

Klinički odjel za imunologiju i alergologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

## DIGITALNE ULCERACIJE U SISTEMSKOJ SKLEROZI

### DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Višnja Prus

#### Sažetak

Digitalne ulceracije opisuju se u više od 50% oboljelih s lokaliziranom i sistemskom sklerozom. Teška su komplikacija bolesti koja izrazito narušava kvalitetu života bolesnika zbog intenzivne boli, poremećene funkcije, sklonosti lokalnim infekcijama, a u teškim slučajevima i gangrenama, te amputacijama. Posljedica

su vaskulopatije i angiopatije koje u konačnici dovode do obliteracije digitalnih arterija i ishemije tkiva. Liječe se nefarmakološkim postupcima i primjenom farmakoloških pripravaka. Rana dijagnoza bolesti u pretkliničkoj fazi omogućila bi preventivno liječenje dok nastala oštećenja nisu ireverzibilna.

#### Ključne riječi

digitalne ulceracije, sistemska skleroza, Raynaudov fenomen

#### Summary

Digital ulcers occur in up to 50% of patients with limited or diffuse systemic sclerosis. The lesions are extremely painful leading to substantial functional disability, local infection susceptibility and can escalate to gangrene and amputation. Underlying vasculopathy and an-

giopathy cause obliteration of digital arteries and ischemic tissue changes. Management of digital ulcers includes non-pharmacological and pharmacological modalities. Early diagnosis in preclinical phase would enable preventive treatment prior to irreversible changes.

#### Keywords

digital ulcers, systemic sclerosis, Raynaud phenome

#### Uvod

Sistemska skleroza (SSc) rijetka je autoimuna bolest vezivnog tkiva šarolike kliničke slike i kompleksne patogeneze s najvišim specifičnim mortalitetom među bolestima vezivnog tkiva (1,2). Karakterizira je rana generalizirana mikroangiopatija, a u konačnici sistemska fibroza (3). U patogenezi bolesti ključno je oštećenje endotela, autoimuna reakcija i odlaganje izvanstaničnog matriksa od strane aktiviranih fibroblasta (4). Nerijetko se kasno dijagnosticira kada su već nastupila trajna

oštećenja tkiva. U ranoj fazi bolesti javlja se Raynaudov fenomen koji uz pozitivan nalaz autoprotočijela i karakterističan nalaz kapilaroskopije sugerira ranu sistemska sklerozu, odnosno "presklerozu" (4). Nema ujednačenih i definiranih kriterija za ranu fazu bolesti pa se propušta mogućnost ranog terapijskog djelovanja (5). Rezultati kasnijeg liječenja već nastalih digitalnih ulceracija su skromni. Ohrabruje učinak antagonista receptora endotelina na sprječavanju pojave novih ulceracija (4).

#### Raynaudov fenomen

Raynaudov fenomen (RP) karakteriziraju intermitentne bilateralne atake ishemije prstiju (6). Nastaje kao posljedica okluzije, odnosno vazospazma digitalnih arterija izazvanog izlaganjem hladnoći ili uslijed emocionalnog stresa, a prolazi zagrijavanjem. Očituje

se lokalnim bljedilom, cijanozom, boli, gubitkom osjeta ili osjećajem žarenja (7). U više od 95% bolesnika sa sistemskom sklerozom kao prvi znak bolest navodi se Raynaudov fenomen. Čest je i u drugim kolagenozama, a javlja se i u 3-5% zdravih osoba u općoj populaciji. Po-

Višnja Prus, dr.med.

Klinički odjel za imunologiju i alergologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinička bolnica Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

java Raynaudovog fenomena prethodi pojavnosti ograničene skleroderrije oko 5 godina, a 1,9 godina pret-

hodi sistemskoj sklerozi (8). U ranoj fazi bolesti praćen je obično oticanjem prstiju uz zatezanje kože.

### **Kapilaroskopija**

Kapilaroskopija je neinvazivna dijagnostička metoda kojom se mogu vidjeti već rane promjene u mikrovaskulaturi ležišta nokta. Najčešće se koristi tehnika mikroskopiranja mikroskopom širokog polja ili videokapilaroskopija (9).

Kapilaroskopijom se razlikuje primarni od sekundarnog RP prema patognomoničnim promjenama vaskulature (formiranje megakapilara, prisutna neovaskularizacija, gubitak kapilara uz avaskularna područja) (10).

Mikrovaskularne promjene klasificiraju se u 3 različita definirana stupnja koji uključuju rane promjene u SSc (megakapilare, kapilarne hemoragije, a bez gubitka kapilara), aktivni stupanj (umnažanje gigantnih kapila-

ra, brojne hemoragije, oštećena kapilarna mreža), kasni stadij (uznapredovale promjene uz brojne avaskularne areale) (11).

Treba pregledati svih 10 noktiju na rukama uz ranoj aklimatizaciju na sobnoj temperaturi od 20-22 stupnja C tijekom 15-20 minuta. Preporuča se pregled ponoviti 2-3 puta tijekom vremena. Ukoliko sa nalaz kapilaroskopije uvrsti u ACR kriterije za ograničenu, ranu SSc osjetljivost se penje s 33,6% na 82,9% (4,12).

Uz kapilaroskopiju koriste se u dijagnostici mikrovaskularnih poremećaja i druge metode: optičke metode - spektroskopija, UZV i duplex UZV, laser Doppler, termografija, pletizmografija i druge (13,14).

### **Digitalne ulceracije**

Digitalne ulceracije (DU) teška su komplikacija SSc koje se javljaju u više od 50% oboljelih (15,16). Definiraju se kao nekrotične lezije distalnih falangi prstiju (1,16).

U prvoj fazi bolesti javljaju se obično površne rane koje zaraštavaju trofičkim ožiljcima poglavito na jagodicama prstiju. U većine s napredovanjem bolesti nastaju dublje bolne ulceracije sa sklonošću infekcijama, dok se u težim slučajevima razvijaju gangrenozne

promjene do amputacija i autoamputacija distalnih falangi. Nastaju kao posljedica kronične ishemije tkiva. Mogu zahvatiti epidermis, dermis, subkutane strukture, a u težim oblicima lokalno mišićno tkivo i kost. Ne postoji jedinstvena klasifikacija oštećenja. Prema stupnju oštećenja obično se dijele na DPS (digital pitting scar), digitalne ulceracije, kalcinozu i gangrenu. Evaluacija i procjena stupnja oštećenja važna je i za randomizaciju pri provođenju studija (16).

### **Patogeneza**

U podlozi razvoju digitalnih ulceracija nalazi se kompleksna vaskularna patogeneza (4). Sistemsku sklerozu karakterizira rana generalizirana mikroangiopatija. Inicijalni događaj u razvoju SSc čini ozljeda vaskularnog epitela nakon koje dolazi do aktivacije i migracije T limfocita te stvaranja proinflammatoryh citokina i faktora rasta koji potiču kemotaksiju fibroblasta u stijenku krvne žile te transdiferencijaciju fibroblasta i stanica glatke muskulatu-

re u miofibroblaste. Posljedica navedenih procesa je fibroza i odlaganje kolagena u stijenku krvne žile. Poremećena je vaskulogeneza i angiogeneza u kojoj jednu od ključnih uloga ima endotelin-1 (kojeg sintetizira vaskularni epitel, a jedan je od najjačih vazokonstriktora u organizmu), uz oksidativni stres s posljedičnom aktivacijom trombocita i trombozama digitalnih arterija. Kao krajnji rezultat javlja se ishemija i ireverzibilno oštećenje tkiva (17,18,19).

### **Liječenje**

Liječenje se temelji na kupiranju boli, sustavnom djelovanju u liječenju SSc i vazodilataciji te lokalnom liječenju s primjenom topičkih pripravaka.

Cilj liječenja bio bi spriječiti nastanak novih i cijeljenje postojećih digitalnih ulceracija. U prevenciji nastanka koriste se nefarmakološki postupci: sprječavanje ozljeđivanja i izbjegavanje traume, izbjegavanje čimbenika koji uzrokuju vazokonstrikciju, korištenje okluzivnih i topičkih hidrokolooidnih sredstava.

Od farmakoloških pripravaka sa sistemskim djelovanjem u liječenju već nastalih DU koriste se uobičajeno kao prvi lijekovi izbora: blokatori kalcijevih kanala, alfa-adrenergički inhibitori, ACE inhibitori, ARB-ovi (blokatori angiotenzin II receptora), nitopripravci, a u

aktivnih DU i rezistentnih na primjenjenu terapiju: antagonisti endotelinskih receptora, inhibitori fosfodiesteraze i prostanoidi (20). U liječenju se primjenjuju analgetici, antibiotici, te antioksidansi. Koristi se i liječenje u hiperbaričnoj komori, primjenjuju se i neurološke blokade, te kirurški zahvati (digitalne simpatektomije, arterijske adventektomije, amputacije i dr.).

Za uspješnost liječenja nužan je multidisciplinarni pristup i suradnja bolesnika kao preduvjet prevencije mogućih komplikacija.

#### **Bosentan**

U prevenciji nastanka novih DU za sada se jedino uspješnim u provedenim studijama pokazao antagonist endotelinskog receptora bosentan (21).

## Iloprost

Brojna ispitivanja s i.v. primjenom iloprosta (sintetski prostaciklin) pokazuju pozitivan trapijski učinak (rjeđa pojavnost ishemičkih ataka, inhibicija agregacije trombocita, utjecaj na remodelaciju vaskulature) (22).

## Literatura

1. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:1-15.
2. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Clement M. et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2-10.
3. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-67.
4. Guidicci S, Distler O, Distler JHW, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc - implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology* 2008;Supl V:18-20.
5. LeRoy EC, Medsger TA. Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-6.
6. Cheng KS, Tiwari A, Boutin A. et al. Differentiation of primary and secondary Raynaud's disease by carotid arterial stiffness. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:336-341.
7. DeAngelis R, Del Medico R, Blasetti P. et al. Raynaud's phenomenon: clinical spectrum of 118 patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:279-284.
8. Ziegler S, Brunner M, Eigenbauer E. et al. Long-term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12-year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:343-347.
9. Cutolo M, Grass, W, Matucci Cerinic M. Capillaroscopy and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2003;46:3023-7.
10. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl, et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:2102-3.
11. Cutolo M, Matucci-Cerinic M. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:663-5.
12. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N. et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:754-7.
13. Clark S, Dunn G, Moore T. et al. Comparison of thermography and laser Doppler imaging in the

## Sildenafil

Studije s primjenom sildenafil (inhibitor fosfodiesteraze, PDE-5 inhibitor) daju ohrabrujuće rezultate, osobito povoljnim djelovanjem na RP, iako su ispitivanja provedena na relativno malom broju bolesnika (23).

- assessment of Raynaud's phenomenon. *Microvasc Res* 2003; 66:73-76.
14. Kanetaka T, Komiyama T, Onozuka A. et al. Laser Doppler skin perfusion pressure in the assessment of Raynaud's phenomenon. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:414-416.
15. Martinović Kaliterna D, Radić M, Perković D, Marasović Krstulović D, Pavić A, Matić K. Prevalence and disease characteristics of systemic sclerosis in Split - Dalmatia county in southern Croatia. *Rheumatology* 2009;27(5):713.
16. Amanzi L, Brachi F, Fiori G, Galluccio G. et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology* 2010;49(7):1374-1382.
17. Kontinen YT, Mackiewicz Z, Ruuttila P. et al. Vascular damage and lack of angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Rheumatol* 2003;22:196-202.
18. Mattuci-Cerinic M, Valentinie G, Sorano GG. et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:285-295.
19. Schlez A, Kittel M, Braun S. et al. Endothelium-dependent regulation of cutaneous microcirculation in patients with systemic scleroderma. *J Invest Dermatol* 2003;120:332-334.
20. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirkaj L. et al. EULAR/EU-STAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.
21. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, Hugl B, Reider D, Reider N. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynauds phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomised, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology* 2010;49(3):583-587.
22. Zulian F, Corona F, Gerloni V. et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue. *Rheumatology (Oxford)* 2003;43:229-233.
23. Rosenkratz S, Diet F, Weibrauch J. et al. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the Raynaud phenomenon. *Ann Med* 2003;139:871-873.