

Marzena Olesińska

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Instytutu Reumatologii w Warszawie



Motyl i wilk

symbole najczęstszej choroby
tkanki łącznej

Akademia Dziennikarzy Medycznych
24 września 2013 roku

WORLD LUPUS DAY PORTRAIT OF JENNIFER PAVIA



Symbole tocznia:

Purpura reprezentuje odwagę i wytrwałość, cechy, które muszą mieć wszyscy pacjenci chorzy na tocznię

Motyl - tradycyjnie oznacza wolność, zmienność i powrót do zdrowia;
jest to także jeden z najczęstszych objawów tocznia

Wilk – po łacinie lupus, to słowo zostało użyte w nazwie choroby z powodu drażącej wysypki na twarzy, przypominającej ślady po pogryzieniach wilka;
choroba ta może także być tak podstępna jak wilk czający się w zaroślach

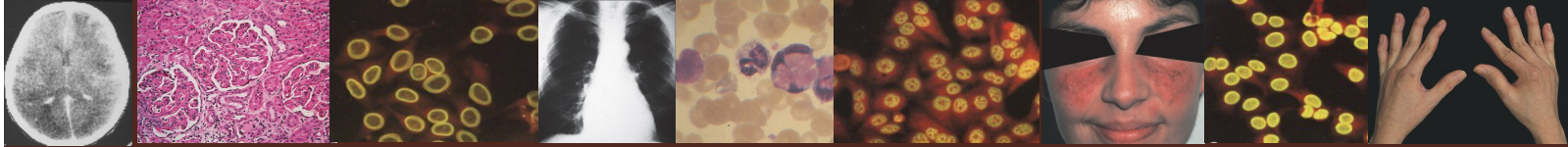
WORLD LUPUS DAY PORTRAIT OF JENNIFER PAVIA



U 80% chorych toczeń rozwija się między 15-45 r.ż. i prawie 37% zgonów dotyczy osób między 15 a 44 r.ż. Obecnie 80-90% pacjentów przeżywa 10 lub więcej lat od postawienia diagnozy. W ogólnokrajowej ankiecie Lupus Foundation of America wśród 1000 dorosłych, 61% stwierdziło, że wie niewiele lub nic o toczniu

Mam tę chorobę ponad 10 lat, chociaż ludzie mi nie wierzą, mówią, że wyglądam tak dobrze... Jeśli rozumiesz, niektóre z tych statystyk być może lepiej zrozumiesz mnie...

Jennifer Pavia



- przewlekły zespół chorobowy o złożonej, wieloczynnikowej etiologii
- rozwija się na podłożu zaburzeń autoimmunologicznych, prowadzących do przewlekłego zapalenia oraz dysfunkcji wielu układów i narządów
- charakterystyczny jest różnorodny obraz kliniczny i zmienny przebieg, a także obecność specyficznych autoprzeciwciał w surowicy

Toczeń rumieniowaty układowy

Epidemiologia TRU

- ❑ Częstość występowania w populacji EU:
25-40 przypadków / 100 000 populacji ogólnej
- ❑ Zachorowalność : 1,8-7,6 przypadków/ 100 000 osób/rok
- ❑ Największa zapadalność : kobiety w wieku reprodukcyjnym
- ❑ K:M 9:1 w 20-40 r.ż.; 2:1 u dzieci i osób starszych
- ❑ Zmienność rasowa: rzadziej u osób rasy kaukaskiej; częstsza u rasy czarnej (3x), latynoamerykańskiej (2-3x), azjatyckiej (2x)
- ❑ Trudności diagnostyczne:
czas między wyst. zaburzeń serologicznych a rozpoznaniem około 10 lat;
czas od pierwszych objawów do rozpoznania 2-3 lata

Fazy przebiegu TRU

I

Predyspozycja
genetyczna
Czynniki egzogenne

Inicjacja zaburzeń
immunologicznych

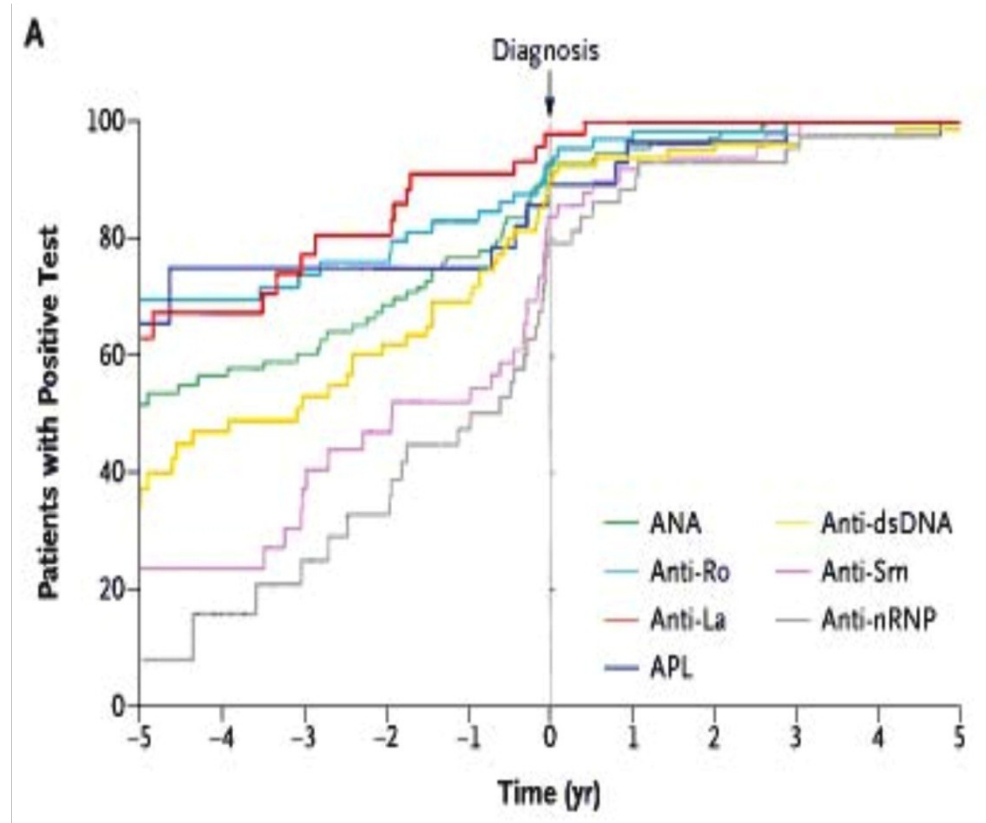
Przeciwciała
przeciwjądrowe

II

III

Autoprzeciwiała poprzedzają rozpoznanie TRU na wiele lat

- Nie jesteśmy w stanie przewidzieć która osoba z obecnymi przeciwciałami rozwinie chorobę



Autoprzeciwiała

Naturalne autoprzeciwiała IgM

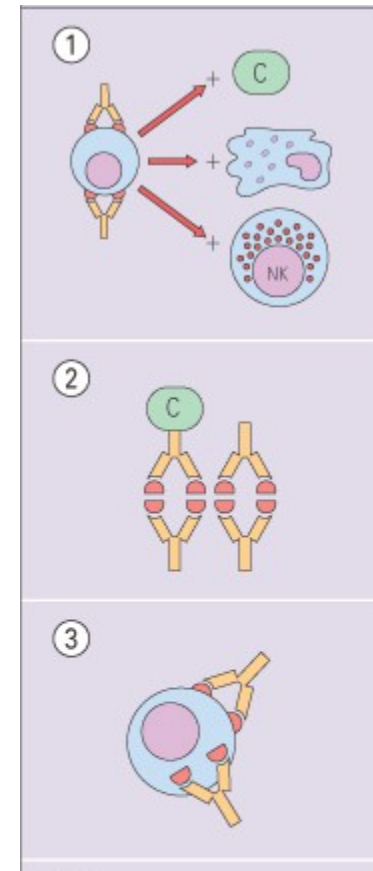
- u osób zdrowych
- efektywnie usuwają (wraz z komplementem, DNA-zą, itd.) fragmenty komórek, antygeny obce

Patogenne autoprzeciwiała IgG

- tworzą kompleksy immunologiczne
- uszkodzają komórki na drodze różnych mechanizmów np. podtyp anty-dsDNA wiąże się z receptorami NMDA na neuronach lub składnikach błony podstawnej w kłębuszkach nerkowych

Mechanizmy działania autoprzeciwciał

1. niszczenie komórki
w reakcji cytotoksycznej
2. depozycja w tkankach w postaci
kompleksów immunologicznych
3. wpływ na komórkę poprzez
jej receptor



Autoprzeciwciiała obecne w TRU

przeciw antygenom wewnątrzkomórkowym:

jądrowym

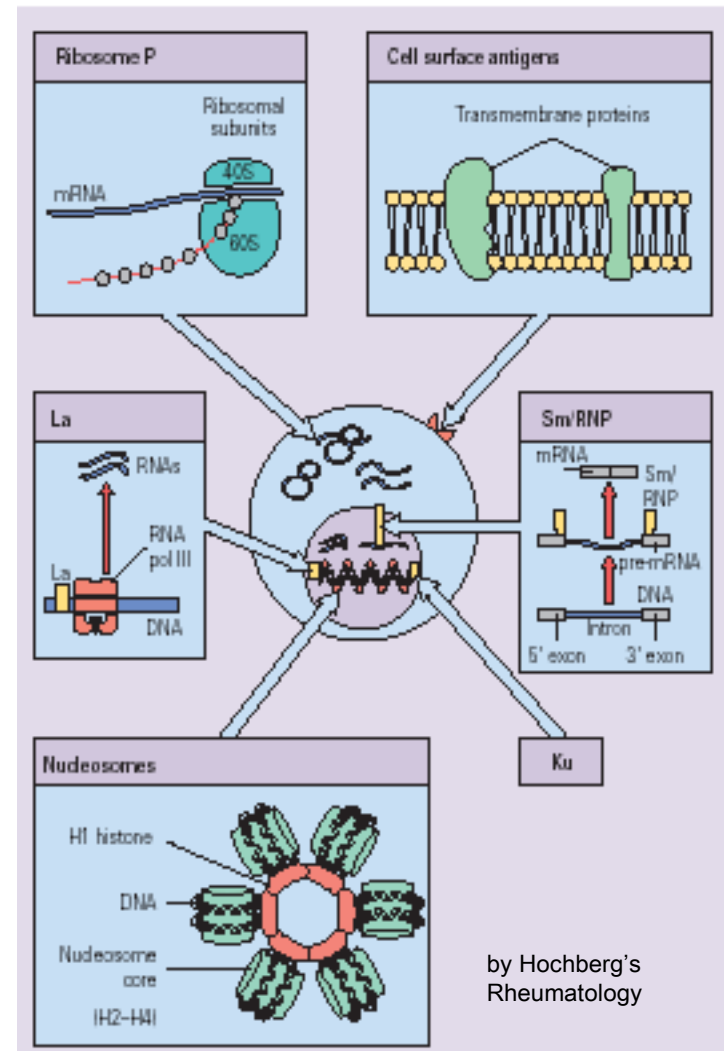
nDNA	60-90%	La(SS-B)	15-40%
histony	50-70%	Sm	10-30%
Ro(SS-A)	20-60%	RNP	10-30%

cytoplazmatycznym

rybosomalne białko P 10-15%

przeciw składnikom błon komórkowych:

limfocytów, erytrocytów, płytek krwi, neuronów, fosfolipidom

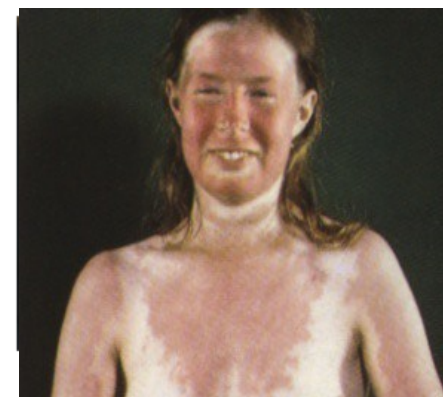
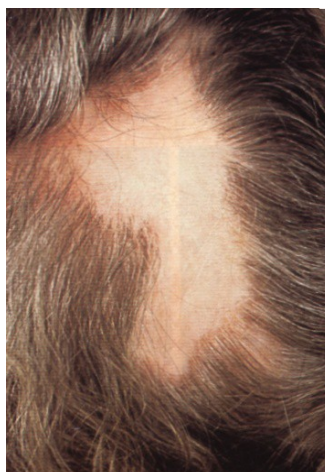


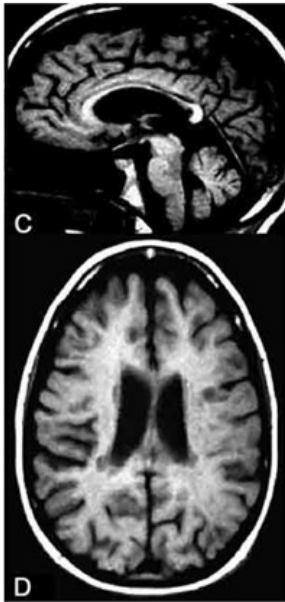
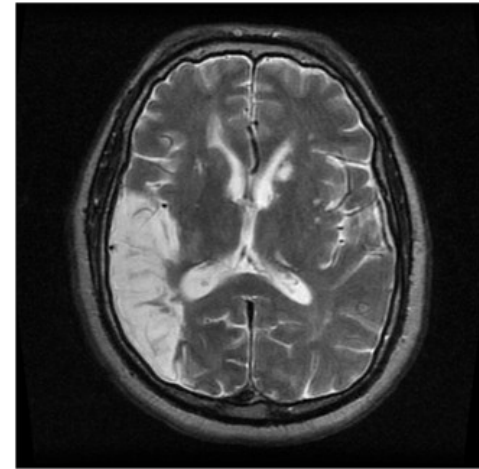
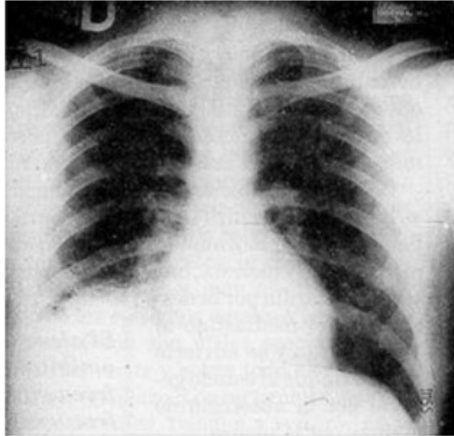
Fazy przebiegu TRU

I	II	III
Predyspozycja genetyczna Czynniki egzogenne	Wzmocnienie i utrwalenie dysregulacji immunologicznej i reakcji zapalnych	
Inicjacja zaburzeń immunologicznych	Proces zapalny w tkankach i narządach	
Przeciwciała przeciwjądrowe	Objawy kliniczne	

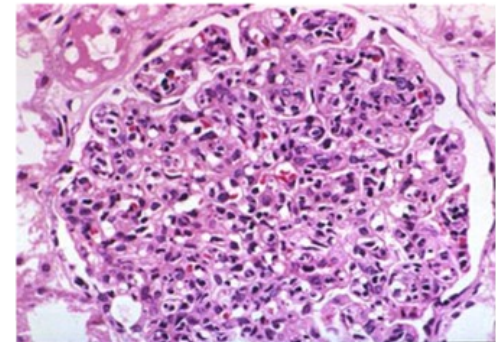
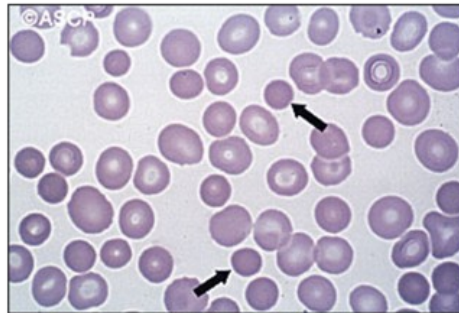


Toczeń na zewnątrz





Toczeń od środka





Ból



Zmęczenie

Toczeń

„niezauważalny”

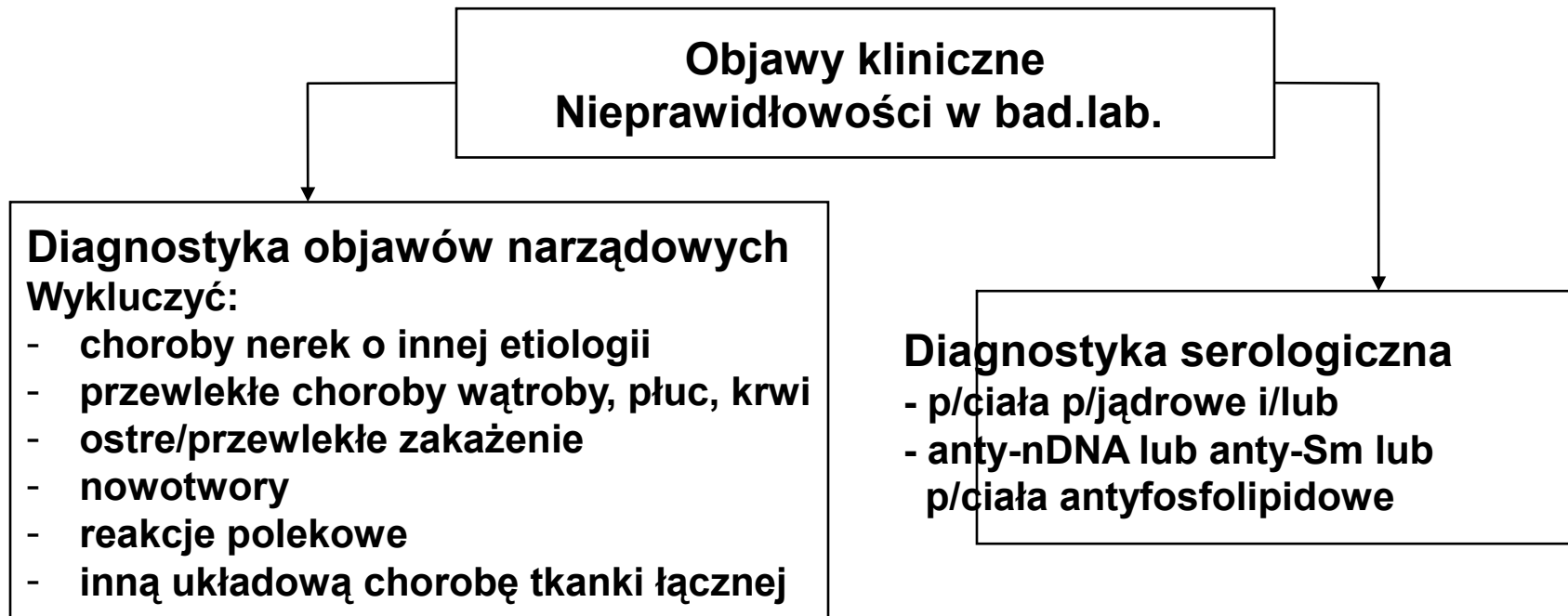


**Zaburzenia
pamięci**



Depresja

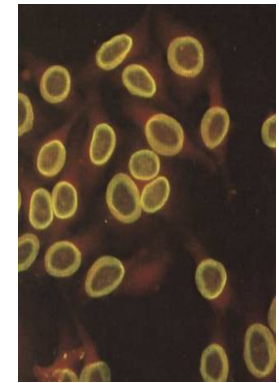
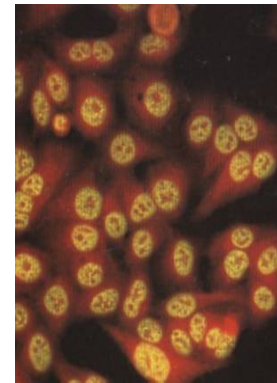
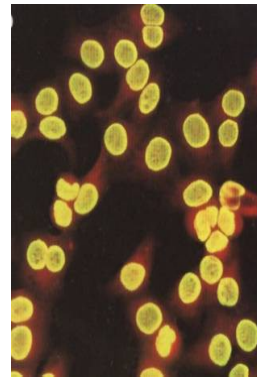
Algorytm diagnostyczny przy podejrzeniu tocznia rumieniowatego układowego



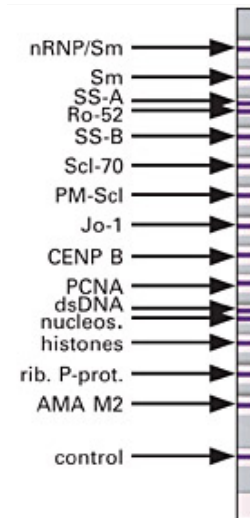
Diagnostyka serologiczna TRU

- Badanie przesiewowe na obecność ANA: immunofluorescencja pośrednia

Np. ANA 1:1280 typ świecenia homogeny



- Specyfikacja przeciwciał:
ELISA
blot



Kryteria klasyfikacyjne SLICC* 2012 dla toczenia rumieniowatego układowego

* Systemic Lupus International Collaborating Clinics

□ Kryteria kliniczne

1. Ostry toczeń skórny
2. Przewlekły toczeń skórny
3. Owrzodzenia jamy ustnej
4. Łysienie (bez bliznowacenia)
5. Zapalenie stawów
6. Zapalenie błon surowiczych
7. Zajęcie nerek
8. Zajęcie układu nerwowego
9. Anemia hemolityczna
10. Leukopenia lub limfopenia
11. Trombocytopenia

□ Kryteria immunologiczne

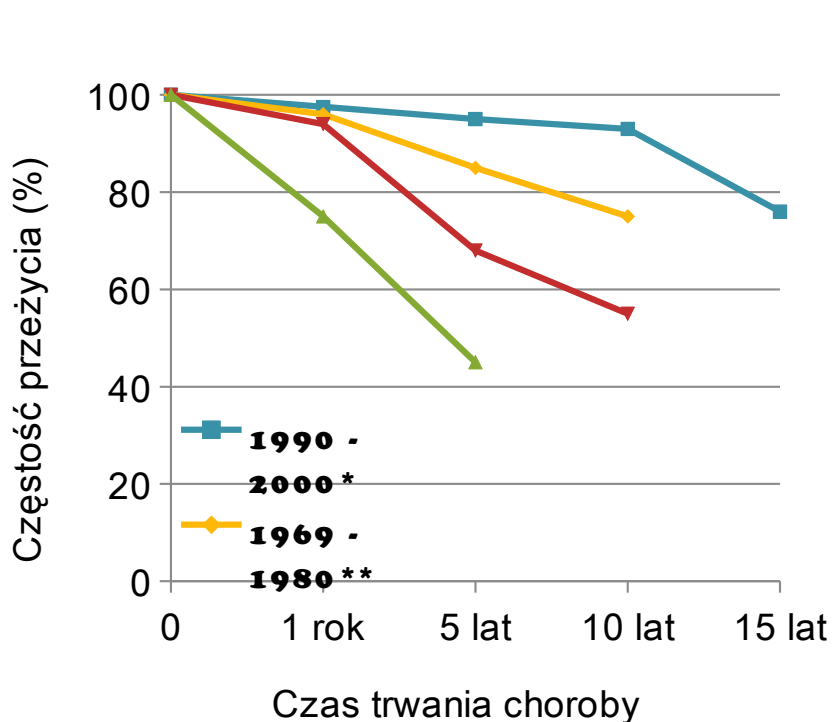
1. Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)
2. Anty-dsDNA
3. Anty-Sm
4. aPL
5. ↓ C3, C4
6. +/- Bezpośredni test Coombsa

Rozpoznanie TRU: spełnienie co najmniej 4 kryteria,
w tym ≥ 1 kryterium kliniczne i ≥ 1 kryterium immunologiczne LUB
udowodnione w biopsji *lupus nephritis* z obecnością ANA lub anty-dsDNA

Fazy przebiegu TRU

I	II	III
Predyspozycja genetyczna Czynniki egzogenne	Wzmocnienie i utrwalenie dysregulacji immunologicznej i reakcji zapalnych	Przewlekły aktywny lub zaostrzający się przebieg TRU, leczenie (GKS, cytostatyki), choroby współistniejące
Inicjacja zaburzeń immunologicznych	Proces zapalny w tkankach i narządach	Nieodwracalne uszkodzenie tkanek i narządów
Przeciwciała przeciwjądrowe	Objawy kliniczne	Np. zaćma, incydenty sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, włóknienie płuc, PAH, niewydolność nerek, złamania osteoporotyczne, jałowa martwica kości, zaburzenia funkcji poznawczych, psychozy, cukrzyca, nowotwory...

Kolejne dekady przyniosły postęp w medycynie oraz poprawę rokowania w TRU



- Doskonalenie kryteriów klasyfikacyjnych
- Wcześniejsze ustalanie rozpoznań
- Rozpoznawanie łagodniejszych postaci TRU
- Opracowanie metod bardziej intensywnego leczenia
- Postęp w leczeniu nadciśnienia tętniczego i zakażeń
- Postęp w leczeniu toczniowego zapalenia nerek; możliwość dializ i transplantacji

* Cervera R et al. Medicine (Balt) 2003

** Balow JE et al. Ann Intern Med 1987

*** Kellum RE et al. Arch Intern Med 1964

**** Merrel M et al. J Chronic Dis 1955

Umieralność w TRU jest 2,4 x większa

- 9 547 chorych na TRU; okres obserwacji 43 lata

Przyczyny zgonu	Liczba zgonów		SMR*
	stwierdzonych	spodziewanych	
Wszystkie	1 255	526	2,4 ✓
Choroby układu krążenia	313	184,3	1,7
Choroba niedokrwienna serca	126	73,8	1,7 ✓
Udar mózgu	21	19,7	1,1
Nowotwory	114	139	0,8
Wszystkie hematologiczne	15	7,2	2,1
Chłoniaki nieziarnicze	8	2,8	2,8 ✓
Rak płuca	44	19,4	2,3
Zakażenia	45	9,0	5,0 ✓
Zapalenia płuc	19	7,2	2,6
Chor. ukł. oddechowego (z wyj. zap. płuc)	14	10,4	1,3
Choroba nerek	34	4,3	7,9 ✓

Parametr	SMR*
Płeć żeńska	2,5
męska	1,9
Wiek (lata) <40 (16-24)	10,7 (19,2) ✓
40-59	3,7
≥ 60	1,4
Czas trwania TRU <1 rok	5,4 ✓
1-4 lata	2,5
5-9	2,1
10-19	2,0
≥ 20	2,0

* SMR (Standardized Mortality Ratio) : ilorz zgonów stwierdzonych do zgonów spodziewanych w dobranych wiekiem i płcią przypadkach z populacji ogólnej

Problemy TRU wciąż nie rozwiązane

...

Osteoporoza

Obniżona jakość życia

Zmęczenie, fibromialgia, depresja

Jałowa martwica kości

Przedwczesna miażdżyca

Przewlekła glikokortykoterapia

Trudności w leczeniu przypadków opornych

Skrócony czas przeżycia

- **Narastanie uszkodzenia**
- **Trudność osiągnięcia**

remisji

TRU: podsumowanie

- TRU jest wieloukładową chorobą autoimmunologiczną
- Szczyt zachorowań przypada na 16-55r.ż.; 9x częściej chorują K niż M
- W patogenezie uwzględnia się predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe i zaburzenia immunologiczne
- Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz obecności zaburzeń immunologicznych
- Rokowanie uległo istotnej poprawie, ale umieralność jest wciąż wyższa, niż w populacji ogólnej
- Wczesna umieralność wynika z aktywnej, odpornej na leczenie postaci choroby, a dotyczy szczególnie młodych kobiet, z krótkim czasem trwania TRU
- Późna umieralność zależy od powikłań długotrwałego TRU i jego leczenia
- Głównymi przyczynami później umieralności TRU są: zakażenia, miażdżyca i nowotwory

Dziękuję za uwagę