

SISTEMSKA SKLEROZA – PATOGENEZA, KLINIČKE MANIFESTACIJE I LIJEČENJE

SYSTEMIC SCLEROSIS – PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

MISLAV RADIĆ, DUŠANKA MARTINOVIĆ KALITERNA,
DAMIR FABIJANIĆ, JOSIPA RADIĆ*

Deskriptori: Sistemska skleroza – imunologija, dijagnoza, liječenje; Fibroblasti – imunologija

Sažetak. Difuzna sistemska skleroza (SSc) kronična je multisistemska bolest nepoznata uzroka karakterizirana fibrozom kože, krvnih žila i unutarnjih organa. Patogeneza SSc nije razjašnjena a uključuje imunosne mehanizme, oštećenje krvnih žila i aktivaciju fibroblasta. Iako je tijek bolesti potpuno nepredvidiv, u pravilu je obilježen postupnim napredovanjem do manifestnog zatajenja jednog ili više organskih sustava. Budući da do danas nije pronađeno etiološko liječenje, primjenjuju se simptomatske mjere, primarno određene dominantno zahvaćenim organskim sustavima. U pregledu se raspravlja o patogenezi, kliničkim manifestacijama i trenutačnim principima liječenja bolesnika sa SSc.

Descriptors: Scleroderma, systemic – immunology, diagnosis, therapy; Fibroblasts – immunology

Summary. Diffuse systemic sclerosis (SSc) is a chronic disease of unknown cause characterized by diffuse fibrosis and vascular abnormalities in the skin and internal organs. Pathogenesis of SSc involves immunologic mechanisms, vascular damage and activation of fibroblasts. SSc varies in severity and progression; most patients eventually develop visceral complications, which are the usual causes of death. No drug significantly influences the natural history of SSc overall, but various drugs are of value in treating specific symptoms or organ systems. This review discusses pathogenesis, clinical manifestations and possible treatment of SSc.

Liječ Vjesn 2010;132:162–168

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 fibrinogenom depozitima ishod čega je obliteracija lumena krvnih žila s posljedičnom ishemijom.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. do 50. godine života, a u djetinjstvu tek iznimno. Unatoč činjenici da je zabilježeno nekoliko porodica s više članova oboljelih od SSc te da istodobna prisutnost drugih bolesti vezivnog tkiva i autoprotutijela u rođaka bolesnika oboljelih od SSc navodi na nasljednu predispoziciju,³ uloga herediteta u nastanku SSc još nije razjašnjena. 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 imunosni poremećaji koji dovode do prekomjerne sinteze kolagena. Dakle, temeljna patogenetska promjena u SSc jest prekomjerno i za organizam štetno stvaranje novih vezivnih vlakana – fibrogeneza (slika 1), a aktivacija fibroblasta je – bez obzira na početni događaj – konačni zajednički put u patogenezi SSc. Iako je istraživanjima *in vitro* pokazano da abnormalno sti-

mulirani fibroblasti u SSc izlučuju veće količine kolagena,⁵ uzrok navedenog poremećaja još je nerazjašnjen. Zbog aktivacije mehanizma zgrušavanja krvi u zahvaćene krvne žile odlaze se fibrin.⁶ Moguća, no nepotpuna, patogenetska tumačenja pružaju imunosna i vaskularna teorija.

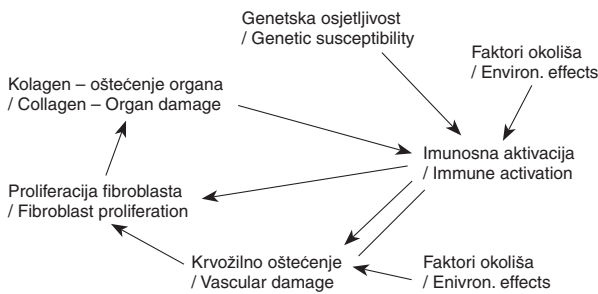
Imunosna hipoteza patogeneze SSc

Većina teorija o patogenezi SSc stavlja imunosni sustav u centar događanja. Imunosna teorija u prvi plan stavlja anomalije limfocita T koji putem citokina mogu uzrokovati oštećenje stijenke krvnih žila, a time posredno i tkivnu hipoksiju. Ipak, pretpostavlja se da limfociti T i izravno stimuliraju fibroblaste na pojačanu sintezu kolagena.⁷ Daljnji dokaz važne uloge imunosnog sustava u patogenezi SSc jesu neki znakovi ove bolesti – uključujući i lokalizirani kožni oblik sklerodermije, kakve nalazimo i u bolesti domaćina protiv presatka (engl. graft versus host disease, GvHD),⁸ bolesti u kojoj dominantnu patogenetsku ulogu ima prekomjerna aktivacija T-stanica.⁹ Zadebljanje dermisa, istovjetno onom u SSc, opisano je kao značajka kronične GvHD-reakcije nekih glodavaca (voluharice). Zanimljivo je da se široko proširena kožna skleroza pojavila u GvHD-reakciji

* **Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split** (mr. sc. Mislav Radić, dr. med.; doc. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.; doc. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.; Josipa Radić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Radić, Šižgoričeva 20/II, 21 000 Split, e-mail: mislavradić@gmail.com

Primljeno 26. svibnja 2009., prihvaćeno 26. ožujka 2010.



Slika 1. Patogeneza sistemske skleroze
Figure 1. Pathogenesis of systemic sclerosis

voluharica čak i nakon što je koštana srž davaoca prije transplantacije bila podvrgnuta eliminaciji prekursora citotoksičnih limfocita T.⁹ Ova istraživanja pokazuju da je SSc povezana s GvHD-reakcijom voluharice posredovanom pomoćničkim limfocitima T, a ne citotoksičnim stanicama. Navedena opažanja, također, upućuju na mogućnost da su mnoga očitovanja SSc posredovane pomoćničkim limfocitima T. Na poremećenu humoralnu imunost upućuju hipergamaglobulinemija (prisutna je u 50% bolesnika), pozitivna antinuklearna protutijela (prisutna su u 90% bolesnika)¹⁰ i reumatoidni faktor (prisutan je u 25% bolesnika).¹¹ Porast titra antinuklearnih protutijela uz dominaciju specifičnih lanaca te nesumnjiva molekularna mimikrija koja inducira autoimunski odgovor, sugerira infektivni čimbenik kao moguću okidač pojave SSc (*Helicobacter pylori*, Citomegalovirus i Parvovirus B19).¹²

U prilog aktivaciji limfocita T govore opažanja da se u bolesnika sa SSc bilježi povišena serumska koncentracija IL-2¹³ te da se aktivirani limfociti T mogu naći u biopsijskim uzorcima kože u 25–50% bolesnika sa SSc.¹⁴ Također su aktivirani monociti periferne krvi. No, aktivaciju pomoćničkih limfocita T (engl. T helper lymphocytes) i monocita prati istodobno smanjenje broja – primjerice limfocita CD8⁺ ili smanjenje funkcije NK-stanica.¹⁵ Konačno, autoprotutijela na različite antigene jezgre nađena su u gotovo svih bolesnika, a imunokompleksi u mnogih bolesnika sa SSc.¹⁰ Ove spoznaje potvrđuju hipotezu o poremećenoj regulaciji imunskog odgovora i sugeriraju mogućnost autoimunskih zbivanja u patogenezi SSc.

Oko 30% bolesnika kojima je presađena koštana srž ima kožne promjene kakve se vide u bolesnika s SSc.¹⁶ U mnogih od ovih bolesnika razvila se fibroza pluća, probavnog sustava, zglobova i mišića, Raynaudov fenomen i krvožilne promjene (primjerice fibrozna proliferacija intime bubrežnih arterija). Konačno, antinuklearna protutijela (ANA) nađena su u oko 80% bolesnika kojima je presađena koštana srž. Neke značajke SSc i humane GvHD-reakcije su, međutim, različite. Iako mnogi bolesnici s GvHD-reakcijom stvaraju ANA, zanemarivo malen broj ih stvara protutijela na centromeru ili topoizomerazu I. Također u GvHD-reakciji bilježi se značajno manja učestalost vaskularnih promjena i zahvaćenosti unutarnjih organa. Konačno, upala i fibroza u GvHD-reakciji počinju ispod epidermisa i napreduju prema supkutanom tkivu, dok kod SSc počinju u donjem dermisu i napreduju prema epidermisu.¹⁷ Bez obzira na ove razlike, GvHD-reakcija služi kao koristan model za ispitivanje imunskih mehanizama u nastanku kožne fibroze. Mikrokimerizam može biti važan u patogenezi SSc. Više je studija dokazalo postojanje mikrokimerizma u bolesnika sa SSc.^{18,19} Tijekom trudnoće dolazi do krvarenja između majke i djeteta, stoga male količine majčinih leukocita mogu ostati u

cirkulaciji djeteta, odnosno djetetovih leukocita u cirkulaciji majke. Dugotrajni mikrokimerizam za koji se pretpostavlja da je uzrok poremećaja imunosti, omogućen je podudarnošću HLA-antigena klase II domaćina i limfocita majke ili djeteta, tako da ne dolazi do aktivacije leukocita i njihova uklanjanja iz cirkulacije.

Daljnja potpora hipotezi o poremećenom imunskom odgovoru u patogenezi SSc su sindromi preklapanja u kojima bolesnici imaju neke značajke drugih autoimunskih poremećaja, kao što su reumatoidni artritis i Sjögrenov sindrom.^{20,21} U sklopu miješane bolesti vezivnog tkiva (engl. mixed connective tissue disease, MCTD) koža bolesnika može imati obilježja istovjetna SSc. Stoga bi patogeneza SSc mogla biti slična patogenezi ovih bolesti, s neprijeporno dokazanom autoimunskom etiologijom.

Vaskularna hipoteza patogeneze PSS

Prema vaskularnoj teoriji primarne se promjene nalaze na krvnim žilama (zadebljanje stijenke, suženje lumena), zbog čega dolazi do smanjenja oksigenacije tkiva. Moguće je da potom tkivna hipoksija stimulira fibroblaste na pojačanu sintezu kolagena.¹ Zbog popuštanja prekapilarnog sfinktera više se krvi nagomilava u kapilarama, što izaziva mikrovaskularnu hipertenziju, edeme i teleangiektazije, a potom i arteriolarnu hiperplaziju i fibrozu koje dovode do sužavanja arteriolarnog lumena i ishemijske kože i unutrašnjih organa.⁶

Fibroza intime digitalnih arterija nađena je u svih bolesnika sa SSc, a fibroza adventicije u velike većine.^{22,23} Smatra se da vaskularne promjene u bolesnika sa SSc nastaju kao posljedica ozljede intime. Također su povišene plazmatske razine von Willebrandova faktora, β-tromboglobulina, faktora VIII/von Willebrandova antigena i tkivnog aktivatora plazminogena.²⁴ U usporedbi sa zdravima, u bolesnika sa SSc povišeni su postotak cirkulirajućih agregata trombocita i serumska koncentracija β-tromboglobulina. Opaženo je smanjenje koncentracije trombocitnog serotonina i povećanje agregabilnosti trombocita inducirane serotoninom. Ove promjene odražavaju endotelno oštećenje i popravak.²⁵ Mehanizam nastanka ozljede endotela nije sasvim jasan.²⁶ Spoznaja da u velike većine bolesnika Raynaudov fenomen prethodi zadebljanju kože govori u prilog mogućnosti da ozljeda endotela i posljedična krvožilna insuficijencija vode u fibrozu kože.²⁷ Također je moguće da kronična krvožilna insuficijencija dovodi do ozljede tkiva i da je fibroza dio reparatornog procesa.²⁶ Jednako tako, moguće je da ozljeda endotela dovodi do nakupljanja trombocita i oslobađanja TGF-β koji uzrokuje fibrozu.²²

Mehanizam nastanka fibroze

Iz morfoloških i biokemijskih istraživanja je razvidno da fibroza kože i unutarnjih organa nastaje zbog pretjerane produkcije kolagena.^{28–30} Težina kože i sadržaj hidroksiprolina u skupini bolesnika sa SSc veći su nego u kontrolne skupine koju su činili zdravi ispitanici. Serum bolesnika s aktivnom SSc sadržava povišenu razinu aminopropeptida prokolagena, produkta koji nastaje kada iz prokolagena nastaje kolagen. Fibroblasti izolirani iz većine bolesnika sa SSc stvaraju veću količinu glasničke RNA za prokolagen tipa I i III te proizvode veću količinu hijaluronske kiseline i kolagena.³¹ Iznenađuje da se navedena razlika između fibroblasta u SSc i normalnih fibroblasta zadržava i nakon nekoliko pasaža u kulturama *in vitro*.³² Da bi se rekonstruirao patogenetski mehanizam u SSc, važno je razumjeti čimbenike koji reguliraju normalnu produkciju kolagena u fibro-

blastima te dosadašnje spoznaje o faktorima produkcije kolagena u bolesnika sa SSc.

Uzrok nakupljanja kolagena mogu biti povećanje broja fibroblasta koji sintetiziraju kolagen, povećanje produkcije kolagena u fibroblastima ili smanjenje razgradnje kolagena. No, za razliku od povećane produkcije kolagena čija je važnost u patogenezi SSc potvrđena, uloga smanjene razgradnje kolagena do danas nije razjašnjena. Rast fibroblasta može potaknuti čimbenik rasta podrijetlom od trombocita (engl. platelet-derived growth factor – PDGF), interleukin 1, tumor nekrotizirajući faktor α (TNF α) i epidermalni čimbenik rasta (engl. epidermal growth factor – EGF).³³⁻³⁵ Rast fibroblasta mogu inhibirati interferon γ (IFN- γ), prostaglandini E₂ i interleukini 6. Produkciju kolagena u fibroblastima može potaknuti TGF β , a zaustaviti IFN- γ .³⁶ Važnost TGF- β u induciranju fibroze pokazana je u *in vivo* istraživanjima.³⁷ U tim je istraživanjima pokazano da injiciranje TGF β supkutano novorođenim miševima stimulira i angiogenezu i fibrogenezu. Injiciranje EGF ili PDGF nije pokazalo takav učinak. Iako nije dokazano povišenje razine TGF β u koži i serumu bolesnika sa SSc, dokazano je da faktori u serumu bolesnika u početnim stadijima bolesti i s proširenijom zahvaćenosti kože potiču normalne fibroblaste na pojačanu proliferaciju i sintezu kolagena.^{38,39} Stoga je moguće da TGF β ili neki drugi slični faktori imaju važnu ulogu u patogenezi kožne i visceralne fibroze u dSSc.⁴⁰ Štoviše, pronalaženje sredstava koja bi interferirala sa sposobnošću TGF- β da potakne nastanak fibroze primamljiv je pristup razvijanju novih terapijskih modaliteta u ovoj bolesti. Brojna istraživanja podupiru hipotezu da je nastanak fibroze u SSc reguliran faktorima koji se oslobađaju iz upalnih stanica. Primjerice, aktivirani limfociti T mogu se naći u koži u ranim stadijima bolesti, a vrijednosti citokina u serumu više su u bolesnika sa SSc nego u kontrolnoj skupini.⁴¹

Jelaska i sur. istraživali su kapacitet za proliferaciju i proizvodnju kolagena u normalnih kloniranih linija fibroblasta izloženih serumu bolesnika sa SSc.⁴² Utvrdili su veliku heterogenost u bazalnom kapacitetu fibroblasta za proizvodnju kolagena. Nadena je slaba, ali statistički značajna, izravna korelacija između kapaciteta kloniranih stanica da sintetiziraju kolagen i da proliferiraju pri stimulaciji serumom bolesnika sa SSc. Podaci govore u prilog hipotezi da neki čimbenik iz seruma bolesnika sa SSc potiče rast fibroblasta koji onda imaju povećan kapacitet za stvaranje kolagena.

Inicijalni čimbenik u patogenezi SSc

Malo se zna o čimbeniku koji pokreće niz patoloških procesa koji dovode do SSc. U navedenom kontekstu Maul i sur. istakli su mogućnost da u patogenetskom slijedu SSc moguću ulogu imaju retrovirusi.⁴³ Oni su usporedili sljedeće aminokiselina regije topoizomeraze I na koju su se vezala protutijela stvorena u bolesnika sa SSc s redosljedom retrovirusnih proteina. Utvrdili su da slijed od 11 aminokiselina topoizomeraze I sadržava slijed od 6 aminokiselina koje su istovjetne grupno specifičnom antigenu (p30^{ag}) triju retrovirusa. Moguće je da su protutijela u SSc križno reaktivna s vlastitim komponentama i produktima retrovirusnih gena. Prepoznaju li limfociti T slične retrovirusne produkte koji križno reagiraju s vlastitim i potiču autoimunost posredovanu T-stanicama, zasad nije poznato.

Mogućnost da čimbenici okoliša ili agensi kao primjerice retrovirusi pridonose patogenezi SSc poduprta je nalazom da rodbinski i nerodbinski članovi obitelji bolesnika sa SSc imaju veću učestalost autoprotutijela nego kontrolna skupi-

na.¹² Također, infekcijski čimbenik može u pojedinca dovesti do asimptomatske produkcije protutijela, što uz druge čimbenike, može pogodovati razvoju SSc.

Na temelju ovih spoznaja moguće je stvoriti hipotezu iznesenu na slici 1. Bolesnik se zarazi nepoznatim retrovirusom koji započinje imunosni odgovor. Limfocit T specifičan za virus prepoznaje antigene prezentirane na tkivu domaćina što vodi prema autoimunosti. Štoviše, limfociti T specifični za virus potiču proizvodnju protutijela specifičnih za virus, od kojih neka mogu križno reagirati s antigenima jezgre. Ozljeda endotela koja nastaje zbog izravne citotoksičnosti stimulirane antigenom ili zbog oslobađanja toksičnih citokina može potaknuti fibrozu intime i nakupljanje trombocita s posljedičnim oslobađanjem serotoninina i tromboksana A₂ koji uzrokuje vazospazam. Vazospazam, pak, dovodi do ishemijske tkiva koja potiče nastanak tkivne fibroze. Citokini TGF- β i PDGF koje oslobađaju trombociti u kombinaciji s limfokinima i monokinima stimuliraju rast fibroblasta i sintezu kolagena.³⁶

Kliničke manifestacije dSSc

SSc ima visok stupanj smrtnosti osobito u bolesnika s ranom difuznom bolešću i lošim prognostičkim znakovima kao što su opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost unutarnjih organa.⁴⁴ Ozbiljnost promjena na unutarnjim organima usko je povezana sa stupnjem preživljavanja. Zahvaćenost pluća, bubrega i srca znači visok rizik od mortaliteta osobito ako se javlja unutar prve godine bolesti.⁴⁵ Klinička slika SSc može se podijeliti na kožne i krvožilne promjene te na promjene na unutarnjim organima.

Kožne i krvožilne promjene

Kožne promjene gotovo u pravilu počinju na prstima i distalnim regijama ruku te se šire prema proksimalnim regijama, zahvaćaju podlaktice i nadlaktice, rameni pojas, vrat i lice.^{46,47} U uznapredovanim slučajevima mogu biti zahvaćena leđa, trbuh i noge. Najranije promjene sastoje se od edema dermisa, a poslije i od umnožavanja međustanične tvari, da bi se u uznapredovanim slučajevima našlo izrazito umnažanje kolagena s epidermalnom atrofijom i gubitkom kožnih adneksa. Kapilarne stijenke u dermisu izrazito su zadebljane.⁴⁸ Prsti izgledaju poput pandža, a fibroza dermisa uzrokuje ograničenu pokretljivost zglobova. Sklerotična atrofija vrhova prstiju vrlo često uzrokuje resorpciju terminalnih falanga prstiju. Katkad se mogu pojaviti opsežne supkutane kalcifikacije, napose u bolesnika s tzv. sindromom CREST (engl. calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal malfunction, sclerodactyly, telangiectasia).⁴⁹ Opetovani napadaji kroničnog tipa ishemijske mogu uzrokovati ulceracije, a nakon toga i autoamputacije prstiju.

U većine bolesnika pojavljuje se *Raynaudov fenomen*, poremećaj cirkulacije karakteriziran reverzibilnim spazmom krvnih žila.⁵⁰ Kada je hladno, prsti ruku su blijedi, što je posljedica vazospazma, zatim cijanotični zbog usporene cirkulacije u dilatiranim kapilarama i venulama. Na kraju, boja se mijenja u crvenkastu zbog reaktivne vazodilatacije. Treba napomenuti da se *Raynaudov fenomen* može pojaviti prije organskih promjena na koži.⁵¹ *Raynaudov fenomen* i induracija kože na prstima ruku (*sclerodactylia*) najčešće su prva klinička očitovanja SSc. Fibroza stijenke krvnih žila dovodi do ishemijske tkiva koja s vremenom uzrokuje ulceracije i akrolizu vrhova prstiju.⁵² Istodobno pojavljuje se i otvrdnuće kože lica, nosa i usnica.

Mobilnost zglobova se gubi, pomičnost prsnog koša se smanjuje uz ograničeno otvaranje usta zbog suženja usnog

otvora (*microstomia*).⁵³ U većini bolesnika tijek SSc je polagan, uz rijetka pogoršanja, pa treba mnogo vremena da dođe do potpune nepokretnosti. Ipak, u mnogih se bolesnika sa SSc javlja izolirana nepokretljivost pojedinih zglobova, ponajviše zglobova ručja.

Promjene na unutarnjim organima

Promjene na unutarnjim organima opažaju se u 80–90% bolesnika sa SSc. U gotovo polovici bolesnika zahvaćen je i gastrointestinalni trakt.⁵⁴ Najčešća je promjena progresivna atrofija stijenke jednjaka, koja započinje i najjače zahvaća submukozu i muskularni sloj.⁵⁵ Te promjene mogu biti udružene s atrofijom i ulceracijom sluznice. U navedenim područjima krvne žile uvijek pokazuju zadebljanje stijenke i suženje lumena te perivaskularnu infiltraciju limfocita. Slične atrofične promjene i fibroza javljaju se u želucu, tankom i debelom crijevu.⁵⁵ Teškoće pri gutanju i gastrointestinalni simptomi posljedica su promjena jednjaka i tankog crijeva. Često dolazi do dilatacije i stenoze jednjaka.⁵⁴ Najčešće su prisutni disfagija i gastroezofagealni refluks te induracija želuca i crijeva sa simptomima proljeva i opstipacije. Malapsorpcija je odraz fibroze submukoze tankog crijeva te atrofije muskularnog dijela.⁵⁴

Pluća su zahvaćena u najmanje dvije trećine bolesnika sa SSc.⁵⁶ Promjene na plućima mogu varirati od blagih do značajnih. Najčešći simptom je dispneja pri naporu, često udružena sa suhim i neproduktivnim kašljem.⁵⁷ Uočljiva je i fibroza intime s hiperplazijom glatkih mišića, ali bez naznaka vaskulitisa. U plućima se javljaju difuzna intersticijska fibroza alveolarnih pregrada te zadebljanje stijenki malih intrapulmonalnih krvnih žila. Fibroza uzrokuje stvaranje mikrocista.⁵⁷ U bolesnika s plućnom fibrozom ozbiljna komplikacija je pridružena bakterijska ili virusna pneumonija. U ovih bolesnika povećana je učestalost karcinoma alveolarnih stanica i bronhogennih karcinoma.⁵⁶ Dispneja i kronični kašalj posljedica su promjena pluća pa se u tih bolesnika razvija tzv. sindrom krutih pluća (engl. stiff lung syndrome). Budući da promjene u plućima napreduju, posljedica je sekundarna plućna hipertenzija s desnostranom srčanom hipertrofijom i insuficijencijom.⁵⁷ U nekih bolesnika s ograničenom kožnom sistemskom sklerozom nakon mnogo godina i u nedostatku značajne intersticijske fibroze razvije se teški oblik posljedica arterijske hipertenzije.⁵⁸ Mjerenje difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid pomaže je u kliničkoj procjeni razvoja plućnih zbivanja.⁵⁹

Mišićne promjene obilježene su slabošću mišića, a miopatski simptomi javljaju se u 80% bolesnika često s normalnim vrijednostima kreatin fosfokinaze.⁶⁰ S druge strane, u nekih se bolesnika razvije miozitis karakteriziran mišićnom slabošću proksimalnih mišića i povećanjem mišićnih enzima što je identično kao u polimiozitisu (sindrom preklapanja).

Sklerodermijska bubrežna kriza u prošlosti je do otkrića inhibitora enzima konvertaze angiotenzina I (ACE-inhibitori) bila jedan od najčešćih uzroka smrti.⁶¹ Simptomi uključuju glavobolju, izražen umor, naglo nastale neurološke simptome i tipičnu sliku bubrežnog zatajenja praćenu dubokim disanjem i mučninom zbog acidoze. Značajna bubrežna bolest nastaje većinom u bolesnika sa SSc. Visok rizik od bubrežne krize postoji u bolesnika koji imaju brzoprogresivnu difuznu dSSc u prvih nekoliko godina postojanja bolesti. Bubrežna kriza obilježena je malignom hipertenzijom koja može brzo napredovati u bubrežno zatajenje. Mehaniizam hipertenzivne krize je aktivacija reninsko-angiotenzinskog sustava.⁶² Blaga do umjerena arterijska hipertenzija i

proteinurija također može dovesti do postupnog razvoja bubrežnog zatajenja. Pretkazatelj prijetecoga bubrežnog zatajenja u bolesnika sa SSc jesu mikroangiopatska anemija i kronični perikardijalni izljev.⁶³ Ipak kronično terminalno zatajenje bubrega u bolesnika sa SSc iznimno je rijetko.⁶²

Srčana očitovanja u dSSc su rijetka, a najčešća je sporadična fibroza miokarda. Klinički se zahvaćenost srca može očitovati aritmijama, kongestivnim zatajenjem srca te rijetko perikarditisom, odnosno kalcificirajućim perikarditisom.⁶⁴ U srcu dolazi postupno do žarišne intersticijske fibroze, napose u perivaskularnim dijelovima, i nakupljanja limfocita i makrofaga.⁶⁵ Male arterije i arteriole miokarda pokazuju zadebljanje stijenke.⁶⁵ Zbog promjena na plućima česta je, već spomenuta, hipertrofija desnog srca.

Od neuroloških simptoma opažaju se sindrom karpalnog tunela i neuralgija.⁶⁶

Serološki pokazatelji SSc

U 95% pacijenata uporabom supstrata kultivirane stanične linije ljudskog karcinoma larinksa (HEp-2) zabilježena su antinukleolarna protutijela.⁶⁷ Među navedenim protutijelima osobito visoku specifičnost za SSc imaju protutijela na topoizomerazu I, antinukleolarna protutijela i anticentromerna protutijela. Protutijela na topoizomerazu I prvotno nazvana anti Scl 70 prepoznaju jezgrin enzim DNK-topoizomerazu I.⁶⁸ Ta su protutijela nađena u približno 40% bolesnika, a povezana su s difuznom zahvaćenošću kože i intersticijskom plućnom bolesti. Ta su protutijela gotovo patognomonična za SSc, rijetko se nalaze u drugim bolestima i zajedno s anticentromernim protutijelima.

Anticentromerna protutijela su relativno specifična za SSc, a prisutna su u približno 20–30% bolesnika.⁶⁹ Ona reagiraju s proteinskim antigenima lociranim u kinetokornoj regiji kromosoma i značajno su povezana sa sindromom CREST.⁶⁹ Nekoliko je antinukleolarnih protutijela povezano sa SSc: anti RNK-polimeraza I nalazi se u bolesnika sa SSc koji imaju veću prevalenciju bolesti bubrega ili srca,⁷⁰ anti PM-Scl, prije označena kao anti-PM mogu se naći u bolesnika sa SSc, polimiozitisom i bolesti bubrega.⁷¹ Anti-U3 nukleolarna RNP također su visoko specifična za SSc, no češća su u Afroamerikanaca, a povezana su s bolesti skeletnih mišića i plućnom arterijskom hipertenzijom.⁷² Visok titar anti-RNP prisutan je u bolesnika koji pokazuju značajke miješane bolesti vezivnog tkiva. Anti-SS-A i/ili anti-SS-B prisutna su u bolesnika sa sindromom preklapanja SSc i Sjögrenova sindroma.⁷⁰

U približno polovici bolesnika nalazi se hipergamaglobulinemija koja nastaje pretežno na račun IgG, a u 25% pacijenata prisutan je reumatoidni faktor u niskom titru.⁷³

Liječenje

Iako su kontrolirana i randomizirana klinička istraživanja značajno pridonijela novim spoznajama u liječenju SSc, još uvijek ne postoji liječenje koje može bitno promijeniti prirodni tijek bolesti.^{74–82} Jedan od osnovnih problema u procjeni uspješnosti pojedine terapije u bolesnika sa SSc je nedostatak odgovarajućih kontrolnih parametara i/ili pokazatelja ishoda liječenja. Danas se u praćenju terapijskih učinaka na fibrozne promjene kože i pluća u pravilu rabe zbrojevi kožnih promjena među kojima je najčešće korišten Rodnanov kožni zbroj (engl. Rodnan skin score, RSS) i mjerenje plućne funkcije. No, unatoč navedenim nedostacima, spomenuta su klinička istraživanja nedvosmisleno potvrdila prognostičku vrijednost pojedinih kliničkih parametara,

osobito trajanja osnovne bolesti, prisutnosti *Raynaudova fenomena*, ranog otkrivanja bubrežnog zatajenja s arterijskom hipertenzijom ili bez nje, te praćenja kožnih promjena.

Liječenje SSc može se podijeliti na: 1) liječenje krvožilnih promjena, 2) liječenje fibroznih promjena i 3) liječenje imunskih/upalnih promjena.

Liječenje krvožilnih promjena

Najveći iskorak i napredak u liječenju bolesnika sa SSc postignut je na ovom području. Steen i sur. su koristeći se tzv. Pittsburškom longitudinalnom bazom podataka potvrdili važnost primjene ACE-inhibitora u očuvanju bubrežne funkcije i reguliranju arterijskog tlaka, čije maksimalne vrijednosti u bolesnika sa SSc ne bi smjele biti više od 130/80 mmHg.⁸³

Unatoč činjenici da su nova otkrića na području molekularne biologije rezultirala sintezom niza molekula s potencijalnim pozitivnim učincima na plućnu arterijsku hipertenziju, ova je manifestacija SSc još uvijek nerješiv problem. Analozni prostaciklina – epoprostenol, treprostinil i iloprost – nadomještaju njegovo nedostatno lučenje od strane plućnog endotela.^{84–86} Sildenafil povišuje razinu dušikova oksida (NO) s posljedičnom vazodilatacijom, a bosentan inhibira endotelin čije su vrijednosti često povišene u serumu bolesnika sa SSc i plućnom arterijskom hipertenzijom.^{87,88} U liječenju *Raynaudova fenomena* i cijeljenja starih i prevencije nastajanja novih ulceracija okrajina značajan terapijski učinak postiže se blokatorima kalcijevih kanala (najbolji rezultati postignuti su nifedipinom) i parenteralno primijenjenim analogima prostaciklina (iloprost i epoprostenol).^{89–92} Prema rezultatima dvaju randomiziranih kliničkih istraživanja kontroliranih placebom (RAPIDS-1 i 2)^{93,94} liječenje bosentanom u bolesnika sa SSc poboljšava plućnu arterijsku hipertenziju i sprječava nastanak novih ulceracija okrajina, no istodobno ne utječe na cijeljenje ranije nastalih ulceracija.

Liječenje fibroznih promjena

Klinička istraživanja pod akronimima BUILD-1 i BUILD-2 (engl. Bosentan Use In Interstitial Lung Disease 1 and 2) koja su u procjeni uspješnosti liječenja koristila 6-minutni hodni test (engl. 6 minute walking test) nisu pokazala da primjena bosentana (inhibitora endotelinskih receptora A i B) značajno poboljšava idiopatsku plućnu fibrozu (BUILD-1), niti plućnu fibrozu u sklopu SSc (BUILD-2).⁹⁵

Nova mogućnost u liječenju fibroznih promjena je terapija usmjerena na snižavanje čimbenika tumorske nekroze (anti-TNF-liječenje). U navedenom kontekstu, prema dosadašnjim je rezultatima zabilježeno tek nekoliko slučajeva uspješnog liječenja plućne fibroze u sklopu SSc primjenom infliksimaba u kombinaciji s glukokortikoidima ili metotreksatom.⁹⁶ Nasuprot tomu, primjena drugih anti-TNF-lijekova nije dala zadovoljavajuće rezultate.⁹⁷

Liječenje imunskih/upalnih promjena

Saznanja o koristi liječenja imunosupresivima u bolesnika sa SSc dobivena su kontroliranim kliničkim istraživanjima. Godine 1990. kliničko istraživanje kontrolirano placebom na 46 pacijenata sa SSc nije potvrdilo pozitivan učinak fluorouracila u liječenju ove bolesti.⁸¹

Dvije randomizirane kliničke studije kontrolirane placebom o ulozi metotreksata u liječenju SSc pokazale su obećavajuće rezultate u smislu poboljšanja općeg stanja te Rodnanova kožnog zbroja.^{98,99} Međutim, važno je naglasiti

da te studije nisu uključile velik broj ispitanika te da je trajanje bilo kraće od 12 mjeseci.

Iako se tijekom posljednjih godina intenzivno razmatra mogućnost liječenja bolesnika sa SSc transplantacijom koštane srži, dosadašnja su iskustva utemeljena na nekontroliranim kliničkim istraživanjima i/ili sporadičnim slučajevima.^{100,101} Prava potvrda terapijske učinkovitosti transplantacije koštane srži u liječenju bolesnika sa SSc očekuje se nakon završetka dvaju multicentričnih kliničkih istraživanja koja su u tijeku u SAD-u (US SCOT, Scleroderma Cyclophosphamide or Transplant) i Europi (ASTIS, Autologous Stem-cell Transplantation International Scleroderma).

Zaključak

Zaključno, možemo reći da je SSc kronična bolest nepoznata uzroka karakterizirana fibrozom kože, krvnih žila i unutarnjih organa, uključujući gastrointestinalni trakt, pluća, srce i bubrege. Nažalost, u ovom trenutku nema oblika liječenja koji značajno popravlja prirodni tijek ove bolesti.

LITERATURA

1. Tuffanelli DL, Winkleman RK. Systemic sclerosis: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961;84:359–71.
2. Silman AJ. Scleroderma – Demographics and survival. *J Rheumatol* 1997;24:58–61.
3. Black CM, Welsh KI. Genetics of scleroderma. *Clin Dermatol* 1994; 12:337–47.
4. Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *Int Rev Immunol* 1995;12:107–28.
5. 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;237:837–43.
6. 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.
7. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Connective tissue diseases*. U: Lever WF, Schaumburg-Lever G, ur. *Histopathology of the skin*. Philadelphia: Lippincott Company; 1990, str. 494–522.
8. Jaffee BD, Claman HN. Chronic graft versus host disease as a model for scleroderma. I. Description of the model systems. *Cell Immunol* 1983;77:1–12.
9. Yurovsky VV. The repertoire of T-cell receptors in systemic sclerosis. *Crit Rev Immunol* 1995;15:155–65.
10. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:709–35.
11. Harvey GR, McHugh NJ. Serologic abnormalities in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:495–502.
12. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:751–64.
13. Needleman-White B, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1992;35:67–72.
14. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992;166:255–63.
15. Yurovsky VV. The repertoire of T-cell receptors in systemic sclerosis. *Crit Rev Immunol* 1995;15:155–65.
16. Penas PF, Jones-Caballero M, Aragues M, Fernandez-Herrera J, Fraga J, Garcia-Diez A. Sclerodermatous graft-vs-host disease: clinical and pathological study of 17 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:924–34.
17. Zhang Y, McCormick LL, Desai SR, Wu C, Gilliam AC. Murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma: cutaneous cytokines, chemokines, and immune cell activation. *J Immunol* 2002;168:3088–98.
18. Nelson JL, Furst DE, Maloney S i sur. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;21 (351):559–62.
19. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1359–62.
20. Horiki T, Moriuchi J, Takaya M i sur. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. Clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. *Arthritis Rheum* 1996;39:152–6.

21. Hansen A, Lipsky PE, Dornier T. New concepts in the pathogenesis of Sjögren syndrome: many questions, fewer answers. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:563–70.
22. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 1969;46:428–40.
23. Cannon PJ, Hassar M, Case DB i sur. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine* 1974;53:1–46.
24. Youinou P, Revelin R, Bordron A. Is antiendothelial cell antibody the murder weapon in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:35–6.
25. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *Arch Dermatol* 1980;113:161–71.
26. Claman HN, Giorno RC, Seibold JR. Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma: The myth of the »uninvolved« skin. *Arthritis Rheum* 1991;34:1495–501.
27. Carvalho D, Savage COS, Black CM. IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1996;97:111–9.
28. Salojin KV, LeTonquèze M, Saraux A. Antiendothelial cell antibodies: useful markers of systemic sclerosis. *Am J Med* 1997;102:178–85.
29. Needleman BW, Choi J, Burrows-Mezu A i sur. Secretion and binding of transforming growth factor-beta by scleroderma and normal dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1990;33:650–6.
30. LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts *in vitro*. *J Clin Invest* 1974;54:880–9.
31. Buckingham RB, Prince RK, Rodnan GP, Taylor F. Increased collagen accumulation in dermal fibroblast cultures from patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J Lab Clin Med* 1978;92:5–21.
32. Fleischmajer R, Perlish JS, Krieg T, Timpl R. Variability in collagen and fibronectin synthesis by scleroderma fibroblasts in primary culture. *J Invest Dermatol* 1981;76:400–3.
33. Vuorio T, Maekela JK, Vuorio E. Activation of type I collagen genes in cultured scleroderma fibroblasts. *J Cell Biochem* 1985;28:105–13.
34. Scharffetter K, Lanat-Buttgereit B, Krieg T. Localization of collagen mRNA in normal and scleroderma skin by *in-situ* hybridization. *Eur J Clin Invest* 1988; 18:9–17.
35. Kahaleh MB, Yin T. Enhanced expression of high-affinity interleukin-2 receptors in scleroderma: possible role for IL-6. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:97–102.
36. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24:328–32.
37. Bruns M, Hofmann C, Herrmann K, Hausteiner UF. Serum levels of soluble IL-2 receptor, soluble ICAM-1, TNF-alpha, interleukin-4 and interleukin-6 in scleroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;8:222–8.
38. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K. Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1995; 105:280–4.
39. Higley H, Persichitte K, Chu S. Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. *Arthritis Rheum* 1994;37:278–88.
40. Rossi P, Karsenty G, Roberts AB. A nuclear factor 1 binding site mediates the transcriptional activation of a type I collagen promoter by TGFβ. *Cell* 1988;52:405–14.
41. Slack JL, Liska D, Bornstein P. Regulation of expression of the type I collagen genes. *Am J Med Genet* 1993;45:140–51.
42. Jelaska A, Arakawa M, Broketa G, Korn JH. Heterogeneity of collagen synthesis in normal and systemic sclerosis skin fibroblasts. Increased proportion of high collagen-producing cells in systemic sclerosis fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1338–46.
43. Maul GG, Jimenez SA, Riggs E, Ziennicka-Kotula D. Determination of an epitope of the diffuse systemic sclerosis marker antigen DNA topoisomerase I: sequence similarity with retroviral p30gag protein suggests a possible cause for autoimmunity in systemic sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:8492–6.
44. Hesselstrand R, Scheja A, Akeson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:682–6.
45. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA i sur. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991;34:403–13.
46. Raynaud M. On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. U: Barlow T. Selected monographs, 121. London: Sydenham Society; 1888, str. 1–199.
47. Silman A, Akeson A, Newman J. Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. *J Rheumatol* 1998;25:79–83.
48. Barnett AJ. The »neck sign« in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1989; 32:209–11.
49. Varga J, Rudnicka L, Uitto J. Connective tissue alterations in systemic sclerosis (review). *Clin Dermatol* 1994;12:387–96.
50. Winterbauer RH. Multiple teleangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964; 114:361–83.
51. Belch JJ. Raynaud's phenomenon: its relevance to scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991;50:839–45.
52. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation of the fingers: a variety of Raynaud's disease. *Heart* 1929;14:97–101.
53. Cohen S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management (clinical conference). *Gastroenterology* 1980;79: 155–66.
54. Davidson A, Russell C, Littlejohn GO. Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J Rheumatol* 1985;12:472–7.
55. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:797–823.
56. Silver RM. Clinical problems: the lungs. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:825–40.
57. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283–9.
58. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;29:515–24.
59. Steen VD, Graham D, Conte C i sur. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:765–70.
60. Olsen NJ, King LE, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:783–96.
61. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:861–76.
62. Moore HC, Sheehan HL. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1952;1: 68–70.
63. Seibold JR. Clinical features of systemic sclerosis. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. *Practical rheumatology*. London: Mosby-Wolfe Publishers; 1997, str. 334–42.
64. Clements PJ, Furst DE. Heart involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994;12:267–275.
65. Follansbee WP. The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Curr Probl Cardiol* 1986;11:241–98.
66. Cerinic Matucci M, Generini S, Pignone A, Casale R. The nervous in systemic sclerosis (scleroderma): clinical features and pathogenetic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:879–92.
67. Douvas AS, Achten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J Biol Chem* 1979;254:10514–22.
68. Moroi Y, Peebles C, Fritzier MJ, Steigerwald J, Tan EM. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1627–31.
69. Harvey GR, McHugh NJ. Serologic abnormalities in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:495–502.
70. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:196–203.
71. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA Jr. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1992;35:1211–7.
72. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S i sur. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998;37:39–45.
73. Douvas AS, Acten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl 70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J Biol Chem* 1979;254:10514–22.
74. Zarafonitis CJ. Antifibrotic therapy with Potaba. *Am J Med Sci* 1964; 248:550–61.
75. Furst DE, Clements PJ, Hillis S i sur. Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma: results of a threeyear, parallel, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1989;32:584–93.
76. Beckett VL, Conn DL, Ruster V i sur. Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1137–43.
77. Blom-Bulow B, Berg K, Wilhelm RA i sur. Cyclofenil versus placebo in progressive systemic sclerosis. A one-year doubleblind crossover study of 27 patients. *Act Med Scand* 1981;210:419–28.
78. Gibson T, Graham R. Cyclofenil treatment of scleroderma – a controlled study. *Br J Rheum* 1983;22:218–23.
79. Williams HJ, Furst DE, Dahl SL i sur. Double-blind, multi-center controlled trial comparing topical dimethyl sulfoxide and normal saline for treatment of hand ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985;28:308–14.
80. Gruber BL, Kaufman LD. A double-blind randomized controlled trial of ketotifen versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 1991;34:362–65.

81. Casas JA, Saway PA, Villarreal I i sur. 5-fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double blind, placebo controlled international collaborative study. *Ann Rheum Dis* 1990;49:926–88.
82. Clegg DO, Reading JC, Mayes MD i sur. Comparison of aminobenzoate potassium and placebo in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1994;21:105–20.
83. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. U: Clements PJ, Furst DE, ur. *Systemic sclerosis*, 2. izd. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, str. 279–92.
84. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD i sur. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–34.
85. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ i sur. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
86. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ i sur. Treprostinil Study Group. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126:420–7.
87. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M i sur. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 56–61.
88. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A i sur. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) study group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–57.
89. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000;160:1101–8.
90. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR i sur. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199–206.
91. Belch JFF, Newman P, Drury JK i sur. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. A double-blind controlled trial. *Lancet* 1983;321:313–5.
92. Fischer M, Reinhold B, Falck H, Torok M, Alexander K. Topical nitroglycerin ointment in Raynaud's phenomenon. *Z Kardiol* 1985;74: 298–302.
93. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M i sur. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93.
94. Seibold JR, Denton CP, Furst DE i sur. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum* 2005;52:4057.
95. Seibold JR. Relaxins: lessons and limitations. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:275–76.
96. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K i sur. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:23–8.
97. Allanore Y, Devos-François G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:834–5.
98. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996; 35:364–72.
99. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR i sur. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:1351–8.
100. Farge D, Passweg J, van Laar JM i sur. EBMT/EULAR Registry. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:974–81.
101. van Laar JM, Mc Sweeney PA. High-dose immunosuppressive therapy and autologous progenitor cell transplantation for systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:233–45.

LIJEČENJE EGZACERBACIJA ASTME U ODRASLIH

THE TREATMENT OF ASTHMA EXACERBATIONS IN ADULTS

ZINKA MATKOVIĆ, NEVENKA PISKAČ, ĐIVO LJUBIČIĆ, NEVEN TUDORIĆ*

Deskriptori: Astma – dijagnoza, farmakoterapija; Bronhodilatatori – terapijska upotreba; Adrenergički beta agonisti – terapijska upotreba; Kortikosteroidi – terapijska upotreba; Antiasmatici – terapijska upotreba; Akutna bolest

Sažetak. Egzacerbaciju astme najčešće karakterizira brzo i progresivno pogoršanje simptoma ove bolesti: zaduhe, kašlja, piskanja i osjećaja pritiska u prsima. Intenzitet egzacerbacije može varirati od sasvim blagog, kratkotrajnog pogoršanja popraćenog podražajnim kašljem i blagom zaduhom pa sve do vrlo teškog, za život opasnog stanja. Klinička obilježja napadaja astme su ubrzano disanje, kašalj, produžen i otežan ekspirij. Opstruktivne smetnje disanja mogu se objektivizirati i pratiti mjerenjem plućne funkcije (PEF ili FEV₁). Iznimno je važno što ranije prepoznati simptome egzacerbacije, procijeniti stupanj njezine težine te promptno započeti liječenje. Temelj terapije egzacerbacije astme čini ponavljana primjena inhalacijskih bronhodilatatora brzog djelovanja, rano uvođenje sustavnih glukokortikoida te adekvatna oksigenoterapija. Cilj je liječenja ublažiti stupanj bronhoopstrukcije i korigirati hipoksemiju što je prije moguće. Blaže egzacerbacije mogu se liječiti u izvanbolničkim uvjetima, dok teške treba liječiti u bolnici.

Descriptors: Asthma – diagnosis, drug therapy; Bronchodilator agents – therapeutic use; Adrenergic beta-agonists – therapeutic use; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Anti-asthmatic agents – therapeutic use; Acute disease

Summary. Asthma exacerbation is characterized by a rapid and progressive worsening of symptoms, mainly dyspnea, cough, wheezing and chest tightness. The intensity of an exacerbation may vary from a mild, transient worsening marked by a cough and moderate shortness of breath to a very severe and life-threatening condition. The clinical features of asthma

* Interna klinika KB Dubrava (Zinka Matković, dr. med.; Nevenka Piskač, dr. med.; Đivo Ljubičić, dr. med.; prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Tudorić, Interna klinika Kliničke bolnice Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, e-mail: ntudoric@kdb.hr

Primljeno 6. ožujka 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2010.