

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

## INCIDENCIJA, PREVALENCIJA I KLINIČKA OBILJEŽJA SISTEMSKJE SKLEROZE U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJU

### INCIDENCE, PREVALENCE AND DISEASE CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC SCLEROSIS IN SPLIT-DALMATIA COUNTY

Duřanka Martinović Kaliterna ♦ Mislav Radić ♦ Ana Pavić

#### Sažetak

Sistemska skleroza (SSc) je multisistemska bolest nepoznatog uzroka karakterizirana fibrozom kože, krvnih žila i unutarnjih organa, uključujući gastrointestinalni trakt, pluća, srce i bubrege. Patogeneza SSc uključuje imunološke mehanizme, oštećenja krvožilja i aktivaciju fibroblasta s posljedičnim odlaganjem kolagena. Cilj ove studije bio je procijeniti incidenciju, prevalenciju i kliničke karakteristike sistemske skleroze (SSc) u Splitsko-dalmatinskoj županiji koja ima 463.676 stanovnika (uglavnom bijelci). Retrospektivnom studijom analizirana je bolnička dokumentacija u razdoblju od 2007. do 2009. godine te je učinjen popis SSc bolesnika. Konačna dijagnoza bolesti je potvrđena u skladu s kriterijima Ame-

ričkog reumatološkog društva (engl. American College of Rheumatology). U svrhu procjene incidencije i prevalencije korištena je 95% granica pouzdanosti (CI, engl. Confidence interval) zasnovana na binomnoj raspodjeli. Na temelju 51 SSc bolesnika procijenjena je prevalencija 15,6/100.000 (95% granica pouzdanosti [CI] 11,8-19,4) uz godišnju incidenciju od 3,2/100.000 novoootkrivenih bolesnika. Omjer žena i muřkaraca bio je 5,2:1. Medi-jan dobi bio je 55,1 godina života. Ovom studijom utvrđena je pojavnost i klinička obilježja SSc u Hrvatskoj. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdile moguće različitosti SSc u pojedinim dijelovima Hrvatske s obzirom na zemljopisne i okolišne čimbenike.

#### Ključne riječi

sistemska skleroza, incidencija, prevalencija, klinička obilježja, Splitsko-dalmatinska županija

#### Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a clinically heterogeneous generalized disorder which affects the connective tissue of the skin and internal organs such as gastrointestinal tract, lungs, heart and kidneys. It is characterized by alterations of the microvasculature, disturbances of the immune system and by massive deposition of collagen.

Our aim was to estimate the incidence, prevalence and disease characteristics of SSc in Split-Dalmatia County which has a population of 463,676 Caucasian people. A census of SSc cases for the period 2007-2009 was conducted using hospital records for case identification. Diagnoses were verified by medical record review. All patients were evaluated by the validated American College of Rheumatology criteria for

SSc. The exact 95% confidence interval (CI) based on binomial distribution was created for the incidence and prevalence estimates.

Results. Based on 51 verified cases of SSc, prevalence was initially estimated to be 15.6 cases per 100,000 adults (95% CI 11.8-19.4), with an annual incidence of 3.2 new cases per 100,000 adults per year (95% CI 0.5-4.1). The ratio of women to men was 5.2:1. The median age of patients was 55.1 yr. This study establishes baseline estimates of SSc occurrence and characteristics in a large Croatian cohort consisting of Caucasian people. These data should facilitate research regarding the role of geographic and environmental factors for this disease in comparison populations.

#### Keywords

systemic sclerosis, incidence, prevalence, disease characteristics, Split-Dalmatia County

doc.dr.sc. Duřanka Martinović Kaliterna

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

Difuzna sistemska skleroza (SSc) kronična je sustavna bolest obilježena krvožilnim i fibroznim promjenama kože i unutarnjih organa. Sklerodermija je kožno očitovanje sustavne bolesti. Krvožilne promjene označene su proliferacijom intime i otokom medije, aktivacijom trombocita i fibrinskim depozitima ishoda čega je obliteracija lumena krvnih žila s posljedičnom ishemijskom (1). Prvi klinički simptom je zadebljanje proksimalnih i metakarpofalangealnih zglobova, uz gotovo uvijek prisutan Raynaudov fenomen.

Bolest je relativno rijetka. Smatra se da u prosjeku boluje 8 ljudi na milijun stanovnika (2). Žene su zahvaćene približno tri puta češće od muškaraca, a u reproduktivnoj fazi čak i nekoliko puta više (2). Najčešće se pojavljuje u dobi od 30-te do 50-te godine života, a u djetinjstvu se pojavljuje tek iznimno. Na 100.000 osoba ima 10-20 bolesnika sa SSc (prevalencija), a novi slučajevi bolesti javljaju se u 1-2 sobe na 100.000 godišnje (incidencija) (2). Unatoč činjenici da je zabilježeno nekoliko porodica s više članova oboljelih od SSc te da istodobna prisutnost drugih bolesti vezivnog tkiva i autoprotilutijela u rođaka bolesnika oboljelih od SSc navode na nasljednu predispoziciju, uloga herediteta u nastanku SSc još nije razjašnjena (3). Neka istraživanja pokazala su povezanost SSc s HLA-DR1, HLA-DR3 i HLA-DR5 (4).

Etiologija bolesti je nepoznata. Kao mogući etiološki čimbenici najčešće se navode vaskularni i imunološki poremećaji koji dovode do prekomjerne sinteze kolagena. Dakle, temeljna patogenetska promjena u SSc

### Kliničke manifestacije SSc

SSc ima visok stupanj smrtnosti naročito u bolesnika s ranom difuznom bolešću i lošim prognostičkim znacima kao što je opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost unutarnjih organa (8). Ozbiljnost promjena na unutarnjim organima usko je povezana sa stupnjem preživljavanja. Zahvaćenost pluća, bubrega i srca predstavlja visok rizik mortaliteta osobito ako se javlja unutar prve godine bolesti (9). Klinička slika SSc može se podijeliti na kožne i krvožilne promjene, te na promjene na unutarnjim organima.

Visok stupanj smrtnosti nalazi se u bolesnika s ranim razvojem difuzne bolesti i pridruženim nepovoljnim prognostičkim znacima kao što su primjerice opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost više organskih sustava. Težina promjena na unutarnjim organima usko je povezana sa stupnjem preživljavanja (10). Zahvaćenost pluća, bubrega ili srca predstavlja visok rizik smrtnosti, osobito ako se javlja tijekom prve godine bolesti.

Raynaudov fenomen predstavlja spazam arteriola s intermitentnom bljedilom i lividnošću prstiju ručja (11). Početno obilježje SSc je nepovratni Raynaudov

jest prekomjerno i za organizam štetno stvaranje novih vezivnih vlakana - fibrogenaza, a aktivacija fibroblasta je - bez obzira na početni događaj - konačni zajednički put u patogenezi SSc. Iako je istraživanjima in vitro pokazano da abnormalno stimulirani fibroblasti u SSc izlučuju veće količine kolagena, uzrok navedenog poremećaja još je uvijek nerazjašnjen (5). Zbog aktivacije mehanizma zgrušavanja krvi u zahvaćene krvne žile odlaže se fibrin (6). Moguća, no nepotpuna, patogenetska tumačenja pružaju imunološka i vaskularna teorija (7).

SSc je najslabije istražena sustavna autoimuna bolest. Pojedini autori dvoje da li se zaista radi o pravoj autoimunoj bolesti radi oskudnosti seroloških pokazatelja u prvom redu specifičnih autoprotilutijela (8). Iako se sistemska skleroza ubraja u rijetke bolesti prema evidenciji u EUSTAR-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji je učestalija nego u ostalim dijelovima Hrvatske (9). Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra u Splitu je jedini tercijarni centar u ranije navedenoj županiji.

Elektroničkim pretraživanjem literature pomoću Internet pretraživanja (Yahoo) uz obradu dostupnih baza podataka (Pub Med) ne nalazimo izvješća o kliničkim manifestacijama SSc u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Splitsko-dalmatinska županija je administrativno-teritorijalna jedinica u srednjoj Dalmaciji sa sjedištem u Splitu. Prostorno je najveća hrvatska županija, ukupne površine 14.045 km<sup>2</sup> od čega 4.572 km<sup>2</sup> otpada na kopno. Godine 2001. je imala 463.676 stanovnika (uglavnom bijelci).

dov fenomen koji vodi k potpunoj obliteraciji malih krvnih žila s posljedičnim mikrogangrenama i u konačnici akrolizi. Promjene na licu održavaju se gubitkom mimike (lice poput maske) i izraženom mikrostomijom (12).

Kontraktura zglobova nastaju uslijed gubitka elastičnosti mekih tkiva, izražene su na šakama a prezentiraju se gubitkom funkcije i nastankom kalusa (13). Protilutijela na topoizomerazu I su mogući serološki čimbenik progresije kontraktura zglobova ručja u bolesnika sa SSc (14). Valja spomenuti i karakteristične nakupine kalcifikata u koži koje su nešto češće kod pridruženog polimiozitisa (8).

Unutrašnji organi zahvaćeni su u 80-90% bolesnika sa SSc, a u gotovo polovici bolesnika zahvaćen je gastrointestinalni trakt (15). Klinički simptomi su disfagija i ezofagealni refluks te izmjena proljeva i opstipacije (15). Najčešća promjena je progresivna atrofija stijenke jednjaka (zahvaćena je submukoza i muskularni sloj) s posljedičnim ulceracijama sluznice (16). Promjene slične opisanim se javljaju i u želucu, tankom i

debelom crijevu (17). Krvne žile zahvaćenih područja pokazuju zadebljanje stijenke, suženje lumena i perivaskularnu infiltraciju limfocitima. Za razliku od teškoća gutanja koje su većinom posljedica dilatacija i stenozacija jednjaka, malapsorpcija je odraz fibroze submukozne i atrofije mišićnog dijela stijenke tankog crijeva. Posljedica opisanih promjena stijenke crijeva su i pseudo-divertikli, ruptura kojih može dovesti do akutnog kirurškog zbilvanja (15).

Promjene na plućima mogu biti različitog stupnja. Početne promjene mogu se utvrditi plućnim funkcionalnim testovima ili kompjuteriziranom tomografijom visoke razlučivosti. Obilježje SSc je bibazilarna fibroza (saće, mliječno staklo) (18). Razvoj plućne hipertenzije predstavlja težu komplikaciju bolesti (19), koju prati histološki nalaz fibroze intime s hiperplazijom glatkih mišića, ali bez naznaka vaskulitisa. Mjerenje difuzijskog kapaciteta ugljičnog monoksida (DLCO, engl. Diffusing

Capacity of the Lung for Carbon Monoxide) važno je za kliničku procjenu plućnih zbilvanja (20).

Mišićne promjene obilježene su slabošću proksimalnih mišića. Simptomi miopatije se javljaju u 80% bolesnika, često s pridruženim sekundarnim polimiozitisom (21).

Fibroza bubrežnih arterija i aktivacija sustava renin-angiotenzin uzrokuje nagli porast arterijskog tlaka i razvoj sklerodermijske renalne krize (22). Simptomi uključuju glavobolju, umor, neurološke ispade i simptome akutnog bubrežnog zatajenja. Kronično, terminalno, zatajenje bubrega je iznimno rijetko (23).

Promjene na plućnim arterijama odražavaju se i na srcu razvojem tzv. plućnog srca. Promjene miokarda karakterizira sporadična fibroza posljedica koje su maligne aritmije. Znatno rjeđe se nalazi kongestivno zatajenje srca, endokarditis (infektivni i neinfektivni) i kalcificirajući perikarditis (24).

### Ispitanici i metode

Retrospektivnom studijom analizirana je bolnička dokumentacija u razdoblju od 2007. do 2009. godine te je učinjen popis SSc bolesnika s aktivnom bolešću koji su se liječili u našoj bolnici. Bolesnici su bili u životnoj dobi od 25 do 60 godina s aktivnom fazom bolesti u trajanju od 18 do 60 mjeseci prema EUSTAR-ovim (engl. European Scleroderma Trial and Reserch) kriterijima (25). Zahvaćenost kardiopulmonarnog sustava nosi 2 boda, kože 2 boda, sedimentacija eritrocita >30 1,5 bod, modificirani Rodnanov kožni test >20 1 bod, snižena vrijednost komponenti komplementa 1 bod, nekroze na okrajcima prstiju ručja 0,5 bod i difuzijski kapacitet za ugljični monoksid manji od 80%;

DLCO < 80% (engl. Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide) 1 bod. Dijagnoza SSc se postavlja prema revidiranim kriterijima Američkog reumatološkog društva (26).

Za statističku obradu rezultata korišteni su  $\chi^2$  test i neparametrijski Spearmanov koeficijent korelacije za izračunavanje povezanosti između analiziranih varijabli. U svrhu procjene incidencije i prevalencije korištena je 95% granica pouzdanosti (CI, engl. Confidence interval) zasnovana na binomnoj raspodjeli. Razina statističke značajnosti postavljena je na 95% ( $p < 0,05$ ). U statističkoj analizi korišteni su programski paketi SPSS 13.0 for Windows i Statistica 6.0.

### Rezultati

Analizom dostupne medicinske dokumentacije u razdoblju od 2007. do 2009. godine u 59 bolesnika potvrđena je dijagnoza SSc prema revidiranim kriterijima Američkog reumatološkog društva. 51 bolesnik imao je prijavljeno mjesto boravišta u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Opće karakteristike bolesnika sa SSc te njihov pro-

fil protutijela prikazane su u tablici 1. Na temelju 51 SSc bolesnika procijenjena je prevalencija 15,6/100.000 (95% granica pouzdanosti [CI] 11,8-19,4) uz godišnju incidenciju od 3,2/100.000 novootkrivenih bolesnika. Omjer žena i muškaraca bio je 5,2:1. Klinička obilježja SSc bolesnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji prikazana su u tablici 2.

Tablica 1. Opće karakteristike bolesnika sa SSc; profil protutijela  
Table 1. Main characteristics of the patients with SSc; antibodies profile

Karakteristika	Vrijednost
Spol	Ž:47; M:4
Medijan dobi (raspon), godine	58 (43-72)
Enička pripadnost	bijela rasa 51 (100%)
Medijan trajanja bolesti (raspon), godine	8 (0-22)
Protutijela	
ANA - antinukleolarna autoprotutijela	51 (100%)
ACA - anticentromera autoprotutijela	21 (38%)
Anti-Scl 70 - autoprotutijela na topoizomerazu I	29 (57%)

Tablica 2. Klinička obilježja SSc bolesnika (n=51) u Dalmaciji  
Table 2. Disease characteristics of SSc patients (n=51) in Dalmatia

Kliničko obilježje	Broj bolesnika
Promjene na krvnim žilama Raynaudov fenomen, ulceracije prstiju	50 (98,30%)
Zglobna zahvaćenost sinovitis, kontraktуре zglobova	34 (66,10%)
Mišićna zahvaćenost povišenje CK, slabost, atrofija	38 (76,26%)
Gasterointestinalna zahvaćenost jednjak (disfagija, reflux), povraćanje, crijeva (proljevanje, nadimanje, opstipacija)	49 (94,91%)
Zahvaćenost srca-pluća zaduha (značajna), palpitacije, blokovi provođenja, dijastolička disfunkcija, smanjena ejekcijska frakcija klijetki, fibroza pluća (rtg pluća), restriktivne promjene, plućna hipertenzija (UZV)	49 (94,91%)
Bubrežna zahvaćenost hipertenzija, renalna kriza	21 (40,67%)

### Zaključak

Ovom studijom utvrđena je pojavnost te kliničke obilježja sistemske skleroze u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdile moguće različitosti SSc u pojedinim dijelovima Hrvatske s obzirom na zemljopisne te okolišne čimbenike.

### Literatura

- Tuffanelli DL, Winkleman RK. Systemic sclerosis: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359-71.
- Silman AJ. Scleroderma - demographics and survival. *J Rheumatol* 1997;24:58-61.
- Black CM, Welsh KI. Genetics of scleroderma. *Clin Dermatol* 1994;12:337-347.
- Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *Int Rev Immunol* 1995;12:107-128.
- Jimenez S, Feldman G, Bashey R. Co-ordinate disease in the expression of type II and type III collagen genes in progressive systemic sclerosis fibroblasts. *Biochem J* 1986;237:837-843.
- Scheja A, Akesson A, Niewierowicz I. Computer based quantitative analysis of capillary abnormalities in systemic sclerosis and its relation to plasma concentration of von Willebrand factor. *Ann Rheum Dis* 1996;55:52-56.
- Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004 6;140:37-50.
- Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2008;7:588-93.
- Radic M, Martinovic Kaliterna D, Fabijanic D, Radic J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clin Rheumatol* 2010;29:419-21.
- Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA. i sur. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991;34:403-13.
- Raynaud M. On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. U: Barlow T, ur. *Selected manographs*. 121. London: Sydenham Society, 1888:1-199.
- Albilis JB, Lam DK, Blanas N, Clokie CM, Sándor GK. Small mouths... Big problems? A review of scleroderma and its oral health implications. *J Can Dent Assoc* 2007;73:831-6.
- Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:339-50.
- Radic M, Martinovic Kaliterna D, Ljutić D. The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:407-12.
- Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:5-12.
- Davidson A, Russell C, Littlejohn GO. Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J Rheumatol* 1985;12:472-7.
- Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:797-823.

18. Kaloudi O, Miniati I, Alari S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern Emerg Med* 2007;2:250-5.
19. Silver RM. Clinical problems: the lungs. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:825-40.
20. Steen VD, Graham D, Conte C. i sur. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:765-70.
21. Olsen NJ, King LE, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:783-96.
22. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-76.
23. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA Jr. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005;32:649-55.
24. Belloli L, Carlo-Stella N, Ciocia G, Chiti A, Massarotti M, Marasini B. Myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford) 2008;47:1070-2.
25. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S. i sur. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001;60:592-8.
26. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.