

Predavanje u spomen Dragi Čopu
 Drago Čop memorial lecture

SISTEMSKA SKLEROZA: PREGLED

SYSTEMIC SCLEROSIS: AN OVERVIEW

Dušanka Martinović Kaliterna

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za sustavnu sklerozu,
 Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1

21000 Split

tel.: +38521 557660

faks: +38521 557497

e-mail: martikalit@gmail.com

Primljeno/Received: 4. 9. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 6. 9. 2017.

SAŽETAK

Sistemska skleroza (SSc) ubraja se u autoimunosne bolesti vezivnog tkiva. Obilježena je obliterativnim i proliferativnim mikrovaskularnim zbivanjima, aktivacijom imunskog sustava i ekcesivnom fibrozom tkiva i organa. Istražuje se mogući genetski utjecaj na progresiju bolesti, kao i važnost SSc-protutijela pri postavljanju dijagnoze. Kriteriji SSc-a, postavljeni 2013. prema *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*, znatno su osjetljiviji od prethodnih. Modificirani Rodnanov kožni test ostaje i dalje najbolja metoda za objektivnu procjenu kožne zahvaćenosti. Mikrovaskularne promjene prate se videokapilaroskopijom koja je korisna za ranu dijagnozu i prognozu bolesti. Plućne komplikacije, koje podrazumijevaju intersticijsku bolest pluća i plućnu arterijsku hipertenziju, mogu se nadograđivati i glavni su uzrok smrti u SSc-u. Fibroza miokarda povezana je s dijastoličkom disfunkcijom i visokim rizikom od srčanih aritmija. Nakon uvođenja ACE-inhibitora bubrežne su komplikacije poput sklerodermijske bubrežne krize rjeđe, ali su bolesnici koji uzimaju glukokortikoide izloženi riziku od oštećenja bubrega. Zahvaćenost jednjaka i anorektalne regije prvi je znak zahvaćanja gastrointestinalnog sustava. Mogu se javiti Barretov jednjak, GAVE ili želudac poput lubenice, intestinalna pseudodivertikuloza, kao i teleangiektazije kolona. Imunosupresivna terapija preporučuje se pri difuznome kožnom SSc-u s brzo progresivnom intersticijskom bolesti pluća. Liječenje počinje ciklofosfamidom i nastavlja se azatioprinom ili mikofenolat mofetilom. Antagonisti endotelin 1-receptora djelotvorni su kod digitalnih ulceracija i PAH-a. U terapiji PAH-a preporučuju se kombinacije sildenafili i bosentana ili ambrisentana i tadalafil. Rezultati autologne transplantacije hematopoetskih stanica dvojbeni su. Tirozin kinaza utječe na trombocitni čimbenik rasta i pretvorbeni čimbenik rasta beta. Imatinib, inhibitor tirozin kinaze pozitivno je utjecao na plućnu funkciju. Fresolimumab, monoklonsko protutijelo usmjereno na pretvorbeni čimbenik rasta beta poboljšava kožne promjene. Fibroblasti SSc-a stvaraju visoke razine interleukina 6. Stoga se od tocilizumaba, monoklonskog protutijela usmjerenog na interleukin 6, očekivao pozitivan učinak na bolest, ali javio se rizik od gastrointestinalnih komplikacija. Intravenski imunoglobulini pokazuju pozitivan učinak na kožne i gastrointestinalne promjene. Preporučena terapija za Raynaudov fenomen jesu blokatori kalcijeva kanala, a u drugoj liniji antagonisti unosa serotonina.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemska skleroza – dijagnoza, etiologija, komplikacije, liječenje; Transformirajući čimbenik rasta beta; Intersticijska bolest pluća – etiologija; Plućna hipertenzija – etiologija; Raynaudova bolest – etiologija; Kožni ulkus – etiologija; Teleangiektazije – etiologija; Fibroza – etiologija; Miokard – patologija; Gastrointestinalne bolesti – etiologija; Imunosupresivni lijekovi – terapijska primjena; Antagonisti endotelin a receptora – terapijska primjena; Monoklonska protutijela – terapijska primjena

ABSTRACT

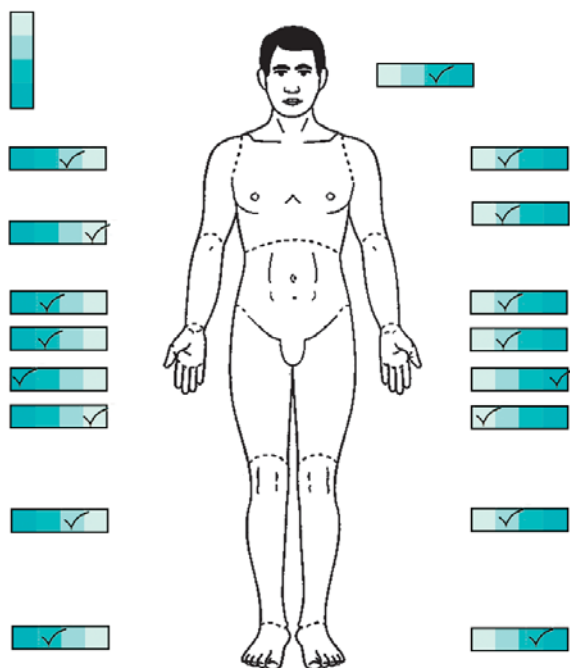
Systemic sclerosis (SSc) is considered as autoimmune disease of connective tissue. It is characterised with obliterative and proliferative micro vascular involvement, activation of the immune system and excessive fibrosis of skin and internal organs. The possibility of genetic influences in disease progression and the role of SSc antibodies for diagnosis are exploring. The criteria for SSc established in 2013 by the *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* are more sensitive than previous. Modified Rodnan Skin Score remains the best method for the objective assessment of skin. Micro vascular changes are observed by videocapillaroscopy what is useful for early diagnosis and prognosis. Digital ulcers are considered as an early manifestation of vasculopathy. Lung complications including interstitial lung disease and pulmonary artery hypertension, can be superimposed and they are considered as the major cause of death in SSc. Myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction and high risk of cardiac arrhythmias. Since the induction of ACE-inhibitors the kidney complications like renal crisis are less but the patients on glucocorticoids are on the great risk for kidney damage. Oesophageal and ano-rectal involvement are the earliest involvement of gastrointestinal tract. Barrett's oesophagus, GAVE or *watermelon stomach* as well as intestinal pneumatosis, pseudodiverticulosis and colonis telangiectasias may appear. Immunosuppressive therapy is recommended in diffuse cutaneous SSc with rapidly progressive interstitial lung disease, starting with cyclophosphamide and next switching to azathioprine or mycophenolate mofetil. Endothelin1 receptor antagonist improved digital ulcers and PAH. Combination therapy of siledanfil and bosentan or ambrisentan and tanadanafil is recommended for PAH. The results of hematopoietic stem cell transplantation are doubtful. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β are influenced by tyrosine kinase. Imatinib, the tyrosine kinase inhibitor showed the improvement of lung function. Fresolimumab, a monoclonal antibody to transforming growth factor- β , improved skin disease. SSc fibroblasts produce high levels of interleukin-6. Tocilizumab, monoclonal antibody against interleukin-6 is expected to improve the disease, but the risk of gastrointestinal complications appears. Intravenous immunoglobulin's showed effectiveness in skin and gastrointestinal changes. The recommended therapies for Raynaud phenomenon are calcium channel blockers and for second line serotonin uptake antagonists.

KEYWORDS: Scleroderma, systemic – complications, diagnosis, etiology, therapy; Transforming growth factor beta; Lung diseases, interstitial – etiology; Hypertension, pulmonary – etiology; Raynaud disease – etiology; Skin ulcer – etiology; Telangiectasis – etiology; Fibrosis – etiology; Myocardium – pathology; Gastrointestinal diseases – etiology; Immunosuppressive agents – therapeutic use; Endothelin a receptor antagonists – therapeutic use; Antibodies, monoclonal – therapeutic use

Etiopatogeneza

Sistemska skleroza (SSc) nije klasična autoimunosna bolest iako se ubraja autoimunosne bolesti vezivnog tkiva. Uvriježeno je stajalište da je SSc kombinacija autoimunosti, vaskularnog oštećenja i fibroze iako nije potvrđeno koje bi zbivanje bilo primarno u razvoju bolesti (1). Tijek bolesti protkan je složenim zbivanjima koja se odražavaju afekcijom mikrožilja, aktivacijom imunskog sustava i prekomjernim taloženjem kolagena u koži i u unutarnjim organima. Dosadašnje spoznaje upućuju na usku povezanost čimbenika okoliša i patogenetskih zbivanja u SSc-u. Štoviše, smatra se da postoji interakcija između genetskih čimbenika i čimbenika okoliša, što se odražava na metilaciju DNK, modifikaciju histona, kao i na promjene u ekspresiji različitih mikroRNK (miRNK) (2). Zanimljivo je da je cirkulirajući miRNK prisutan u većem titru u bolesnika sa SSc-om u odnosu prema zdravoj populaciji pa se stoga razmatra kao važan čimbenik patogeneze bolesti. Snižene razine miRNK-193b povezuje se s urokinaznim aktivatorom plazminogena, prisutnim u krvožilju glatkih mišića u SSc-u (2, 3). Povišene razine urokinaznog aktivatora inhibira apoptozu u SSc-u, što pogoduje razvoju proliferativne vaskulopatije. Zbog hi-

pometilacije dolazi do prekomjerne ekspresije integrina koji potiču diferencijaciju miofibroblasta i aktivaciju pretvorbenog čimbenika rasta beta (*Transforming growth factor-beta* – TGF- β) (4, 5). Hipometilacija je dokazana i u genima koji kodiraju kolagen u fibroblastima SSc-a. Brojna istraživanja sugeriraju da TGF- β ima ključnu ulogu u patogenezi SSc-a, posebno u aktivaciji produkcije kolagena (6, 7). Prekomjerna ekspresija TGF- β u bolesnika sa SSc-om može biti direktno povezana s epigenetskim modifikacijama regulatornih proteina kao što je sirtuin 1 (SIRT1), koji je uključen u deacetilaciju histona i ekspresiju antioksidanata, kao i regulaciju signalizacije TGF- β u koži (2, 7). Snižene razine SIRT1 inhibira otpuštanje kolagena u fibroblastima redukcijom signala TGF- β . Poremećaj stvaranja TGF- β u SSc-u povezuje se i s povećanjem sinteze interleukina 13 u tih bolesnika (8, 9). Bitne su i aberacije regulatornih procesa poput transkripcije i apoptoze T-limfocita, što se posebice odražava na razvoj vaskularnih abnormalnosti u SSc-u (10). Aktivirani oligoklonski CD8+ T-limfociti mogu se naći u krvi i plućima bolesnika sa SSc-om, dok su memorijski B-limfociti (osobito nevezani) i proteini koji vežu kalcij sniženi (9, 10). TGF- β i endotelin 1 (ET-1) bitni su



SLIKA 1. Testna lista za određivanje modificiranog Rodnanova kožnog testa (MRSS)

FIGURE 1 Test sheet for Modified Rodnan Skin Score (MRSS)

za stvaranje miofibroblastnog kolagena u SSc-u (9). Funkcija B-limfocita također je poremećena u SSc-u; regulatorni B-limfociti (Breg) koji stvaraju IL-10 znatno su sniženi i najčešće funkcionalno oštećeni u ovih bolesnika (11, 12, 13). Genetska sklonost u SSc-u očita je. Bolest je povezana s HLA-genima klase II iako se spominju i ne-HLA-antigeni. Kao mogući pokretači bolesti razmatraju se humani citomegalovirus ili parvovirus B19, onečišćenja poput nanočestica dizelskog ispušnog sustava te interakcija intestinalnih mikrobita s interleukinom 17 (1, 6, 14). U podlozi multiorganske zahvaćenosti u SSc-u jesu proliferativno-obliterirajući proces mikrožilja, aktivacija imunskog sustava te povećano taloženje izvanstaničnog matriksa u koži i unutarnjim organima (1, 2).

Protutijela i dijagnoza

Protutijela u SSc-u relativno su oskudna u usporedbi s ostalim klasičnim autoimunskim bolestima, ali je njihov profil važan za određivanje podtipa bolesti (15). Prema ACR-u (*American College of Rheumatology*), anti-topoizomeraza-I (anti-Scl-70) protutijela su uključena u kriterije bolesti, visoko su specifična i prisutna u više od 45% bolesnika (16). Protutijela na topoizomerazu-I znatno su povećana kod intersticijske bolesti pluća (ILD) (1, 11). Smatra se da su anti-U11/U12 RNP, Scl-70, TH/T0 i TRIM 20/Ro52 protutijela povezana s ILD-om ili lošijim tijekom bolesti, dok je RNK polimeraza III povezana s difuznim oblikom i razvojem sklerodermijske bubrežne krize te niskom učestalosti ILD-a (3, 17).

TABLICA 1. Klasifikacijski kriteriji radne skupine ACR-a/EULAR-a iz 2013. godine za sistemska skleroza (prema referenciji br. 16)

TABLE 1 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis (according to reference No. 16)

Temeljni kriterij	Pomoćni kriterij	Zbroj
Zadebljanje kože prstiju obiju šaka proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova		9
Zadebljanje kože na prstima	Otečeni prsti (vretenasti) Sklerodaktilija, tvrdo zadebljanje kože prstiju (distalno od metakarpofalangealnih zglobova, a proksimalno od proksimalnih interfalangealnih zglobova)	2 4
Lezije vrška prsta	Digitalne ulceracije Ožiljkaste promjene jagodica prstiju	2 3
Teleangiektazije		2
Patološki nalaz kapilaroskopije		2
Oštećenje pluća	Plućna arterijska hipertenzija (PAH) i/ili intersticijska plućna bolest (ILD)	2
Raynaudov fenomen		3
Autoprotutijela karakteristična za sistemska skleroza	Antitopoizomeraza I Anticentromera 3 Anti-RNK polimeraza III	3

*ukupan zbroj ≥ 9 potvrda dijagnoze sistemske skleroze

Protutijela se ne moraju javiti u ranoj fazi bolesti, a promjene na koži ne prate uvijek kontinuirani spektar prema kojemu možemo bolest klasificirati u difuzni i limitirani oblik. Osim kliničkih oblika za dijagnozu, važan je i profil autoprotutijela (3, 12). Modificirani Rodnanov kožni test (*Modified Rodnan skin score* – MRSS) dobar je pokazatelj progresije SSc-a, prikladan za studije i kliničku praksu (slika 1.) (1).

Postoje brojna objektivna i subjektivna ograničenja ispravne procjene MRSS-a (3, 15). Stoga se sve više primjenjuju objektivnije metode poput ultrazvuka ili magnetske rezonancije (1, 16, 3). Korelacije MRSS-a s organskom zahvaćenošću bolje su u ranom stadiju bolesti budući da se tijekom vremena gubi klasična slika otvrdnuća zbog ožiljavanja i izravnjanja kože (3).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze SSc-a, koje su 2013. godine potvrdili ACR i EULAR (*European League Against Rheumatism*), znatno su senzitivniji od prethodnih i omogućavaju bolje dijagnosticiranje bolesnika sa supkliničkim oblikom bolesti (16).

Klinički, jedan od tipičnih nalaza u bolesnika sa SSc-om jest Raynaudov fenomen (slika 2.). Vaskularne komplikacije koje obilježavaju tijek bolesti izražene su digitalnim ulceracijama i promjenama unutarnjih or-



SLIKA 2. Raynaudov fenomen
FIGURE 2 Raynaud's phenomenon



SLIKA 4. Supkutani kalcifikati
FIGURE 4 Subcutaneous calcification



SLIKA 3. Teleangiektazije kože lica
FIGURE 3 Facial telangiectasia



SLIKA 5. Digitalne ulceracije
FIGURE 5 Digital ulcerations

gana. Noviji podatci navode da su, osim s boli i funkcionalnim ograničenjima, ulceracije povezane sa stupnjem serioznosti bolesti i ishodom (18). Uvriježena metoda za rano otkrivanje vaskularnih poremećaja jest videokapilaroskopija koja iziskuje dobru aparaturu, kao i dobru uvježbanost liječnika (19, 20). Osim kapilaroskopije, rabe se i nove tehnike za procjenu krvnog protoka poput kontrastnog lasera (15, 19). Prisutnost teleangiektazija pomaže nam pri postavljanju dijagnoze SSc-a (slika 3.) (21). Depoziti kalcija u potkožnom tkivu često su asimptomatski (slika 4.). Ipak, nerijetko su povezani s pojavom ulceracija (slika 5.). Kad se javljaju na periartikularnim dijelovima, dovode do ograničenja pokreta (22).

Zahvaćenost organskih sustava

Bolest pluća u SSc-u najčešći je uzrok smrti, a podrazumijeva intersticijsku bolest pluća (ILD) i izoliranu plućnu hipertenziju (PAH) koje mogu imati različit stupanj preklapanja, dok se u završnom stadiju bolesti

najčešće nadograđuju (ILD-PAH) (1, 23). Funkcionalni testovi pluća nisu dostatno osjetljivi za otkrivanje ILD-a povezanog sa SSc-om, posebice u ranim asimptomatskim slučajevima. Smatra se da je visokorezolutni CT (HRCT) standardna pretraga za dijagnosticiranje ILD-a u SSc-u (24). Opseg promjena na osnovnom HRCT-u znatno predviđa tijek bolesti, kao i odgovor na liječenje. Dakako, primjenu ove metode valja etički procijeniti u mlađih osoba stoga se traže nove dijagnostičke mogućnosti poput ultrazvučnog pregleda pluća koji najbolje prikazuje pleuralne promjene (25). Rabi se i 6-minutni test hodanja koji nije idealan za bolesnike u kojih je zahvaćen koštano-mišićni sustav, ali potencijalno uz DLCO može otkriti bolesnike s rizikom od razvoja PAH-a (26). Rano prepoznavanje PAH-a bitno je radi što ranijeg izbora terapije iako je ishod u usporedbi s drugim uzrocima PAH-a znatno lošiji (27). Budući da je kateterizacija srca skupa i nerijetko teško prihvatljiva bolesnicima sa SSc-om, sve

se više pribjegava neinvazivnim pretragama. Testiranje razina asimetričnog dimetil arginina zajedno s NT-proBNP-om smatra se osjetljivim za neinvazivnu procjenu rizika od SSc-PAH-a iako kateterizacija desnog srca ostaje standard za dijagnozu i praćenje -a (28, 29).

Zahvaćenost srca u SSc-u najčešće je asimptomatska, a kad postane klinički evidentna, loš je prognostički znak i uzrok smrti u 30% bolesnika sa SSc-om. Prisutna je u difuznom i limitiranom obliku. Štoviše, smatra se da bolesnici s brzoprogresivnim zadebljanjem kože razvijaju bolest srca u roku od tri godine od početka bolesti (30). Asimptomatski bolesnici mogu se prezentirati sistoličkom ili dijastoličkom disfunkcijom pa se stoga preporučuje njihovo kliničko praćenje, kao i primjena doplerske ehokardiografije (30). Za procjenu fibroze srca valja primijeniti kardijalnu magnetsku rezonanciju, osobito u bolesnika sa SSc-om koji imaju povišenu razinu NT-proBNP-a (31). Visokosenzitivni troponin također je dobar pretkazatelj oštećenja miokarda u SSc-u (32). Pojavnost aritmija, koje su loš prognostički znak, česta je u SSc-u, a nalazi se u podlozi 6% ukupnih smrti (33).

Fibroza, upala, vaskularna disfunkcija, neurogeno oštećenje i mišićna disfunkcija odražavaju se promjenama gastrointestinalnog sustava u 50 – 90% bolesnika oboljelih od SSc-a (1, 3). Zbog atrofije muskularne mucoze i zbog submukozne fibroze dolazi do različitih stupnjeva disfunkcije jednjaka, kao i drugih dijelova gastrointestinalnog sustava. Disfagija, osjećaj žgaravice, mučnine i sitosti prvi su simptomi koji upućuju na razvoj dismotiliteta jednjaka. Bolest jednjaka odražava se refluksnim ezofagitisom, ezofagealnim strikturama te mogućim razvojem atoničkog jednjaka. Barrettov ezofagus, metaplazija epitela distalnog ezofagusa, javlja se u 6,8 do 12,7% bolesnika sa SSc-om (34). Gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE) (engl. *watermelon stomach*), obilježena paralelnim longitudinalnim nakupinama crvenih krvnih žila između antruma i pilorusa, najčešći je uzrok kroničnog krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta te posljedične sideropenične anemije (35). GAVE često nalaze antrektomiju, a u liječenju se primjenjuje laserska argon plazma koagulacija. Dismotilitet želuca čest je razlog poslijeobročne napuhnutosi te lažnog osjećaja sitosti. Poremećaj motiliteta tankog crijeva odražava se zatvorom i različitim stupnjevima malapsorpcije (36). Nastupa prekomjerni rast bakterija zbog čega se javljaju sporadične dijareje. Hipomotilitet kolona razlog je serozne konstipacije; česti su divertikuloza kolona te krvarenje iz širokih divertikula. Osim rupture divertikula, cistična pneumatoza crijeva također može biti jedan od uzroka razvoja akutnog abdomena. Teleangiektazije kolona glavni su razlog krvarenja iz ovog dijela crijeva. Česti su i pseudodivertikuli te rektalni

prolaps. Zbog fibroze analnog sfinktera može doći do fekalne inkontinencije koja se javlja u oko 38% bolesnika sa SSc-om (37).

Bubrežna zahvaćenost u SSc-u ima različite oblike, a najteži je bubrežna kriza koja se javlja u 10 – 20% bolesnika s difuznim SSc-om te u 1% bolesnika s limitiranim oblikom. Smatra se da gotovo 50% asimptomatskih bolesnika ima naznake oštećenja bubrega: proteinuriju, povišene razine kreatinina, hipertenziju (1, 3). Sklerodermijska bubrežna kriza prezentira se naglo nastalom hipertenzijom, hiperreninemijom, trombotičkom mikroangiopatijom te, u konačnici, progresivnim bubrežnim zatajenjem. Histološki se nalaze mucinozna hiperplazija, vaskularna fibrinoidna nekroza interlobularnih i arkuatnih arterija i arteriola bez prisutnosti upale i imunskih depozita. Ishemične promjene glomerula, koje su vaskularne, javljaju se u već odmakloj bubrežnoj krizi. Rizični čimbenici za razvoj sklerodermijske bubrežne krize jesu rana difuzna zahvaćenost, prisutnost Po13-protutijela te primjena glukokortikoida (60%) (38). Otkriće inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACE) znatno je pridonijelo produženju života ovih bolesnika. Oko 11% zatajenja bubrega s pridruženom trombotičkom angiopatijom javlja se bez naznaka maligne hipertenzije, ali često s pridruženom plućnom hemoragijom. Većinom neprepoznato oštećenje bubrega posljedica je vaskularnih promjena te je potrebna ultrazvučna kontrola bubrega (38, 39).

Liječenje

Brojnim se studijama pokušava naći prikladna terapija za SSc koja bi osim simptomatski, trebala biti usmjerena etiopatogenetski. Imunosupresivnu terapiju koja se preporučuje u difuznom SSc-u valja primijeniti što prije, a odnosi se na metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF) i ciklofosamid (CFX) premda je jačina dokaza za ovu terapiju slaba (15,39). Autologna transplantacija razmatra se u pojedinih bolesnika s visokim rizikom od progresije, ali do sada nije pokazala bitne rezultate. Glukokortikoidi se mogu primijeniti u niskim dozama, ali uz često praćenje bubrežne funkcije. Napredak plućne bolesti najčešće je spor, ali kada dođe do nagle progresije u prvim godinama bolesti, valja početi terapiju CFX-om. Učinak se može procijeniti tijekom 6 – 12 mjeseci te se liječenje nastavlja MMF-om ili azatioprinom, a ako učinak na navedenu terapiju izostane, može se primijeniti i rituksimab (40).

Antagonisti endotelinskih receptora poboljšavaju preživljenje bolesnika s PAH-om, a pozitivno djeluju i na ulceracije (41). Bosentan ima potencijalnu ulogu u ponovnom modeliranju mikrovaskularnog sustava, osobito u kombinaciji sa sildenafilom (15, 41). S druge strane, macitentan, novi dvostruki inhibitor endotelina nije pokazao učinkovitost u smanjenju pojave novih

digitalnih ulceracija (1, 41). Ambrisentan, inhibitor endotelinskog receptora tipa A, u kombinaciji s tadalafilem učinkovitiji je pri liječenju PAH-a od monoterapije (42). Trombocitni čimbenik rasta i pretvorbeni čimbenik rasta beta (TGF- β) ključne su signalne molekule u prekomjernoj fibrozi, koje nastaju u fibroblastima kao odgovor na tirozin kinazu (9, 39). Pokazalo se da niska doza imatiniba, inhibitora tirozin kinaze, stabilizira funkciju pluća (43). Nadalje, fresolimumab, monoklonsko protutijelo na TGF- β poboljšava kožne promjene (9, 15). Poznato je da fibroblasti SSc-a stvaraju veće količine interleukina 6 te je ispitivan tocilizumab, monoklonsko protutijelo na interleukin 6. Tijekom tih ispitivanja primijećena su pogoršanja gastrointestinalnih simptoma (44). U randomiziranome, placebom kontroliranom ispitivanju učinak abatacepta zadovoljavao je s obzirom na kožne promjene (45). Interferoni tipa I također su uključeni u patofiziologiju SSc-a. Provedena je faza I ispitivanja protutijela na receptor interferona I (anifrolumab) u odraslih bolesnika sa SSc-om te je dokazan supresivan učinak na aktivaciju T-limfocita (46). U liječenju Raynaudova fenomena lijek su izbora blokatori kalcijevih kanala. Ako oni nisu učinkoviti ili se loše podnose, valja pokušati sa selektivnim antagonistima serotonina (47). Gastrointestinalni simptomi utječu na kvalitetu života i mogu biti povezani s malnutricijom te općom slabosti. Terapijski je pristup većinom simptomatski iako je primjena imunoglobulina dokazala pozitivne rezultate (37, 48). Njegov pozitivan učinak potvrdio se i s obzirom na kožne promjene. Potencijalni antifibrozni učinak imunoglobulina dokazan je i na mišjem modelu SSc-a izazvanog bleomicinom. Zadovoljavaju i rezultati primjene imunoglobulina s obzirom na GI trakt, mišiće i kožu (48).

Iako se posljednjih godina intenzivno istražuje uloga brojnih citokina, imunskih i genetskih aberacija u SSc-u, i dalje nisu razjašnjeni etiopatogenetski čimbenici koji bi omogućili primjenu ciljane terapije.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autorica izjavljuje da nije u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The author has no conflict of interest.

LITERATURA

- Barsotti S, Stagnaro C, D'Ascanio A, Della Rossa A. One year in review 2016: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(Suppl 100):S3–13.
- Yan Q, Chen J, Li W, Bao C, Fu Q. Targeting miR-155 to treat experimental scleroderma. *Sci Rep*. 2016;6:20314.
- Barsotti S, Stagnaro C, Della Rossa A. Systemic sclerosis: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl 91):S3–14.
- Iwamoto N, Vettori S, Maurer B, et al. Downregulation of miR-193b in systemic sclerosis regulates the proliferative vasculopathy by urokinase-type plasminogen activator expression. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:303–10.
- Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, et al. The integrin α v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell*. 1999;96:319–28.
- Altork N, Kahaleh B. Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37:453–62.
- Altork N, Tsou P-S, Coit P, Khanna D, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation analysis in dermal fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis reveals common and subset-specific DNA methylation aberrancies. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1612–20.
- Jafarnejad-Farsangi S, Farazmand A, Mahmoudi M, et al. MicroRNA-29a induces apoptosis via increasing the Bax:Bcl-2 ratio in dermal fibroblasts of patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2015;48:369–78.
- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117:557–67.
- Ayano M, Tsukamoto H, Kohno K, et al. Increased CD226 expression on CD8+ T cells is associated with upregulated cytokine production and endothelial cell injury in patients with systemic sclerosis. *J Immunol*. 2015;195:892–900.
- Fava A, Cimbro R, Wigley FM, Liu Q-R, Rosen A, Boin F. Frequency of circulating topoisomerase-I-specific CD4 T cells predicts presence and progression of interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:99.
- Matsushita T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M. Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: association with autoantibody production and disease activity. *Rheumatology*. 2016;55:263–7.
- Simon D, Balogh P, Bognár A, et al. Reduced non-switched memory B cell subsets cause imbalance in B cell repertoire in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016;34:30–36.
- Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, et al. Breg cells are numerically decreased and functionally impaired in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:494–504.
- Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. A new way of thinking about systemic sclerosis: The opportunity for a very early diagnosis. *Isr Med Assoc J*. 2016;18:141–3.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2737–47.
- Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, et al. Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl 91):S131–5.
- Avouac J, Toniolo E, Lepri G. Sensitivity to change of nailfold videocapillaroscopy and relationship with disease progression. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1:26.
- Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:681–6.
- Smith V, Decuman S, Sulli A, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? A pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1636–9.
- Zhang S, Xu D, Li M, et al. Telangiectasia as a potential clinical marker of microvascular lesions in systemic sclerosis patients from EUSTAR data in China. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(Suppl 91):S106–10.

22. Bartoli F, Fiori G, Braschi F, et al. Calcinosis in systemic sclerosis: subsets, distribution and complications. *Rheumatology*. 2016;55(9):1610–14.
23. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1248–54.
24. Khanna D, Nagaraja V, Tseng C-H, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:372.
25. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic. *Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl 91):136–41.
26. Van de Casteele E, De Pauw M, De Keyser F, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;212:265–73.
27. Quinlivan A, Thakkar V, Stevens W, et al. Cost savings with a new screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Intern Med J*. 2015;45:1134–40.
28. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The role of asymmetric dimethylarginine alone and in combination with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a screening biomarker for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a case control study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(Suppl 100):S129–36.
29. Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, et al. Prediction of new onset of resting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109:268–77.
30. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(Suppl 62):S48–53.
31. Allanore Y, Meune C. N-terminal pro brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(Suppl 54):59–63.
32. Mavrogeni SI, Kitas GD, Dimitroulas T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: Current status and recommendations for use. *Int J Cardiol*. 2016;217:135–48.
33. De Luca G, Bosello SL, Gabrielli FA, et al. Prognostic role of ventricular ectopic beats in systemic sclerosis: a prospective cohort study shows ECG indexes predicting the worse outcome. *PLoS One*. 2016;11:e0153012.
34. Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:124–8.
35. Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2015;1:82–105.
36. Cereda E, Codullo V, Klersy C, et al. Disease-related nutritional risk and mortality in systemic sclerosis. *Clin Nutr*. 2014; 33:558–61.
37. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, et al. Gastrointestinal manifestations, malnutrition, and role of enteral and parenteral nutrition in patients with scleroderma. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:559–64.
38. Shanmugam VK, Steen VD. Renal Manifestations in Scleroderma: Evidence for Subclinical Renal Disease as a Marker of Vasculopathy. *Int J Rheumatol*. 2010;538589. doi:10.1155/2010/538589.
39. Manetti M, Matucci-Cerinic M. The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. *Rheumatology*. 2015;54:1757–8.
40. Clements PJ, Tashkin DP, Roth MD, et al. The scleroderma lung study II (SLS II) shows that both oral cyclophosphamide (CYC) and mycophenolate mofetil (MMF) are efficacious in treating progressive interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10):1076.
41. Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillemin L, et al. Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1770–6.
42. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834–44.
43. Gordon JK, Martyanov V, Magro C, et al. Nilotinib (Tasigna™) in the treatment of early diffuse systemic sclerosis: an open-label, pilot clinical trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:213.
44. Khanna D, Denton CP, Jähreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387:2630–40.
45. Chakravarty EF, Martyanov V, Fiorentino D, et al. Gene expression changes reflect clinical response in a placebo-controlled randomized trial of abatacept in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:159.
46. Lambrecht V, Cutolo M, De Keyser F, et al. Reliability of the quantitative assessment of peripheral blood perfusion by laser speckle contrast analysis in a systemic sclerosis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1263–4.
47. Guo X, Higgs BW, Bay-Jensen AC, et al. Suppression of T cell activation and collagen accumulation by an anti-IFNAR1 mAb, anifrolumab, in adult patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(10):2402–9.
48. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2016;55:115–9.