

Toczeń rumieniowaty

*Słoneczne lato
Promień słońca oświetla
Toczniove noski*

Toczeń rumieniowaty u psów

Po raz pierwszy toczeń rumieniowaty układowy opisano w 1963 roku, natomiast krążkowy skórny toczeń rumieniowaty został opisany przez Griffina i wsp. w 1979 roku (tab. 1). W dalszych latach przedstawiono również opisy innych skórnych postaci tej choroby, jak toczeń pęcherzykowy, skórno-śluzówkowy czy złuszczający. Objawy dermatologiczne widoczne są również w przypadku tocznia układowego – obserwuje się je u około 50% chorych zwierząt.

Obecną klasyfikację tocznia rumieniowatego, zaproponowaną przez Olivergo, przedstawia tabela 2. Klasyfikacja ta w znacznym stopniu opiera się na obowiązującej u ludzi klasyfikacji Gilliam-Sontheimer, pochodzącej z 1997 roku (tab. 3).

Podostry skórny toczeń rumieniowaty **Pęcherzykowy skórny toczeń rumieniowaty**

Chorobę z objawami pęcherzykowego tocznia rumieniowatego u psów opisywano wcześniej pod inną nazwą. W latach 60. XX wieku u ras owczarek szetlandzki i owczarki collie oraz u ich mieszańców nazywano ją „hidradenitis suppurativa”. Na początku lat 80. XX wieku

Tabela 1. Daty opisania poszczególnych chorób tocznia rumieniowatego

Choroba	Rok opisania
Toczeń układowy	1963
Skórny krążkowy toczeń rumieniowaty	1979
Toczeń rumieniowaty głęboki (panniculitis)	1983
Skórno-śluzówkowy toczeń rumieniowaty	1990
Złuszczający skórny toczeń rumieniowaty	1992
Toczniove zniekształcenie pazurów	1995
Pęcherzowa postać tocznia układowego	1999
Pęcherzykowy skórny toczeń rumieniowaty	2001

Tabela 2. Podział chorób z grupy toczenia rumieniowatego u psów

Choroby skóry związane z toczniem	Układowy toczeń rumieniowaty
I. Typowe choroby skóry związane z toczniem (sensu stricto)	I. Układowy toczeń rumieniowaty z objawami dotyczącymi skóry
1. Podostry skórny toczeń rumieniowaty Pęcherzykowy skórny toczeń rumieniowaty	
2. Przewlekły skórny toczeń rumieniowaty Skórno-śluzówkowy toczeń rumieniowaty Złuszczający skórny toczeń rumieniowaty Krążkowy skórny toczeń rumieniowaty – postać twarzowa (miejscowa) – postać uogólniona	II. Układowy toczeń rumieniowaty bez objawów dotyczących skóry
II. Nietypowe choroby skóry związane z toczniem 1. Zapalenie naczyń 2. Pęcherzowa postać toczenia układowego 3. Toczeń rumieniowaty głęboki	

Tabela 3. Klasyfikacja toczenia rumieniowatego u ludzi

Choroby skóry związane z toczniem	Układowy toczeń rumieniowaty
I. Typowe choroby skóry związane z toczniem	I. Układowy toczeń rumieniowaty z objawami dotyczącymi skóry
1. Ostry skórny toczeń rumieniowaty	
2. Podostry skórny toczeń rumieniowaty	
3. Przewlekły skórny toczeń rumieniowaty	II. Układowy toczeń rumieniowaty bez objawów dotyczących skóry
II. Nietypowe choroby skóry związane z toczniem	III. Układowy toczeń rumieniowaty z pojawiającymi się w dalszej kolejności objawami skórnymi

pojawiły się spekulacje, że jest to specyficzny dla tych ras przebieg rumienia wielopostaciowego lub pemfigoidu pęcherzowego. W połowie lat 90. używano nazwy „idiopatyczna wrzodziejąca dermataza owczarków collie i owczarków szetlandzkich”. Sądzono, że to pewien wariant typowego dla tej rasy zapalenia skórno-mięśniowego.

Obecną nazwę zaproponowali w 2001 roku Jackson i Olivry, którzy wyodrębnili oddzielną chorobę na podstawie cech klinicznych i histopatologicznych. W 2004 roku ci sami naukowcy stwierdzili obecność przeciwciał przeciwko jądrom komórkowym u psów chorych na pęcherzykowy skórny toczeń rumieniowaty.

W związku z silną predylekcją rasową (większość przypadków dotyczyła owczarków collie, szetlandzkich i ich mieszańców) podejrzewa się predyspozycje genetyczne do rozwoju choroby. Pęcherzykowy skórny toczeń rumieniowaty dotyczy głównie zwierząt młodych – średnia wieku chorych psów to 5,5 roku (opisywano przypadki u osobników od 2 do 11 roku życia).

Objawy kliniczne

Pierwszymi objawami zaobserwowanymi w przebiegu choroby są rumień i pęcherzyki, lokalizujące się na nieowłosionej skórze: brzucha, pach, pachwin i przyśrodkowej powierzchni ud. Pęcherzyki przekształcają się w nadżerki, a następnie we wrzody. Tworzące się

wykwity mają charakterystyczny kształt pierścieniowy, wielopierścieniowy lub rozpełzający. Poza opisanymi lokalizacjami zmiany pojawiają się na granicy skóry i błon śluzowych, przyśrodkowej powierzchni małżowiny usznej, a u niektórych pacjentów w jamie ustnej. Często dochodzi do nadkażeń bakteryjnych nadżerek i owrzodzeń. Zazwyczaj u chorych psów nie stwierdza się świądu, ale zwierzęta wylizują okolice ciała, gdzie powstały nadżerki i owrzodzenia. Tak jak w przypadku wielu innych chorób autoimmunologicznych światło słoneczne nasila objawy – zazwyczaj choroba rozpoczyna się latem. W przypadku ustąpienia zmian w tym okresie również dochodzi do nawrotów. Choroba dotyczy wyłącznie skóry. Podczas jej trwania u chorych osobników nie obserwuje się objawów ogólnych, nie ma także odchyłeń w badaniach hematologicznych i biochemicznych.

Rozpoznanie różnicowe

Należy uwzględnić: układowy toczeń rumieniowaty, rumień wielopostaciowy – zespół toksycznej martwicy rozplywnej naskórka, negatywne reakcje polekowe, pemfigoid pęcherzowy, nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka oraz pęcherzycę zwykłą.

Rozpoznanie

Objawy kliniczne nie pozwalają na całkowicie pewne rozpoznanie. Istotną metodą diagnostyczną jest badanie histopatologiczne. W preparatach wykonanych z wycinków pobranych od psów z toczniem pęcherzykowym najbardziej charakterystyczną cechą jest liszajowate zapalenie skóry z obfitym naciekiem zapalnym złożonym z limfocytów na granicy naskórka i skóry właściwej, który często przesłania połączenia skórno-naskórkowe. Dodatkowo w komórkach warstwy podstawnej widoczne są zmiany w postaci zwyrodnienia wodniczkowego oraz pojawiają się komórki apoptyczne, które mogą być obecne w dolnych obszarach warstwy kolczystej, często w otoczeniu limfocytów (satelitoza). Uszkodzenie komórek podstawnych powoduje osłabienie połączeń skórno-naskórkowych; mogą tworzyć się szczeliny i pęcherzyki w obrębie warstwy podstawnej naskórka. Zmianom tym towarzyszą obrzęk i przekrwienie skóry właściwej. Sporadycznie występują zapalenie mieszków włosowych, migracja barwnika do skóry właściwej, pogrubienie błony podstawnej naskórka oraz zwłóknienie górnych warstw skóry. Przy dużej liczbie nadżerek i owrzodzeń pojawiają się dodatkowo nacieki granulocytów obojętnochłonnych.

Bezpośrednia immunofluorescencja wykazuje osadzanie się immunoglobulin IgG w błonie podstawnej naskórka (w 50% przypadków). Immunoglobuliny mogą pojawiać się również wokół naczyń krwionośnych (93% przypadków) lub w cytoplazmie korneocytów (43% przypadków).

Pośrednia immunofluorescencja okazała się mało przydatna w diagnostyce, ponieważ nie wykazała przeciwciał IgG przeciwko błonie podstawnej naskórka, jak również przeciwciał przeciwko jądom komórkowym.

Inną metodą, którą można zastosować w diagnostyce, jest badanie immunohistochemiczne. Umożliwia potwierdzenie obecności limfocytów T, zapalenia skóry na granicy skóry właściwej i naskórka za pomocą przeciwciał identyfikujących antygeny CD3+, CD4, CD8 i CD1+. Sporadycznie można stwierdzić limfocyty B w powierzchniowych warstwach skóry właściwej przy użyciu przeciwciała znakującego antygen CD21.

Leczenie

Ponieważ objawy nasilają się latem, co sugeruje wpływ promieniowania ultrafioletowego na ich zaostrzenie się, wskazane jest unikanie bezpośredniej ekspozycji na światło

słoneczne. Chore zwierzęta mogą być skutecznie leczone glikokortykosteroidami w niskich dawkach immunosupresyjnych (prednizon, prednizolon 2 mg/kg m.c.). Wraz z glikokortykosteroidami można zastosować azatioprynę (2 mg/kg m.c.). Opisano również pojedyncze przypadki ustępowania objawów również po mykofenolanie mofetylu. W leczeniu można łączyć glikokortykosteroidy z cyklosporyną (w dawce około 5 mg/kg m.c. raz dziennie). Skuteczność takiej terapii wynosi 73%, a jej czas – od jednego do dwóch miesięcy. Po ustąpieniu objawów w celu zapobiegania nawrotom można stosować cyklosporynę jako jedyny lek, ponadto w ramach uzupełnienia leczenia można miejscowo aplikować kremy lub maści zawierające 1% takrolimus. W przypadkach tocznia pęcherzykowego stosowano również pentoksyfilinę, ale efekty były niewielkie (poprawę, i to niepełną, uzyskano jedynie u 1/3 leczonych psów).

Opisano ponadto skuteczne leczenie z zastosowaniem tetracykliny z niacynamidem oraz miejscowym stosowaniem 1% takrolimusu (250 mg/kg m.c. u psów <10 kg, 500 mg u psów >10 kg m.c.). Przy zastosowaniu tej metody poprawę uzyskano po 2,5 miesiąca. Zamiast tetracykliny można stosować doksycylinę (opisano jeden przypadek takiego leczenia).

Oklacytynib, lek powszechnie stosowany do ograniczania świądu, przede wszystkim w chorobach alergicznych, zastosowano w jednym przypadku pęcherzykowego skórno-tocznia rumieniowatego. Podawano go w dawce 0,6 mg/kg m.c. dwa razy dziennie przez 15 dni, a następnie raz dziennie przez kolejne 20 dni. Całkowite ustąpienie objawów obserwowano już po 5 dniach od rozpoczęcia leczenia, co oznacza, że lek ten ma znacznie szybsze działanie niż inne, wcześniej stosowane metody. To jednak pojedynczy przypadek i wymagane są dalsze obserwacje.

Przy powikłaniach bakteryjnych trzeba dodatkowo wprowadzić antybiotykoterapię. W leczeniu powikłań bakteryjnych można zastosować standardowo zalecane antybiotyki: amoksycylinę z kwasem klawulanowym, cefaleksynę, oksacylinę, enrofloksacynę. Dodatkowo należy wdrożyć leczenie miejscowe środkami przeciwbakteryjnymi, zawierającymi w swoim składzie mleczan etylu, nadtlenek benzoilu, chlorcheksydyne.

Przewlekły skórny toczeń rumieniowaty Krążkowy skórny toczeń rumieniowaty u psów

Krążkowy skórny toczeń rumieniowaty jest najczęściej rozpoznawaną u psów chorobą z grupy tocznia. W związku z objawami klinicznymi wyróżniane są dwie jego postaci:

- twarzowa ze zmianami lokalizującymi się na głowie, twarzy i szyi zwierzęcia oraz
- uogólniona, w której zmiany pojawiają się również w innych, poza głową i szyją, okolicach ciała. U psów nie występują praktycznie powszechne w medycynie człowieka przypadki rozwinięcia się tocznia układowego z tocznia skórno-

Postać twarzowa tocznia skórno-

Postać twarzowa występuje częściej u pewnych ras. Ponad 30% pacjentów z tego typu postacią choroby stanowią owczarki niemieckie. Jej przypadki częściej spotykane są u owczarków collie, owczarków szetlandzkich, syberian husky, spanieli brytyjskich. Średnia wieku psa, u którego występuje twarzowa postać krążkowego tocznia rumieniowatego, to 7 lat, opisywano także przypadki u osobników od roku do dwunastu lat (pojedyncze również u młodszych, kilkumiesięcznych osobników). Można się spotkać z opinią, że nieznacznie częściej chorobę stwierdza się u samców (zdania na ten temat nie są zgodne). Sterylizacja nie ma wpływu na występowanie problemu.

Objawy kliniczne

Pierwszym obserwowanym objawem jest rumień, następnie pojawiają się odbarwienia na lusterku nosa, na dalszym etapie zaś wykwyty wtórne: łuski i nadżerki przekształcające się w owrzodzenia. Płytką nosa traci swój typowy rysunek (tzw. brukowanie). Opisane powyżej zmiany mogą następnie obejmować nozdrza. W miarę rozwoju choroby objawy uwidaczniają się w kolejnych okolicach ciała – na grzbiecie nosa, wargach, powiekach, w okolicy okołoczołowej, a niekiedy na małżowinach usznych. Najczęściej nie obserwuje się świądu. Opisywano przypadki rozwinięcia się raka kolczystokomórkowego w miejscu, gdzie wcześniej występowały zmiany związane z toczniem (lusterko nosa).

Postać uogólniona tocznia skórneg

Ta postać krążkowego tocznia rumieniowatego również spotykana jest częściej u pewnych ras psów. Należą do nich labradory, pudle i grzywacze chińskie. Co interesujące, nie była opisywana u owczarków niemieckich, dla których typowa jest postać twarzowa. Choroba występuje u nieco starszych zwierząt niż w przypadku postaci twarzowej – średnia wieku chorych zwierząt przy postaci uogólnionej to 9 lat (odnotowano przypadki u psów w wieku od 5 do 12 lat). W tej postaci tocznia nie wykazano predyspozycji płciowej.

Objawy kliniczne

W przebiegu choroby powstają wyłysienia oraz wykwyty: rumień, łuski, odbarwienia. Zmiany mają najczęściej kształt pierścieniowaty lub okrągły/owalny. Typowe lokalizacje to szyja, kark i boki klatki piersiowej. W dalszym przebiegu choroby dochodzi do powstawania owrzodzeń, a po ich wygojeniu w miejscu ich występowania pojawiają się blizny zanikowe lub przerostowe oraz nieprawidłowości w pigmentacji (przebarwienie lub odbarwienie). Przebarwienia lokalizują się również na brzuchu. Poza skórą u części pacjentów objawy mogą dotyczyć błon śluzowych oraz okolicy narządów płciowych. Nie stwierdza się objawów ogólnych, ale możliwy jest świąd (u 40%) lub bolesność (w 30% przypadków).

Rozpoznanie różnicowe

Przy postaci twarzowej w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić choroby o podobnej lokalizacji: raka kolczystokomórkowego, zespół skórno-naczyniówkowy, chłoniaka epiteliotropowego, pęcherzycę liściastą i rumieniowatą, ropne zapalenie skórno-śluzówkowe, a także zapalenie skórno-mięśniowe. Przy zmianach niewielkiego stopnia, w których obserwowane jest głównie odbarwienie, należy brać pod uwagę bielactwo nabyte.

Z kolei w postaci uogólnionej skórneg krążkowego tocznia rumieniowatego trzeba uwzględnić dermatopatie niedokrwienne i rumień wielopostaciowy.

Rozpoznanie

W przypadku tocznia rumieniowatego u ludzi w diagnostyce wykorzystywane jest oznaczenie przeciwciał przeciwko jądrom komórkowym (ANA – antinuclear antibodies). U psów badanie to nie ma dużej wartości diagnostycznej, ponieważ w żadnym z opisanych przypadków postaci twarzowej krążkowego skórneg tocznia rumieniowatego nie stwierdzono zwiększenia miana tych przeciwciał, również w postaci uogólnionej zdarzało się to sporadycznie, a podniesienie miana było niewielkie.

Badanie cytologiczne, przynoszące znaczne korzyści diagnostyczne w przypadku pęcherzycy, w toczniu nie jest przydatne (stwierdza się granulocyty obojętnochłonne i ziarniaki).

Najważniejszym sposobem ustalenia rozpoznania skórno-krążkowego toczenia rumieniowatego pozostaje badanie histopatologiczne. Biopsję powinniśmy pobrać z obszarów obejmujących granicę zmian, gdzie toczy się aktywny proces. Dużym ograniczeniem diagnostycznym jest niewątpliwie lokalizacja zmian wyłącznie na lusterku nosa – zwykle jest możliwość wykonania jednej biopsji o niewielkiej średnicy. W uogólnionej postaci krążkowego toczenia skórno-krążkowego można pobrać kilka bioptatów z okolic o łatwiejszym dostępie niż lusterko nosa.

Stwierdza się znaczne podobieństwo obrazów histopatologicznych u psów i ludzi. Najbardziej charakterystyczną zmianą histopatologiczną, podobnie jak w toczeniu pęcherzykowym, jest liszajowate zapalenie skóry, w którym nacieki zapalne złożone są głównie z limfocytów i lokalizują się przede wszystkim na granicy naskórka i skóry właściwej. Niekiedy mogą obejmować głębsze warstwy i znajdować się wokół mieszków włosowych i przydatków skóry. Istotnymi cechami mikroskopowymi są zwyrodnienie wodniczkowe oraz apoptoza komórek warstwy podstawnej naskórka. Często wiąże się to z uwalnianiem barwnika i jego migracją do skóry właściwej. Co ważne – przy pobraniu materiału do badania z lusterka nosa obecność uwolnionego pigmentu w obrazie histopatologicznym nie zawsze powiązana jest z toczeniem i może wystąpić u zwierząt zdrowych. W naskórku występuje zwykle umiarkowana akantozą, a w ciężkich przypadkach dochodzi do wtórnych owrzodzeń i nadżerek, pojawiają się też krosty i strupy. Błona podstawna może być ogniskowo pogrubiona, jest to jednak zmiana niespecyficzną występującą, także w przewlekłych zapalnych dermatozach.

W obrazie histopatologicznym krążkowego toczenia rumieniowatego w postaci uogólnionej widoczne jest dodatkowo liszajowate zapalenie mieszków włosowych na wysokości cieśni i lejka z naciekiem złożonym z limfocytów, a w niektórych przypadkach również zapalenie ściany mieszków włosowych. Ponadto może dojść do zaniku gruczołów łojowych oraz zwłóknienia w powierzchownych warstwach skóry właściwej. Wszystkie opisane objawy histopatologiczne w przypadku toczenia twarzowego są zwykle mniej nasilone i obecne tylko w niektórych strukturach, a wtórne infekcje bakteryjne mogą przesłaniać typowe cechy histologiczne.

Kolejną metodą wykorzystywaną do rozpoznawania toczenia krążkowego rumieniowatego jest badanie immunohistochemiczne. Najczęstsza cecha to odkładanie się przeciwciał IgG i IgM oraz aktywowanego fragmentu C3 dopełniacza przy błonie podstawnej naskórka. Objaw ten występuje w niemal wszystkich przypadkach toczenia krążkowego (w ok. 90% przypadków). W jednym z przypadków, poza przeciwciałami IgG, IgM i C3, wykazano odkładanie się przy błonie podstawnej naskórka również przeciwciał IgA oraz limfocytów CD3, C18 i C79a.

Leczenie

W przypadku skórno-krążkowego toczenia rumieniowatego leczenie opiera się na podawaniu leków immunosupresyjnych. Zwykle jest dożywotnie, chociaż występują długotrwałe remisje, podczas których możliwe jest przerwanie terapii. Duże znaczenie w związku z tym odgrywa odpowiedni dobór leków w celu zminimalizowania działań niepożądanych związanych z ich długotrwałym stosowaniem.

Jedną z pierwszych metod leczenia (w 1992 roku) było podawanie tetracykliny w połączeniu z niacynamidem, jak również bez niego. Skuteczność leczenia jest oceniana dość wysoko – poprawę stwierdza się u około 70% psów, przy czym w postaci twarzowej jest ona większa. Leki stosowane są w dawkach (obu substancji – tetracykliny i niacynamidu) po