Reumatologia 2016; supl. 1: 51–55
DOI: 10.5114/reum.2016.59999

Twardzina układowa

Systemic sclerosis

Otylia Kowal-Bielecka[1], Anna Kuryliszyn-Moskal[2]

[1]Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
[2]Klinika Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Definicja choroby

Twardzina układowa, nazywana potocznie sklerodermą (*systemic sclerosis, scleroderma*), jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym charakteryzującą się: uszkodzeniem naczyń krwionośnych, obecnością autoprzeciwciał oraz postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych.

W przebiegu twardziny układowej dochodzi do zajęcia skóry, układu sercowo-naczyniowego, płuc, przewodu pokarmowego, nerek i/lub układu kostno-stawowo-mięśniowego. Twardzina układowa charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem przebiegu klinicznego wynikającym z różnic w zakresie oraz tempie rozwoju powikłań narządowych u poszczególnych chorych [1, 2].

Kryteria klasyfikacyjne

W 2013 r. zostały opublikowane nowe kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej opracowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (*American College of Rheumatology* – ACR) i Europejską Ligę Antyreumatyczną (*European League Against Rheumatisms* – EULAR) (tab. I) [3]. Kryteria te, obejmujące także cechy uwzględnione w poprzednich, pochodzących z 1981 r. kryteriach ACR, charakteryzują się większą czułością w stosunku do wczesnych okresów twardziny układowej (zwłaszcza postaci ograniczonej choroby).

Postacie kliniczne twardziny układowej

Opierając się na zakresie zmian skórnych oraz przebiegu klinicznym choroby, wyróżnia się dwie główne postacie kliniczne twardziny układowej: postać uogólnioną (*diffuse systemic sclerosis*) i postać ograniczoną (*limited systemic sclerosis*) [1, 2, 4]. W postaci ograniczonej twardziny układowej zmiany skórne ograniczone są do dystalnych odcinków kończyn i twarzy, przebieg kliniczny jest zwykle dość powolny, poważne powikłania narządowe zazwyczaj występują w późniejszym okresie choroby, a ogólne rokowanie jest dosyć dobre (10 lat przeżywa ponad 90% chorych).

Postać uogólniona charakteryzuje się rozległymi zmianami skórnymi, które oprócz dystalnych odcinków kończyn szerzą się także na ramiona, uda i/lub tułów. Przebieg kliniczny postaci uogólnionej jest zwykle dynamiczny, zwłaszcza w pierwszych latach trwania choroby, a poważne powikłania narządowe pojawiają się wcześnie. Rokowanie w postaci uogólnionej twardziny układowej jest gorsze niż w postaci ograniczonej: wg najnowszych raportów 10 lat przeżywa 65–74% chorych. W praktyce klinicznej spotyka się także formy choroby z pogranicza obu wymienionych wyżej postaci.

Zespół CREST (skrót od pierwszych liter angielskich nazw głównych objawów klinicznych: wapnica, objaw Raynauda, zaburzenia perystaltyki przełyku, sklerodaktylia, teleangiektazje) stanowi szczególną formę postaci ograniczonej twardziny układowej [1, 2].

Twardzina układowa bez zmian skórnych (*scleroderma sine scleroderma*) charakteryzuje się występowaniem typowych dla twardziny objawów i powikłań narządowych, mikroangiopatii oraz autoprzeciwciał. Przebieg kliniczny jest zwykle podobny do przebiegu w postaci ograniczonej twardziny układowej [1, 2].

Badania diagnostyczne w twardzinie układowej

Badania diagnostyczne wykonywane u chorych na twardzinę układową mają na celu:

- rozpoznanie choroby,
- rozpoznanie powikłań narządowych,
- monitorowanie przebiegu choroby i bezpieczeństwa leczenia.

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania twardziny układowej i jej powikłań narządowych ma dokładne ba-

Adres do korespondencji:
Otylia Kowal-Bielecka, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 82, faks +48 85 746 86 06, e-mail: otylia@umb.edu.pl

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne twardziny układowej wg ACR/EULAR z 2013 r. [wg 3]

Kryteria	Podkryteria	Punkty
pogrubienie skóry palców obu rąk przekraczające stawy śródręczno-paliczkowe		9
pogrubienie skóry palców (*uwzględnij najwyższe z dwóch*)	obrzęki palców (*puffy fingers*) cały palec, dystalnie do stawów śródręczno-paliczkowych	2 4
uszkodzenia opuszek palców (*uwzględnij najwyższe z dwóch*)	owrzodzenia opuszek palców blizny naparstkowate	2 3
teleangiektazje		2
nieprawidłowe kapilary wału paznokciowego		2
tętnicze nadciśnienie płucne i/lub śródmiąższowa choroba płuc		2
objaw Raynauda		3
autoprzeciwciała charakterystyczne dla twardziny układowej którekolwiek z: antycentromerowe, przeciwko topoizomerazie I (anty-scl-70), przeciwko RNA polimerazie III		3
Rozpoznanie twardziny układowej jest możliwe, jeśli suma punktów wynosi 9 lub więcej, pod warunkiem, że nie ma innego, lepszego wytłumaczenia obserwowanych objawów		

danie podmiotowe i przedmiotowe chorego. Szczególną uwagę należy zwrócić na: obecność objawu Raynauda, ocenę zmian skórnych, blizn naparstkowatych, owrzodzeń, zaników opuszek palców, tarcia ścięgien, typowych dla twardziny teleangiektazji i wapnicy tkanek, pomiar ciśnienia tętniczego, badanie płuc i serca oraz ocenę występowania wszelkich objawów, które mogą sugerować obecność powikłań narządowych twardziny układowej. Badanie lekarskie jest także pomocne w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań narządowych (np. znaczny zakres i/lub szybki postęp zmian skórnych zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań ze strony serca, płuc i nerek) [1, 2].

Dodatkowo w rozpoznaniu twardziny układowej istotne znaczenie mają:

- kapilaroskopia naczyń wału paznokciowego pod kątem obecności mikroangiopatii typowej dla twardziny układowej,
- ocena przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał charakterystycznych dla twardziny układowej [przeciwciała antycentromerowe, przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (anty-topo I, anty-scl-70), przeciwciała przeciwko polimerazie RNA I i III, anty-PM/Scl].

Badania te są również istotne w ocenie ryzyka powikłań narządowych.

Z uwagi na układowy charakter oraz przewlekły i zróżnicowany przebieg kliniczny choroby pacjenci z twardziną układową powinni być regularnie kontrolowani pod kątem wystąpienia lub progresji powikłań narządowych i/lub skuteczności leczenia.

Badania służące ocenie poszczególnych powikłań narządowych zostały wymienione w tabeli II. Zakres oraz częstość badań powinny być ustalane indywidualnie w zależności od objawów klinicznych, ryzyka wystąpienia powikłań i/lub już istniejących powikłań narządowych [1, 2].

Z uwagi na szczególnie wysokie ryzyko rozwoju poważnych powikłań narządowych regularna kontrola ważna jest zwłaszcza u chorych we wczesnym okresie postaci uogólnionej twardziny układowej.

Z powodu znacznego zróżnicowania przebiegu klinicznego twardziny układowej oraz konieczności opieki interdyscyplinarnej ważne jest, aby pacjenci z twardziną układową znajdowali się pod opieką ośrodków referencyjnych mających odpowiednie zaplecze diagnostyczne oraz doświadczenie w opiece nad chorymi z twardziną układową [5].

Kwestia monitorowania bezpieczeństwa leczenia została poruszona poniżej.

Postępowanie terapeutyczne

Leczenie chorych z twardziną układową powinno mieć charakter kompleksowy i obejmować: edukację pacjenta i jego rodziny, leczenie farmakologiczne, rehabilitację i – w razie potrzeby – leczenie zabiegowe lub inne konieczne interwencje.

Obecnie nie ma leków, które mogą hamować proces chorobowy u wszystkich chorych z twardziną układową (leków modyfikujących przebieg choroby) [1, 2, 5–7].

Postępowanie terapeutyczne powinno być ustalane indywidualnie, w zależności od postaci i okresu choroby, obecności powikłań narządowych (tzw. strategia narządowoswoista) oraz indywidualnej oceny bilansu potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z konkretnym leczeniem [1, 2, 5–7]. W tabeli II podano leki stosowane w leczeniu poszczególnych powikłań narządowych twar-

Tabela II. Badania służące ocenie chorych na twardzinę układową oraz leki i procedury stosowane w terapii powikłań narządowych twardziny układowej. W uzasadnionych przypadkach konieczne może być zastosowanie dodatkowych procedur diagnostycznych lub metod leczenia [zmodyfikowane wg 2]

Badania	Powikłanie narządowe	Leczenie
wskaźniki zapalenia (OB, CRP) morfologia krwi obwodowej ocena niepełnosprawności, np. HAQ/SHAQ testy na obecność przeciwciał przeciwjądrowych i swoistych autoprzeciwciał	ocena ogólna	
wskaźnik zmian skórnych (np. zmodyfikowany wskaźnik zmian skórnych wg Rodnana)	zmiany skórne	metotreksat* cyklofosfamid# mykofenolan mofetylu azatiopryna cyklosporyna glikokorykosteroidy*[1] duże dawki immunosupresji z następczym przeszczepem autologicznych hemopoetycznych komórek macierzystych* rytuksymab tocilizumab
kapilaroskopia	zajęcie obwodowych naczyń krwionośnych: mikroangiopatia typowa dla twardziny układowej objaw Raynauda owrzodzenia opuszek palców	modyfikacja trybu życia (ochrona przed zimnem itp.) blokery kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny* selektywne inhibitory 5-fosfodiesterazy* iloprost* fluoksetyna pentoksyfilina bosentan (profilaktyka nowych owrzodzeń)* leki przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne antybiotyki sympatektomia farmakologiczna lub chirurgiczna leczenie chirurgiczne
badanie EKG badanie EKG metodą Holtera badanie EKG wysiłkowe 6-minutowy test chodu z pulsoksymetrią echokardiografia z Dopplerem testy czynnościowe płuc (z oceną dyfuzji tlenku węgla) badanie RTG klatki piersiowej stężenie BNP/NT-proBNP, troponiny, kwasu moczowego cewnikowanie prawego i lewego serca	zajęcie serca: zaburzenia rytmu i/lub przewodzenia	leki antyarytmiczne rozrusznik kardiowerter/defibrylator
	niewydolność krążenia	inhibitory enzymu konwertującego leki moczopędne glikozydy naparstnicy
	tętnicze nadciśnienie płucne	selektywne inhibitory 5-fosfodiesterazy** antagoniści endoteliny** prostacyklina i jej analogi (np. epoprostenol*)** riociguat** leki przeciwzakrzepowe i antyagregacyjne leczenie chirurgiczne (septostomia) przeszczep płuc i/lub serca
	inne formy nadciśnienia płucnego	leczenie przyczynowe leki specyficzne dla PAH tylko pod ścisłą kontrolą (np. w warunkach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją)

Tabela II cd.

Badania	Powikłanie narządowe	Leczenie
testy czynnościowe płuc (spirometria, pletyzmografia, ocena dyfuzji tlenku węgla) 6-minutowy test chodu z pulsoksymetrią badanie RTG klatki piersiowej tomografia komputerowa klatki piersiowej biopsja płuca z badaniem histopatologicznym	śródmiąższowa choroba płuc	cyklofosfamid* mykofenolan mofetylu* azatiopryna (z acetylocysteiną) duże dawki immunosupresji z następczym przeszczepem autologicznych hemopoetycznych komórek macierzystych* rytuksymab tocilizumab przeszczep płuc
ocena BMI badania RTG z kontrastem manometria badania endoskopowe testy na zaburzenia wchłaniania morfologia krwi obwodowej proteinogram stężenie żelaza, ferrytyny	zajęcie przewodu pokarmowego zaburzenia perystaltyki przełyku choroba refluksowa przełyku „żołądek arbuzowaty” zespół złego wchłaniania zaparcia biegunki	dieta inhibitory pompy protonowej prokinetyki antybiotyki zabiegi endoskopowe zabiegi chirurgiczne
pomiar ciśnienia tętniczego stężenie kreatyniny badanie ogólne moczu morfologia krwi z rozmazem ocena filtracji kłębuszkowej biopsja nerki z oceną histopatologiczną	zajęcie nerek	inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę inne leki hipotensyjne dializoterapia przeszczep nerek
badania radiologiczne ocena stężenia enzymów mięśniowych we krwi elektromiografia biopsja mięśni z badaniem histopatologicznym	zajęcie układu kostno-stawowo-mięśniowego: wapnica tkanek osteoliza dystalnych odcinków palców miopatia zapalenie mięśni zapalenie stawów	leki przeciwbólowe niesteroidowe leki przeciwzapalne metotreksat hydroksychlorochina glikokortykosteroidy[1] inne leki immunosupresyjne

**Skuteczność udokumentowana co najmniej jednym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją obejmującym chorych z twardziną układową.*

***Skuteczność udokumentowana co najmniej jednym kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją obejmującym zróżnicowane grupy chorych (w tym chorych z twardziną układową)*

#Na podstawie wyników subanalizy Scleroderma Lung Study

[1]Badania retrospektywne wskazują na związek pomiędzy stosowaniem glikokortykosteroidów a wzrostem ryzyka twardzinowego przełomu nerkowego

HAQ – Health Assessment Questionnaire; SHAQ – Scleroderma Health Assessment Questionnaire; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne

dziny układowej. Należy zaznaczyć, że skuteczność tylko niektórych z wymienionych leków została udokumentowana w wysokiej jakości kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją obejmujących chorych z twardziną układową.

W przypadku braku odpowiedzi na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne i postępującego charakteru choroby w leczeniu chorych z uogólnioną postacią twardziny układowej stosuje się immunoglobuliny dożylne lub leki biologiczne, pomimo braku jednoznacznych dowodów na ich skuteczność.

W podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia poszczególnych powikłań narządowych pomocne mogą być specjalistyczne rekomendacje/standardy, np. rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w tętniczym nadciśnieniu płucnym [8, 9].

Istotne znaczenie ma opieka interdyscyplinarna z udziałem specjalistów z poszczególnych dziedzin medycyny. Niewielka liczba dużych kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność leków u chorych z twardziną układową oraz znaczne zróżnicowanie obrazu klinicznego twardziny układowej

powodują, że doświadczenie kliniczne ma kluczowe znaczenie dla wyboru najbardziej właściwego leczenia.

Monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia powinno obejmować ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia i opierać się na ocenie klinicznej oraz wynikach badań dodatkowych. Zakres oraz częstość wykonywania badań kontrolnych powinny być ustalane indywidualnie w zależności od powikłań narządowych twardziny układowej oraz potencjalnej toksyczności poszczególnych terapii.

Szczególne sytuacje:

- Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia twardzinowego przełomu nerkowego u osób leczonych glikokortykosteroidami, u tych chorych szczególnie ważna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego oraz funkcji nerek.
- Ponieważ twardzina układowa dotyczy głównie kobiet, a wiele leków stosowanych w leczeniu powikłań narządowych twardziny układowej ma potencjalne działanie teratogenne, konieczna jest odpowiednia edukacja chorych oraz stosowanie skutecznej antykoncepcji w okresie leczenia i w odpowiednim czasie po jego zakończeniu.

Piśmiennictwo

1. Kowal-Bielecka O, Bielecki M. Twardzina układowa. W: Wielka Interna. Reumatologia. Puszczewicz M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 127-141.
2. Kowal-Bielecka O, Kuryliszyn-Moskal A. Twardzina układowa. W: Reumatologia praktyczna. Samborski W, Brzosko M (red.). Woters Kluwer Polska, Warszawa 2011; 149-162.
3. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013; 65: 2737-2747.
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 202-205.
5. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68: 620-628.
6. Kowal-Bielecka O, Bielecki M, Kowal K. Recent advances in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis. Pol Arch Med Wewn 2013; 123: 51-58.
7. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Ann Rheum Dis 2015; 74 (Suppl 2): 90.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015; 46: 903-975.
9. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum 2013; 65: 3194-3201.