

Metody oceny aktywności twardziny układowej

The method of assessment systemic sclerosis activity

Ewa Wielosz, Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie,
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

Słowa kluczowe: twardzina układowa, kryteria klasyfikacyjne, aktywność choroby, ciężkość choroby, stopień uszkodzenia.

Key words: systemic sclerosis, classification criteria, disease activity, disease severity, assessment of damage.

Streszczenie

Rozpoznanie twardziny układowej (TU) nie zawsze jest łatwe, szczególnie we wczesnym okresie choroby. Ma to związek z dużą zmiennością rozległości zmian skórnych, różnym stopniem zajęcia narządów wewnętrznych, bardzo zmienną dynamiką przebiegu choroby. Rokowanie co do tempa postępu choroby jest często trudne do przewidzenia. Podział chorych na podgrupy o różnym przebiegu choroby, z różnym nasileniem zajęcia narządów wewnętrznych, ze specyficznymi objawami klinicznymi pozwala łatwiej ustalić rokowanie w TU. Podejmowano wiele prób ustalenia jednoznacznych kryteriów klasyfikacyjnych, pomocnych w rozpoznaniu choroby przebiegającej z zajęciem narządów wewnętrznych. Bardzo istotne w ocenie chorych na TU jest określenie, czy choroba jest w fazie zmian aktywnych, czy też zaawansowanych, nieodwracalnych. Ta ocena decyduje bowiem o rodzaju stosowanej terapii. Podejmowane są również próby ustalenia indeksu aktywności choroby, a także skali stopnia uszkodzenia poszczególnych zajętych procesem chorobowym narządów.

W pracy podjęto próbę przedstawienia metod oceny aktywności choroby oraz oceny ich przydatności do ustalenia właściwej terapii. Intensywne leczenie immunosupresyjne ma uzasadnienie w okresie dużej aktywności choroby, a nie w okresie, gdy mamy do czynienia z nieodwracalnym procesem włóknienia.

Summary

The diagnosis of systemic sclerosis (SSc) is not always simple, especially in the early stage of the disease. This is due to considerable changes in the extensiveness of skin changes, different degrees of internal organs involvement, and variable dynamics of the disease. It is often difficult to foresee the speed of disease development. The division of patients into subgroups with various courses of the disease and various internal organs involvement coupled with distinguishing clinical symptoms, makes it easier to predict the prognosis in SSc. There have been numerous attempts to establish clear classification criteria necessary for diagnosis of a disease accompanied with internal organs involvement. It is essential in the diagnosis to determine if the disease is in active changes phase or in the advanced irreversible phase. This diagnosis influences the type of therapy chosen for a patient. There are also attempts to establish an activity index of the disease and the scale of different organs impairment. In this study we have tried to present some methods of the disease activity assessment and some ideas how to check these methods usefulness for choosing the right therapy. Intensive immunosuppressive treatment can be accepted in the period of increased disease activity, but not in the period of irreversible SSc process.

Wstęp

Twardzina układowa (TU, *systemie sclerosis* – SSc) jest uogólnioną chorobą tkanki łącznej. Charakterystyczne zmiany obejmują drobne naczynia krwionośne i błonę

mięśniową tętnic średniego kalibru (waskulopatia) oraz są związane z odkładaniem się kolagenu i innych składników substancji podstawowej zewnątrzkomórkowej w skórze i narządach wewnętrznych, takich jak nerki, płuca, serce, jelita, stawy, mięśnie i układ nerwowy [1].

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Wielosz, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, e-mail: ewaw1973@op.pl

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne ARA z 1980 r. [3]**Table I.** Classification criteria ARA (1980) [3]

Kryteria duże	Kryteria małe
stwardnienie skóry obejmujące obszary proksymalne od stawów śródręczno-paliczkowych (MCP) lub śródstopno-paliczkowych (MTP)	sklerodaktylia
	naparstkowate blizny lub ubytki tkanek w obrębie opuszek palców
	przypodstawne włóknienie płuc

Pacjenci chorzy na SSc wykazują dużego stopnia różnorodność co do rozległości zajętej skóry, zajęcia narządów wewnętrznych, szybkości postępowania choroby, a co za tym idzie, co do rokowania. W związku z tak dużą różnorodnością objawów klinicznych każdy chory powinien być dokładnie oceniony [2].

Kryteria klasyfikacyjne

W chwili obecnej posługujemy się kryteriami klasyfikacyjnymi, opracowanymi w 1980 r. przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (*American Rheumatism Association* – ARA) (tab. I) [3]. Według tych kryteriów obecność jednego dużego lub dwóch małych kryteriów klasyfikuje ten stan jako SSc z 97% czułością i 98% swoistością [3]. Niemniej jednak kryteria te mogą być mylące, jeżeli są stosowane do diagnostyki u jednego pacjenta. Na przykład chory spełniający jedno duże kryterium może mieć eozynofilowe zapalenie powięzi. Chociaż chorzy, którzy cierpią z powodu objawu Raynauda (*Raynaud phenomenon* – RP), ze zmianami na opuszkach palców, z zajęciem przetyku, obecnością przeciwciał antycentromerowych (*anticentromere antibodies* – ACA), spełniają tylko jedno małe kryterium, a wyraźnie chorują na SSc [1].

Tabela II. Kryteria klasyfikacyjne zaproponowane przez Uniwersytet we Lwowie [5]**Table II.** Classification criteria (University of Lviv) [5]

1. obecność ACA lub przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (antyScl-70) lub przeciw RNA polimerazie III
2. przypodstawne włóknienie płuc
3. przykurcze w stawach międzypaliczkowych dalszych (DIP)
4. stwardnienie skóry proksymalnie od nadgarstków
5. zwapnienia w skórze
6. RP
7. osłabienie motoryki dystalnej części przetyku lub choroba refleksowa
8. sklerodaktylia lub twardy obrzęk dystalnych części palców
9. teleangiektazje

W rzeczywistości ok. 10% chorych na SSc nie spełnia kryteriów ARA [4]. W związku z tym poszukuje się innych nowych kryteriów klasyfikacyjnych. Są różne propozycje, jako przykład można podać kryteria zaproponowane przez naukowców Uniwersytetu we Lwowie [5] (tab. II). Autorzy proponują 9 kryteriów, wśród których obecność 3 świadczy o rozpoznaniu. Czułość i swoistość tych kryteriów dla tamtejszej populacji oceniono na 99–100% [5].

Podgrupy kliniczne i serologiczne

Olbrzymia różnorodność wśród chorych na SSc spowodowała, że dokonano podziału pacjentów na podgrupy. Najczęściej stosowany jest podział SSc na 2 postaci, proponowany przez Le Roy i wsp. [6]:

- Postać uogólniona SSc** (*diffusa systemic sclerosis* – dcSSc). Postać ta charakteryzuje się zajęciem skóry w częściach proksymalnych kończyn, krótkim okresem pomiędzy początkiem RP, a stwardnieniem skóry (poniżej roku), wczesnym zajęciem narządów wewnętrznych, zwłaszcza płuc, serca, nerek z kryzą nerkową. W badaniach serologicznych stwierdza się w większości przypadków obecność przeciwciał Scl-70, a w badaniu kapilaroskopowym obecność obszarów awaskularyzacji.
- Postać ograniczona SSc** (*limited systemic sclerosis* – lcSSc). W tej postaci zajęcie skóry ograniczone jest do rąk, stóp, przedramion, goleni, twarzy, obserwuje się długi okres czasu pomiędzy początkiem RP a stwardnieniem skóry, nawet do kilku lat. Często stwierdza się obecność ACA, megakapilary w kapilaroskopii, późne występowanie zwapnień podskórnych, teleangiektazje, zaburzenia wchłaniania czy nadciśnienie płucne.

Inny podział SSc, proponowany przez Giordano i wsp. [7], wyodrębnia 3 podgrupy:

- Skórna ograniczona SSc:** w postaci tej stwardnienie skóry ograniczone jest do dystalnych części palców i twarzy.
- Pośrednia skórna SSc,** w której stwardnienie skóry obejmuje ręce, stopy i całe kończyny górne i dolne.
- Uogólniona SSc:** z zajęciem tułowia. Mimo że powszechnie stosuje się schemat 2-grupowy, jednak badania wykazały, że warto wyodrębnić 3., pośrednią grupę, która różni się zarówno pod względem rozwoju, jak i rokowania.

Poza objawami klinicznymi u chorych na SSc stwierdza się kilkanaście różnych typów przeciwciał, z których 3 używane są do zdefiniowania podgrup serologicznych. Należą do nich:

- **ACA** wykrywane w surowicy chorych na lcSSc – są związane ze zwapnieniami, teleangiektazjami i dłuższym przeżyciem,
- **Scl-70** przeważające u chorych na dcSSc związane z częstszym występowaniem włóknienia płuc,
- **przeciwciała przeciwko RNA-polimerazie III** związane z zajęciem serca i nerek u chorych na dcSSc [8, 9].

Poważniejsze rokowanie i, co za tym idzie, konieczność podjęcia intensywniejszego leczenia jest u chorych z zajęciem płuc, obecnością Scl-70, czyli u chorych na dcSSc w porównaniu z przypadkami SSc z obecnością ACA czy chorych na lcSSc. Wiadomo także, że dłuższe przeżycie występuje u chorych na lcSSc niż u chorych na dcSSc.

Ocena zmian skórnych u chorych na SSc

Zasięg zmian skórnych w SSc jest określany za pomocą oceny grubości fałdu skórniego, określanego jako indeks Rodnana (*Rodnan skin score* – RSS, *Rodnan total skin score* – RTSS). Grubość fałdu skórniego jest oceniana palpacyjnie na skali od 0 do 3 pkt w 74 różnych obszarach ciała. Używa się także zmodyfikowanego indeksu Rodnana (*modified Rodnan total skin score* – mRTSS), oceniając 17 lub 26 obszarów [10, 11].

Znane są także inne metody oceny grubości fałdu skórniego u chorych na SSc, m.in. za pomocą elastometru. Jest to urządzenie, wyposażone w specjalną sondę połączoną z komputerem. Skóra jest wciągana w komorę niskociśnieniową. Głębokość penetracji w tej komorze jest określana za pomocą optycznego systemu pomiaru. Wynik jest przedstawiany graficznie [12].

Badania wykonywane u chorych na SSc

Aby ocenić stopień zajęcia poszczególnych narządów u chorych na SSc, wykonuje się wiele badań klinicznych, laboratoryjnych i dodatkowych, do których należą:

- RSS,
- wycinek skórny w celu oceny skóry [1],
- wskaźnik Raynauada (*Raynaud condition score* – RCS), jest to liczba ataków RP w ciągu dnia i czas ich trwania,
- owrzodzenia opuszek palców,
- kapilaroskopia w celu oceny naczyń obwodowych [13],
- badanie liczby stawów bolesnych, obrzękniętych,
- badanie liczby przykurczów,
- ocena zerwań ścięgien,
- badanie siły mięśniowej,
- badanie stężenia kinezy kreatynowej,
- ocena wycinka skórno-mięśniowego w celu oceny układu kostno-stawowego i mięśni.

W celu **oceny przewodu pokarmowego** bada się występowanie takich objawów, jak zaburzenia połykania, zgaga, wymioty, wzdęcia, zaburzenia wchłaniania, zaparcia, biegunki. Wskazane jest wykonanie skopii, wlewu, manometrii przełyku, gastroskopii.

W **ocenie układu oddechowego** bierze się pod uwagę występowanie trzeszczeń u podstawy płuc, duszności. Wykonuje się badanie natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity* – FVC), 6-minutowy test chodzenia, pojemności dyfuzyjnej tlenu węgla (*carbon monoxide diffusing capacity* – DLCO), tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości, płukanie pęcherzykowo-oskrzelowe (*bronchoalveolar lavage* – BAL), ocenia się ciśnienie w tętnicy płucnej.

Ocena układu krążenia obejmuje: badanie elektrokardiograficzne, echokardiograficzne, badanie holterowskie, scyntyografię perfuzyjną serca.

Tabela III. Indeks aktywności SSc [14]

Table III. Activity index in SSc [14]

indeks Rodnana >14	1	ocena twardości skóry od 0–3 w 17 obszarach (wartość od 0–51)
sklerodaktylia	0,5	
skóra	2	nasilenie zmian skórnych w ocenie pacjenta w ciągu ostatniego miesiąca
owrzodzenia palców	0,5	obecność drobnych owrzodzeń do martwicy palców
zmiany naczyniowe	0,5	nasilenie RP w ocenie pacjenta w ciągu ostatniego miesiąca
zapalenie stawów	0,5	symetryczne obrzęki i bolesność stawów obwodowych
DLCO	0,5	<80%
serce/płuca	2	pogorszenie wydolności krążeniowo-oddechowej w ocenie pacjenta w ciągu ostatniego miesiąca
OB	1,5	>30 mm po godzinie
hipokomplementemia	1	obniżenie stężenia C3 lub C4 dopełniacza

W ocenie stopnia zajęcia **układu moczowego** bierze się pod uwagę ciśnienie tętnicze, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, klirens kreatyniny, stężenie cystatyny C, analizę moczu, badanie ultrasonograficzne nerek, badanie metodą Dopplera naczyń nerkowych [1].

Ocena aktywności choroby i stopnia uszkodzenia

Oceniając chorych na SSc, należy zadać podstawowe pytanie kliniczne, czy mamy do czynienia z chorobą w fazie aktywnej, czy w okresie zaawansowanych zmian nieodwracalnych. Ocena przebiegu, aktywności choroby i stopnia uszkodzenia jest trudna do przeprowadzenia, jednak podejmowane są próby zdefiniowania tych pojęć.

Przebieg jest to wpływ choroby na narządy, w wyniku, którego dochodzi zarówno do zmian odwracalnych, jak i nieodwracalnych.

Aktywność jest odwracalnym etapem przebiegu choroby, ze zmianami o charakterze zapalenia.

Uszkodzenie jest nieodwracalnym etapem przebiegu choroby, w wyniku którego dochodzi do włóknienia. [13].

Wyodrębnienie tych pojęć ma bardzo ważne znaczenie w przypadku leczenia, gdyż intensywne leczenie immunosupresyjne należy wdrożyć u tych chorych, którzy są w fazie aktywności choroby, czyli zmian odwracalnych. Europejska Grupa Badań nad SSc opracowała indeks aktywności choroby (tab. III) [14]. Składa się on z 10 objawów klinicznych i badań dodatkowych, z których każdy ma swoją punktację 0,5, 1 lub 2. Choroba jest ak-

Tabela IV. Skala ciężkości choroby i stopnia uszkodzenia w SSc [16]

Table IV. Severity and damage scale in SSc [16]

Układ	0 prawidłowe	1 łagodne	2 umiarkowane	3 ciężkie	4 stadium końcowe
1. objawy ogólne	m.c. <5% Ht >37% Hb >12,3 g/dl	m.c. 5–9,9% Ht 33–36,9% Hb 11–12,2 g/dl	m.c. 10–14,9% Ht 29–32,9% Hb 9,7–10,9 g/dl	m.c. 15–19,9% Ht 25–28,9% Hb 8,3–9,6 g/dl	m.c. >20% Ht <25% Hb <8,3 g/dl
2. naczynia obwodowe	RP bez leków rozszerzających naczynia	RP wymagający leków	obrzęk palców	owrzodzenia palców	martwica palców
3. skóra	RTSS 0	RTSS 1–14	RTSS 15–29	RTSS 30–39	RTSS >40
4. stawy	FTP (<i>finger to palm distance in flexion</i>) 0–0,9 cm	FTP 1–1,9 cm	FTP 2–3,9 cm	FTP 4–4,9 cm	FTP >5 cm
5. mięśnie	prawidłowa siła mięśni proksymalnych	nieznaczne osłabienie siły	umiarkowane	ciężkie	całkowite
6. przewód pokarmowy	prawidłowa skopia przetyku	zaburzenia motoryki przetyku	nadmierny wzrost bakterii wymagający podania antybiotyku	zaburzenia wchłaniania niedrożność jelit	żywienie pozajelitowe
7. płuca	DLCO i FVC >80% w RTG klatki piersiowej brak włóknienia sPAP (ciśnienie w tętnicy płucnej) <35 mmHg	DLCO i FVC 70–79% włóknienie w RTG klatki piersiowej sPAP 35–49 mmHg	DLCO i FVC 50–69% sPAP 50–64 mmHg	DLCO i FVC <50% sPAP >65 mmHg	niewydolność oddechowa (podawanie tlenu)
8. serce	EKG prawidłowe frakcja wyrzutowa (f.w.) >50%	zaburzenia przewodnictwa f.w. 45–49%	arytmie 40–44%	arytmia wymagająca leczenia f.w. 30–40%	zastoinowa niewydolność serca f.w. <30%
9. nerki	w wywiadzie brak kryzy nerkowej kreatynina <1,3 mg/dl klirens kreatyniny >100 ml/min	obecność kryzy nerkowej kreatynina <1,5 mg/dl klirens kreatyniny >100 ml/min	obecność kryzy nerkowej kreatynina 1,5–2,4 mg/dl klirens kreatyniny 60–99 ml/min	obecność kryzy nerkowej kreatynina 2,5–5 mg/dl klirens kreatyniny 30–79 ml/min	obecność kryzy nerkowej dializoterapia

tywna w przypadku, gdy indeks aktywności jest większy niż 3 [14]. Innymi metodami oceny aktywności choroby jest określenie krążących markerów aktywności komórkowej, takich jak interleukina-2 (IL-2), międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (ICAM-1), selektyna E, jednak nie zawsze korelują one z aktywnością choroby [15].

Oceniano także aktywność na podstawie:

- RCS,
- stopnia nasilenia RP ocenianego na skali analogowej (*visual analog scale* – VAS) przez lekarza i pacjenta,
- kwestionariusza oceny zdrowia (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ) [13].

Drugim, bardzo ważnym celem w ocenie chorych na SSc jest określenie **stopnia nieodwracalnego uszkodzenia**. To zadanie jest trudne do osiągnięcia ze względu na wiele przyczyn. Po pierwsze, u tego samego chorego mogą występować równocześnie zmiany odwracalne i nieodwracalne, po drugie, choroba nie charakteryzuje się wyraźnymi fazami zaostrzeń i remisji, a u większości chorych mamy do czynienia z wolną progresją zmian chorobowych. Są próby wyodrębnienia skali ciężkości choroby i stopnia uszkodzenia, która byłaby przydatna w ocenie nasilenia objawów chorobowych w danym czasie, zmian w przebiegu choroby w czasie, jak i w ocenie skuteczności leczenia. W ostatnich latach została opracowana taka skala (tab. IV). Opiera się ona na ocenie 9 objawów klinicznych i narządowych, z których każdy jest punktowany od 0 do 4, w zależności od ciężkości [13,16].

Podsumowanie

SSc jest chorobą o trudnym do przewidzenia przebiegu, w której u jednego pacjenta mogą jednocześnie występować różne okresy choroby i zupełnie różny obraz kliniczny schorzenia. Ze względu na tak dużą różnorodność, problemy diagnostyczne oraz występowanie wielu zespołów twardzinopodobnych każdy chory powinien być dokładnie oceniany w celu określenia zasięgu zmian skórnych i zajęcia narządów wewnętrznych. Przy rozpoznaniu należy kierować się kilkoma objawami klinicznymi i markerami serologicznymi, do których należą: symetryczne twardnienie skóry, owrzodzenia opuszek palców, obecność RP i typowy obraz w kapilaroskopii (obszary awaskularyzacji lub megakapilary), obecność przeciwciał ACA, Scl-70 czy anty-RNA polimerazie III [17].

Powinny być także różnicowane zmiany odzwierciedlające aktywność choroby, czyli zmiany odwracalne z uszkodzeniami nieodwracalnymi. Ma to szczególnie istotne znaczenie, jeśli bierze się pod uwagę leczenie immunosupresyjne i przeciwzapalne, gdyż takie leczenie ma uzasadnienie we wczesnym okresie

choroby, a nie w okresie zaawansowanych zmian nieodwracalnych.

Piśmiennictwo

1. Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 370-76.
2. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis. Demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139-53.
3. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
4. Medsger TA. Comment on scleroderma criteria cooperative study. In: *Current Topics in Rheumatology. Systemic Sclerosis (Scleroderma)*. Black CM, Myers AR (eds). New York: Gower Medical Publishing, 1985: 16-7.
5. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 615-21.
6. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subset and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
7. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, et al. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 911-6.
8. Harvey GR, Butts S, Rands AL, et al. Clinical and serological associations with anti-RNA polymerase antibodies in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 395-402.
9. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, et al. Clinical association of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 378-85.
10. Clements PJ, Lachenbruch PA, Cheng NS, et al. Skin score: a semi-quantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1256-63.
11. Rodnan GP, Lipiński E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130-40.
12. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 381-7.
13. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl. 29): 42-6.
14. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-8.
15. Medsger TA. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 545-8.
16. Medsger TA, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis. Development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2159-67.
17. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.