

Sistemiški lupus eritematosus pasa

Sokolić, Lina

Master's thesis / Diplomski rad

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:283272>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ *VETERINARSKA MEDICINA*

DIPLOMSKI RAD

Lina Sokolić

Sistemi lupus eritematosus pasa

Zagreb, 2025.

Lina Sokolić

Klinika za Unutarnje bolesti
Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnica:

izv. prof. dr. sc. Iva Šmit

Mentorice:

izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić

izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. dr. sc. Gabrijela Jurkić Krsteska
2. izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić
3. izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš
4. prof. dr. sc. Damjan Gračner (zamjena)

Rad sadržava 29 stranica, 7 slika, 2 tablice, 18 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Najprije se zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Mirni Brkljačić na uloženom trudu i vremenu, izrazitom strpljenju, stručnim savjetima, brzim ispravcima i velikoj susretljivosti. Hvala i komentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Kiš.

Zahvaljujem se Klinici za zarazne bolesti i njenim djelatnicima za svo preneseno znanje i iskustvo koje sam stekla gledajući i sudjelujući u njihovom radu.

Hvala mojoj obitelji na pruženoj prilici i podršci tijekom cijelog studiranja. Zahvaljujem se i dečku Mihaelu na čestom ohrabrivanju, kao i na pruženoj motivaciji i podršci. Hvala ti što si uvijek uz mene.

Puno hvala i svim mojim prijateljima, onima koji me prate od malih nogu i onima koje sam stekla studirajući. Bili ste velika podrška, pogotovo u najtežim trenucima. Hvala Vam za svaki provedeni trenutak, dobronamjerni savjet, svaku posuđenu skriptu i ispisanu bilježnicu te naravno za svaku odigranu partiju pikada i jamba. Posebno hvala mojoj kumi Magdaleni na bezuvjetnoj podršci i cimerici Mari na pruženoj velikoj pomoći i potpori kada je bilo najpotrebnije.

I na kraju hvala mojim četveronožnim čupavcima, onima koje sam izgubila tijekom studiranja i onima koji su ušli u moj život. Hvala kujici Sammy s kojom sam odrastala i koja me inspirirala da upišem veterinu i najboljem mačku na svijetu Jinxu, nikad Vas neću zaboraviti. Hvala kujici Nali i njenim bebačima Bumbi i Mrksiju koji mi svakodnevno donose osmijeh na lice. Hvala Vam što mi uljepšavate život.

POPIS PRILOGA

Popis tablica

Tablica 1. Kriteriji za dijagnostiku SLE-a

Tablica 2. Modificirani kriteriji za dijagnostiku SLE-a

Popis slika

Slika 1. Mužjak njemačkog ovčara s dijagnozom sistemskog lupusa eritematozusa postavljenom u 3. godini života

Slika 2. Kožne lezije histološki opisane kao „interfacijalni dermatitis” u psa sa sistemskim lupusom eritematozusom.

Slika 3. Kožne lezije histološki opisane kao „interfacijalni dermatitis” u psa sa sistemskim lupusom eritematozusom.

Slika 4. Ženka hrta s dijagnozom sistemskog lupusa eritematozusa postavljenom u 3. godini života.

Slika 5. Ženka hrta s dijagnozom sistemskog lupusa eritematozusa postavljenom u 3. godini života.

Slika 6. Ženka pasmine bichon frise kojoj je dijagnosticiran sistemski lupus eritematosus u 5. godini života

Slika 7. Ženka sa Slike 6 nakon monoterapije kortikosteroidima

POPIS KRATICA

SLE – sistemski lupus eritematosus

ANA – antinuklearna protutijela

KKS – kompletna krvna slika

MHC – glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. *Major Histocompatibility Complex*)

DLA – pseći leukocitni antigen (engl. *Dog Leukocyte Antigen*)

UV – ultraljubičasto (engl. *Ultraviolet*)

NK stanice – prirodne stanice ubojice (engl. *Natural Killer Cells*)

IgG – imunoglobulin G

IgM – imunoglobulin M

CD8 limfociti – citotoksični limfociti

LE stanice – lupus eritematosus stanice

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

SŽS – središnji živčani sustav

CT – kompjuterizirana tomografija

MRI – magnetna rezonanca

CSL – cerebrospinalni likvor

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	3
2.1. ETIOLOGIJA.....	3
2.1.1. UTJECAJ GENETIKE.....	3
2.1.2. UTJECAJ OKOLIŠA.....	4
2.1.3. UTJECAJ LIJEKOVA.....	4
2.1.4. UTJECAJ INFEKTIVNIH UZROČNIKA.....	4
2.2. PATOFIZIOLOGIJA.....	5
2.2.1. REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIPA III.....	5
2.2.2. REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIPA II.....	5
2.2.3. REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIPA IV.....	6
2.3. KLINIČKA SLIKA.....	7
2.4. DIJAGNOSTIKA.....	13
2.4.1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI.....	14
2.4.2. SPECIFIČNI TESTOVI.....	18
2.5. LIJEČENJE.....	21
2.6. PROGNOZA.....	23
3. ZAKLJUČCI	24
4. LITERATURA	25
5. SAŽETAK	27
6. SUMMARY	28
7. ŽIVOTOPIS	29

1. UVOD

Sistemski lupus eritematosus (SLE) je imunosno posredovana, multisistemska, često fatalna bolest, koju karakterizira proizvodnja protutijela protiv velikog broja antigena vlastitih stanica što rezultira stvaranjem imunih kompleksa. Imuni kompleksi talože se na različitim mjestima unutar organizma (u krvnim žilama, sinoviji, glomerulima, koži) uzrokujući oštećenje tkiva reakcijom preosjetljivosti tipa III (PETAK, 2019.) Oštećenja tkiva također nastaju pri reakcijama preosjetljivosti tipa II uslijed citotoksičnog djelovanja IgG ili IgM protutijela te pri reakcijama preosjetljivosti tipa IV izravnim djelovanjem T stanica (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

SLE u pasa je relativno rijedak te najčešće zahvaća više od jednog organa (BETBEZE, 2020.). Postoji pasminska predispozicija za razvoj bolesti koja je dokazana kod njemačkog ovčara, šetlandskog ovčara, škotskog ovčara, bigla i pudla (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Kod ljudi se bolest češće javlja u žena dok kod pasa nije uočena spolna predispozicija. Bolest se najčešće javlja u pasa u dobi od 3-7 godina, ali uočena je i u rasponu od 6 mjeseci do 13 godina starosti (STONE, 2017.).

Primarni uzrok bolesti nije poznat, ali smatra se da veliki utjecaj imaju genetski i okolišni čimbenici te izloženost određenim infektivnim uzročnicima i lijekovima (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

Klinička slika je varijabilna te tijekom bolesti može biti akutan ili kroničan. Obzirom da SLE može zahvatiti gotovo bilo koji organski sustav, uočen je širok raspon kliničkih znakova koji mogu sličiti na druge bolesti. Najčešći znakovi su vrućica, hromost ili oticanje zglobova zbog neerozivnog poliartritisa, dermatološke manifestacije i znakovi zatajenja bubrega kao što su gubitak tjelesne mase, povraćanje, poliurija i polidipsija (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

Obzirom na široki spektar kliničkih simptoma dijagnostika SLE-a je zahtjevna i skupa. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju prisutna najmanje dva glavna (engl. *major*) klinička znaka uz pozitivan serološki test na antinuklearna protutijela (ANA) ili na temelju prisutnosti jednog glavnog i dva sporedna (engl. *minor*) klinička znaka te pozitivan serološki test na ANA. Također, uočeni su psi s dijagnosticiranim SLE kod kojih nije dokazan pozitivan serološki test na ANA (BRKLJAČIĆ i sur., 2017.). Američki fakultet za reumatologiju izdao je novi sustav klasifikacije s 11 kriterija za pomoć u dijagnosticiranju SLE-a u ljudi (VALERIE i sur., 2023.). STONE (2017.) predlaže modificiranu verziju istog od također 11 kriterija za dijagnosticiranje

SLE-a u pasa. Dijagnoza se postavlja kod prisutna 3 ili više kriterija simultano ili kroz određeno vremensko razdoblje (STONE, 2017.).

Bolest je neizlječiva te se kontrolira primjenom imunosupresivnih lijekova. Najčešće se koriste kortikosteroidi samostalno ili u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima. Liječenje se započinje visokim dozama prednizona (1-2 mg/kg p/o) koje se primjenjuju dok bolest ne dođe u potpunu remisiju. Zatim se provode procjene stanja i smanjivanje doze svakih mjesec dana (STONE, 2017.).

Prognoza je rezervirana te su prisutni česti recidivi koji se mogu očitovati simptomima od strane različitih organskih sustava koji se razlikuju od početnog očitovanja bolesti. Stoga je za kontrolu bolesti neophodna dugotrajna i često doživotna imunosupresivna terapija (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Rutinska evaluacija trebala bi uključivati kompletnu krvnu sliku (KKS), biokemijski profil seruma, analizu urina i eventualno serumski ANA titar svakih 1-3 mjeseca (STONE, 2017.).

Cilj ovog rada je detaljno proučiti relevantnu literaturu te opisati etiologiju, patofiziologiju, kliničku sliku, diferencijalnu dijagnostiku te metode dijagnostike, liječenja i kontrole bolesti u pasa oboljelih od SLE.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. ETIOLOGIJA

Imunosno posredovani premećaji nastaju uslijed neadekvatne aktivacije imunskog sustava koje može nastati kao posljedica djelovanja infektivnih uzročnika, pretjerane reakcije na inače bezopasne strane tvari ili reakcije na vlastite antigene (autoantigene) u organizmu. Autoimune bolesti spadaju u skupinu imunsko posredovanih bolesti te se definiraju kao specifični humoralni ili stanični odgovor organizma usmjeren protiv dijelova vlastitih stanica (autoantigena). Prema uzroku dijele se na primarne i sekundarne autoimune bolesti. Kod primarnih autoimunih bolesti ne može se utvrditi glavni uzrok, nego se smatra kako nastaju uslijed neravnoteže ili disfunkcije imunskog sustava. Sekundarne autoimune bolesti nastaju kao posljedica djelovanja određenih uzroka poput infekcija, izloženosti određenim lijekovima ili toksinima, neoplazija, reakcija na cjepivo i drugo (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). Primarni uzrok SLE-a nije poznat, ali smatra se da veliki utjecaj imaju genetski i okolišni čimbenici te izloženost određenim infektivnim uzročnicima i lijekovima (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

2.1.1. UTJECAJ GENETIKE

SLE u pasa je nasljedna bolest, ali se ne nasljeđuje jednostavnim autosomnim mehanizmima. Utvrđena je povezanost s genima glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC od engl. *Major Histocompatibility Complex*), odnosno sa psećim leukocitnim antigenom (DLA od engl. *Dog Leukocyte antigen*) koji predstavlja dio MHC-a odgovoran za kodiranje gena unutar MHC-a (DAY, 2012b.). Dokazana je pozitivna povezanost SLE-a u pasa s alelom DLA A7, dok je negativna (zaštitna) povezanost utvrđena s alelima DLA A1 i B5 (STONE, 2017.).

Također su uspostavljene eksperimentalne kolonije pasa s SLE-om (STONE, 2017.). Najraniju koloniju pasa sa SLE-om osnovali su Lewis i Schwartz 1965. godine. U navedenom istraživanju mnogi potomci koji potječu od roditelja s potvrđenim SLE-om razvili su ANA, ali nisu imali kliničke znakove autoimune bolesti, vjerojatno zbog relativno mlade dobi pasa kada su prijavljeni. Trinaest od 33 psa držana za dugotrajno ispitivanje razvilo je autoimune bolesti uključujući SLE, reumatoidni artritis i limfocitni tiroiditis (DAY, 2012b.).

Također je utvrđena pasminska predispozicija za određene pasmine koje uključuju njemačkog ovčara, šetlandskog ovčara, škotskog ovčara, bigla i pudla (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

2.1.2. UTJECAJ OKOLIŠA

Istraživanje provedeno na jednojajčanim blizancima s genetskom predispozicijom za razvoj SLE-a pokazalo je da se bolest nije uvijek pojavila kod oba blizanca. U slučaju kada je bolest nastala u oba blizanca, uočene su razlike u manifestaciji bolesti. Ovi nalazi upućuju na značajnu ulogu okolišnih čimbenika u razvoju bolesti kod ljudi. Dokazano je kako izlaganje ultraljubičastom svjetlu (UV engl. *Ultraviolet*) uzrokuje pogoršanje kliničkih znakova SLE-a u ljudi, a slična pojava zabilježena je i u pasa i mačaka (STONE, 2017.). Također postoji mogućnost geografskog utjecaja na pojavnost SLE-a (DAY, 2012b.). U ljudi je zabilježena i spolna predispozicija, odnosno 90 % slučajeva SLE-a javlja se u žena što se može pripisati pozitivnom utjecaju estrogena i prolaktina ili zaštitnom utjecaju testosterona. Spolna predispozicija nije zabilježena u pasa. Općenito se smatra kako izloženost infektivnim uzročnicima u ranoj dobi smanjuje stopu pojavnosti alergijskih i autoimunih bolesti (STONE, 2017.).

2.1.3. UTJECAJ LIJEKOVA

Dokazano je da određeni lijekovi u ljudi mogu izazvati stanje slično SLE-u, koje se može očitovati kao artritis, serozitis, umor, nefritis, malaksalost i drugo. Navedena stanja se povlače nakon prestanka uzimanja lijeka (STONE, 2017.). Kod pasa se eksperimentalnim davanjem lijeka hidralazina, uspio dokazati određeni titar ANA. Kod mačaka stanje slično SLE-u je moguće inducirati korištenjem propiltiouracila. Također se slično stanje može izazvati pri liječenju hipertireoidnih mačaka sa metimazolom ili karbimazolom (DAY, 2012b.).

2.1.4. UTJECAJ INFEKTIVNIH UZROČNIKA

Nisu dokazani infektivni uzročnici koji direktno uzrokuju nastanak SLE-a (STONE, 2017.). Međutim, predložena je uloga virusa u nastanku SLE-a u pasa. Kod oboljelih pasa nađeni su antigeni na membrani limfocita koji križno reagiraju s antigenima retrovirusa tipa-c. Također aplikacijom ekstrakta bez stanica od oboljelih pasa zdravima, mogu se izazvati serološke promjene, no bez pojave kliničke slike. Navedena teza nikad nije potvrđena s obzirom da kod oboljelih pasa nikad nije izoliran sličan virus (DAY, 2012b.). Vjerojatno je da infektivni uzročnici kroz molekularnu mimikriju, poliklonsku aktivaciju ili oslobađanje prethodno izoliranih antigena, mogu ubrzati razvoj kliničke slike ili potaknuti nastanak bolesti u pasa genetski predisponiranih za nastanak SLE-a. Također, smatra se kako kod već nastale bolesti, nastanak upale ili cijepljenje može pogoršati kliničku sliku uslijed povećanja imunogenosti autoantigena (STONE, 2017.).

2.2. PATOFIZIOLOGIJA

Bez obzira što je etiologija SLE-a slabo poznata, patološki mehanizmi nastanka bolesti su dobro razumljivi (GERSHWIN, 2010.). Glavni način oštećenja tkiva kod SLE-a smatra se da nastaje putem reakcije preosjetljivosti tipa III. Također je dokazano da oštećenja tkiva u manjoj mjeri nastaju i reakcijama preosjetljivosti tipa II i tipa IV (STONE, 2017.).

2.2.1. REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIP A III

Kod SLE-a dolazi do stvaranja velikog broja topivih imunih kompleksa između protutijela specifičnih za nuklearne komponente (autoprotutijela) i oslobođenih nuklearnih antigena u cirkulaciji (GERSHWIN, 2010.). Imuni kompleksi se inače uklanjaju iz organizma djelovanjem mononuklearnog fagocitnog sustava (STONE, 2017.). No, u slučaju suviška antigena, kao kod SLE-a, dolazi do nastanka reakcije preosjetljivosti tipa III. Ona je karakterizirana stvaranjem velikog broja topivih imunih kompleksa koji se ne mogu ukloniti djelovanjem fagocita, nego se talože na različitim mjestima u organizmu (DAY, 2012a.). Imuni kompleksi se talože u blizini krvnih žila gdje postoji fiziološki odljev tekućine, poput glomerula, sinovije i koroidnog pleksusa (STONE, 2017.). Zarobljeni imuni kompleksi aktiviraju sustav komplementa koji oslobađa male fragmente kemotaktične za neutrofile. Neutrofili se posljedično nakupljaju, te otpuštaju destruktivne enzime koji dovode do nastanka upale i oštećenja tkiva. Ovisno o mjestu taloženja imunih kompleksa, dolazi do nastanka simptoma od strane različitih organskih sustava. U slučaju taloženja imunih kompleksa u glomerulima bubrega, doći će do razvoja glomerulonefritisa i posljedične proteinurije; u sinoviji razviti će se neerozivni poliartritis; na bazalnoj membrani epidermisa nastati će kožne lezije i slično (GERSHWIN, 2010.).

2.2.2. REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIP A II

Kod SLE-a osim protutijela specifičnih za nuklearne komponente, dolazi do nastanka i drugih protutijela usmjerenih protiv širokog spektra nuklearnih, citoplazmatskih i staničnih membranskih molekula što uzrokuje nastanak reakcije preosjetljivosti tipa II (STONE, 2017.). Reakcije preosjetljivosti tipa II su karakterizirane citotoksičnim uništavanjem ciljne stanice koja je obložena specifičnim protutijelima. Citotoksično djelovanje može nastati uslijed fiksacije sustava komplementa, fagocitozom opsonizirane stanice putem makrofaga ili izravnim djelovanjem prirodnih stanica ubojica (NK stanice od engl. *Natural killer cells*) (DAY, 2012a.). U slučaju SLE-a, najčešće dolazi do stvaranja Imunoglobulina G (IgG) ili Imunoglobulina M

(IgM) protiv eritrocita ili trombocita, što uzrokuje nastanak anemije i/ili trombocitopenije (GERSHWIN, 2010.).

2.2.3. REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI TIP A IV

U manjoj mjeri u patogenezi SLE-a sudjeluju i reakcije preosjetljivosti tipa IV (kasna preosjetljivost). Reakcije preosjetljivosti tipa IV su karakterizirane aktivacijom Th1 (engl. *T-helper 1*) limfocita senzibiliziranih djelovanjem antigena. Citokini i kemokini koje izlučuju aktivirane T stanice omogućuju lokalnu regrutaciju dodatnih Th1 limfocita i citotoksičnih T limfocita (CD8 limfocita), makrofaga i neutrofila. Regrutirane T stanice uzrokuju aktivaciju makrofaga ili citotoksično uništavanje ciljanih stanica. Smatra se da je za nastajanje lokalnog upalnog odgovora potrebno od 24 do 72 sata, zbog čega se ovaj tip reakcije preosjetljivosti često naziva „odgođena preosjetljivost“ (DAY, 2012a.). Kod SLE-a, nastanak bubrežnih i kožnih lezija se dijelom može pripisati i djelovanju citotoksičnih T stanica (STONE, 2017.).

2.3. KLINIČKA SLIKA

SLE se rijetko javlja u pasa te nije zabilježena spolna predispozicija (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Klinički znakovi najčešće se javljaju u dobi od 3-7 godina, ali uočeni su i u rasponu od 6 mjeseci do 13 godina starosti (STONE, 2017.). Klinički tijek bolesti može biti akutan ili kroničan, a se simptomi mogu pojačavati ili nestajati (PETAK, 2019.). SLE uključuje široki raspon kliničkih znakova koji ovise o mjestu taloženja imunih kompleksa u organizmu. Česti su relapsi, a različiti organski sustavi mogu biti uključeni u naknadne relapse (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

Najčešće se javlja neerozivni poliartritis, vrućica, bubrežni poremećaji i kožne promjene. Također je zabilježena pojava limfadenopatije i splenomegalije, leukopenije, hemolitičke anemije, trombocitopenije, miozitisa, neuroloških poremećaja i neuropatija (STONE, 2017.).

Neerozivni poliartritis javlja se u 70 do 80 % oboljelih pasa, te se smatra jednim od najčešćih znakova SLE-a u pasa (STONE, 2017.; TAYLOR, 2020b.). Nastaje uslijed taloženja imunih kompleksa unutar sinovijalnih membrana (DAY, 2012b.). Započinje akutnim ili postupnim nastankom generalizirane ukočenosti (DAY i BENNET, 2012.). Poliartritis se očituje pojavom hromosti koja se „seli“ s noge na nogu te temperiranim i bolnim oteknućem zglobova koje je najčešće bilateralno simetrično (DAY I BENNET, 2012.; PETAK, 2019.; TAYLOR, 2020b.). Također može biti asimptomatski, a otkrije se u procesu dijagnostike pri sumnji na multisistemsku imunosno posredovanu bolest, analizom sinovijalne tekućine (TAYLOR, 2020b.). Većinom su zahvaćeni manji zglobovi, kao što su lakatni, koljeni, karpalni ili tarzalni zglob, a distalniji su jače zahvaćeni od proksimalnijih (STONE, 2017.; TAYLOR, 2020b.). Analizom sinovijalne tekućine može se utvrditi prisutnost neutrofilne upale, a imuni kompleksi se osim u sinovijalnoj membrani, također mogu naći unutar makrofaga i stijenki krvnih žila (DAY i BENNET, 2012.; STONE, 2017.).

Vrućica nepoznatog podrijetla/uzroka također se smatra jednim od najčešćih znakova SLE-a u pasa. Postoje različite definicije za vrućicu nepoznatog uzroka. Prema definiciji preuzetoj iz humane medicine, a prilagođenoj psima, vrućica nepoznatog podrijetla se može definirati kao temperatura iznad 39,2°C koja traje najmanje 3 tjedna, a za koju nije pronađen jasan uzrok nakon najmanje 3 posjeta veterinaru i/ili 3 dana hospitalizacije, uključujući kompletni klinički pregled i minimalna dijagnostička testiranja (kompletna krvna slika, profil biokemije seruma, analiza urina) (RAMSEY i TASKER, 2017.). Također, često se razmatra o

vrućici nepoznatog uzroka u slučaju vrućice koja perzistira i nakon kratkotrajne antibiotske terapije, a uzrok se ne može naći nakon minimalnog dijagnostičkog testiranja (RAMSEY i TASKER, 2017., COUTO, 2020.). Različiti podražaji, uključujući bakterije i viruse, imunološke komplekse, aktivirani komplement i nekrotično tkivo, pokreću oslobađanje endogenih pirogena od strane fagocitnog sustava, prvenstveno od mononuklearnih stanica ili makrofaga. Pirogeni djeluju na hipotalamus uzrokujući povišenje tjelesne temperature. Smatra se da upalni neinfektivni poremećaji, uključujući imunološki posredovane bolesti, čine većinu slučajeva vrućice nepoznatog uzroka. Budući da je stvaranje imunih kompleksa jedna od glavnih karakteristika SLE-a, često dolazi do nastanka vrućice koja ne reagira na antibiotsku terapiju (COUTO, 2020.). Vrućica uzrokovana SLE-om može se javiti povremeno ili biti perzistentna. (STONE, 2017.).

Bubrežni poremećaji uzrokovani SLE-om mogu biti benigni i subklinički ili pak progresivni i fatalni. Javljaju se u 50 % slučajeva pasa oboljelih od SLE-a (STONE, 2017.). Glomerulonefritis nastaje uslijed taloženja topivih imunih kompleksa unutar stijenki kapilara glomerula bubrega (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). U ranim stadijima bolesti dolazi do poremećaja filtracijske funkcije bubrega što uzrokuje nastanak nefropatije s gubitkom proteina, odnosno dolazi do selektivnog gubitka plazmatskih proteina (poput albumina) što nazivamo proteinurijom (DAY i MACKIN, 2012.). Proteinurija može biti praćena nespecifičnim simptomima (gubitak tjelesne mase, gubitak apetita, letargija) te se u tim slučajevima može dokazati rutinskom analizom urina. Također, može biti praćena i simptomima zatajenja bubrega, kao što su poliurija, polidipsija, anoreksija i povraćanje (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Uznapredovali glomerulonefritis može dovesti do razvoja nefrotskog sindroma koji se definira prisutnošću proteinurije, hipoproteinemije (posebno hypoalbuminemije), hiperkolesterolemije i padom onkotskog tlaka plazme, što dovodi do pojave ascitesa, pleuralnog izljeva i/ili edema (DAY i MACKIN, 2012.). U slučaju nefrotskog sindroma klinički znakovi su teži i bolest brzo napreduje (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Krajnji ishod uznapredovalog glomerulonefritisa je potpuni gubitak funkcije glomerula i tubula, odnosno gubitak funkcija glomerularne filtracije te tubularne reapsorpcije i sekrecije. Navedeno se očituje poliurijom, polidipsijom, oligurijom ili čak anurijom, postupnim smanjenjem specifične težine urina te uremijom. Uremija dovodi do anoreksije, gubitka mase, malaksalosti, dehidracije, povraćanja i oralnih ulceracija te do azotemije, hiperfosfatemije, anemije i na kraju uginuća (DAY i MACKIN, 2012.). Biopsija

može otkriti mezengijalnu i/ili endotelnu hipertrofiju, proliferativni i/ili membranski glomerulonefritis i sklerotične promjene (STONE, 2017.).

Kožne promjene uzrokovane SLE-om javljaju se u 40 do 50 % slučajeva pasa oboljelih od SLE-a (CAMPBELL, 2017.). Nastaju uslijed taloženja imunih kompleksa na bazalnoj membrani epidermisa (GERSHWIN, 2010.). Također se pretpostavlja da ulogu u nastanku imaju i citotoksične T stanice putem reakcije preosjetljivosti tipa IV (STONE, 2017.). Kožne promjene se najčešće javljaju na glavi, ušima i ekstremitetima te su obično simetrične (CAMPBELL, 2017.; PETAK, 2019.). Mjesta slabije obrasla dlakom su posebno podložna nastanku kožnih lezija. Osim na koži, promjene se također javljaju na mukokutanim spojevima i u usnoj šupljini (STONE, 2017.). Kožne promjene uključuju alopeciju, eritem, ljuskanje, kraste, depigmentaciju, hiperkeratozu, erozije i ulceracije (STONE, 2017.; PETAK, 2019.; WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Izlaganje sunčevoj svjetlosti može dovesti do pogoršanja navedenih simptoma (STONE, 2017.). Na mukokutanim spojevima i u usnoj šupljini nastaju promjene u obliku erozija i ulceracija (PETAK, 2019.). Biopsija promijenjenih dijelova kože pokazuje hiperkeratozu, epidermalnu atrofiju, vakuolarnu degeneraciju bazalnih stanica, zadebljanje bazalne membrane i infiltraciju mononuklearnih stanica na dermoepidermalnom spoju (CAMPBELL, 2017.).

Od hematoloških promjena javljaju se anemija, trombocitopenija, leukopenija te limfopenija (PETAK, 2019.). Također je zabilježena pojava lupus antikoagulansa u oboljelih pasa. Lupus antikoagulans je protutijelo usmjereno protiv membranskih fosfolipida, koje in vitro uzrokuje produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme što opisuje naziv antikoagulans. Međutim in vivo, djelovanje je obrnuto te uzrokuje aktivaciju trombocita, hiperkoagulabilnost i trombozu (STONE, 2017.).

Neurološki poremećaji se rijetko javljaju, a zabilježena je pojava napadaja, dezorijentiranosti, ventrofleksije vrata, gubitka propriocepcije, ataksije, tremora, nistagmusa te promjena u ponašanju (PETAK, 2019.). Također je dokazan neutrofilni miokarditis u četiri slučaja pasa oboljelih od SLE-a, te polineuritis karakteriziran hiperestezijom u jednom slučaju (STONE, 2017.).

Na Slici 1 prikazan je slučaj mušjaka njemačkog ovčara, star 3 godine kojem je dijagnosticiran SLE. U psa je utvrđen neerozivnim poliartritis, kožna oboljenja, leukopenija, hipergamaglobulinemija, vrućica te povišen ANA titar. Pas je liječen imunosupresivnim dozama glukokortikoida što je dovelo do remisije. Međutim, 284 tjedna nakon početne

dijagnoze, došlo je do ponovne pojave kliničke slike te je pas održavan na glukokortikoidima do smrti u 336. tjednu uslijed kongestivnog zatajenja srca (DAY, 2012b.).

Slika 2 i 3 prikazuje psa oboljelog od SLE-a kojemu se bolest očitovala poliartritisom, kožnim lezijama, glomerulopatijom i povišenim titrom ANA u serumu (DAY, 2012b.).

Na Slici 4 i 5 nalazi se ženka hrta, zaprimljena na Kliniku za unutarnje bolesti, Veterinarskog fakulteta u Zagrebu, u dobi od 3 godine. Nakon dijagnostičiranog SLE-a, liječena je kombinacijom kortikosteroida i ciklosporina. Međutim uslijed pogoršanja kliničke slike, nakon 3 mjeseca je eutanazirana.

Slika 6 prikazuje ženku pasmine bichon frise, starosti 5 i pol godina, koja je zaprimljena na Kliniku za unutarnje bolesti, Veterinarskog fakulteta u Zagrebu, u izrazito lošem kliničkom stanju. Nakon provedene dijagnostike, dijagnosticiran joj je SLE. Na slici 7 prikazana je ista ženka nakon provedene monoterapije kortikosteroidima koja je dovela do remisije bolest. Ženka je i danas u remisiji, 7 i pol godina nakon provedenog liječenja.



Slika 1. Mužjak njemačkog ovčara s dijagnozom sistemskog lupusa eritematozusa postavljenoj u 3. godini života. Preuzeto od DAY, 2012b., autor slike: W.T. Clark



Slika 2. i Slika 3. Kožne lezije histološki opisane kao „interfacijalni dermatitis” u psa sa sistemskim lupusom eritematozusom. Preuzeto od DAY, 2012b., autor slike: S.E. Shaw



Slika 4. i Slika 5. Ženka hrta s dijagnozom sistemskog lupusa eritematozusa postavljenoj u 3. godini života. Ustupljeno od izv. prof. dr. sc. Mirne Brkljačić.



Slika 6. Ženka pasmine bichon frise kojoj je dijagnosticiran sistemski lupus eritematosus u 5. godini života. Ustupljeno od izv. prof. dr. sc. Mirne Brkljačić.



Slika 7. Ženka sa Slike 6 nakon monoterapije kortikosteroidima. Ustupljeno od izv. prof. dr. sc. Mirne Brkljačić.

2.4. DIJAGNOSTIKA

S obzirom da SLE uključuje široki raspon kliničkih znakova, dijagnostika ove bolesti je skupa te zahtjeva veliki broj dijagnostičkih postupaka (DAY, 2012b., BRKLJAČIĆ i sur., 2017.). Nakon uzimanja detaljne anamneze i provedbe kliničkog pregleda, slijedi isključivanje drugih češćih i/ili sekundarnih uzroka prisutnih kliničkih znakova. Posebno treba obratiti pozornost na infektivne uzročnike, odnosno najčešće bakterijske i virusne uzročnike. Nakon isključenja bakterijskih i virusnih uzročnika, slijedi testiranje na bolesti koje se prenose vektorima poput erlihioze, anaplazmoze, bartoneloze, borelioze i lišmanioze. Opseg testiranja na zarazne i vektorski prenosive bolesti ovisi o geografskom području i vrsti životinje. Tako je kod pasa u Europi, bitno pri sumnji na SLE, testirati na lišmaniozu koja često može oponašati simptome SLE-a. U slučaju da se infekcija isključi, potrebno je još isključiti kronične upalne i neoplastične bolesti (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). Infektivne i neoplastične bolesti se isključuju analizom krvi i urina, slikovnom dijagnostikom, analizom sinovijalne i/ili cerebrospinalne tekućine, serološkim titrom za određene uzročnike zaraznih bolesti te odgovorom pacijenta na pokušaj terapije antibioticima. U područjima gdje je prisutna velika količina krpelja, može se provoditi tretiranje doksiciklinom tijekom 3 do 7 dana kako bi sa većom sigurnosti isključili bolesti koje se prenose vektorima u korist sumnje na imunosno posredovanu bolest. Sumnja na SLE u pasa postavlja se kod pacijenata sa radnom dijagnozom imunosno posredovane bolesti uz dokaz zahvaćenosti/oštećenja više od jednog organskog sustava (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

Dijagnostično testiranje pri sumnji na SLE, uvijek treba uključiti kompletnu krvnu sliku, biokemijski profil seruma, analizu urina, citologiju sinovijalne tekućine i titar ANA u serumu (STONE, 2017.).

Dodatni testovi koji se mogu provoditi ovisno o kliničkoj slici uključuju radiografiju prsnog koša i abdomena, ultrazvučnu pretragu abdomena, aspirat koštane srži te histopatološki pregled kože i/ili bubrega (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

Od imunodijagnostičkih pretraga može se koristiti Coombsov test, screening na trombocitna autoantitijela i reumatoidni faktor, koagulacijski test na antifosfolipidna antitijela i test na serumski imunoglobulin, komplement, koncentracije cirkulirajućih imunoloških kompleksa i endokrinih autoantitijela (tj. antitireoglobulina), dok imunohistološke metode uključuju imunohistokemijsko i imunofluorescentno bojenje (STONE, 2017.).

Također se mogu raditi biopsije kože, međutim rijetko same po sebi dovode do dijagnosticiranja SLE-a. Bitno je kod biopsije kože izbjegavati područja oštećene epiderme, kao što su čirevi i erozije, s obzirom da je intaktna epiderma nužna za potvrđivanje dijagnoze. Najpovoljnija područja za biopsiju su područja eritema koja okružuju čireve. Histopatološki može se uočiti površinski dermatitis, sačinjen od infiltrata mononuklearnih stanica na epidermalno-dermalnom spoju, apoptoze i vakuolarne promjene bazalnih keratinocita te epidermalno-dermalnog odvajanja (STONE, 2017.).

Od specifičnog testiranja za SLE, najčešće se provodi testiranje na prisutnost ANA u serumu i rjeđe dokaz lupus eritematosus stanica (LE stanica). U ljudi specifično testiranje također uključuje i dokaz autoantitijela, protutijela na deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK), ekstraktivnih nuklearnih antigena, antihistonskih protutijela i antifosfolipidnih protutijela (STONE, 2017.).

2.4.1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

S obzirom na kompleksnost SLE-a, ne postoji jedan, samostalni test koji bi potvrdio ili isključio SLE u potpunosti. Stoga su razvijeni kriteriji koji nam pomažu u dijagnostici SLE-a (PETAK, 2019.).

Prva grupa kriterija dijeli kliničke znakove u glavne i sporedne (Tablica 1). U glavne kliničke znakove pripada poliartritis, dermatološke lezije u skladu sa SLE-om, glomerulonefritis, polimiozitis, hemolitička anemija, imunosno posredovana trombocitopenija i imunosno posredovana leukopenija. Sporedni znakovi uključuju vrućicu nepoznatog podrijetla/uzroka, znakovi od strane središnjeg živčanog sustava (SŽS), ulceracije usne šupljine, limfadenopatiju, perikarditis i pleuritis. Smatra se da je dijagnoza SLE-a konačna u slučaju prisutna 2 glavna simptoma uz pozitivan test na ANA ili LE stanice ili u slučaju 1 glavnog i 2 sporedna simptoma uz pozitivan test na ANA ili LE stanice. Također se smatra da je dijagnoza SLE-a vjerojatna u slučaju prisutnosti 1 glavnog simptoma u pozitivan test na ANA ili LE stanice; 2 sporedna simptoma i pozitivan test na ANA ili LE stanice, te u slučaju prisutna 2 glavna simptoma uz negativan ANA ili LE test, osim u slučaju Evansovog sindroma koji nije praćen dodatnim glavnim ili sporednim simptomom. Evansov sindrom podrazumijeva prisutnost imunosno posredovane trombocitopenije uz imunosno posredovanu hemolitičku anemiju (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). U Tablici 1 prikazani su glavni i sporedni klinički znakovi sa preporučenim dijagnostičkim pretragama.

Druga grupa kriterija (Tablica 2) temeljena je na kriterijima za dijagnostiku SLE-a u ljudi, koji su izdani od strane Američkog fakulteta za reumatologiju. U veterinarskoj medicini, za dijagnostiku SLE-a u pasa koristi se modificirana verzija istog sustava koji sadrži 11 kriterija sa opisanim karakteristikama. Dijagnoza SLE-a se postavlja kada su zadovoljena 3 ili više kriterija simultano ili kroz određeno vremensko razdoblje. Kriteriji su prisutnost ANA u serumu, dermatološke lezije, ulceracije usne šupljine, artritis, bubrežni poremećaji, anemija i/ili trombocitopenija; leukopenija, polimiozitis ili miokarditis; serozitis, neurološki poremećaji te prisutnost antifosfolipidnih protutijela. Povišeni titar ANA zadovoljava kriterij samo ako nije praćen neoplastičnim procesima, zaraznim bolestima ili korištenjem lijekova koji dokazano uzrokuju povišenje titra ANA. Od dermatoloških lezija pojavljuje se depigmentacija, eritem, erozije, ulceracije, kruste i/ili ljuskanje s rezultatima biopsije koji odgovaraju SLE-u. Ulceracije su najčešće u usnoj šupljini, ali mogu se javiti i u području nazofarinksa te su obično bezbolne. Artritis povezan sa SLE-om je neerozivni aseptični, te obično zahvaća 2 ili više periferna zglobova. Od bubrežnih poremećaja javlja se glomerulonefritis ili perzistentna proteinurija koja nije uzrokovana infekcijom mokraćnog sustava. Hemolitička anemija i/ili trombocitopenija ne smiju biti uzrokovane lijekovima da kriterij za dijagnozu SLE-a bio zadovoljen. Serozitis uzrokovan SLE-om očituje se aseptičnim upalnim izljevima u peritonealnoj, pleuralnoj ili perikardijalnoj šupljini. Od neuroloških simptoma mogu se pojaviti napadaji, periferna neuropatija, miopatija ili oštećenja moždanih živaca bez poznatog uzroka. Prisutnost antifosfolipidnih protutijela očituje se kao produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme koje se ne može ispraviti 1:1 mješavinom zdrave plazme i plazme oboljele životinje, bez dodatka heparina ili proizvoda koji razaraju fibrin (STONE, 2017.). U tablici 2 prikazani su navedeni kriteriji. Kod pasa, SLE se najčešće očituje kao imunosno posredovani poliartritis, u kombinaciji s imunosno posredovanom kožnom bolešću, glomerulonefritsom, hemolitičkom anemijom i/ili trombocitopenijom. Oboljeli psi najčešće pokazuju najmanje dva odvojena klinička znaka uz pozitivan ANA titar. Također, SLE se može dijagnosticirati u slučaju prisutna 3 ili više znaka uz negativan ANA titar (STONE, 2017.).

Tablica 1. Kriteriji za dijagnostiku SLE-a. Preuzeto od WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.

GLAVNI ZNAK	DIJAGNOSTIČKI TESTOVI	SPOREDNI ZNAK	DIJAGNOSTIČKI TESTOVI
Poliartritis	<ul style="list-style-type: none"> Analiza i kultura sinovijalne tekućine 	Vrućica nepoznatog uzroka	<ul style="list-style-type: none"> Radiografija abdomena Kultura urina
Kožne promjene	<ul style="list-style-type: none"> Strugotine kože Biopsija kože 	Znakovi od strane SŽS-a	<ul style="list-style-type: none"> CT ili MRI Uzimanje CSL uz serološko testiranje na zarazne bolesti
Glomerulonefritis	<ul style="list-style-type: none"> Omjer protein/kreatinin >2 u urinu Biopsija bubrega korisna, ali nije obavezna 	Ulceracije usne šupljine	<ul style="list-style-type: none"> Biopsija lezija
Polimiozitis	<ul style="list-style-type: none"> Određivanje kreatinin kinaze (kod SLE-a je povećana) Biopsija mišića (ukazuje na upalu) 	Limfadenopatija	<ul style="list-style-type: none"> Aspiracija limfnog čvora
Hemolitička anemija	<ul style="list-style-type: none"> Regenerativna anemija – Coombsov test (pozitivan) Neregenerativna anemija – aspiracija koštane srži, negativni testovi na zarazne bolesti 	Perikarditis	<ul style="list-style-type: none"> Ehokardiografija
Imunosno posredovana trombocitopenija	<ul style="list-style-type: none"> Aspiracija koštane srži Negativni testovi na zarazne bolesti 	Pleuritis	<ul style="list-style-type: none"> Torakalna radiografija Torakocenteza
Imunosno posredovana leukopenija	<ul style="list-style-type: none"> Aspiracija koštane srži Negativni testovi na zarazne bolesti 		

SLE, Sistemski lupus eritematozus; SŽS, Središnji živčani sustav; CT, Kompjuterizirana tomografija; MRI, Magnetna rezonanca; CSL, Cerebrospinalni likvor.

Tablica 2. Modificirani kriteriji za dijagnostiku SLE-a. Preuzeto od STONE, 2017.

KLINIČKI ZNAK	KRITERIJI
PRISUTNOST ANA U SERUMU	<ul style="list-style-type: none"> • Povišen ANA titar koji nije uzrokovan neoplastičnim procesima, zaraznim bolestima ili lijekovima
DERMATOLOŠKE LEZIJE	<ul style="list-style-type: none"> • Depigmentacija, eritem, erozije, ulceracije, kruste i/ili ljuškanje s rezultatima biopsije koji odgovaraju SLE-u
ORALNE ULCERACIJE	<ul style="list-style-type: none"> • Ulceracije usne šupljine ili nazofarinksa koje su obično bezbolne
ARTRITIS	<ul style="list-style-type: none"> • Neerozivni aseptični artritis koji zahvaća 2 ili više periferna zgloba
BUBREŽNI POREMEĆAJI	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis ili perzistentna proteinurija koja nije uzrokovana infekcijom mokraćnog sustava
ANEMIJA I/ILI TROMBOCITOPENIJA	<ul style="list-style-type: none"> • Hemolitička anemija i/ili trombocitopenija koja nije uzrokovana lijekovima
LEUKOPENIJA	<ul style="list-style-type: none"> • Sniženi ukupni broj leukocita
POLIMIOZITIS ILI MIOKARDITIS	<ul style="list-style-type: none"> • Upalna bolest skeletnih mišića ili miokarda
SEROZITIS	<ul style="list-style-type: none"> • Aseptični upalni izljevi u peritonealnoj, pleuralnoj ili perikardijalnoj šupljini
NEUROLOŠKI SIMPTOMI	<ul style="list-style-type: none"> • Napadaji, periferna neuropatija, miopatija ili oštećenje moždanih živaca bez poznatog uzroka
ANTIFOSFOLIPIDNA PROTUTIJELA	<ul style="list-style-type: none"> • Produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme koje se ne može ispraviti 1:1 mješavinom zdrave plazme i plazme oboljele životinje, bez dodatka heparina ili proizvoda koji razaraju fibrin

SLE, Sistemski lupus eritematosus.

2.4.2. SPECIFIČNI TESTOVI

Specifični testovi su indicirani nakon isključenja infektivnih i neoplastičnih procesa kao mogućih uzroka, odnosno trebaju se koristiti samo kada su ispunjeni klinički kriteriji za dijagnozu SLE-a (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a., TAYLOR, 2020a.).

ANA predstavljaju heterogenu populaciju antitijela usmjerenih protiv različitih nuklearnih antigena (STONE, 2017.). ANA su najistaknutija autoantitijela povezanima sa SLE-om kod pasa i mačaka, te se stoga najčešće koriste u dijagnostici (TAYLOR, 2020a.). ANA test je osjetljiv pokazatelj za dijagnozu SLE-a, te predstavlja okosnicu dijagnostike SLE-a, međutim, ima i znatna ograničenja (STONE, 2017., TAYLOR, 2020a.). Rezultati ANA testa obično se prikazuju kao titar protutijela, a rjeđe kao uzorak bojenja jezgre (STONE, 2017.). ANA titar je pozitivan kada su prisutna cirkulirajuća antinuklearna protutijela u krvi, a konačan titar protutijela predstavlja najveće razrijeđenje seruma koje uzrokuje jasno pozitivnu reakciju (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a., TAYLOR, 2020a.). ANA se obično dokazuju imunofluorescentnim bojenjem smrznutih presjeka jetre štakora ili jednoslojnih kultura ljudskih epitelnih stanica (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). Uzorci bojenja jezgre dolaze u različitim oblicima, međutim klinička važnost ovih obrazaca još je predmet istraživanja kod pasa i mačaka, te nije dokazana jasna povezanost između samih uzoraka i prirode kliničke slike (STONE, 2017., WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). Različiti uzorci nuklearnog bojenja uključuju difuzni, mrljasti, periferni i nukleolarni oblik (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). ANA test je odličan dijagnostički pokazatelj za SLE te je pozitivan u 55% do 90% slučajeva pasa oboljelih od SLE-a (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b., TAYLOR, 2020a.). S obzirom da ne postoji univerzalno prihvaćen protokol za testiranje ANA u veterinarskoj medicini, smatra se da varijabilnost u dijagnostičkoj osjetljivosti vjerojatno proizlazi iz razlika u dijagnostičkim kriterijima za potvrđivanje SLE-a te zbog razlika u osjetljivosti i specifičnosti testa među veterinarskim laboratorijima (STONE, 2017., WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Međutim, treba uzeti u obzir kako pozitivan ANA test nije specifičan samo za SLE, nego se može pojaviti i kod pasa oboljelih od drugih sistemskih upalnih ili neoplastičnih bolesti (TAYLOR, 2020a.). Niski ANA titri se mogu uočiti čak i u zdravih pasa, te u onih izloženih određenim lijekovima. ANA su dokazana u 10% do 20% pasa serološki pozitivnih na Bartonellu visonii, Erlichiju canis i Leichmaniju infantum, a utvrđeno je da psi koji su seropozitivni na više različitih patogena, imaju veću vjerojatnost za pozitivan ANA test. Također, bitno je napomenuti važnost pravilnog odabira pacijenata za testiranje. Studija rađena na 120 pasa, kojima je mjereno ANA titar,

zaključila je kako mjerenje ANA titra nije koristan dijagnostički pokazatelj kod pasa bez značajnih kliničkih ili kliničko-patoloških znakova koji koreliraju sa SLE-om. U navedenom istraživanju 10 pasa (21%) od 47 pasa koji nisu pokazivali značajne znakove SLE-a, bilo je seropozitivno na ANA, dok je 10 pasa od 16 pasa koji su pokazivali dva glavna znaka koji upućuju na SLE, bilo seropozitivno na ANA. Zaključak studije je kako je pozitivna prediktivna vrijednost dijagnostičkog testa niža u populaciji životinja u kojoj je prevalencija bolesti niska (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). ANA titar je konstantan iz dana u dan te je manje osjetljiv na utjecaj steroida od LE stanica, no visoke doze ili dugotrajna terapija kortikosteroidima može smanjiti titar ANA (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a., TAYLOR, 2020a.). Stoga je bitno razlikovati klinički značajan titar za SLE, od niskog titra koji se pojavljuje u ostalim kliničkim stanjima (STONE, 2017.). Budući da nije utvrđen najprikladniji supstrat, konjugat i tehnika koji se koriste u svim veterinarskim laboratorijima, svaki laboratorij treba postaviti prag za dijagnostički značajan titar (STONE, 2017., WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). Osim lažno pozitivnih slučajeva, opisani su i lažno ANA negativni slučajevi pasa oboljelih od SLE-a (STONE, 2017.). Zaključno, mjerenje ANA je vrlo koristan dijagnostički test ako se pravilno koristi. Međutim, obzirom da su zabilježeni ANA negativni slučajevi pasa obiljelih od SLE-a, te lažno pozitivni ANA testovi, bitno je zapamtiti kako pozitivan ANA test, sam po sebi, ne bi trebao biti dovoljan za postavljanje dijagnoze SLE-a (STONE, 2017.).

LE stanice su neutrofili koji sadrže fagocitirani i opsonizirani nuklearni materijal, te im je citoplazma ispunjena ljubičastim amorfnim materijalom (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a., TAYLOR, 2020a.). Test na LE stanice je visoko specifičan test za SLE, međutim rijetko se koristi zbog slabe osjetljivosti i tehničkih problema izrade (STONE, 2017., WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). Test se izvodi in vitro i zahtjeva puno rada i iskusno osoblje (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a., TAYLOR, 2020a.). Krv uzeta od psa oboljelog od SLE-a se ostavlja da se zgruša te se zatim uzrokuje razaranje stanica kako bi došlo do oslobađanja jezgre na koju se vežu ANA, ako su prisutna. Nastali kompleks fagocitiraju neutrofili, te nastaju LE stanice koje tražimo vizualnim pregledom. Budući da test zahtjeva identifikaciju LE stanica, česti su lažno negativni rezultati uslijed subjektivnosti interpretacije rezultata (STONE, 2017., TAYLOR, 2020a.). Test je pozitivan u 30 % do 90 % slučajeva pasa obiljelih od SLE-a, međutim kao i ANA test, može biti pozitivan i kod drugih imunoloških ili neoplastičnih poremećaja (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). LE stanice se rijetko mogu identificirati in vivo i to na brisevima perikardijalne, pleuralne,

peritonealne, zglobne i cerebrospinalne tekućine te u krvi i koštanoj srži. Međutim, ukoliko se nađu, s velikom vjerojatnošću upućuju na dijagnozu SLE-a (STONE, 2017., WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a.). LE test je, za razliku od ANA testa, vrlo osjetljiv na učinke steroida te nakon primjene kortikosteroida postaje negativan (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a., TAYLOR, 2020a.). Zbog niske osjetljivosti testa, komplicirane izvedbe, subjektivnosti pri interpretaciji i osjetljivosti na kortikosteroide, LE test se rijetko provodi u praksi te je uvelike zamijenjen ANA testom (STONE, 2017., WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020a., TAYLOR, 2020a.).

Istraživano je i nekoliko drugih dijagnostičkih testova u pasa oboljelih od SLE-a, uključujući test na antitijela protiv native DNK, antitijela na ekstraktibilne nuklearne antigene i antitijela na histone. Međutim, navedeni testovi nisu dovoljno istraženi, niti su komercijalno dostupni te se stoga ne koriste u praksi (TAYLOR, 2020a.).

2.6. LIJEČENJE

SLE je neizlječiva bolest koja se u nekim slučajevima može kontrolirati primjenom imunosupresivnih lijekova te potpornom terapijom (DAY, 2012b., STONE, 2017.). Liječenje je usmjereno na smirivanje upale i imunosnog odgovora organizma primjenom protuupalnih i imunosupresivnih lijekova poput kortikosteroida (LUNDGREN, 2014.). Kortikosteroidi se mogu primjenjivati samostalno, no češće se kombiniraju s drugim imunosupresivnim lijekovima zbog čestih nuspojava koje prate dugotrajnu terapiju kortikosteroidima. Od glukokortikoida kod pasa se najčešće koristi prednizon, dok se kod mačaka češće koristi aktivni oblik - prednizolon. Imunosupresivni lijekovi koji se mogu koristiti uključuju mikofenolat mofetil, azatioprin, ciklosporin, klorambucil, ciklofosfamid ili leflunomid (STONE, 2017.). Važno je istaknuti da ne postoji idealna univerzalna imunosupresivna terapija. Naime, ne djeluje ni svaki lijek niti svaka doza kod svakog pacijenta jednako pa je često potrebno određeno vrijeme da bi kliničar odredio koji je najbolji terapijski protokol za pojedinog pacijenta. Adekvatnom terapijom može se postići remisija bolesti, međutim oboljele životinje potrebno je nadzirati zbog velike mogućnosti pojave recidiva koji se mogu očitovati simptomima različitih organskih sustava drugačijih od početnog očitovanja bolesti (DAY, 2012b., WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.).

Samostalna terapija prednizonom započinje visokim dozama (1-2 mg/kg) najčešće peroralno (p.o.) svakih 24 sata. Navedena doza se nastavlja dok bolest ne uđe u remisiju odnosno dok ne dođe do povlačenja svih simptoma i laboratorijskih promjena koje su bile prisutne na početku bolesti. Nakon što bolest uđe u remisiju, doza prednizona smanjuje se na pola tijekom narednih mjesec dana. Potom se provodi ponovna procjena stanja te u slučaju da je bolest i dalje u remisiji, doza se ponovno smanjuje na pola do sljedeće procjene, osim u slučaju relapsa. Procjene se provode svakih mjesec dana dok se lijek potpuno ne isključi. U slučaju da dođe do ponovne pojave kliničkih simptoma, doza prednizona se vraća na zadnju djelotvornu te se primjenjuje u toj dozi sljedećih par mjeseci. Preporučeno trajanje liječenja je 4 mjeseca, no u stvari je individualno i ovisno o odgovoru pacijenta na terapiju pa se neki pacijenti doživotno liječe. U slučaju da se jave nuspojave koje se ne mogu kontrolirati, preporuča se uvođenje drugih imunosupresivnih lijekova (STONE, 2017.). Najčešće nuspojave prednizona u pasa uključuju poliuriju i polidipsiju, povećan apetit, dahtanje, povraćanje i proljev. Dodatne nuspojave se mogu pojaviti kod dugoročne primjene lijeka ili primjene lijeka u većoj dozi. Dodatne nuspojave su debljanje, loša kvaliteta ili gubitak dlake, atrofija mišića, slabost, ulceracije i krvarenja po probavnom traktu koje se očituju kao hematemeza, krv u

stolici ili melena, pogoršanje ili pojava šećerne bolesti, smanjena otpornost na infekcije, proširenje abdomena i promjene u ponašanju (HOWE, 2024.).

Prednizon se može koristiti u kombinaciji s mikofenolat mofetilom. Prednizon se primjenjuje u dozi 1 mg/kg p.o. svakih 12-24h, a mikofenolat mofetil u dozi 10 mg/kg p.o. svakih 12h. Cilj je potpuno isključiti primjenu prednizona, stoga se doza prednizona smanjuje svakih 2 tjedna, dok mikofenolat mofetil ostaje u istoj dozi. Ako se uspije održati remisija bolesti samo djelovanjem mikofenolat mofetila tijekom 2 mjeseca, smanjuje se i doza mikofenolat mofetila kroz dodatna 2 mjeseca, nakon čega se i on ukida. U slučaju recidiva, nakon prestanka uzimanja mikofenolat mofetila, terapija se sastoji od kratkog ciklusa prednizona i doživotne terapije mikofenolat mofetila u dozi 10 mg/kg p.o. svakih 12-24h. Mikofenolat mofetil također može uzrokovati nuspojave, međutim one su većinom blage i ovise o dozi. Kombinacija navedena dva lijeka pokazala se učinkovitijom od samostalne terapije prednizonom, te su rjeđe zabilježene nuspojave (STONE, 2017.).

U jednom istraživanju zabilježena je primjena prednizona u dozi od 1-2 mg/kg p.o. svakih 24h u kombinaciji s levamizolom u dozi od 2-5 mg/kg (maksimalno 150 mg) p.o. svakih 48h (STONE, 2017.). I kod ove kombinacije lijekova, smanjivali su dozu prednizona kroz 1-2 mjeseca da bi ga potom potpuno ukinuli. Levamizol je davan kontinuirano kroz 4 mjeseca a potom je i terapija njime ukinuta. U slučaju recidiva, nastavila se terapija levamizolom kroz dodatna 4 mjeseca. U navedenom istraživanju, zabilježena je remisija u 75% pasa, no postoji malo čvrstih znanstvenih dokaza koji podržavaju upotrebu levamisola u ovom kontekstu (DAY, 2012b., STONE, 2017.). Nuspojave su također zabilježene te uključuju agranulocitozu, uzbuđeno ponašanje i agresiju (STONE, 2017.).

U slučaju pojave izražene proteinurije, odnosno ako je omjer proteina/kreatinina u mokraći >2 s normalnom koncentracijom kreatinina u serumu ili $>0,5$ s povišenom koncentracijom kreatinina u serumu, potrebno je ograničiti unos proteina uz dodatak omega 3 masnih kiselina te terapijati primjenom enalapрила u dozi 0,5 mg/kg p.o. svakih 12- 24h i aspirina u dozi 1 mg/kg p.o. svakih 24h. Također, treba uzeti u obzir da kortikosteroidi mogu privremeno ili trajno pospješiti proteinuriju. U pacijenata sa sistemskom hipertenzijom, bitno je i nadzirati krvni tlak prilikom liječenja (STONE, 2017.).

Lokalizirane kožne lezije mogu se tretirati lokalnom primjenom kortikosteroidnih krema ili takrolimusom. Lokalna terapija za dermatološke lezije je pogodna u svrhu izbjegavanja većih doza sistemskih lijekova, što smanjuje učestalost nuspojava. U slučaju

sekundarnih bakterijskih infekcija, preporučena je terapija odgovarajućim antibioticima u trajanju najmanje 4 tjedna (PETAK, 2019.). Često je prisutna i fotosenzibilizacija te se preporuča izbjegavanje izlaganja oboljelih životinja sunčevoj svjetlosti (STONE, 2017.).

2.7. PROGNOZA

Obzirom da je prirodni tijek SLE-a sklon promjenama i teško predvidljiv, prognoza je varijabilna i rezervirana (BRKLJAČIĆ i sur., 2017.; STONE, 2017.). Bolest se u nekim slučajevima može kontrolirati odabirom odgovarajuće terapije, međutim treba očekivati pojavu recidiva (STONE, 2017.). Bez obzira na odabrani protokol liječenja, ponovna pojava kliničkih simptoma je česta te se relapsi katkad mogu očitovati simptomima od strane različitih organskih sustava koji se razlikuju od početnog očitovanja bolesti. Tako primjerice u početku bolesti može doći do pojave hemolitičke anemije, a kod ponovnog povratka kliničke slike dođe do razvoja poliartritisa (WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Za kontrolu bolesti često je neophodna dugotrajna ili čak doživotna terapija imunosupresivnim lijekovima te redovne kontrole zdravstvenog stanja (STONE, 2017., WOOLCOCK i SCOTT-MONCRIEFF, 2020b.). Rutinske kontrole zdravstvenog stanja trebale bi uključivati kompletnu krvnu sliku, biokemijski profil seruma, analizu urina i eventualno serumski ANA titar svakih 1-3 mjeseca. Smatra se da je titar ANA povezan s težinom kliničke slike pa je pad titra očekivan tijekom povlačenja simptoma no vrijednosti titra su i kod pacijenata u remisiji ipak povišene.

U slučaju pojave lupusnog nefritisa, prognoza bolesti je lošija zbog varijabilnog ishoda u rasponu od asimptomatske proteinurije do progresivnog glomerulonefritisa. Stoga se preporuča agresivnija terapija kod pojave bubrežne bolesti u sklopu SLE-a, kao i redovito praćenje bubrežne funkcije u svih oboljelih od SLE-a (STONE, 2017.). Dugoročno preživljavanje pasa oboljelih od SLE-a nije dobro dokumentirano, međutim zabilježeno je više slučajeva uginuća ili eutanazije uslijed zatajenja bubrega ili sekundarne infekcije unutar 12 mjeseci od dijagnostike (DAY, 2012b.).

3. ZAKLJUČCI

1. Sistemski lupus eritematosus je imunosno posredovana, multisistemska, neizlječiva i često fatalna bolest, karakterizirana stvaranjem velikog broja imunih kompleksa u različitim organskim sustavima.
2. Oštećenja tkiva najvećim dijelom nastaju reakcijama preosjetljivosti tipa III, a u manjoj mjeri reakcijama preosjetljivosti tipa II i tipa IV.
3. SLE se rijetko javlja u pasa, a predisponirane pasmine su njemački, šetlandski i škotski ovčar, bigl i pudl.
4. Etiologija SLE-a još nije potpuno razjašnjena, no dokazano je da ulogu u patogenezi imaju genetski i okolišni čimbenici te izloženost određenim infektivnim uzročnicima i lijekovima.
5. Klinička slika u pasa sa SLE-om je varijabilna, ovisno o mjestu taloženja imunih kompleksa u organizmu. Najčešće su prisutni aseptični poliartritis, vrućica, bubrežne i/ili kožne promjene.
6. Dijagnostika SLE-a je skupa i zahtjeva veliki broj dijagnostičkih postupaka. Dijagnostičko testiranje uvijek treba uključiti kompletnu krvnu sliku, biokemijski profil seruma, analizu urina, citologiju sinovijalne tekućine i titar ANA u serumu.
8. Okosnicu liječenja SLE-a čini imunosupresija kortikosteroidima samostalno ili u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima, a prognoza je rezervirana zbog čestih recidiva.

4. LITERATURA

BETBEZE, S. (2022): Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Dogs https://www.petmd.com/dog/conditions/endocrine/c_dg_lupus_erythematosus.

BRKLJAČIĆ, M., F. KAJIN, M. TORTI, I. JOVIĆ, I. KIŠ, I. ŠMIT, M. CRNOGAJ, V. MATIJATKO (2017): Systemic lupus erythematosus – diagnostic and treatment challenges, Veterinarski Glasnik 71 , 134-140, DOI:10.2298/VETGL1702134B.

CAMPBELL, K. L. (2017): Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and the cat. 8. izd., Saunders Elsevier, St. Louis, str. 50.

COUTO, C. G. (2020): Small Animal Internal Medicine. 6.izd., Elsevier, St. Louis, str. 1423-1426.

DAY, M. J. (2012a): Clinical Immunology of the Dog and Cat. 2.izd., Manson Publishing Ltd, London, str. 66-72.

DAY, M. J. (2012b): Clinical Immunology of the Dog and Cat. 2.izd., Manson Publishing Ltd, London, str. 356-363.

DAY, M. J., D. BENNET (2012): Clinical Immunology of the Dog and Cat. 2.izd., Manson Publishing Ltd, London, str. 182-183.

DAY, M. J., A. J. MACKIN (2012): Clinical Immunology of the Dog and Cat. 2.izd., Manson Publishing Ltd, London, str. 251-259.

GERSHWIN, L. J. (2010): Autoimmune Diseases in Small Animals, Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. 40, 439-57, DOI: 10.1016/j.cvsm.2010.02.003.

HOWE, S. (2024): Prednisone and Prednisolone for Dogs and Cats <https://www.petmd.com/pet-medication/prednisone-and-prednisolone-for-dogs-cats>.

LUNDGREN, B. (2024): Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Dogs <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid=19239&id=4952585>.

PETAK, A. (2019.): Autoimune bolesti pasa i mačaka <https://veterina.com.hr/autoimune-bolesti-pasa-i-macaka/>.

RAMSAY, I.K., S. TASKER (2017): Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and the cat. 9. izd., Saunders Elsevier, St. Louis, str. 195-197.

STONE, M. (2017): *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and the cat*. 9. izd., Saunders Elsevier, St. Louis, str. 873-877.

TAYLOR, S. M. (2020a): *Small Animal Internal Medicine*. 6.izd., Elsevier, St. Louis, str. 1194.

TAYLOR, S. M. (2020b): *Small Animal Internal Medicine*. 6.izd., Elsevier, St. Louis, str. 1204-1205.

VALERIE, S. W. O., M. MELEGA, S. BUSSEY, C.R. BREHENY, D. STARYBRAT (2023): *Diagnosis of systemic lupus erythematosus in a dog with an atypical presentation of pleuritis*, *Vet Rec. Case Rep.* 12, 747, DOI: 10.1002/vrc2.747.

WOOLCOCK, A., J. C. R. SCOTT-MONCRIEFF (2020a): *Small Animal Internal Medicine*. 6.izd., Elsevier, St. Louis, str. 1211- 1220.

WOOLCOCK, A., J. C. R. SCOTT-MONCRIEFF (2020b): *Small Animal Internal Medicine*. 6.izd., Elsevier, St. Louis, str. 1247-1249.

5. SAŽETAK

Sistemski lupus eritematosus

Lina Sokolić

Sistemski lupus eritematosus (SLE) je multisistemska, imunosno posredovana bolest kod koje organizam stvara protutijela protiv antigena vlastitih tkiva i organa, što rezultira stvaranjem velikog broja cirkulirajućih imunih kompleksa. Imuni kompleksi se talože na različitim mjestima u organizmu, što dovodi do upale i nastanka oštećenja tkiva reakcijom preosjetljivosti tipa III. Uzrok bolesti nije otkriven, no utvrđeno je kako u patogenezi sudjeluju genetski i okolišni čimbenici te izloženost određenim infektivnim uzročnicima i lijekovima. Klinička slika SLE-a je varijabilna i može zahvatiti različite organske sustave zbog čega je dijagnostika kompleksna i izazovna, a temelji se uglavnom, na kombinacijama prilagođenih kriterija preuzetih iz humane medicine. Najčešći klinički znakovi su vrućica, hromost i/ili oticanje zglobova, dermatološki simptomi te znakovi zatajenja bubrega poput gubitka tjelesne mase, povraćanja te sindroma poliurije i polidipsije. Bolest je neizlječiva, a liječenje zahtjevno te obuhvaća često dugotrajnu ili doživotnu imunosupresivnu terapiju kortikosteroidima ili kombiniranim imunosupresivnim protokolima koji uključuju više lijekova. Redovne kontrole vrlo su bitne za pozitivan odgovor na terapiju zbog učestalih recidiva i nuspojava od strane imunosupresivne terapije. Prognoza SLE-a je rezervirana zbog nepredvidivog tijeka bolesti i individualnog odgovora na terapiju.

Ključne riječi: sistemski lupus eritematosus, imunosno posredovana bolest, pas, dijagnostika

6. SUMMARY

Systemic lupus erythematosus

Lina Sokolić

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic, immune-mediated disease in which the body produces antibodies against antigens of its own tissues and organs, resulting in the formation of a large number of circulating immune complexes. Immune complexes deposit in various locations in the body, leading to inflammation and tissue damage through a type III hypersensitivity reaction. The cause of the disease has not been discovered, but it has been established that genetic and environmental factors, as well as exposure to certain infectious agents and drugs, are involved in its pathogenesis. The clinical presentation of SLE is variable and can affect different organ systems, making diagnosis complex and challenging, relying primarily on combinations of adapted criteria borrowed from human medicine. The most common clinical signs are fever, lameness and/or joint swelling, dermatological symptoms, and signs of kidney failure such as weight loss, vomiting, and syndromes of polyuria and polydipsia. The disease is incurable, and treatment is demanding, often requiring long-term or lifelong immunosuppressive therapy with corticosteroids or combined immunosuppressive protocols involving multiple drugs. Regular check-ups are crucial for a positive response to therapy due to frequent relapses and side effects from immunosuppressive treatment. The prognosis for SLE is guarded due to the unpredictable course of the disease and individual response to therapy.

Key words: systemic lupus erythematosus, immune-mediated disease, dog, diagnostics

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. svibnja 1997. godine u Sisku. Svoje obrazovanje započela sam u OŠ 22.lipnja u Sisku, te sam zatim pohađala Opću gimnaziju u Sisku koju sam završila 2016. godine. Akademske godine 2016./2017. upisala sam Integrirani preddiplomski i diplomski studij veterinarske medicine na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Na višim godinama studija odabrala sam smjer farmske životinje i konji. Tijekom studija, godinu dana sam volontirala na Klinici za zarazne bolesti. Obaveznu stručnu praksu odradila sam u Veterinarskoj ambulanti Mario-Veterina u Sisku 2023. godine.