

Toczeń układowy rumieniowaty u osób w podeszłym wieku *Systemic lupus erythematosus in the elderly*

Olga Stępień-Wyrobiec¹, Jarosław Derejczyk¹, Grzegorz Wyrobiec²

¹ NZOZ Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II, Katowice

² Katedra i Zakład Histologii i Embriologii w Zabrze, SUM w Katowicach

Streszczenie

Toczeń układowy rumieniowaty jest autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się wytwarzaniem autoprzeciwciał, nadreaktywnością limfocytów B i odkładaniem się kompleksów immunologicznych w różnych narządach. Chociaż tradycyjnie schorzenie to najczęściej występuje u młodych kobiet, kilkanaście prac opisuje je również u osób w starszym wieku. Początek choroby u osób starszych wydaje się bardziej podstępny niż u młodych. Większość objawów tocznia jest niespecyficzna. Najpowszechniejszymi klinicznymi objawami tocznia u osób starszych są zapalenia stawów, gorączka, zapalenie błon surowiczych, zespół suchości i objawy neuropsychiatryczne. Natomiast wysypka, toczeń krążkowy czy kłębkowe zapalenie nerek są mniej powszechne u osób starszych w porównaniu z młodymi pacjentami. Wiek również wpływa na zmiany w badaniach serologicznych w toczniu układowym. Dodatni wynik przeciwciał ANA stwierdzono u 67-100% chorych z późną odmianą tocznia. Występowanie przeciwciał anty-dsDNA u osób z późną odmianą tocznia jest mniejsze lub może być podobne jak u osób młodszych. *Geriatrics 2009; 3: 139-146.*

Słowa kluczowe: toczeń układowy rumieniowaty, geriatrics, autoprzeciwciała, osoby starsze

Summary

SLE is a chronic multisystem inflammatory disorder characterized by autoantibodies production, B cell hyperactivity and immune complex deposition in vital organs. Although it has traditionally been considered a disease of young women several reports have also described it in elderly. Disease onset in elderly patients seems to be more insidious than in younger patients. The most common symptoms of lupus are non specific. The most common manifestations in elderly-onset lupus are arthritis, fever, serositis, sicca symptoms and neuropsychiatric symptoms. Whereas rash, discoid lupus and glomerulonephritis are less common in elderly-onset lupus as compared with lupus in younger patients. Age also influences the serological manifestations of SLE. Positive ANA is reported in 67-100% of elderly-onset lupus patients. The occurrence of anti-dsDNA antibodies is lower in late onset SLE patients or may be similar to younger patients. *Geriatrics 2009; 3: 139-146.*

Keywords: systemic lupus erythematoses, geriatrics, autoantibodies, elderly

Toczeń układowy rumieniowaty należy do wielonarządowych chorób tkanki łącznej o nieznannej etiologii. Schorzenie to często uznawane jest za modelową chorobę autoimmunizacyjną [1,2]. Istnieje szereg czynników odpowiedzialnych za rozwój tej choroby m.in. uwarunkowania genetyczne, czynniki

środowiskowe, takie jak światło słoneczne, zakażenia retrowirusami, czynniki hormonalne czy zaburzenia immunologiczne. Ostatnie z wymienionych odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie tocznia układowego u osób starszych [3,4].

Dane epidemiologiczne

Toczeń układowy występuje najczęściej u kobiet w wieku rozrodczym jednak u 10-20% pacjentów choroba ta pojawia się jako postać „*late onset*”, a więc po 55. roku życia [5-8]. Według danych przedstawionych przez *Lupus Foundation of America* średni wiek wystąpienia pierwszych objawów późnej odmiany tocznia to 59. rok życia, podczas gdy średni wiek postawienia diagnozy określa się na 62. rok życia [9]. Stosunkowo długi czas, jaki notowany jest pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów tocznia, a ostatecznym zdiagnozowaniem tej choroby próbuje się tłumaczyć małą specyficznością występujących u osób starszych objawów, takich jak gorączka, bóle stawów, zespół zmęczenia czy utrata masy ciała oraz tym, że toczeń układowy w tej grupie wiekowej może przybierać postać polimialgii reumatycznej, zespołu Sjögrena czy zapalenia błon surowiczych [6,8-10].

W przypadku późnego występowania tocznia zdecydowanie zmniejsza się typowa przewaga chorujących kobiet nad mężczyznami. W młodszej grupie wiekowej co 9-10 chory jest mężczyzną, w przypadku osób po 55. roku życia już prawie co 3 osoba chorująca jest płci męskiej, a nawet niektórzy autorzy zwracają uwagę na fakt, że stosunek chorujących mężczyzn do kobiet może wynosić 1:1. Sytuacja ta ma prawdopodobnie związek z menopauzą u kobiet i podkreśla znaczenie estrogenów jako czynnika zwiększającego ryzyko wystąpienia tej choroby. Interesującym problemem pozostaje zdecydowanie częstsze występowanie tocznia układowego u przedstawicieli rasy czarnej w młodszych grupach wiekowych, podczas gdy w przypadku późnej postaci tocznia choroba ta dotyczy głównie osób rasy białej [3,8,9].

Etiopatogeneza tocznia układowego

Głównymi przyczynami dysregulacji i autoimmunizacji w toczniu układowym jest poliklonalna aktywacja limfocytów B, obniżenie aktywności limfocytów cytotoksycznych CD8, zwiększenie aktywności limfocytów pomocniczych CD4, obecność przeciwciał skierowanych przeciw limfocytom T, nieprawidłowa produkcja cytokin, zaburzona apoptoza czy wreszcie zmieniona odpowiedź komórek na stymulację antygenami i mitogenami w warunkach *in vitro*. Wciąż dyskusyjną pozostaje kwestia, która z wymienionych patologii jest kluczową w rozwoju tocznia układowego [9,11-13].

Wydaje się, że limfocyty B mogą odgrywać zasadniczą rolę patogenezie tocznia układowego. Istnieją dwa mechanizmy, na drodze których limfocyty te wpływają na zmiany w układzie immunologicznym. Pierwszy z nich jest zależny od przeciwciał, które są jedną ze składowych kompleksów immunologicznych, uczestniczą w reakcji ADCC (*antibody dependent cellular cytotoxicity*) oraz stymulują powstawanie cytokin, takich jak IL-1, INF-alpha, TNF-alpha. Wykryto szereg autoprzeciwciał w toczniu układowym, m.in. przeciwko składowym jądra komórkowego, cytoplazmy czy antygenom zlokalizowanym w błonach komórkowych. Drugi ze wspomnianych mechanizmów nie jest związany z obecnością przeciwciał, dotyczy limfocytów B, które spełniają rolę komórek prezentujących antygen oraz modulują funkcje innych komórek immunokompetentnych m.in. limfocytów T czy komórek dendrytycznych [14,15]. Limfocyty B mają zdolność do produkcji IL-4 i IL-10, które mają działanie przeciwzapalne, a także mogą się różnicować analogicznie do limfocytów T w kierunku dwóch podtypów, z których każdy jest odpowiedzialny za wytwarzanie różnego typu cytokin. Omawiane limfocyty mają również nie tylko zdolność prezentowania cząstek klasy MHC II na swojej powierzchni, ale wykazują wysoką ekspresję kostymulujących molekuł, takich jak CD80, CD86 czy CD40. Ostatnia z wymienionych cząstek odgrywa istotną rolę w aktywacji, proliferacji limfocytów B, wykazuje dodatnią korelację z mianem przeciwciał anty-dsDNA oraz jest odpowiedzialna za prawidłowy przebieg interakcji pomiędzy limfocytami T i B [4,12,14-16]. W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* stwierdzono ponadto, że komórki jednojądrzaste chorych będących w aktywnym stadium choroby mają zwiększoną ekspresję CD40 na poziomie, który może sprzyjać aktywacji limfocytów B. Proces proliferacji i aktywacji limfocytów B dodatkowo obserwowany w surowicy chorych na toczeń układowy potęgowany jest obecnością dużych stężeń ich stymulatorów, takich jak należący do rodziny TNF - BlyS (*B lymphocyte stimulator* - czynnik aktywujący limfocyty B nazywany również *BAFF*). BlyS wraz z innymi cytokinami przyczynia się do szeregu nieprawidłowości, takich jak niedobór limfocytów B dziewiczych czy nieprawidłowa ekspresja klonów limfocytów B we krwi obwodowej. Wykazuje dodatnią korelację z poziomem autoprzeciwciał i stężeniem IgG w surowicy krwi. Czynnik ten wiąże się z 3 receptorami błonowymi limfocytów B-BCMA (*B cell maturation protein*), BAFFR (*BAFF*-

receptor) i TACI (*transmembrane activator and calcium modulating cyclophilin ligand interactor*). Aktywacja tych receptorów prowadzi do różnicowania limfocytów i syntezy przeciwciał [4,14,15,17]. Innym czynnikiem kostymulującym zarówno limfocyty B, jak i limfocyty T jest APRIL, którego rola w patogenezie toczenia układowego nie jest ostatecznie poznana. Zwraca się uwagę na jego właściwości zarówno proapoptotyczne, jak i stymulujące procesy różnicowania w komórkach guzów. Wiąże się on wraz z BlyS z receptorami BCMA i TACI [14,17]. Na powierzchni dojrzałych limfocytów B, oprócz wyżej wspomnianych molekuł, występuje również glikoproteina-CD22, która jest odpowiedzialna za procesy regulacji aktywacji limfocytów B oraz interakcji z limfocytami T. Niemniej istotną rolę wydaje się spełniać antygen powierzchniowy limfocytów B-CD20. Występuje on w bardzo wczesnych stadiach rozwoju limfocytów B, jak również w ich dojrzałych postaciach. Nie do końca znana jest rola tej molekuly - prawdopodobnie reguluje wczesne etapy cyklu komórkowego w limfocytach B oraz bierze udział w procesach ich różnicowania [4,14,15]. Opisane wyżej molekuly powierzchniowe limfocytów B, jak i ich czynniki kostymulujące odgrywają zasadniczą rolę w procesach aktywacji i syntezy autoreaktywnych przeciwciał w toczeniu układowym. Badania ostatnich lat wskazują, że nadmierne wytwarzanie przeciwciał może być również związane z obniżeniem aktywności limfocytów cytotoksycznych CD8, które pozbawione są lub mają bardzo niską ekspresję kostymulującej molekuly CD28 na swojej powierzchni. Istnieje pogląd, że występowanie cząstki CD28 na powierzchni limfocytów T CD8 może zmniejszać się wraz z wiekiem. Limfocyty te wykazują hamujący wpływ w stosunku do limfocytów T CD4 poprzez bezpośrednie oddziaływanie, jak i dzięki sekrecji różnych cytokin, takich jak IL-10 i TGF-beta. Omawiane limfocyty mają zdolność do rozpoznawania cząstek klasy MHC I na powierzchni komórek prezentujących antygen (np. limfocytów B czy komórek dendrytycznych) i zahamowania proliferacji limfocytów T CD4. Defekt w zakresie limfocytów T CD8+ CD28+ wydaje się być więc kolejnym istotnym ogniwem w procesie dysregulacji immunologicznej w toczeniu układowym [18,19]. Wciąż kontrowersyjną rolę w patogenezie schorzeń autoimmunologicznych zajmuje inny podtyp regulatorowych limfocytów T CD4+CD25+. Odgrywają one rolę w zapobieganiu procesom autoimmunizacji. Badania przeprowadzone na modelach myszy pokazały, że deficyt w zakresie

tych limfocytów prowadzi do rozwoju schorzeń toczniopodobnych z wysokimi mianami przeciwciał anti-dsDNA. W cytoplazmie regulatorowych limfocytów T CD4+CD25+ występuje cząstka CTLA4, która wywiera hamujący wpływ na aktywację limfocytów T poprzez zmniejszenie syntezy IL-2 oraz obniżenie ekspresji receptora tej interleukiny [11,19,20].

Obraz kliniczny toczenia układowego u osób w podeszłym wieku

Zaburzenia immunologiczne, które towarzyszą procesowi starzenia, z jednej strony przyczyniają się do znacznych trudności diagnostycznych, jakie obserwujemy w toczeniu układowym u osób starszych, ale również odpowiedzialne są za łagodniejszy, bardziej powolny i podstępny przebieg tej choroby [8,21,22]. Zasadniczą rolę odgrywa z pewnością obniżenie bezwzględnej liczby limfocytów B, a przez to zmniejszenie autoreaktywnych przeciwciał, zwiększenie odsetka limfocytów B o fenotypie CD5, obniżona cytotoxyczność komórek NK i słabsza ich reakcja na działanie IL-2 [1-3].

Zwrócono uwagę, że istnieją różnice w obrazie klinicznym toczenia u osób młodych i starszych, a wielu badaczy podkreśla fakt, że wiek jest istotnym czynnikiem modyfikującym przebieg choroby [5,6,9]. W porównaniu z osobami młodszymi, u starszych pacjentów z toczeniem układowym nie zawsze mogą występować klasyczne kryteria zaproponowane przez *Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne* w 1997 roku [1,2].

Spośród przedstawionych wyżej kryteriów rozpoznawania toczenia układowego niektóre występują w sposób szczególny u osób w podeszłym wieku. Częściej stwierdza się w tej grupie wiekowej zmiany zapalne w obrębie błon surowiczych, zmiany naśladujące radiologicznie zapalenie płuc, cytopenie, zespół Sjögrena czy objawy neurologiczne. Stosunkowo rzadziej występują u osób starszych zmiany w nerkach, objawy skórne czy zapalenie stawów [3,5,6,8,9,23]. Zapalenie opłucnej może manifestować się klinicznie bólami opłucnowymi, tarciami opłucnowymi lub wysiękami w jamie opłucnowej, natomiast zapalenie osierdzia stwierdzamy na podstawie zmian w EKG, tarcia osierdziowego lub obecności płynu w jamie osierdzia [6,9].

Szczególne znaczenie ma rozpoznawanie toczenia w przypadku dominacji objawów neuropsychiatrycznych u osób w podeszłym wieku. Uważa się, że zabu-

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania toczenia układowego wg ACR [1,2]

Objaw	Określenie
Rumień na twarzy	Stały rumień płaski lub lekko uniesiony, umiejscowiony na policzkach lub grzbiecie nosa, nieprzekraczający bruzd nosowo-wargowych
Rumień krążkowy	Zmiany rumieniowate, lekko uniesione z przylegającym rogowaceniem, łuszczeniem i zaczopowaniem mieszków
Nadwrażliwość na światło słoneczne	Osutka w wyniku nietypowej reakcji na światło słoneczne stwierdzana przez lekarza lub zgłaszana przez chorego
Owrzodzenia w jamie ustnej	Owrzodzenia w jamie ustnej lub gardle, zwykle niebolesne stwierdzane przez lekarza
Zapalenie stawów bez nadżerek	Zajęcie co najmniej 2 stawów obwodowych, charakteryzujące się bolesnością, obrzękiem lub wysiękiem
Zapalenie opłucnej lub osierdzia	Ból opłucnowy w wywiadzie lub tarcie opłucnowe stwierdzone przez lekarza lub wysięk w jamie opłucnej lub zapalenie osierdzia udokumentowane na podstawie zmian w EKG lub tarcia osierdziowego lub obecności wysięku w jamie osierdzia
Zmiany w nerkach	Utrzymujący się białkomocz >0,5g/dobę lub > 3, jeśli nie przeprowadzono oceny ilościowej lub wałeczki w moczu- erytrocytowe, hemoglobinowe, ziarniste, nabłonkowe lub mieszane
Zmiany w układzie nerwowym	Napady drgawek - bez innej przyczyny, takiej jak leki, zaburzenia metaboliczne, np. mocznica lub kwasica ketonowa lub zaburzenia elektrolitowe
Zaburzenia hematologiczne	Niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą lub leukopenia <4000/uł stwierdzana co najmniej dwukrotnie lub limfopenia <1500/uł stwierdzana co najmniej dwukrotnie lub małopłytkowość <100 000/uł bez przyjmowania leków mogących ją spowodować
Zaburzenia immunologiczne	Przeciwciała przeciwko DNA - nieprawidłowe miano przeciwciał reagujących z natywnym DNA lub przeciwciała przeciwko Sm lub obecność przeciwciał antyfosfolipidowych: przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM lub IgG lub antykoagulantu toczniowego wykrytego metodą standardową lub fałszywie dodatniego wyniku testu VDRL utrzymującego się co najmniej 6 miesięcy potwierdzonego ujemnym testem immobilizacji krętków
Obecność przeciwciał przeciwjądrowych	Nieprawidłowe miano przeciwciał przeciwjądrowych w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej lub inną odpowiednią metodą w dowolnym czasie, gdy chory nie przyjmował leków mogących wywołać ich wytwarzanie

zenia te występują u 60-75% pacjentów w starszym wieku [24,25]. Kłopoty diagnostyczne, które pojawiają się w tej grupie wiekowej związane są z towarzyszącymi procesowi starzenia zaburzeniami funkcji poznawczych. Niektórzy autorzy uważają, że neuropsychiatryczne postaci toczenia u osób w podeszłym wieku są często niedodiagnozowane. Zasadniczy problem polega na tym, że diagnostyka w kierunku toczenia układowego jest podejmowana tylko w sytuacji, kiedy występują typowe dla tego schorzenia objawy [9]. W 1999 roku komitet badawczy *American College of Rheumatology* zdefiniował 19 zespołów neuropsychiatrycznych, które szczególnie często są rozpoznawane u osób z toczeniem [26-28]:

1. Ostry stan splątania
2. Zespół Guillaína-Barrego
3. Chorobliwe lęki
4. Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
5. Zespół mózgowo-naczyniowy
6. Zaburzenia funkcji poznawczych
7. Zespół demielinizacyjny

8. Bóle głowy
9. Mononeuropatie
10. Poprzeczna mielopatia
11. Zaburzenia nastroju
12. Zaburzenia motoryki
13. Miastenia
14. Neuropatie nerwów czaszkowych
15. Neuropatia autonomiczna
16. Pleksopatia
17. Uszkodzenia splotów nerwowych
18. Psychoza
19. Drgawki

Zaburzenia neurologiczno-psychiatryczne występujące w toczeniu układowym u osób w podeszłym wieku mogą przybierać postacie m.in. otępienia, udaru, padaczki, depresji, neuropatii, schizofrenii czy zespołu zmęczenia [24,27,29,30]. Ostatni z wymienionych objawów występuje u 50-100% pacjentów z toczeniem układowym [27,28].

Pomimo braku zgodności poglądów co do częstości występowania przedstawionych poszczególnych obja-

Tabela 2. Zaburzenia neurologiczno-psychiatryczne u 5 pacjentów w podeszłym wieku z toczniem układowym [31]

Lp.	Wiek	Czas trwania objawów przed postawieniem diagnozy	Płeć	Objawy psychiatryczne	Objawy neurologiczne	Inne objawy	Liczba spełnionych kryteriów ARA	Odpowiedź na leczenie GKS
1	75	5 lat	M	Stan majaczeniowy, depresja	Parkinsonizm	Bóle stawów i mięśni, zespół Sjögrena	3	Dobra
2	76	4 lata	K	Depresja, podostry stan majaczeniowy	TIA	SIADH	3	Dobra
3	93	6 miesięcy	K	Otępienie	Udar, TIA		3	Wątpliwa
4	85	6 miesięcy	K	Podostry stan majaczeniowy			3	Zła
5	83	6 miesięcy	M	Otępienie	Parkinsonizm	Utrata masy ciała	3	Dobra

Tabela 3. Zestawienie najczęstszych klinicznych manifestacji tocznia układowego u osób starszych [8]

Autor	Rok	Objawy kliniczne
Maddison	1987	Zapalenie stawów, wysypka, zapalenie śródmiąższowe płuc
Boddaert	2004	Zapalenie stawów, gorączka, zapalenie błon surowiczych
Hashimoto	1987	Wysypka, objaw Raynauda, zapalenie błon surowiczych, trombocytopenia
Voulgari	2002	Nadwrażliwość na światło słoneczne, zapalenie stawów, objaw Raynauda, wysypka
Cattoggio	1984	Zapalenie stawów, wysypka, objaw Raynauda, zwłóknienie płuc, cytopenie, nadwrażliwość na światło słoneczne
Salem	1972	Bóle mięśni, utrata masy ciała, zespół zmęczenia
Pu	2000	Zaburzenia hematologiczne, owrzodzenia jamy ustnej, zmiany w nerkach

wów klinicznych, wątpliwości nie ulega fakt, że u osób w podeszłym wieku narastają trudności diagnostyczne, co wynika m.in. ze współistnienia wielu innych chorób mogących maskować objawy tocznia, często nietypowego przebiegu choroby - co zresztą należy do typowych cech medycyny geriatrycznej [3,6,8,9].

Diagnostyka laboratoryjna tocznia układowego

Problemy diagnostyczne, z którymi spotykamy się w toczniu układowym u osób w podeszłym wieku związane są głównie ze zmianami w układzie immunologicznym, które towarzyszą procesom starzenia się. Zwraca się uwagę na fakt, że u ponad 30% starszych zdrowych pacjentów wykrywane są przeciwciała przeciwjądrowe (ANA). Podobnie, bez związku z objawami klinicznymi, stwierdza się u osób starszych częstszą obecność czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwtrzcycowych czy antykardiolipinowych [9,32].

Istnieje podobieństwo, że tak jak u osób młodszych większą wartość diagnostyczną niż ANA mają przeciwciała przeciwko natywnemu DNA (anty-dsDNA). Przeciwciała te prawdopodobnie uczestniczą w procesach uszkodzenia naczyń w toczniu układowym. Nie wywierają one bezpośredniego cytotoksycznego wpływu na komórki śródbłonna, a jedynie nasilają syntezę IL-1 i IL-6 [1,5,26,33,34]. Do chwili obecnej nie ma jednoznacznych danych co do miana występowania tych przeciwciał u osób starszych w toczniu układowym. Większość autorów uważa, że anty-dsDNA u osób starszych występują w mniejszych stężeniach w porównaniu z młodszymi chorymi z toczniem układowym, chociaż Ramos i wsp. wykazali, że miana tych przeciwciał w obu grupach wiekowych mogą być podobne [35]. Padovan w swoich badaniach pokazał, że miana anty-dsDNA u osób starszych z toczniem mogą być istotnie wyższe w porównaniu z innymi grupami wiekowymi i nie wykazują dodatniej korelacji ze stopniem uszkodzenia narządów - głównie nerek [36]. Wydaje się,

że opinie badaczy co do stopnia rozpowszechnienia innych przeciwciał-Ro i La są bardziej jednoznaczne, gdyż ze względu na ich większą częstość występowania u pacjentów w podeszłym wieku w wielu sytuacjach wydają się mieć niejednokrotnie decydujące znaczenie dla postawienia rozpoznania. Istnieje również zgodność poglądów co do wyższego miana przeciwciał antykardiolipinowych w toczeniu układowym u starszych osób [3,6-8]. Właśnie tym przeciwciałom obok anty-dsDNA przypisuje się istotną rolę w uszkodzeniu śródbłonka naczyń krwionośnych, zwiększonego ryzyka zarówno żylnego, jak i tętniczej choroby zakrzepowej czy zmian proliferacyjnych w zastawkach serca. Przeciwciała te prawdopodobnie uczestniczą również w aktywacji układu dopełniacza. W końcowym efekcie wykazują prozapalny, proadhezyjny i prozakrzepowy wpływ na komórki śródbłonka [33,37].

Postać polekowa toczenia układowego

Częstość występowania toczenia polekowego wzrasta wraz z wiekiem. Jest to naturalny efekt zwiększenia ogólnej zachorowalności, a więc i zwiększonej częstości stosowania leków. Często jednoczesne stosowanie kilku leków o potencjalnie niskim ryzyku wywołania toczenia polekowego nie pozwala wykluczyć ryzyka wystąpienia tego powikłania, a wtedy istnieje prawdopodobieństwo, że sumaryczne ryzyko nasilenia objawów będzie znacznie wyższe niż prosty efekt addycyjny [9]. Objawy kliniczne toczenia polekowego są identyczne jak toczenia układowego rumieniowatego, chociaż zwraca się uwagę na częstsze występowanie zapalenia błon surowiczych (szczególnie często po stosowaniu prokainamidu), bólów mięśni i stawów oraz niecharakterystycznych objawów, takich jak gorączka, osłabienie i brak apetytu. Objawy te najczęściej ustępują po odstawieniu leku. Stosunkowo rzadko istnieje konieczność leczenia NLPZ, GKS czy leków immunosupresyjnych. Wśród leków, które najczęściej noszą ze sobą ryzyko wystąpienia toczenia polekowego są między innymi prokainamid, hydralazyna, chinidyna. U około 50% osób stosujących prokainamid pojawiają się przeciwciała przeciwdziałowe, ale tylko u 5-10% występuje tocznienie polekowe. Niektóre leki są odpowiedzialne za zmiany, jakie zachodzą w naczyniach, gdyż cząstka leku może działać jak hapten, który po połączeniu z autoantygenu zmienia jego właściwości antygenowe. Do grupy leków o takim działaniu należą m.in. penicyliny, karbamazepina, przeciwciała monoklonalne czy tiazdy.

Wspólną dla wszystkich leków cechą patogenetyczną jest występowanie przeciwciał przeciwko histonom, często przy braku objawów klinicznych [9,33,38].

Podsumowanie

Postać „*late onset*” toczenia układowego wciąż pozostaje zagadnieniem otwartym, gdyż badania osób w podeszłym wieku w kierunku tej kolagenozy były stosunkowo rzadko do chwili obecnej prowadzone. Ostatnie lata niosą ze sobą doniesienia o wzroście nie tyle częstości występowania, a raczej rozpoznawania toczenia układowego w tej grupie wiekowej. Najstarsza osoba, u której zdiagnozowano i opisano to schorzenie miała 88 lat [5,9]. Istnieje zgodność poglądów, że wiek odgrywa rolę czynnika modyfikującego przebieg choroby, co niesie ze sobą trudności diagnostyczne, z którymi borykają się klinicyści. Niecharakterystyczne objawy, które szczególnie często towarzyszą temu schorzeniu są przyczyną późnego postawienia właściwej diagnozy [7,8,10]. 10-letnie przeżycie u pacjentów z późną odmianą toczenia określane jest na 71% i jest mniejsze w porównaniu z osobami młodszymi, u których wynosi 95% [8]. Najczęstszymi przyczynami zgonów u starszych pacjentów są infekcje dróg oddechowych, nowotwory oraz incydenty sercowo-naczyniowe [21,37]. Zdecydowanie częściej zwraca się uwagę u osób w podeszłym wieku na problemy toczenia polekowego, co związane jest z polipatologią, która towarzyszy procesom starzenia i konsekwencją której jest polipragmazja [37,38]. Wciąż czekamy na kolejne wyniki badań w kierunku toczenia układowego u osób starszych, niektórzy badacze uważają nawet, że kryteria zaproponowane przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne powinny zostać zmodyfikowane z uwzględnieniem specyfiki i odmiennego przebiegu klinicznego tego schorzenia u osób w podeszłym wieku. Diagnostyczna czujność lekarzy geriatrów i wszystkich diagnozujących choroby wieku podeszłego powinna obecnie polegać na rozszerzeniu panelu badań przeciwciał, które w zestawieniu z wynikami szczegółowego badania lekarskiego prowadzą do właściwej diagnozy i leczenia [9,37,39,40].

Adres do korespondencji:

Olga Stępień-Wyrobiec
 NZOZ Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II
 ul. Morawa 31, 40-353 Katowice
 Tel.: (+48 22) 627 39 86
 E-mail: olawyr@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Robak E, Kwiecień A, Sysa-Jędrzejowska A. Problemy diagnostyczne i ocena stopnia aktywności układowego toczenia rumieniowatego. *Przegl Lek* 2005; 62: 299-305.
2. Robak E, Sysa-Jędrzejowska A, Woźniacka A. Postępy i perspektywy leczenia układowego toczenia rumieniowatego. *Przegl Lek* 2005; 62: 894-9.
3. Rovensky J, Tuchynova A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 235-9.
4. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 859-78.
5. Font J, Pallares L, Cervera R i wsp. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-5.
6. Domenech I, Aydintug O, Cervera R i wsp. Systemic lupus erythematosus in 50 year olds. *Postgrad Med J* 1992; 68: 440-4.
7. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z i wsp. Late-onset systemic lupus erythematosus. A personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 348-59.
8. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging* 2007; 24: 701-15.
9. Wiczkowska-Tobis K, Niemir Z. Toczeń układowy rumieniowaty w starszym wieku. *Nowiny Lek* 2004; 73: 158-61.
10. Hutton CW, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus presenting as polymyalgia rheumatica in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 641-4.
11. Lu Ling-Ying, Jiung-Jun Chu, Lu Pei-Jung i wsp. Expression of intracellular transforming growth factor-beta 1 in CD4+CD25+ cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41: 165-73.
12. Li MO, Wan YY, Sanjabi S i wsp. Transforming growth factor -beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146.
13. Robak E, Smolewski P, Wozniacka A i wsp. Relationship between peripheral blood dendritic cells and cytokines involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15: 222-30.
14. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus: pharmacological developments and recommendations for a therapeutic strategy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 31-41.
15. Eisenberg R, Albert D. B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 20-7.
16. Adorini L. Cytokine-based immunointervention in the treatment of autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 185-92.
17. Morimoto S, Nakano S, Watanabe T i wsp. Expression of B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in T cells in active systemic lupus erythematosus, the role of BAFF in T-cell dependent B cell pathogenic autoantibody production. *Rheumatology* 2007; 46: 1083-6.
18. Tulunay A, Yavuz S, Direskeneli H i wsp. CD8+CD28-, suppressive T cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 630-7.
19. Alvarado-Sanchez B, Hernandez-Castro B, Portales-Perez D i wsp. Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2006; 27: 110-8.
20. Suri-Payer E, Fritzsching B. Regulatory T cells in experimental autoimmune disease. *Springer Semin Immunopathol* 2006; 28: 3-16.
21. Karoubi NE, Hayem G, Mentres F i wsp. Late onset systemic lupus erythematosus: a new approach. *Lupus* 2007; 16: 1011-4.
22. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D i wsp. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 556-62.
23. Morimoto S, Tokano Y, Nakano S i wsp. Chemoattractant mechanism of Th1 cells in class III and IV lupus nephritis. *Autoimmunity* 2009; 42: 143-9.
24. Dennis MS, Byrne EJ, Hopkinson N i wsp. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in elderly people: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1157-61.
25. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2002; 41: 184-8.
26. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology* 2008; 47: 1498-502.
27. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): Relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis rheum* 2006; 55: 628-35.
28. Monov S, Monova D. Classification criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Do they need a discussion? *Hippokratia* 2008; 12: 103-7.
29. Ainiala H, Hietaharju A, Dastidar P i wsp. Increased serum matrix metalloproteinase 9 levels in Systemic Lupus Erythematosus patients with neuropsychiatric manifestations and brain magnetic resonance imaging abnormalities. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 858-65.
30. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narvaez A i wsp. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *Plos One* 2008; 3: 3347.

31. Dennis MS, Byrne EJ, Hopkinson N I wsp. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in elderly people: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1157-61.
32. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumor immunity. *Immunology* 2006; 119: 254-64.
33. Cieślak P, Hrycek A, Kluciński P. Uszkodzenie i zapalenie naczyń w toczniu rumieniowatym układowym. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 57-63.
34. Praprotnik S, Blank M, Meroni PL i wsp. Classification of anti-endothelial cell antibodies into antibodies against microvascular and macrovascular endothelial cells. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1484-94.
35. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Brito MP. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003; 12: 341-55.
36. Padovan M, Govoni M, Castellino G i wsp. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int* 2007; 27: 735-41.
37. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J i wsp. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1580-7.
38. D Cruz D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 270-4.
39. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria: The American College of Rheumatology Response Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3418-26.
40. Maddison PJ. Is it SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 167-80.