

Streszczenie

Wstęp: Rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o cykl czterech spójnych tematycznie prac pełnotekstowych poświęconych obrazowi klinicznemu oraz leczeniu autoimmunologicznych chorób tkanek łącznych z manifestacją skórą. Autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej to heterogenna grupa schorzeń, w których stwierdzane są zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego prowadzące do uszkodzenia szeregu narządów i układów. Autoimmunizacyjne choroby tkanki łącznej cechują się występowaniem różnorodnych objawów ze strony skóry, ale także układu kostno-stawowego, sercowo-naczyniowego, oddechowego, czy narządu wzroku.

Jedną z najczęściej występujących chorób w tej grupie jest toczeń rumieniowaty – schorzenie charakteryzujące się szerokim spektrum objawów klinicznych poczynając od izolowanych manifestacji skórnych (toczeń rumieniowaty skóry, *Cutaneous Lupus Erythematosus*, CLE), aż po zagrażające życiu zajęcie narządowe w przypadku toczenia rumieniowatego układowego (*Systemic Lupus Erythematosus*, SLE). Zajęcie skóry obserwuje się u 70-85% pacjentów z SLE, a w około ¼ przypadków jest to pierwsza manifestacja choroby. Z kolei zapalenie skórno-mięśniowe (łac. *dermatomyositis*, DM) zaliczane jest do grupy tzw. idiopatycznych miopatii zapalnych (ang. *idiopathic inflammatory myopathies*, IIM). DM jest schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym cechującym się obecnością zmian skórnych i/lub objawami zapalenia mięśni. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny postęp w identyfikacji nowych autooprzeciwciał towarzyszących poszczególnym odmianom DM, w tym przeciwciała anty-TIF1, anty-NXP2, anty-SAE czy anty-MDA5. Prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości przyczynią się one do zwiększenia wykrywalności DM i jego poszczególnych odmian, lepszej stratyfikacji pacjentów pod względem ryzyka zajęcia poszczególnych narządów wewnętrznych oraz wpłyną na całościową poprawę wyników leczenia.

Celem pracy była charakterystyka obrazu klinicznego CLE ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń immunologicznych, morfologii zmian skórnych oraz zajęcia innych narządów. Ponadto podjęto próbę oceny stosowanych metod terapeutycznych w CLE w różnych rejonach świata. Dodatkowym celem pracy doktorskiej było także dokonanie systematycznego przeglądu piśmiennictwa na temat czynników odpowiedzialnych za powstawanie CLE oraz przygotowanie aktualnych zaleceń leczenia zapalenia skórno-mięśniowego.

Metody: Charakterystykę obrazu klinicznego CLE oparto o „*Core Set Questionnaire*” opracowany przez *European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus*. Badanie przeprowadzono na grupie 64 pacjentów z CLE. Nasilenie zmian skórnych oceniano przy pomocy skali *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)*. Ocenę stosowanych metod terapeutycznych w CLE oparto o autorski kwestionariusz, który został rozesłany do ekspertów leczących pacjentów z CLE w USA (n=15), Japonii (n=41), Europie (n=22) oraz w innych rejonach świata (n=4). Wszystkie uzyskane wyniki poddano analizie statycznej. Celem dokonania systematycznego przeglądu piśmiennictwa na temat czynników odpowiedzialnych za powstanie CLE przeszukano bazy CINAHL i MEDLINE (lata 1979 do 2015) poszukując artykułów na temat CLE indukowanego czynnikami środowiskowymi. Łącznie zidentyfikowano 1549 artykułów, które następnie oceniono zgodnie z zasadami "*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*". W podobny sposób dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat postępowania diagnostycznego i leczniczego w zapaleniu skórno-mięśniowym, a w oparciu o uzyskane wyniki opracowano wytyczne leczenia tej jednostki chorobowej. Wszystkie rezultaty prac zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych.

Wyniki: Analizując obraz kliniczny pacjentów z CLE zaobserwowano, że chorzy z postacią ostrą CLE (ang. *acute cutaneous lupus erythematosus*, ACLE) charakteryzowali się najwcześniejszym początkiem choroby,

a także spełniali oni najwięcej kryteriów SLE wg *American College of Rheumatology* (średnio $4,8 \pm 1,8$ kryteriów). Największą aktywność zmian skórnych notowano natomiast u pacjentów z podostrą postacią CLE (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE), a z kolei w grupie z przewlekłą postacią CLE (CCLE) obserwowano największe cechy uszkodzeń skóry w przebiegu choroby wg CLASI. Nie stwierdzono, aby którekolwiek z przeciwciał przeciwjądrowych były charakterystyczne dla danego podtypu CLE. Wykazano jednak istotny statystycznie związek pomiędzy obecnością przeciwciał anti-Ro, a częstszym występowaniem u pacjentów z CLE nadżerek w jamie ustnej oraz zaburzeń hematologicznych (Szczęch i wsp. *Adv Dermatol Allergol* 2016;33:13-17).

W ramach nawiązanej współpracy międzynarodowej porównano metody leczenia CLE stosowane przez lekarzy w ośrodkach w Europie, Japonii i USA oraz podjęto próbę zunifikowania wykorzystywanych opcji terapeutycznych. Na podstawie otrzymanych kwestionariuszy stwierdzono, że silne i bardzo silne miejscowe glikokortykosteroidy są najczęściej wykorzystywaną grupą leków w terapii wszystkich postaci CLE. Podejmując decyzję o zastosowaniu leczenia ogólnego lekarze najczęściej kierowali się oceną nasilenia zmian skórnych, współistniejących objawów narządowych oraz odpowiedzi na zastosowane wcześniej leczenie miejscowe (Reich i wsp. *Lupus* 2016;25:964-72).

Na podstawie przeprowadzonej systematycznej analizy piśmiennictwa spośród 1549 wstępnie zidentyfikowanych prac ostatecznie wyselekcjonowano 167 publikacji odpowiadających poszukiwanej tematyce. Na podstawie przeprowadzonej analizy scharakteryzowano najważniejsze czynniki środowiskowe mogące indukować CLE, do których należały m. in.: leki, palenie papierosów, promieniowanie UV i radioterapia, a także nowotwory. Wśród leków najczęściej związanych z pojawieniem się CLE zidentyfikowano terbinafinę, blokery kanału wapniowego i inhibitory pompy protonowej. Należy podkreślić, że istotną obserwacją wysuniętą na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa było stwierdzenie, że CLE indukowane lekami jest zdecydowanie częstsze niż pierwotnie podejrzewano i może dotyczyć nawet ponad 10% pacjentów z tą jednostką chorobową, a najczęściej obserwowaną w tym przypadku postacią kliniczną jest SCLE (Szczęch i wsp. *Lupus* 2017 Jan 1, Doi: 10.1177/0961203317691369).

W ostatniej z publikacji dotyczącej nowych trendów w diagnostyce i leczeniu DM przedstawiono m.in. aktualnie zalecany algorytm postępowania terapeutycznego. Podstawą terapii DM nadal są glikokortykosteroidy, jednak wprowadzenie do leczenia nowych preparatów immunosupresyjnych i immunomodulujących wiąże się ze znaczącym zwiększeniem przeżywalności pacjentów z DM (Samotij i wsp. *Przegl Dermatol* 2015; 102: 183-97).

Wnioski:

1. Każda odmiana tocznia rumieniowatego skórno-istotnie różni się klinicznie i immunologicznie od innych odmian tej jednostki chorobowej.
2. Z powodu licznych klinicznych manifestacji zmian skórnych towarzyszących toczniowi rumieniowatemu skórno- opracowanie ujednoczonej klasyfikacji toczniowych zmian skórnych nadal stanowi duże wyzwanie kliniczne.
3. Znaczące różnice w leczeniu CLE w różnych rejonach świata podkreślają potrzebę opracowania spójnych wytycznych terapeutycznych dla poszczególnych odmian klinicznych CLE.
4. Dokonany przegląd piśmiennictwa pozwolił na identyfikację najczęstszych czynników środowiskowych prowokujących powstawanie CLE, ze szczególnym uwzględnieniem odczynów polekowych, wskazując jednocześnie, że najczęstszą postacią CLE indukowaną czynnikami środowiskowymi jest postać podostra – SCLE.

5. Mimo że glikokortykosteroidy są obecnie podstawą terapii DM, to wprowadzenie do leczenia szeregu nowych leków immunomodulujących i immunosupresyjnych, w tym leków biologicznych, wiąże się ze znaczącym zwiększeniem przeżywalności pacjentów z tą chorobą.
6. Przypuszczamy, że uzyskane wyniki pomogą w doborze odpowiednich narzędzi kliniczno-diagnostycznych oraz skutecznej terapii zarówno tocznia rumieniowatego skórniego, jak i zapalenia skórno-mięśniowego.