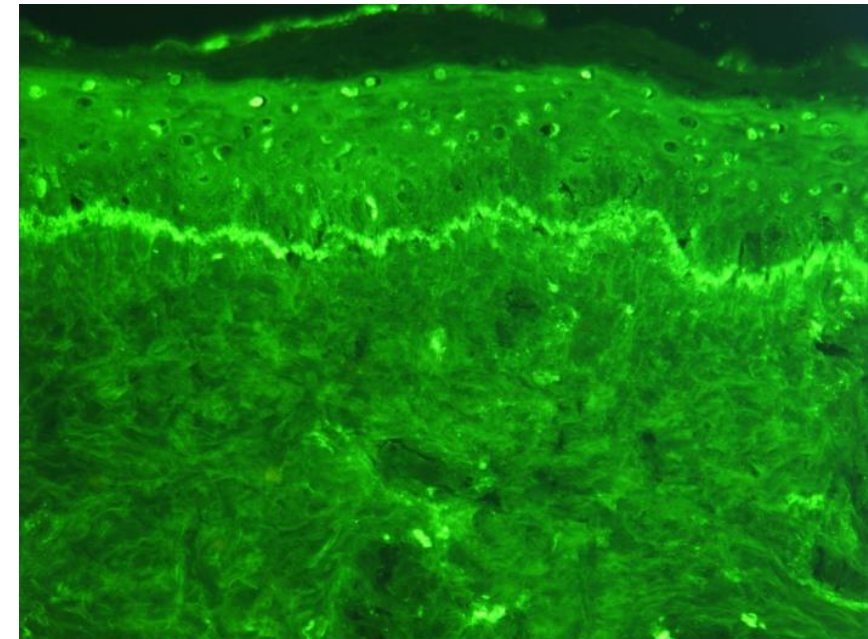
Badania laboratoryjne

- morfologia krwi
- OB, CRP
- stężenie kreatyniny i eGFR
- AspAT, AlAT
- układ krzepnięcia
- proteinogram
- odczyn Coombsa
- składowe dopełniacza: C3, C4, CH50
- badanie ogólne moczu i oznaczenie dobowej proteinurii



Badanie immunologiczne

- oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych i specyfikacja
- oznaczenie przeciwciał antyfosfolipidowych
- *lupus band test* (badanie metodą immunofluorescencji bezpośredniej wycinka ze skóry niezmiętej, odsłoniętej)



Przeciwciała w toczniu rumieniowatym układowym

Przeciwciała przeciwjądrowe

anty-dsDNA	miano koreluje z aktywnością choroby; zajęcie nerek
anty-Sm	zajęcie układu nerwowego, nerek
anty-U1-RNP	również w MCTD, toczeń noworodkowy
anty-Ro	nadwrażliwość na UV, toczeń noworodkowy
anty-La	nadwrażliwość na UV, toczeń noworodkowy
anty-histonowe	SLE polekowy

Przeciwciała antyfosfolipidowe

anty-kardiolipinowe	zespół antyfosfolipidowy
antykoagulant tocznia	
przeciwno beta-2 glikoproteinie	

Przeciwciała w toczniu rumieniowatym układowym

Przeciwciała przeciwjądrowe

anty-dsDNA	miar	charakterystyczne dla SLE
anty-Sm	zaję	
anty-U1-RNP	równ	
anty-Ro	nadwrażliwość na UV, toczeń noworodkowy	
anty-La	nadwrażliwość na UV, toczeń noworodkowy	
anty-histonowe	SLE polekowy	

Przeciwciała antyfosfolipidowe

anty-kardiolinowe	zespół antyfosfolipidowy
antykoagulant tocznia	
przeciwno beta-2 glikoproteinie	

Badania dodatkowe

- **stawy: RTG, USG stawów**
- **nerki: USG nerek, biopsja nerek**
- **układ nerwowy: EEG, CT głowy, MRI głowy i kręgosłupa**
- **układ sercowo-naczyniowy: ECHO, EKG**
- **układ oddechowy: RTG klatki piersiowej, HRCT płuc, testy czynnościowe**

Kryteria klasyfikacyjne EULAR/ACR (2019)

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne tocznia rumieniowatego układowego wg EULAR/ACR^{9,10}

Kryterium wejściowe

przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) w mianie $\geq 1:80$ na HEp-2 lub w równoważnym teście (kiedykolwiek)

Domeny

Punktacja

kliniczne

konstytucjonalna

– gorączka

2

hematologiczna

– leukopenia

3

– małopłytkowość

4

– hemoliza autoimmunologiczna

4

neurologiczna

– majaczenie

2

– psychoza

3

– drgawki

5

Kryteria klasyfikacyjne EULAR/ACR (2019)

skórno-śluzówkowa

- łysienie bez blizn 2
 - owrzodzenia w jamie ustnej 2
 - toczeń skórny podostry lub krążkowy 4
 - ostry toczeń skórny 6
-

błony surowicze

- wysięk w jamie opłucnej lub jamie osierdzia 5
 - ostre zapalenie osierdzia 6
-

stawowo-mięśniowa

- zapalenie ≥ 2 stawów 6
-

nerkowa

- białkomocz $>0,5$ g/24 h 4

biopsja nerki:

- klasa II lub V TZN 8
 - klasa III lub IV TZN 10
-

Kryteria klasyfikacyjne EULAR/ACR (2019)

immunologiczne

przeciwciała antyfosfolipidowe

– antykardiolipinowe lub anty- β 2GP1 lub antykoagulant toczniowy 2

układ dopełniacza

– zmniejszone stężenie C3 lub C4 3

– zmniejszone stężenie C3 i C4 4

przeciwciała swoiste dla SLE

– anty-dsDNA lub 6

– anty-Sm 6

**≥ 10 punktów = rozpoznanie
tocznia rumieniowatego układowego**

Leczenie

Leki przeciwmalaryczne
(hydroksychlorochina, chlorochina)

glikokortykosteroidy
(prednizon doustnie, ew. metyloprednizolon dożylnie)

metotreksat, azatiopryna, belimumab (przeciwciało monoklonalne przeciwko białku Blyś),cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, rytuksymab (przewciało monklonalne przeciwko receptorom CD20)

Leczenie

fotoprotekcja

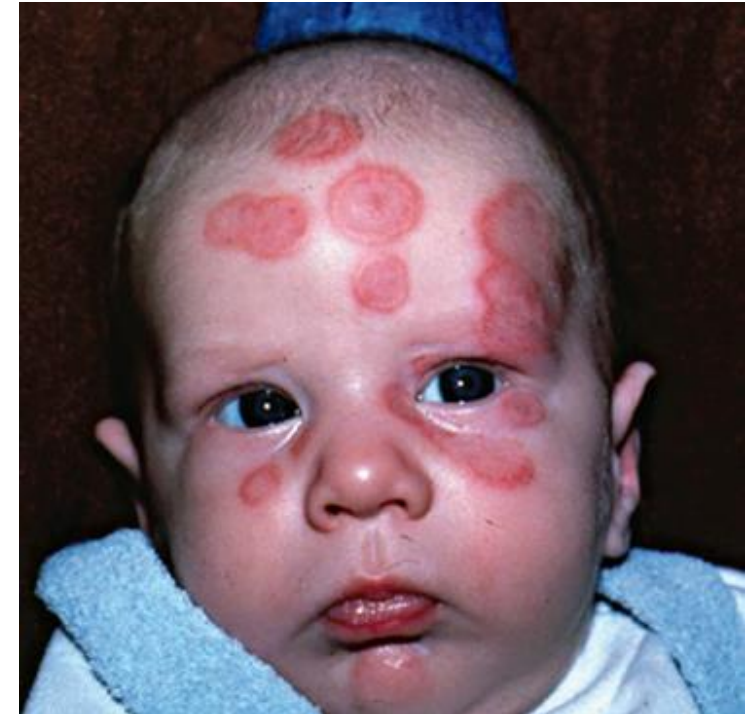
niepalenie tytoniu

leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwne u
pacjentów z przeciwciałami antyfosfolipidowymi



Toczeń noworodkowy (*neonatal lupus*)

- niemowlęta matek, które mają przeciwciała anty-Ro, anty-La lub anty-U1-RNP
- objawy u 5 - 15% dzieci urodzonych przez kobiety z w/w przeciwciałami
- wykwity przypominające SCLE
- zmiany obecne przy urodzeniu lub wkrótce po porodzie; zanikają w ciągu pierwszego roku życia
- u 10 - 25% dzieci z toczniem noworodkowym występuje blok serca



Zapalenie skórno-mięśniowe (dermatomyositis)

dermatomyositis

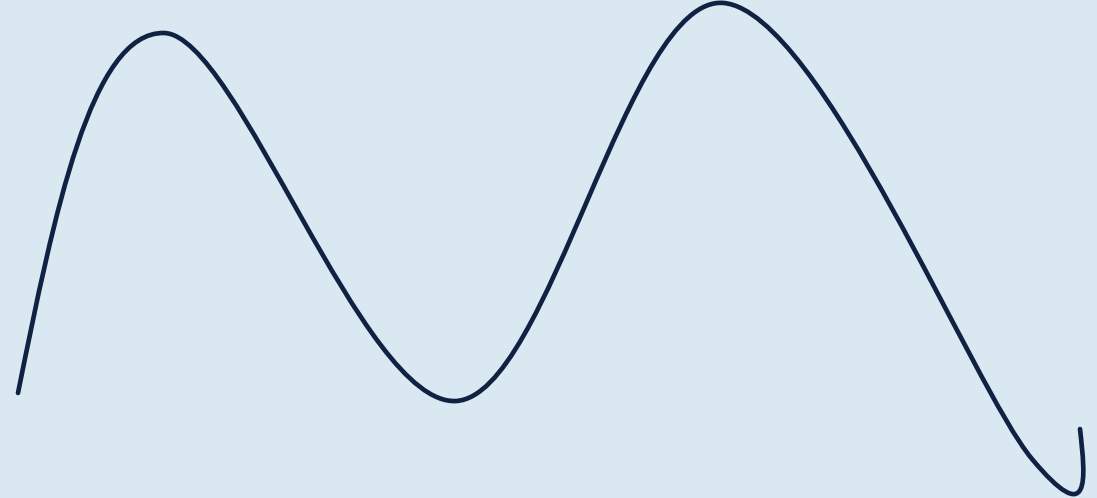
skóra
dermatomyositis
sine myositis

mięśnie
polimyositis

Epidemiologia

- **5 – 11 przypadków na 100 000 osób**
- **kobiety : mężczyźni = 2 : 1**

5 – 15 r.ż. **50 – 60 r.ż.**



Zapalenie skórno-mięśniowe

- **postać klasyczna**
- **postać dziecięca**
- **postać paraneoplastyczna**
- **postać indukowana lekami**
- **bez zajęcia mięśni**
- **postać skąpoobjawowa w przypadku dolegliwości mięśniowych**

Zmiany skórne



- **nadwrażliwość na UV**
- **świąd**

Grudki nad stawami śródręczno-paliczkowymi i międzypaliczkowymi rąk





rumień heliotropowy



**rumień wałków
paznokciowych**



rumień nad stawami



ręce mechanika



objaw szala



objaw „V”



objaw kabczy



zwapnienia

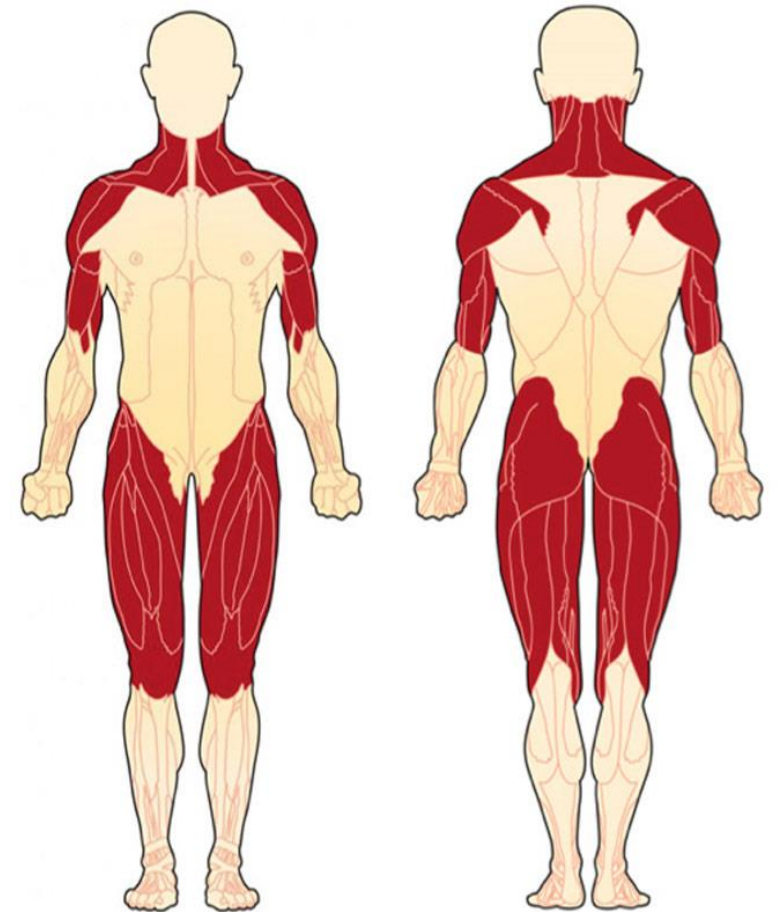
Zmiany skórne

- łysienie
niebliznowaczące
- leukoklastyczne zapalenie
naczyń
- siność siatkowata
- erytrodemia



Dolegliwości mięśniowe

- **większe osłabienie siły zginaczy szyi niż prostowników**
- **proksymalne mięśnie kończyn górnych i dolnych słabsze niż mięśnie dystalne**



Inne objawy

- **śródmiażdższowa choroba płuc**
- **objawy kardiologiczne**
- **gorączka**
- **objaw Raynauda**
- **zapalenie stawów**

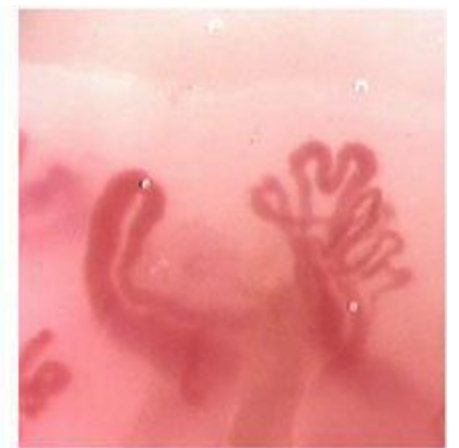
Badanie dodatkowe

- **kinaza keratynowa**
- **aldolaza**
- **mioglobina**
- **aminotransferaza alaninowa**
- **aminotransferaza asparaginianowa**
- **dehydrogenaza mleczanowa**
- **białko C-reaktywne, odczyn Biernackiego**



Badanie dodatkowe

- **kapilaroskopia**
- **badanie elektromiograficzne (EMG)**
- **rezonans magnetyczny**
- **biopsja mięśnia (objętego niewielkim lub umiarkowanym stanem zapalnym)**



Przeciwciała przeciwjądrowe

(+) u 80% pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym

Przeciwciało	Autoantygen
anty-ARS (np. anty-Jo-1)	syntetazy tRNA
anty-MDA-5	białko typu 5 związane z rozwojem czerniaka
anty-Mi-2	jądrowa helikaza
anty-SRP	cząsteczka rozpoznająca sygnał
anty-TIF1- γ	antygeny p155
anty-NXP2	białko macierzy jądrowej 2
anty-SAE	enzym aktywujący SUMO-1

Przeciwciała przeciwjądrowe

(+) u 80% pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym

Przeciwciało	Autoantygen
anty-ARS (np. anty-Jo-1)	syntetazy tRNA
anty-MDA-5	białko typu 5 związane z rozwojem czerniaka
anty-Mi-2	jądrowa helikaza
anty-SRP	cząsteczka rozpoznająca sygnał
anty-TIF1- γ	antygen
anty-NXP2	białko m
anty-SAE	enzym aktywujący SUMO-1

**występowanie
nowotworu**

Nowotwory

- 10-20% dorosłych z zapaleniem skórno-mięśniowym
- rozpoznanie zapalenia skórno-mięśniowego może poprzedzać rozpoznanie choroby nowotworowej
- najczęściej: rak jajnika, sutka, płuc, przewodu pokarmowego

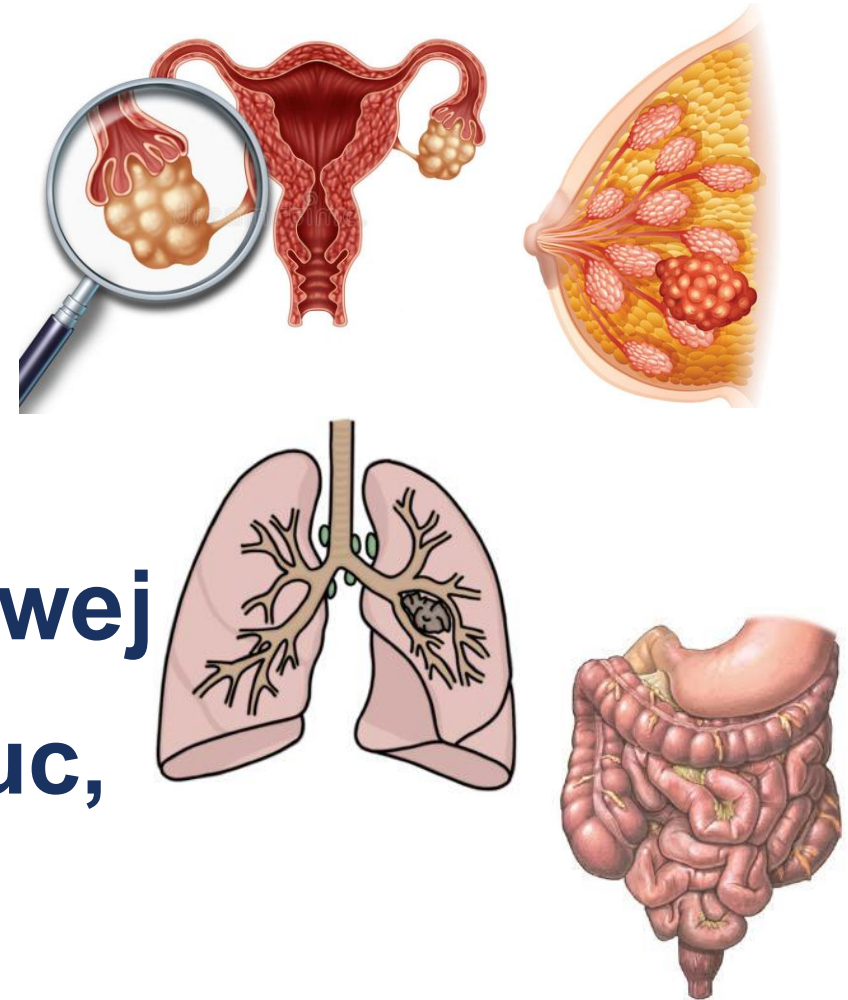


Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne idiopatycznych miopatii zapalnych *European League Against Rheumatism* (EULAR) wspólnie z *American College of Rheumatology* (ACR) [2]

Zmienne	Punktacja w przypadku biopsji mięśni	Punktacja bez wykonania biopsji mięśni
Wiek zachorowania między 18. a 40. rokiem życia	1,5	1,3
Wiek zachorowania > 40 lat	2,2	2,1
Objaw heliotropu	3,2	3,1
Grudki Gottrona	2,7	2,1
Objaw Gottrona	3,7	3,3
Większe osłabienie siły zginaczy szyi niż prostowników	1,6	1,9
Obiektywne symetryczne osłabienie siły proksymalnych mięśni kończyn górnych	0,7	0,7
Obiektywne symetryczne osłabienie siły proksymalnych mięśni kończyn dolnych	0,5	0,8
Proksymalne mięśnie kończyn dolnych słabsze niż mięśnie dystalne	1,2	0,9
Dysfagia lub zaburzenia perystaltyki przełyku	0,6	0,7
Przeciwciała anti-Jo-1	3,8	3,9
Podniesiona aktywność CPK lub LDH, lub AST, lub ALT w surowicy	1,4	1,3
Naciek zapalny złożony z komórek jednojądrzastych w obrębie endomysium	1,7	–
Nacieki okołonaczyniowe i okołomięśniowe złożone z komórek jednojądrzastych	1,2	–
Obwodowa wakuolizacja komórek mięśniowych	3,1	–
Obwodowy zanik włókien mięśniowych	1,9	–

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginowa, CPK – kinaza fosfokreatynowa, LDH – dehydrogenaza kwasu mlekowego.

Leczenie

glikokortykosteroidy (prednizon 0,75 – 1 mg / kg / dobę;
ewentualnie metyloprednizolon dożylnie)

**metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu
lub dożylnie immunoglobuliny**

cyklofosfamid, rytuksymab

Leczenie – zmiany skórne

fotoprotekcja

miejscowe glikokortykosteroidy lub
inhibitory kalcyneuryny

leki przeciwmalaryczne (chlorochina,
hydroksychlorochina)