

SCLERODERMIA

Dr. Camelia Badea,
Medic primar medicina interna, specialist reumatologie, Spital Colentina
Sef de lucrari UMF Carol Davila, doctor in medicina

Definiție. Epidemiologie. Etiologie. Clasificare. Patogeneza. Manifestări clinice. Explorări paraclinice. Diagnostic pozitiv. Principii de tratament. Prognostic și evoluție.

1. Definiție

Scleroza sistemică (ScS) este o boală multisistemică a țesutului conjunctiv de etiologie necunoscută. Similar altor boli ale țesutului conjunctiv, ScS urmează o evoluție cronică, apare mai frecvent la femei și are manifestări clinice variate. ScS se asociază cu morbiditate și mortalitate considerabilă.

2. Epidemiologie

ScS este o boala care afecteaza ambele sexe, toate rasele, cu o distributie generala care variaza in functie de localizarea geografica si factorii de mediu si ocupationali. Comparativ cu alte boli de tesut conjunctiv, ScS este o boala rara, cu o epidemiologia dificil de stabilit, acest lucru putand fi influentat si de diversitatea clinica a bolii, subdiagnosticarea formelor timpurii de boala.

Femeile prezinta un risc mai mare de dezvoltare a bolii fata de barbati cu un raport care variaza de la 3/1 pana la 20/1, asociat probabil cu hormonii feminini, sarcina.

3. Etiologie

Actualmente nu exista o cauza certa pentru aparitia ScS, insa se considera ca expresia clinica si progresia bolii sunt rezultatul contributiei factorilor genetici si de mediu, dar si a imunitatii.

3.1. Factori genetici

Sclerodermia nu este o boala mostenita intr-o maniera pur mendeliana, un studiu din 2002 care a inclus 42 de perechi de gemeni (24 monozigoti), demonstrand o rata scazuta de concordanta a bolii de 4,2% la gemenii monozigoti si de 5,6% la cei dizigoti.

3.2. Anomalii ale imunitatii umorale si celulare

Gena IFN 5 (IFN regulatory factor 5) cu rol in productia de IFN tip I care este un mediator al imunitatii innascute, creste susceptibilitatea genetica pentru dezvoltarea sclerodermiei, cat si a lupusului eritematos sistemic.

Recent a fost descoperita legatura dintre *gena fibrilinei 1* de pe cr 15q si incidenta crescuta a sclerodermiei in aceasta populatie. Astfel duplicatia genei pentru fibrilina 1 cu rol in reglarea producerii de TGF β , cat si existenta anticorpilor anti fibrilina 1 sunt responsabili de ingrosarea si indurarea pielii, demonstrata si experimental pe soareci.

3.3. Factori de mediu

Un numar tot mai mare de studii sugereaza existenta a numerosi triggeri de mediu care influenteaza susceptibilitatea gazdei la boala.

Izbuclniri epidemice ale unor cazuri de ScS au fost corelate cu expunerea specifica la anumite substante. De exemplu, una dintre cele mai frecvente expuneri profesionale asociata cu ScS este cea la *particulele de siliciu*, in cadrul unor profesii ca mineritul sau olaritul.

Agentii infectiosi, virali sau bacterieni, sunt suspectati ca ar avea rol in dezvoltarea si progresia sclerodermiei. Rationamentul pentru aceasta ipoteza este ca anumite simptome scleroderma-like sunt obtinute temporar prin infectii specifice la persoane altfel sanatoase, iar tratamentul antibiotic etiologic poate ameliora simptomele. De asemenea, autoanticorpii de la unii pacienti cu ScS prezintă reactivitatea încrucișată cu anumite proteine virale, furnizând probe pentru mimetismul molecular ca o potențială legătură de mecanism între aceste infecții virale și ScS. Mai multe rapoarte au descris niveluri crescute de anticorpi îndreptați împotriva CMV, parvovirusului B19 în serul pacienților cu ScS.

4. Clasificare

Pacientii cu sclerodermie sunt clasificați în subtipuri ale bolii în funcție de extinderea leziunilor. Există două forme clinice, majore de sclerodermie: cea sistemică și cea localizată, la care se adaugă și sclerodermia din sindroamele overlap (tabel).

Forme clinice	Descriere
Forme localizate	
<i>Morfee localizata (in placi)</i>	- una sau mai multe zone circumscrise de piele scleroasa
<i>Morfee generalizata</i>	- zone multiple de induratie pe trunchi sau membre
<i>Sclerodermie liniara</i>	- scleroza pielii cu distribuție dermatomerică, la nivelul unui membru, asociind deficit de creștere a zonei afectate - forma cea mai comună e cea cu debut în copilărie
<i>En coup de sabre</i>	- leziune scleroasă liniară la nivelul scalpului sau feței - apare în copilărie, de regula
<i>Presclerodermie</i>	- fenomen Raynaud - anomalii capilaroscopice și anticorpi specifici sclerodermiei
Forme sistemice	
<i>ScS cu afectare cutanată difuză</i>	- modificări tegumentare extinse - risc crescut de determinări pulmonare, renale, cardiace
<i>ScS cu afectare cutanată limitată</i>	- scleroza cutanată restransă la nivelul extremităților, feței - modificări vasculare importante
<i>Scleroderma sine scleroderma</i>	- fenomen Raynaud - determinări viscerale și anomalii serologice tipice ScS - fără o aparentă implicare a pielii
<i>Sclerodermie secundară</i>	- de regula, ScS cutanată difuză - istoric de expunere la agenți de mediu corelați cu ScS
Sindroame mixte	- trasaturile ScS coexistă cu elementele altor boli de colagen

Tabel 2 Formele clinice de sclerodermie și descrierea lor (conform C.M.Black 1997)

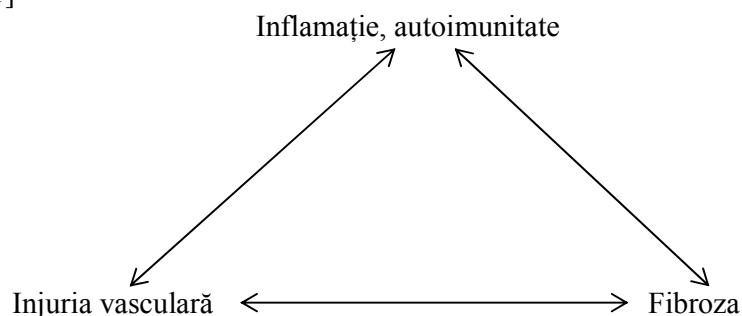
În funcție de subtipul bolii există o anumită exprimare clinică, răspunsuri diferite la tratament, prognostic și morbiditate diferită. Astfel cu cât încadrarea bolii este mai precisă, cu atât crește șansa identificării bolnavilor și posibilitatea dezvoltării unor programe de screening și de tratament eficiente.

5. Patogeneza:

Patogeneza ScS este complexă și incomplet înțeleasă. O vedere de ansamblu trebuie să integreze cele 3 caracteristici cardinale ale ScS: leziunea vasculară, activarea sistemului imun (autoimunitatea) și fibroza generalizată interstițială și vasculară.

Deși fiecare dintre aceste procese au loc la toți pacienții, prezenta lor față de boală variază de la un pacient la altul. Eterogenitatea clinică a ScS este probabil să fie o reflectare a contribuției variabile a acestor procese patogenetice. Figura 1 ilustrează interacțiunea complexă și dinamică între aceste procese distincte, care este considerată a fi responsabilă pentru inițierea, amplificarea și susținerea leziunilor tisulare din ScS.

Figura 1: [1]



5.1 Vasculopatia

Leziunile vasculare și activarea endotelială sunt se pare evenimentele inițitoare din ScS. Dovada implicării vasculare este timpurie și larg răspândită și se asociază cu sechele clinice semnificative. Primul semn vascular aparent este leziunea celulelor endoteliale, posibil declanșată de factori citotoxici sau de granzime proteolitice derivate din celulele T. Alte cauze potențiale includ anticorpii direcționați spre celulele endoteliale, viruși vasculotropici, citokine inflamatorii și factori de mediu

Producția de factori vasodilatatori din endoteliu (oxid nitric, prostaciclina) și receptivitatea la aceștia sunt scăzute în endoteliul ScS, rezultând o balanță modificată vasodilatație-vasoconstricție, la care contribuie și episoadele de ischemie-reperfuție cu stres oxidativ care amplifică lezarea vasculară.

Cascada fibrinolitica este activată, iar trombocitele sunt expuse la structurile subendoteliale, având ca rezultat activarea plachetară și agregarea, culminând cu tromboza. Celulele endoteliale activate eliberează ET-1 (entotelina-1), cel mai potent vasoconstrictor cunoscut. În plus, ET-1 promovează adeziunea leucocitelor și proliferarea celulelor musculare netede din vasele de sânge și induce activarea fibroblastelor. Nivelul de ET-1 este crescut în sânge și în fluidele de lavaj bronhoalveolar la pacienții cu ScS

Modificările raportului între vasoconstricția și vasodilatația agravează leziunile vasculare, ceea ce duce la remodelarea pereților vasculari ireversibilă și progresivă, ocluzie luminală, agregarea plachetară, tromboza in situ și ischemia tisulară. Pierderea vaselor de sânge poate fi agravată în continuare de către vasculogeneza insuficientă.

Fibroza este rezultatul final al inflamației cronice și autoimunității, al leziunilor vasculare și hipoxiei tisulare, Celulele progenitoare mezenchimale circulante se duc în țesutul lezional, unde se acumulează și se diferențiază în fibroblaste fibrotice, accelerând acumularea matricei. Hipoxia tisulară, remodelarea matricei și contracția contribuie în continuare la procesul de fibroză, care perturbă arhitectura țesuturilor și interferează cu funcția organelor.

5.2 Inflamația și autoimunitatea

Rolul căilor efectoare autoimune celulare și umorale în patogeneză este incert.

Activarea celulelor T este evidentă în țesuturile lezionale și în sângele periferic, și pare să joace un rol direct în prejudiciul tisular. În stadiile incipiente ale bolii, limfocite T CD4 și CD8, monocite/macrofage activate, și mai puțin frecvent celule B, eozinofile, mastocite și celule NK (natural killer) sunt observate în regiunile perivasculare ale pielii lezate, plămâni și alte organe afectate. Gradul de infiltrare limfocitară tisulară se corelează cu severitatea și progresia fibrozei tisulare

Datele existente arata ca *imunitatea mediata celular* joaca un rol important în dezvoltarea fibrozei. Infiltrate mononucleare perivasculare si difuze constând in limfocite T si monocite au fost gasite în zonele tegumentare aparent normale macroscopic, adiacente ariilor de fibroza tegumentara.

Monocitele și macrofagele fagocitare au roluri centrale în apărarea gazdei, imunitatea înnăscută și repararea tisulară. Monocitele sunt o sursă majoră de citokine și chemokine de reglementare, inclusiv IL-1, factorul de necroză tumorală TNF- α , PDGF și TGF- β , toate fiind importante în reglarea răspunsurilor imune, inflamatorii și fibroproliferative.

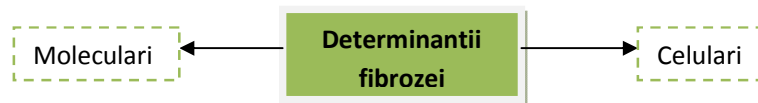
Autoanticorpii circulanți pot fi detectați la aproape toți pacienții cu ScS, dar un rol direct al autoimunității umorale în patogeneza leziunilor tisulare nu a fost concludent stabilit. Autoanticorpii în ScS tind să fie înalt specifici și reciproc exclusivi și arată asociații puternice cu fenotipuri de boală individuale. Niveluri ridicate ale factorilor activatori ai celulelor B și exprimarea exagerată a CD19 par a fi responsabile pentru activarea policlonală a limfocitelor B și hipergamaglobulinemia serică. Adicional rolului de a produce anticorpi, limfocitele B sunt implicate și în răspunsul fibrotic prin modularea funcției celulelor T și producția de citokine fibrotice.

Autoanticorpi	Subset ScS	Asocieri clinice
<i>Anti topoizomeraza I (Scl 70)</i>	ScS difuza	<i>Afectare cardiaca, FIP, CRS</i>
<i>Anticentromer (ACA)</i>	ScS limitata	<i>Ischemie digitala, calcinoza, HAP, CRS</i>
<i>Anti ARN polimeraza I, II, III</i>	ScS difuza	<i>Afectare tegumentara extensiva, CRS</i>
<i>Anti Th RNP (Anti ribonucleoproteina)</i>	ScS limitata	<i>HAP, FIP</i>
<i>Anti U3 RNP (fibrilarina)</i>	ScS limitata, BMTC	<i>HAP, FIP, CRS, miozita</i>
<i>Anti PM-Scl (Anti complex nucleolar)</i>	Overlap (sd.Sjogren, polimiozita)	<i>calcinoza, miozita</i>

Tabel 3. Asocierea dintre autoanticorpi și principalele manifestări clinice din ScS

5.3 Fibroza

Fibroza tisulară implică dezorganizare arhitecturală prin înlocuirea progresivă a țesutului normal cu o matrice extracelulară densă și bogată în colagen, fibronectină, elastină și proteoglicani. Această etapă patogenetică se exprimă macroscopic prin manifestările clinice cele mai evidente ale ScS: indurarea și îngrosarea tegumentelor, cât și prin disfuncții organice.



Activarea neadecvată a fibroblastilor este alterarea patogenetică fundamentală care stă la baza ScS. În condiții fiziologice, fibroblastii activați prin TGF β pot prolifera, migra, produce

colagen, matrice extracelulara si se pot diferentia in miofibroblasti, facilitand reparatia prompta a tesutului alterat.

6. Manifestari clinice

In ScS sunt afectate multiple organe, frecventa, severitatea, manifestarile implicarii lor depinzand de la un pacient la altul.

6.1. *Sindrom Raynaud*

Fenomenul Raynaud apare ca o vasoconstrictie reversibila a arterelor mici si arteriolelor de la nivelul degetelor de la mâini, picioare. Factorul declanșator, de obicei expunerea la frig și emoții, dar și traumatismul, presiunea susținută și vibrația, fumatul, substanțele chimice determina modificări de culoare ale pielii extremităților.

Prezența de *modificări trofice* (necroze, gangrena) și cicatrici pe suprafața pulpei degetelor reprezinta complicatii ale fenomenului Raynaud asociat ScS. Pe fondul afectării vasculare se suprapun mecanisme ischemice și inflamatorii care produc *leziuni ulcerative* la aproape jumătate dintre pacienți, dar cu frecvențe în general semnificativ mai mari la cei cu formă difuză.

6.2. *Afectarea cutanata*

Afectarea cutanată este elementul clinic definitiv al bolii și criteriu major de clasificare ACR, fiind prezentă la marea majoritate a pacienților sclerodermici, cu excepția unui număr mic de cazuri - formele sine scleroderma.

Faza initiala a modificarilor cutanate este cea inflamatorie sau *edematoasa* caracterizata prin tumefierea degetelor si a mainilor, prurit, scaderea elasticitatii cutanate si a sudoratiei. Urmeaza o faza mai indelungata de fibroza progresiva care transforma pielea intr-una uscata, cu descuamari, fisuri, fara pliuri si riduri, numita *faza indurativa*.

Progresia rapida a afectarii cutanate se asociaza cu cresterea incidentei afectarilor viscerale, iar evolutia indelungata, fara tratament duce la atrofia tegumentelor, deci la *faza atrofica*, cu sclerodactilie.

Buzele devin subtiri si rigide, se retracta si dezvelesc partial arcada dentara, iat prin stergerea pliurilor tegumentare, nasul ascutit, microstomia si miscarile limitate ale fetei, se contureaza faciesul imobil de "*icoana bizantina*".

In functie de culoarea pielii pacientului, se intalnesc *modificari de pigmentare*, de la hipo la hiperpigmentari ori acantozis nigricans. Zonele depigmentate apar la nivelul scalpului, sprancenelor, la locul unor traumatisme, existand zone cu aspect de "*sare si piper*" in care se pastreaza pigmentului perifolicular.

In special la pacientii cu forma limitata, se formează *depozite calcare* în tesutul cutanat si subcutanat care pot ulcera sau se pot infecta. Zonele frecvent implicate sunt tesutul periarticular, pulpa degetelor, bursa olecraniană si prepatelară, tegumentul suprafetelor de extensie si chiar coloana vertebrala, cand apar manifestari neurologice.

Telangiectazia consta in dilatarea vaselor de sânge dermice, fiind intalnita în ambele forme de ScS, dar mai ales în sindromul CREST. Telangiectaziile pot aparea atat pe mucoase, cat si pe tegument, preferential pe fata, palme, torace; au un aspect tipic oval și tind să crească în număr cu timpul, indicând eventuala progresie a manifestărilor vasculare la alte localizări.

6.3. *Afectarea musculo-scheletala*

Simptomele musculo-scheletale sunt destul de comune in randul pacientilor cu ScS, cele mai precoce fiind *artralgiiile* care afecteaza articulatiile interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, genunchiul si *mialgiile*.

Mobilitatea articulara scade prin procesul fibrotic ce afecteaza sinoviala, tendoanele, ligamentele si duce la contracturi in flexie, insotite de frecatura tendonală. *Crepitatiile* sunt

mai frecvente la pacienții cu ScS difuză, în stadiul incipient și se corelează cu implicare cutanată rapid progresivă și risc crescut de CRS .

Slăbiciunea musculară și mialgiile sunt prezente la pacienții cu afectare tegumentară severă și în cele mai multe cazuri sunt datorate atrofiei de neutilizare, secundară contracturii articulare.

Caracteristic afectării articulare tardive este *acroosteoliza* datorată ofertei insuficiente vasculare. Aceasta constă în resorbția porțiunii distale a degetelor și uneori chiar a condililor mandibulari și coastelor.

6.4. Afectarea gastro-intestinală

Tractul gastro-intestinal (TGI), de la orofaringe până la rect și anus, este frecvent afectat în ambele forme de ScS prin atrofia musculară, fibroza și vasculopatie obliterativă a vaselor mici.

TGI superior

Apertura bucală diminuată, reducerea în volum a buzelor, atrofia mandibulară sunt modificări care compromit îngrijirea dentară și produc boli gingivale.

Afectarea esofagiană este un criteriu major în cadrul sindromului CREST. Ea poate fi tradusă prin *dismotilitate* întâlnită aproape la toți pacienții, *disfagie* mai ales pentru solide când sunt afectați mușchii netezi din treimea distală a esofagului, *dureri retrosternale*, *pirozis*. Prin disfuncția sfincterului esofagian inferior este determinat *refluxul gastroesofagian* (RGE) care prin cronicizare duce la instalarea unei *esofagite erozive* și la apariția de *stricturi esofagiene* sau chiar a *esofagului Barrett*. Fiind un factor major de risc pentru dezvoltarea adenocarcinomului - incidența de 1 la 286 de pacienți/an, esofagul Barrett asociat refluxului cronic necesită atenția supraveghere periodică endoscopică și biopsie mucoasă.

Printre metodele diagnostice utile se numără esofagografia cu bariu, EDS, manometria esofagiană, pH metria, radiografia de torace ori CT-ul. Dismotilitatea esofagiană poate fi demonstrată prin manometrie în fazele inițiale ori radiografic când se evidențiază aspectul de *“tub de sticlă”*- esofag larg, cu peristaltism diminuat și chiar rigiditate.

Stomacul

Afectarea gastrică în ScS se caracterizează prin *satietațe precoce*, *greață*, *varsături*, *anorexie* cu *scăderea în greutate*, *anemie*. Se întâlnește la 10-75% din pacienți și este asociată cu creșterea morbidității prin malnutriție, caxexie, diselectrolitemii odată cu instalarea gastroparezei. Uneori pot apărea *ectaziile gastrice antrale vasculare* (GAVE) care apar la 5% din pacienți, cu o prevalență egală în cele două tipuri de ScS. Aspectul endoscopic este de stomac *“watermelon”*.

TGI inferior

Dismotilitatea intestinală facilitează staza enterală cu creșterea bacteriană exagerată. Trebuie avută în vedere *malabsorbția proteică* care se poate asocia cu *deficite vitaminice și hidroelectrolitice*. Pacienții acuză dureri abdominale, meteorism, încetinirea tranzitului, simptome care pot sugera chiar și o obstrucție mecanică ori funcțională motorie.

6.4. Afectarea pulmonară

Afectarea pulmonară este principala cauză de mortalitate în ScS. Ca frecvență ocupă locul al doilea între afecțiunile organice, după patologia esofagiană și afectează 2/3 dintre pacienți.

Cel mai frecvent simptom este *dispneea de efort*, ulterior *de repaus*, care apare atât în prezență, cât și în absența fibrozei pulmonare și care poate fi însoțit de *tuse seacă*.

Principalele doua tipuri de boli pulmonare sunt cele *parenchimotoase* reprezentate prin boala pulmonara interstitiala cu fibroza interstitiala si cele *vasculare* caracterizate de hipertensiune arteriala pulmonara.

Boala pulmonară interstițială (BPI)

Se dezvoltă insidios, in primii 5 ani de evolutie ai ScS, mai des in forma difuza și în general, progresează spre fibroză ireversibila. Printre factorii de risc se numara sexul masculin, rasa africana, afectarea difuza cutanata, RGE sever si anticorpii anti Scl 70 .

La examenul fizic, se aud raluri inspiratorii bazale - “crackles” si se identifica *dispneea de efort, tusea seaca*. 80% din pacienti, la examenul CT si la cel radiografic prezinta opacitati reticulonodulare, difuze, simetrice la bazele pulmonilor, desi clinic BPI este manifesta doar la 40% dintre acestia.

Investigarea BPI se concentrează pe detectarea timpurie si evaluarea progresiei, cunoscut fiind prognosticul nefavorabil asociat. Examenul aspiratului bronhoalveolar evidențiază în alveolita fibrozantă o creștere a proporției de neutrofile, limfocite, eozinofile și mastocite. Probele functionale respiratorii sunt anormale si indicand sindrom restrictiv al afectiunii prin reducerea CV, CPT si CVF. Tulburarea schimburilor gazoase pulmonare - cea mai precoce modificare - este reflectată de scăderea capacității de difuziune a monoxidului de carbon sub 50% din valoarea prezisă si scăderea presiunii O₂ la efort. Aceste anomalii pot fi prezente chiar si atunci când radiografia pulmonară este normala.

Boala pulmonara vasculara (BPV)

BPV poate surveni atat ca o vasculopatie primara, cat si secundar unei boli cardiace ori pulmonare interstițiale. Hipoxia si distrugerea consecutiva a patului vascular pulmonar provoaca instalarea *hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP)*.

Definită ca o creștere a presiunii medii în artera pulmonară mai mare de 25 mmHg în repaus, HAP apare frecvent in a doua decada de evolutie a ScS, la 15% din pacienti si mai des la tinerii de rasa neagra, dupa mai multi ani de la instalarea fenomenului Raynaud. Aceasta este asociata cu prezenta anticorpilor U3 RNP , sindromul CREST si cu un risc înalt de deces, fiind cauză principală de mortalitate in ScS.

Simptomele inițiale includ *dispnee si intoleranta la efort* și mai puțin frecvent, *durere toracică* sau *sincopă*. Pentru evaluare se folosesc măsurătorile obiective ale capacității de efort prin testul cardiopulmonar de efort sau testul de mers de 6 minute.

HAP poate rămâne asimptomatică până in stadii avansate, dar de cele mai multe ori este depistata prin testele funcționale pulmonare, ecocardiografia Doppler și ECG din timpul monitorizării periodice. Cateterismul ventricular drept reprezintă insa metoda standard de diagnostic prin care se apreciaza corect presiunea în artera pulmonară.

6.5. Afectarea cardiaca

Implicarea cardiaca este datorata afectarii miocardice primare sau poate fi secundara altor determinari de organ, prin progresia fibrozei sau hipertensiunii pulmonare, a HTA sau in cadrul afectarii renale.

Cordul este afectat prin fibroza miocardică care favorizeaza *tulburări ischemice, tulburări de ritm și conducere* și, mai rar, miocardită, revărsate pericardice. Cele mai frecvente manifestari sunt *dispneea, durerea toracică, palpitațiile, congestia cardiaca, sincopa*.

6.6. Afectarea renala

Afectarea renală in cadrul ScS poate fi silențioasă clinic, dar cu potențial de progresie spre insuficiență renală cronică ori fulminanta ca in cazul formei acute amenintatoare de viata - *criza sclerodermica renala (CRS)*.

CRS cu o prevalență de 5-10%, se caracterizează prin *hipertensiune arterială severă* cu debut abrupt, *manifestări de tip encefalopatie hipertensivă* - cefalee, modificări ale câmpului vizual, convulsii - și de *insuficiența renală acută* - oligurie, proteinurie și eventual cilindrii eritrocitari. Poate asocia anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie. Mecanismul crizei hipertensive este activarea sistemului renin-angiotensină astfel încât înainte de apariția inhibitorilor enzimei de conversie, majoritatea pacienților decedau în decurs de 6 luni.

7. Explorari paraclinice

În ultimele două decenii, au fost identificați mulți biomarkeri și tehnici imagistice care ajută la diagnosticarea ori care reflectă severitatea, prognosticul ScS.

7.1 Capilaroscopia

Capilaroscopia este o tehnică imagistică simplă, neinvazivă, utilizată în evaluarea microcirculației și unul dintre cele mai bune instrumente de diagnosticare și depistarea precoce a ScS.

.Biopsia cutanată

Examenul histologic din leziunile tegumentare arată în stadiul incipient leziuni ale vaselor - endotelita, depuneri în derm de colagen și alți constituenți ai matricei și infiltrat inflamator perivascular și interstițial. Fibrele de colagen sunt îngroșate, omogene și separate de edem. În stadiile avansate, colagenul hipertrofiat va înlocui celulele dermice și hipodermice, dar și anexele pielii. Prin urmare epidermul apare subțiat și atrofic. La nivelul dermului, vasele au pereții îngroșați cu diminuarea considerabilă a lumenului.

7.3 Anomalii serologice

Reactantii de fază acută - VSH, fibrinogen, proteina C reactivă, alfa 2 globuline - la cei mai mulți dintre pacienții au valori crescute și indică un sindrom inflamator activ. Valoarea VSH-ului este semnificativ mai mare la pacienții cu forma difuză față de cei cu forma limitată, la bărbații vârstnici și în cazurile cu fibroza pulmonară și alveolita interstițială severă [66].

Se pot întâlni și *hipergammaglobulinemie* cu niveluri crescute de IgG la aproximativ 50% din pacienți, *crioglobuline* și *factor reumatoid* la 25% dintre pacienți [h]. Imunofluorescența evidențiază la 80% din cazuri prezența de anticorpi antinucleari care dau o fluorescență de tip pătat [67].

Anticorpii anti Scl 70, recunosc enzima nucleară ADN topoisomeraza 1 și sunt prezenți la 20% din pacienții cu ScS, mai ales cei cu forma difuză. Se asociază cu boala pulmonară interstițială, afectarea renală, musculoscheletala ori cardiaca și prognosticul rezervat.

Anticorpii anticentromer reacționează cu antigene proteice localizate în regiunea kinetocorului cromozomului și sunt prezenți la 70 până la 90% din pacienții cu ScS cutanată limitată sau la cei cu sindrom CREST. ACA sunt întâlniți doar la 5% din pacienții cu ScS cutanată difuză și rar în alte boli de țesut conjunctiv. Se asociază un risc crescut de HAP și afectare intestinală la pacienții cu ACA pozitiv și o mai puțină implicare musculoscheletală și miocardică comparativ cu pacienții cu anticorpi anti Scl 70 pozitivi.

Anti U3 RNP are de asemenea specificitate mare pentru ScS și se poate asocia cu afectarea musculoscheletală, afectarea intestinală și hipertensiune arterială pulmonară.

Anomalii hematologice: Anemia este cea mai importantă modificare hematologică aparută. La producerea ei concurează inflamația cronică, boala renală, sângerările gastrointestinale, deficitul de absorbție al vitaminei B12 și al acidului folic în cadrul sindromului de malabsorbție și hemoliza microangiopatică [1, har].

Disfunctii organice

Organele tinta	Metode diagnostice uzitate
Tegumentul	scorul Rodnan, biopsia cutanata
Fenomenul Raynaud	capilaroscopia
Aparatul locomotor	Rx, densitometrie osoasa, EMG, dozarea enzimelor musculare
Aparatul respirator	spirometrie, Rx toracica, DLCO, lavaj bronho-alveolar, testul de mers la 6 minute
Aparatul cardio-vascular	ECG, ecografie cardiaca Doppler, cateterism cardiac, determinari serologice (pro-BNP, troponina)
Aparatul digestiv	EDS, EDI, Rx baritata, ecografie abdominala, esofagiana si anala, biopsii mucoase
Aparatul renal	urograma, probe functionale renale, biopsie renala

Tabel 5. Metodele diagnostice ale manifestarilor principale din ScS

8. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabileste pe baza caracteristicilor clinice, examenelor de laborator ori prin examenul histopatologic in cazurile mai grave.

Criteria ACR/EULAR 2013

Criteria	Scor
Tegumente ingrosate bilateral proximal de MCF	9
Tegumente ingrosate la nivelul degetelor	Edem tegumentar 2
	Sclerodactilie 4
Leziuni digitale	Ulceratii 2
	Cicatrici stelate 3
Teleangectazii	2
Capilaroscopie modificata	2
HTP	2
Sd Raynaud	3
Fibroza pulmonara	2
Autoanticorpi	Anticentromer/antisc170/anti ARN polimeraza 3

Scor \geq 9 sclerodermie.

9. Principii de tratament

Sclerodermia este una dintre afecțiunile reumatologice cu cea mai ridicată mortalitate având în vedere heterogenitatea clinică. În pofida numeroaselor progrese făcute totuși în

ultimii ani în rândul terapiilor, niciun tratament nu a fost dovedit în studii controlate să modifice mortalitatea globală și să influențeze semnificativ evoluția și extensia fibrozei.

1. Masuri generale

Tratamentul nefarmacologic

Se indica evitarea expunerii la frig și variații mari de temperatură, putându-se utiliza tehnici de încălzire intermitentă pentru un mai bun management al sindromului Raynaud. Uscaciunea pielii poate fi redusă prin evitarea utilizării detergenților și folosirea de creme hidratante.

Ulceratiile digitale trebuie evitate prin aplicarea unor protecții locale în forma de degetar, iar odata aparute trebuie tinute curate prin înmuiere sau prin debridare chimică sau chirurgicală.

Pacientul trebuie să efectueze exerciții fizice regulate pentru menținerea mobilității și întârzierea apariției contracturilor vicioase. Protecția împotriva stress-ului emoțional, încetarea fumatului sunt indicații general valabile.

În ceea ce privește dieta se recomandă introducerea peștelui și a alimentelor bogate în vitamina A și adaptarea alimentației pentru a preveni RGE și complicațiile lui

2. Farmacoterapia

Tratamentul include de obicei o combinație de agenți care vizează corectarea anomaliilor vasculare, a perturbărilor imune și a fibrozei excesive care stau la baza patogenezei ScS. De asemenea este important și tratamentul organ specific.

Terapii modificatoare de boala

Există două mari strategii de abordare a manifestărilor cutanate. Prima constă în utilizarea terapiei imunosupresoare în timpul fazei inițiale de inflamație cutanată activă înainte ca modificările ireversibile de fibroză să apară. Scopul este de a supresa celulele inflamatorii secretoare de citokine inflamatorii care activează și propagă căile fibrozei în piele și țesuturi. A doua strategie este folosirea de agenți antifibrozanți pentru tratamentul pielii deja fibrozate.

Terapia imunomodulatoare/imunosupresoare

Ciclofosfamida (CFA) este un agent alchilant care blochează producția ADN-ului utilizat în tratarea afectării pulmonare interstițiale și cutanate. Tratamentul cu CFA a ameliorat probele funcționale respiratorii, dispneea și unii parametri funcționali de calitate a vieții (HAQ, SF36).

Tratamentul cu *metotrexat* și *mycofenolat mofetil* (MMF) a fost asociat cu îmbunătățiri modeste asupra implicării tegumentare din ScS difuză precoce. MMF, un potent inhibitor al proliferării limfocitare, are o oarecare utilitate ca tratament pentru boala pulmonară interstițială, dar încă mai necesită evaluări până să fie considerat o alternativă la CFA.

Ciclosporina inhibă selectiv limfocitele T activate, modulează metabolismul fibroblastelor și scade sinteza colagenului, fiind folosit pentru cazurile severe de ScS difuză. Durata lungă de tratament se corelează cu efecte adverse nefrotoxice, iar beneficiile clinice obținute sunt moderate. Astfel, cu toate că datele au fost favorabile, se admite astăzi că ciclosporina nu reprezintă o modalitate de tratament complet eficientă și sigură.

Corticosteroizii în doză mică sunt utili pentru controlul simptomelor inflamatorii din stadiul incipient al ScS și sunt în mod obișnuit utilizați în asociere cu agenți imunosupresori pentru tratamentul fibrozei pulmonare, miozitei. Corticoterapia pe termen lung poate precipita CRS.

Administrarea de *imunoglobuline intravenos* neutralizează autoanticorpii și inhibă mediatorii inflamatori, determinând o îmbunătățire în scorul pielii.

Tratamentul cu anticorpi anti-TNF, *infiximab*, se utilizeaza la pacientii cu poliartrite inflamatorii, dar intr-un studiu a influentat pozitiv si scorul Rodnan, inasa fara semnificatie statistica. Studiul EUSTAR asupra utilizarii de *rituximab*, anticorpi monoclonali anti CD20, a demonstrat ameliorarea fibrozei cutanate si prevenirea celei pulmonare, subliniind astfel conceptul terapeutic de inhibitie limfocitara din ScS.

Agenți antifibrozanți

Pentru ca fibroza tisulara provoaca distrugerea progresiva a organelor, compusii care blocheaza etapa patogenica a fibrozei reprezinta o abordare rationala. Se recomanda mai ales pacienților cu stadii precoce ale ScS formă difuză sau celor cu tendința de extindere a fibrozei cutanate deja constituite.

D-penicilamina, agent chelator care blocheaza legarea intra si intermoleculara a colagenului, se pare ca ar reduce îngrosarea pielii si ar preveni dezvoltarea afectărilor viscerale. Totusi intr-un studiu randomizat controlat, s-a arătat că nu ar aduce nici un beneficiu.

Administrarea orala de *ciprofloxacina* timp de sase luni a redus severitatea manifestarilor tegumentare, fara importante efecte secundare, plasand acest antibiotic in lista antifibroticelor.

Minociclina, *bosentanul*, *relaxina recombinata*, *IFN γ* si *inhibitorii de TNF* sunt presupusi agenti antifibrotici care s-au dovedit inasa a fi ineficienti în cadrul studiilor clinice controlate.

Tratamentul specific al complicatiilor de organ

Pe langa tratarea procesului fibrozant si a vasculopatiei, de cele mai multe ori prin aparitia complicatiilor organice este necesara adoptarea unei noi strategii terapeutice care sa cuprinda si agenti farmacologici specifici noilor manifestari. Tratamentul este în aceste cazuri de susținere și simptomatic, direcționat în funcție de ce organe sunt afectate.

Boala tegumentara

Afectarea viscerală este mult mai importanta din punct de vedere al morbiditatii, astfel ca tratamentul manifestarilor tegumentare trece oarecum pe un plan secund.

Discomfortul tegumentar, pruritul din stadiile initiale pot fi remise prin administrarea de antihistaminice, iar durerea prin anestezice locale. Pentru calcinoza nicio terapie medicala nu a fost demonstrata a avea un efect clar, inasa s-a observat ameliorarea depunerilor de calciu dupa doze mari de bifosfonati, warfarina, hidroxid de aluminiu ori ceftriaxona.

Complicatiile musculoscheletale

Daca apare o sinovita semnificativa care nu este usor controlata, atunci tratamentul cu MTX, hidroxicloroquina. Antiinflamatoare ori doze mici de corticosteroizi se administreaza in cazul inflamatiilor articulare. Mai important este inasa controlul durerii asociate realizat chiar si prin intermediul opiaceelor.

Complicatiile gastro-intestinale

Pentru ca de cele mai multe ori RGE este asimptomatic, tratamentul specific ar trebui instituit la toti pacientii cu ScS. Astfel doze mari de inhibitori de pompa de protoni sunt indicate alaturi de masuri non-farmacologice ca mesele mici si frecvente, ridicarea capului deasupra planului patului.

Sangerarile gastro-intestinale recurente, determinate de GAVE sunt stopate prin fotocoagulare laser realizata endoscopic.

Proliferarea excesivă a florei bacteriene din intestinul subțire, favorizata de scaderea peristaltismului, este de asemenea destul de frecventa, determinand un sindrom de malabsorbție cu diaree cronica. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg este, de obicei, destul de eficace, dar se poate apela si la injectii cu octreotid in cazurile grave de malnutritie.

Boala cardiaca

Cardiomiopatiile severe sunt neobisnuite, dar pot fi asociate cu miozite sistemice ori CRS. Alte afectiuni cardiace includ aritmiile si disfunctiile diastolice pentru care trebuie instituit tratament specific. Pana acum imunosupresia ori terapia vasodilatatoare nu s-au dovedit a avea efecte particulare asupra bolii cardiace din ScS.

Pacientii cu insuficienta cardiaca necesita monitorizarea administrarii *digitalicelor* si *diureticelor*. Trebuie evitata obtinerea unei diureze excesive care poate duce la scaderea debitului cardiac si renal, insuficienta renala [hr].

Complicatiile pulmonare

La pacientii cu hipertensiune arteriala pulmonara (HAP) vor primi *anticoagulante orale* si diltiazem in fazele initiale.

Tratamentele specifice sunt inițiate doar pentru stadiile avansate ale bolii .

Opțiunile de tratament pentru HAP clasa II si III NYHA includ *blocantii receptorilor ET-1* (Bosentan, Sitaxsentan, Ambrisentan), *inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5* (Sildenafil) si *prostaciclina subcutanata* (Trepostenil). In stadiul IV se foloseste prostaciclina in *administrare continua intravenoasa* (epoprostenol) sau *inhalator* (Iloprost). La pacientii carora li s-au administrat aceste medicamente, s-a observat cresterea capacitatii de efort in paralel cu imbunatatirea clasei functionale NYHA, scorului dispneei si a masuratorilor hemodinamice.

Transplantul inima-plamani sau doar de plamani poate reprezenta o optiune terapeutica pentru pacientii fara alte afectari organice semnificative.

Alveolita fibrozanta este o alta complicatie importanta care evolueaza cu aparitia bolii pulmonare interstițiale. Tratamentul de elecție este imunosupresia agresiva cu ciclofosfamida în asociere cu prednisolon in doze mici pentru a incetini si preveni dezvoltarea fibrozei pulmonare. Daca apare, fibroza este ireversibila, tratamentul adresandu-se in aceasta etapa doar simptomelor si complicatiilor. Pentru infectii se instituie antibioterapie prompta si profilactic se administreaza vaccinuri, iar pentru hipoxie oxigenoterapia in doze mici este solutia.

Tratamentul crizei renale sclerodermice (CRS)

CRS reprezenta cea mai frecventa cauza de deces asociata ScS pana la folosirea in practica medicala a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Principalii factori de risc sunt forma cutanata difuza de ScS, consumul in doze mari de corticosteroizi, prezenta anticorpilor ANA si absenta ACA

Utilizarea precoce a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei ca terapie de rutina a imbunatatit prognosticul celor cu CRS, desi 40% dintre pacienti ajung la terapie de substituție renală. Daca presiunea sangvina nu este controlata prin administrarea maxima admisa de IECA, atunci se poate apela la blocantii canalelor de calciu, hidralazina sau clonidina.

Prognosticul este nefavorabil in lipsa tratamentului, cu aparitia in primii 5 ani de boala a insuficientei renale rapid progresive [har]. Transplantul renal este indicat in cazurile in care dializa este necesara chiar si dupa doi ani de la aparitia CRS.

VI. Prognosticul si evolutia ScS

ScS este o boală gravă cu complicații amenințătoare de viață si a carei istorie naturala prezinta ameliorari si agravari spontane. Subseturile fără implicare semnificativă a organelor interne și implicarea pielii limitată au o supraviețuire normală.

Comparativ cu forma limitata, cea difuza are un prognostic mai prost prin gama mai extinsa de afectari viscerale si cursul rapid progresiv. Supravietuirea in ScS limitata este de 75% la 10 ani, in timp ce in forma difuza mortalitatea la 10 ani este de 40-60%.

Predictorii clinici negativi includ si sexul masculin, tipul afro-americanilor, debutul bolii la o varsta inaintata, un IMC scazut. Anticorpii anti topoizomeraza și anti ARN polimeraza au fost de asemenea asociați cu mortalitatea legată de ScS.

Bibliografie selectiva

- [1]Cockrill T,Arnett FC, Separate influences of birth order and gravidy/parity on the development of systemic sclerosis, *Arthritis Care Res*,2010 ;62:418-424
- [2]McNearney TA,Revelle JD,Mayes, Pulmonary involment in systemic sclerosis:associations with genetic,serologic,sociodemografic and behavioral factors,*Arthritis Rheum*,2012;21:2825–2835
- [3] Arnett FC, Gourh P, (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls, *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):822-827
- [4] [Cozzi F](#), [Pigatto E](#), Low occurrence of digital ulcers in scleroderma patients treated with bosentan for pulmonary arterial hypertension: a retrospective case-control study, [Clin Rheumatol](#). 2013 May;32(5):679-83. doi: 10.1007/s10067-013-2172-z. Epub 2013 Jan 24.
- [5] Bounas A, Andonopoulos AP, Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease, *Rheumatology*,2006;45:1005-8.