

Historia badań nad toczeniem rumieniowatym z uwzględnieniem najnowszych kierunków

Historical aspects of lupus erythematosus regarding new trends in researches

Agnieszka Osmola, Jakub Namysł, Janusz Prokop

Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 1: 38–41

Streszczenie

Opracowanie z zakresu historii medycyny przedstawia zarys historii badań nad etiologią, patogenezą, klasyfikacją, nomenklaturą i leczeniem toczenia rumieniowatego. Uwzględnia również najnowsze kierunki badań w tej dziedzinie.

Słowa kluczowe: historia, toczeń rumieniowaty skóry, toczeń rumieniowaty układowy, etiologia, klasyfikacja, nomenklatura.

Abstract

This historical review shows historical aspects of etiology, pathogenesis, classification, nomenclature and treatment of lupus erythematosus. It also takes into consideration new trends in researches.

Key words: history, cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, aetiology, pathophysiology, classification, nomenclature, treatment.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty (*lupus erythematosus* – LE) jest różnorodną pod względem klinicznym autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej. Charakteryzuje się różnego stopnia zaburzeniami immunologicznymi, dotyczącymi odpowiedzi komórkowej i humoralnej. Proces chorobowy może dotyczyć wyłącznie skóry – postaci skórne (*cutaneous lupus erythematosus* – CLE) lub obejmować także narządy wewnętrzne – postać układową (*systemic lupus erythematosus* – SLE).

Postaciami skórnymi są postać ogniskowa zlokalizowana (ang. *discoid lupus erythematosus* – DLE) i jej odmiana – postać ogniskowa rozsiana (ang. *discoid disseminated lupus erythematosus* – DDLE) oraz postać podostra skórna (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus* – SCLE) [1].

U ok. 5% pacjentów z DLE, 20% z DDLE oraz 50% z SCLE może dojść do rozwinięcia objawów narządowych [2]. Wysokie poziomy przeciwciał przeciwwądrowych oraz obecność zmian stawowych są uważane za czynniki ryzyka przejścia postaci skórnej w układową [3]. Mimo intensywnie prowadzonych badań etiologia pozostaje nadal nieznaną. Podobnie jak w innych chorobach autoimmunizacyjnych wynika najprawdopodobniej ze ściślej interakcji między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi.

Pochodzenie nazwy

Słowo *lupus* z łaciny oznacza wilk, *erythematosus* z greki – czerwony.

Istnieją różne teorie związane z pochodzeniem nazwy. Określenie to opisuje wygląd zmian skórnych, które przypominają plamy na pysku wilka lub bardziej nasilone pogryzienie przez wilka. Inna, mniej popularna teoria była związana z faktem, że przerażający wygląd niektórych chorych spowodował powstanie przesądu, że mają oni magiczną moc przemiany w zwierzę.

Wprowadzenie pojęcia *lupus* jest przypisywane, w zależności od opracowania, różnym autorom, m.in. Hipokratesowi (460–375 p.n.e.), Hebernusowi z Tours (916 r.) [4, 5], żyjącemu w XIII w. lekarzowi Rogeriusowi [6, 7], Giovanniemu Manardi (1462–1536), Paracelsusowi (1493–1541) [8].

Jednak pierwsze opisy prawdopodobnie dotyczyły innych chorób przebiegających z ubytkiem tkanek i tworzeniem owrzodzeń, tj. gruźlicy, trądu, owrzodzenia kończyn dolnych czy nowotworów skóry [9].

Obecnie *lupus* i *butterfly* (z ang. motyl) to określenia odnoszące się do sposobu, w jaki skóra może być zmieniona w wyniku toczącego się procesu chorobowego. Określenie *lupus* odnosi się bardziej do typowych bliznowacie-

Adres do korespondencji: lek. med. Agnieszka Osmola, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

jących zmian skórnych w przebiegu DLE, natomiast *butterfly rash* określa rumień na twarzy w kształcie motyla, charakterystyczny dla zaostrzeń SLE [10].

Pod tytułem *Lupus* wydawany jest jeden z najbardziej znanych periodyków, w całości poświęcony zagadnieniom toczenia. Jeden z profesorów na łamach czasopisma rozważa zasadność tej nazwy. Zwraca uwagę, że nie znajdziemy w nim informacji dotyczących *lupus vulgaris* (forma gruźlicy skóry) czy *lupus pernio* (forma sarkoidozy skórnej), niewielka tylko część opracowań jest poświęcona zagadnieniom związanym z odmianami skórnymi toczenia [11].

Jedną z najczęstszych manifestacji klinicznych toczenia i jednocześnie najlepiej dostępną badaniu jest właśnie zajęcie skóry.

Do 1872 r. toczeń był uważany za chorobę dotyczącą wyłącznie skóry. Dopiero Kaposi zaobserwował, że u części pacjentów dochodzi do rozwinięcia zmian narządowych, z powodu których chorzy umierają. Kaposi opisał bóle stawowe, limfadenopatię, gorączkę, spadek masy ciała, anemię, zaburzenia miesiączkowania. W 1875 r. dokonał podziału na 2 typy: *discoïd form* i *LE disseminatus et aggregatus*. W 1895 r. Osler zaobserwował, że toczeń może przebiegać również bez zmian skórnych.

Zarys historii odkryć

W historii toczenia można wyróżnić 3 okresy: klasyczny – opisujący głównie zmiany skórne, neoklasyczny – kiedy uwaga została zwrócona na objawy narządowe, oraz współczesny – który został zainicjowany przez odkrycie komórek LE i charakteryzuje się trwającym do dziś gwałtownym rozwojem badań tej dziedziny [6, 7].

Okres klasyczny

Brytyjski dermatolog Robert Willan i jego asystent Thomas Bateman (wczesne lata XIX w.) użył określenia *lupus* w gruźlicy skóry (dawna nazwa: *lupus Willani*). Pierwsze opisy dzisiejszego DLE pod nazwą *erythema centrifugum* przypisywane są Pierre Louisowi Alphee Cazenave'owi. W połowie XIX w. był on studentem francuskiego dermatologa Laurenta Bietta. Ferdinand von Hebra pod koniec XIX w. opisuje *butterfly rash* oraz po raz pierwszy publikuje ilustracje toczenia rumieniowatego w *Atlas of Skin Diseases* z 1856 r.

Okres neoklasyczny

Moritz Kaposi, student i zięć austriackiego dermatologa Ferdinanda von Hebra, zaobserwował istnienie dwóch postaci toczenia: formy *discoïd* i *disseminated*, oraz opisał objawy charakterystyczne dla zajęcia narządów wewnętrznych. Zauważyła również, że choroba częściej dotyka kobiet. W kolejnych 30 latach rozwoju badań patologicznych ustalono m.in. występowanie niebakteryjnego zapalenia wsierdzia Libmana i Sacsza oraz zmian nerkowych w postaci kłębkowego zapalenia nerek. Ostatecznie badania te doprowadziły do stworzenia pojęcia chorób kolagenowych przez Kemperera i wsp. w 1941 r.

Okres współczesny

Okres współczesny został zainicjowany w 1948 r. odkryciem komórek LE w szpiku chorych z toczeniem układowym przez hematologa z *Mayo Clinic* Malcolma Hargravesa i wsp. Odkrycie to zapoczątkowało erę badań immunologicznych [12].

W latach 50. XX w. nastąpiły 2 kolejne odkrycia markerów immunologicznych toczenia: fałszywie pozytywne odczynów kiłowych przez Moore w Baltimore i testu immunofluorescencyjnego do wykrywania przeciwciał przeciwjądrowych ANA przez Firiou [13].

W 1971 r. *Commitee of North American Reumatologists* opublikował schemat kryteriów diagnostycznych dla SLE, który następnie ulegał kolejnym rewizjom w 1982 r. i ostatnio w 1997 r.

Kolejne osiągnięcia nauki w badaniach nad toczeniem to zastosowanie modeli zwierzęcych: mysie *F1 hybrid New Zeland Black/NZ White, BXSb, MRL/lpr* czy naturalnie występujący toczeń u psów.

Ponad 100 lat temu zwrócono uwagę na możliwość istnienia genetycznej predyspozycji do rozwoju choroby. Po raz pierwszy rodzinne występowanie toczenia opisał Leonhardt w 1954 r. Rozwój biologii molekularnej umożliwił następnie wykazanie związku z licznymi genami, m.in. genami głównego układu zgodności tkankowej MHC, cytokin, ich receptorów, genami apoptozy czy białek szoku termicznego HSP [14].

Historia terapii

Historia badań nad toczeniem byłaby niekompletna bez zarysu historii terapii tego schorzenia. Historia leczenia zmian skórnych jest dłuższa. Jonathan Hutchinson w 1880 r. postulował poprawę odżywienia pacjenta za pomocą m.in. oleju z wątroby dorsza. Według Louisa Duhringa początkowe próby leczenia związkami arsenu, rtęci czy jodu nie przynosiły efektu. Następnie Koch w 1890 r. próbował stosować dożylnie związki złota, zgodnie z przekonaniem, że toczeń jest objawem gruźlicy. Dopiero w 1894 r. Payne jako pierwszy doniósł o skuteczności chininy. Philip S. Hench w połowie XX w. zaobserwował poprawę, a nawet czasową remisję objawów chorobowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) podczas ciąży. Niedługo później zakończyły się sukcesem pierwsze próby zastosowania leków steroidowych ogólnie w toczeniu, za co w 1950 r. Reichstein, Kendall i Hench otrzymali Nagrodę Nobla. W 1952 r. Sulzberger po raz pierwszy zastosował preparaty steroidowe zewnętrznie. Ostatnim chyba krokiem milowym było wprowadzenie do terapii niehormonalnych leków immunosupresyjnych, od chlorometyny w 1951 r. przez cyklofosfamid, do cyklosporyny czy mykofenolanu mofetilu. Obecnie prowadzone są intensywne badania nad lekami biologicznymi.

Odkrycie hormonów steroidowych (początkowo kortyzonu i hydrokortyzonu, a następnie ich analogów predni-

zonus i prednizolonu) zrewolucjonizowało leczenie zarówno ogólne, jak i zewnętrzne, a steroidy do dziś są lekiem z wyboru w tym schorzeniu. Leki antymalaryczne stosuje się również do dzisiaj, szczególnie w przypadku nadwrażliwości na światło słoneczne i przy zajęciu stawów [15].

Klasyfikacja tocznia

Od lat toczy się debata dotycząca klasyfikacji i nomenklatury zmian skórnych w przebiegu tocznia.

Przez długi czas DLE i SLE były uważane za dwie różne choroby. Koncepcja Harry'ego Keile'a, który wyodrębnił również objawy skórne różnicujące tocznię od *dermatomyositis*, zakładająca, że są to formy tej samej choroby, pojawiła się w 1937 r.

Fundamentalną tezę jest fakt, że SLE i CLE są formami manifestacji klinicznej tego samego schorzenia, u podłoża którego leży ten sam proces chorobowy. Następujące obserwacje wspierają tę tezę: każda z 3 głównych chorób reumatycznych, pierwotnie zajmujących skórę, ma odmiany dotyczące wyłącznie skóry oraz zajmujące układy twardzina i *morfeja*, *dermatomyositis* i *dermatomyositis sine miositis*, SLE i CLE.

Zmiany typu DLE, które mogą rozwinąć się w przebiegu SLE, są klinicznie, patologicznie i immunopatologicznie nie do odróżnienia od izolowanych zmian występujących w CLE. Zaburzenia immunologiczne charakterystyczne dla SLE mogą być również obserwowane u pacjentów z izolowanym CLE.

Według bazy *Medline* obie formy LE – skórna i układowa – znajdują się w tej samej grupie chorób tkanki łącznej – CTD, obok innych genetycznie uwarunkowanych chorób nieimmunologicznych tj. homocystynurii, zespołu Marfana czy przykurczu Dupuytrena.

W *Międzynarodowej klasyfikacji chorób* (ICD) wersja ICD-9 z 1975 r. podzieliła LE na: *systemic* 710.1 i *discoid* 695.3, podczas gdy DDLE był subkategorią SLE. Dalsza rewizja ICD-10 z 1992 r. dzieli na LE L93 i SLE M32. Pod LE, a właściwie CLE są: DLE L93.0, SLE L93.1 i inne lokalne LE L93.2, np. *profundus* czy *panniculitis* [11, 16].

Najnowsze kierunki badań

W aktualnych doniesieniach szeroko dyskutowana jest rola ludzkich endogennych sekwencji retrowirusowych (ang. *human endogenous retroviral sequences* – HERV) w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych, m.in. tocznia rumieniowatego układowego. Intensywne badania ostatnich 2 dekad nad HTLV-3 (HIV-1) i HTLV-1 zwróciły uwagę badaczy na potencjalną rolę genów i sekwencji wirusowych w patogenezie wielu różnych schorzeń. Liczba doniesień podkreślających znaczenie ludzkich retrowirusów w rozwoju białaczek (*non-Hodgkin lymphoma*), nowotworów (jelita grubego, sutka) i przewlekłych chorób autoimmunizacyjnych (cukrzyca insulinozależnej – IDDM, stwardnienia rozsianego – SM, reumatoidalnego zapale-

nia stawów – RA, tocznia rumieniowatego – LE, twardziny układowej – PSS) oraz innych, np. łuszczycy, stale rośnie [18].

HERV (*human endogenous retroviruses*), tzw. endogenne sekwencje retrowirusowe, stanowią ok. 8% ludzkiego genomu. Pochodzenie sekwencji lub genów wirusowych nie zostało w pełni wyjaśnione. Najprawdopodobniej są one pozostałościami wirusów egzogennych (zakaźnych), w postaci defektywnych prowirusów, pozbawionych możliwości replikacji. Niektóre z nich mogą jednak ulegać ekspresji w pewnych okresach, np. embriogenezy, lub pod wpływem różnych czynników, takich jak UV, cytokiny prozapalne, czynniki demetylujące czy wirusy egzogenne. Rola HERV jest postulowana na podstawie hipotezy, że istotna dla procesu autoimmunizacji jest interakcja między genomem a czynnikami środowiskowymi [19]. HERV mogą wpływać na proces autoimmunizacji: bezpośrednio przez kodowanie autoantygenów (sekwencji homologicznych i krzyżowo reagujących z autoprzeciwciałami lub TCR) – zjawisko tzw. mimikry molekularnej; lub jako superantygeny wpływać na proliferację LT i indukcję wydzielenia cytokin prozapalnych oraz pośrednio przez wpływ na ekspresję genów regulujących odpowiedź immunologiczną.

Za udziałem wirusów w procesach autoimmunizacyjnych jako pierwsze przemawiały badania z użyciem mikroskopii elektronowej. Zauważono, że w komórkach tkanek osób dotkniętych tymi schorzeniami są obecne tzw. *wtręty*, czyli cząstki przypominające wirusy. HRES-1 (*human T cell lymphotropic virus related endogenous sequence*) była pierwszą opisaną sekwencją retrowirusową, która ulega ekspresji na poziomie białka. Przeciwciała przeciwko HRES/p28 są identyfikowane w 21–50% u chorych z SLE. Przeciwciała przeciwko białku env ERV-3 były stwierdzane u pacjentów z SLE oraz u matek dzieci z NLE. Ogasawara i wsp. w 2001 r. opisał podwyższoną transkrypcję HERV-E (gag 4-1) w LE. Ekspresja innych HERV z rodziny ERV jest również podwyższona w bioptatach skóry ze zmianami typu LE [20].

Mimo dostępnych obecnie zaawansowanych technik biologii molekularnej i tysięcy badań, prowadzonym w licznych ośrodkach na świecie przyczyna tocznia pozostaje nieznana. Postęp nauki, jaki dokonał się w ostatnich latach, jest ogromny. Wydawałoby się, że przegląd historii nie ma sensu. Jednak znajomość porzuconych i zapomnianych już dziś kierunków może stać się przydatna również współczesnym badaczom.

Piśmiennictwo

1. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002; 20: 373-85.
2. Werth V. Current treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol Online J* 7 (1): 2; <http://www.dermatology.cdlib.org/DOJvol7num1/transactions/lupus/werth.html>
3. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. *Acta Derm Venerol* 1997; 77: 305-8.
4. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 1-14.

5. Evans PR. Lupus: early history of the wolf. *JR Coll Physicians Lond* 1988; 22: 139.
6. Hochberg MC. The history of lupus erythematosus. *Md Med J* 1991; 40: 871-3.
7. History of the Health Sciences World Wide Web Links, The History of Diseases, Lupus erythematosus; <http://www.mla-hhss.org/histdis.htm>
8. X. Sierra. The history of lupus erythematosus; <http://www.chez.com/sfhd/ecrits/histle1.htm>
9. Holubar K. Lupus? Which lupus? *Int J Dermatol* 1990; 29: 74.
10. Rowell NR. Some historical aspects of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 76-83.
11. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus – A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 84-95.
12. Holubar K. Autoimmune skin diseases since 1963. The rise of immunodermatology. *Dermatology* 1994; 189 (suppl. 1): 3-5.
13. Friou GJ. Setting the scene: a historical and personal view of immunologic diseases, autoimmunity and ANA. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (suppl. 11): 23-5.
14. Millard TP, McGregor JM. Molecular genetics of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 184-91.
15. Benedek TG. Treatment of systemic lupus erythematosus: from cod-liver oil to cyclosporine. *Lancet* 1998; 352: 901-2.
16. Holubar K. Terminology and iconography of lupus erythematosus. A historical vignette. *Am J Dermatopathol* 1980; 2: 239-42.
17. Dermatology Online Atlas, Hebra Atlas; <http://www.dermis.net/Hebra/index.htm>
18. Urnovitz HB, Murphy WH. Human endogenous retroviruses: nature, occurrence, and clinical implications in human disease. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 72-99.
19. Pearl A. Endogenous retroviruses in pathogenesis of autoimmunity. *J Rheumatol* 2001, 28: 3.
20. Portis J. Perspectives on the role of endogenous human retroviruses in autoimmune diseases. *Virology* 2002; 296: 1-5.