

Twardzina układowa – czynniki prognostyczne, aktywność i ciężkość choroby

Systemic sclerosis – prognostic factors, disease activity and severity

Anna Lis-Święty, Ligia Brzezińska-Wcisło

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Przeł Dermatol 2010, 97, 398–405

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

sklerodermia układowa, przeciwciała przeciwjądrowe, biomarkery.

KEY WORDS:

systemic scleroderma, antinuclear antibody, biomarkers.

Twardzina układowa jest chorobą tkanki łącznej o różnym obrazie klinicznym, przebiegu i rokowaniu. Ocena stanu chorego w poszczególnych przypadkach klinicznych jest trudna. Choroba nie charakteryzuje się wyraźnymi fazami zaostrzeń i remisji. Mogą występować zmiany będące wynikiem toczącego się procesu zapalnego – aktywna choroba, i zmiany związane z włóknieniem – nieodwracalne uszkodzenie. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych biomarkerów mogłoby być pomocne przy ustalaniu wskazań do wdrożenia intensywnego leczenia immunosupresyjnego i ocenie jego skuteczności.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Anna Lis-Święty
Katedra i Klinika Dermatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20/24
40-027 Katowice
e-mail: annadlis@neostrada.pl

Systemic sclerosis is a connective tissue disease characterized by heterogeneous clinical picture, course and prognosis. It is hard to evaluate severity of the disease in individual clinical cases. There are not distinct phases of disease flare and remission. Lesions resulting from the inflammatory process (active disease), and from fibrosis (irreversible damage), can occur. Introduction to clinical practice of new biomarkers could be helpful for determination of indications for intensive immunosuppressive treatment and evaluation of its efficacy.

WPROWADZENIE

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis* – SSc) jest chorobą z grupy kolagenoz, w której dochodzi do włóknienia tkanki łącznej skóry oraz różnych narządów i układów, jak przewód pokarmowy, płuca, nerki, serce. Schorzenie to występuje z częstością 1/100 000 osób, jest częściej rozpoznawane u kobiet niż u mężczyzn (4 : 1) i rozpoczyna się zwykle w III lub IV dekadzie życia [1]. Najszerzej przyjęty jest podział choroby na postać ze stwardnieniami skóry ograniczonymi do odsiebnych części ciała (ang. *limited SSc* – lSSc) oraz postać uogólnioną (ang. *diffuse*

SSc – dSSc). Jednakże chorzy na SSc stanowią heterogenną grupę o różnym obrazie klinicznym, przebiegu choroby i rokowaniu.

Pierwszą kliniczną manifestacją jest zwykle objaw Raynauda (ang. *Raynaud phenomenon* – RP) (ryc. 1.), któremu towarzyszą zaburzenia odczynowości komórkowej i humoralnej. Patologia w zakresie funkcji układu immunologicznego, naczyniowego i postępujące włóknienie tkanek prowadzi stopniowo do rozwoju poważnych zaburzeń. U osób z dSSc postęp choroby jest szybszy, a stwardnienia rozprzestrzeniają się czasami gwałtownie na części

ciała położone proksymalnie oraz dystalnie do stawów łokciowych i kolanowych, powodując uogólnione zajęcie skóry. Pacjenci z lSSc charakteryzują się zazwyczaj powolniejszym przebiegiem choroby i ograniczeniem stwardnienia skóry do dystalnych części ciała – kończyn i twarzy. U około połowy chorych z SSc (częściej w odmianie lSSc) w ciągu 5 lat od początku wystąpienia objawu Raynauda obserwuje się pierwszy epizod tworzenia owrzodzeń na opuszkach palców rąk [2]. Owrzodzenia te są istotnym problemem klinicznym ze względu na towarzyszący ból, zaburzenia funkcji i możliwe w konsekwencji infekcje, zniekształcenia i amputacje paliczków (ryc. 2).

Często zgłaszanymi dolegliwościami w SSc są następstwa zajęcia przewodu pokarmowego. Dwa podstawowe objawy podawane przez chorych to refluks żołądkowo-przełykowy i trudności w połykaniu [3]. Jednak lista problemów, które mogą być powiązane z chorobą, obejmuje także: zespół złego wchłaniania, spadek masy ciała, krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunki i zaparcia, perforację jelita grubego, objawy odpowiadające niedrożności jelit, nietrzymanie kału, wczesne uczucie pełności i wzdęcia brzucha [3]. Objawy te mają istotny wpływ na obniżenie jakości życia w grupie chorych z SSc.

Zajęcie płuc należy do najczęstszych i najgorzej rokujących zmian w SSc [4]. Związane jest ono z włóknieniem określanym też jako śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD) i zmianami naczyniowymi, które prowadzą do tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension* - PAH). Śródmiąższowa choroba płuc stwierdzana na podstawie autopsji u ponad 90% chorych na SSc ujawnia się w 40% przypadków w badaniach czynnościowych płuc jako zmiana o charakterze restrykcyjnym [5]. Powikłanie to jest przyczyną około 16–22% zgonów [5]. Do wyraźnego spadku wydolności układu oddechowego dochodzi zwykle już w ciągu kilku pierwszych lat choroby, natomiast PAH – zagrażające życiu powikłanie – często występuje dopiero po wielu latach trwania SSc, głównie jej odmiany z ograniczonymi stwardnieniami (lSSc) [6]. Tętnicze nadciśnienie płucne definiowane jest jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynoszące 25 mm Hg w spoczynku, lub 30 mm Hg podczas wysiłku, przy prawidłowym ciśnieniu zaklinowania w tętnicy płucnej (< 15 mm Hg) [6]. Jest ono manifestacją zaawansowanych zmian w naczyniach płucnych, miększu płuc i drogach oddechowych. Stwierdza się je u 12–40% chorych [6, 7]. W przypadkach pozostawionych bez leczenia śmiertelność z powodu tego powikłania jest wysoka [7]. Tętnicze nadciśnienie płucne nawet przez wiele lat przebiega bezobjawowo, jednak stopniowo prowadzi do przerostu prawej komory serca i rozwoju



Rycina 1. Zmiany naczynioruchowe w obrębie palców rąk – objaw Raynauda

Figure 1. Vasomotor changes within the fingers – Raynaud's phenomenon

niewydolności krążenia. Rozpoznanie PAH w przebiegu SSc często ustala się późno – na etapie, gdy 81% chorych ma niewydolność serca ocenianą jako III lub IV stopień według NYHA (ang. *New York Heart Association*) [8]. Do niewydolności krążenia w części przypadków mogą także prowadzić inne związane z SSc zmiany w sercu: wysiękowe zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia. Badania autopsyjne potwierdzają bardzo powszechne występowanie tych zaburzeń, jednak, jako zmiany subkliniczne, u większości chorych pozostają one niezdiagnozowane.

Twardzinowy przełom nerkowy (ang. *scleroderma renal crisis* - SRC) charakteryzuje się szybko postępującą niewydolnością nerek, podwyższonym stężeniem reniny i nagłym wystąpieniem nadciśnienia tętniczego. Pomimo stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę w celu zapobiegania rozwojowi tego powikłania dotyczy ono 6% chorych z SSc, częściej z dSSc (10–15%), u których występuje zwykle w ciągu pierwszych 3–4 lat trwania choroby [9].



Rycina 2. Amputacje paliczków dystalnych palców rąk w zaawansowanej twardzinie układowej

Figure 2. Amputations of the distal phalanges of fingers in advanced systemic sclerosis

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne ARA z 1980 r. [10]
 Table I. ARA classification criteria of 1980 [10]

Kryteria duże	Kryteria małe
<ul style="list-style-type: none"> • stwardnienie skóry obejmujące obszary proksymalne od stawów śródrečno-paliczkowych lub śródstopno-paliczkowych 	<ul style="list-style-type: none"> • sklerodaktylia • naporstkowate blizny lub ubytki tkanek w obrębie opuszek palców • przypodstawne włóknienie płuc

Około połowa chorych z przełomem nerkowym wymaga dializoterapii, a śmiertelność osiąga 10% [9].

Wczesne rozpoznanie SSc i ocena jej przebiegu może mieć zatem istotny wpływ na właściwe postępowanie i wynik leczenia. Przy ustalaniu rozpoznania posługujemy się kryteriami klasyfikacyjnymi opracowanymi w 1980 r. przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. *American Rheumatism Association* – ARA, obecnie *American College of Rheumatology* – ACR) (tab. I) [10]. Według ARA obecność jednego dużego lub dwóch małych kryteriów klasyfikuje dany przypadek jako SSc z 97-procentową czułością i 98-procentową swoistością [10]. W ostatnich latach toczy się szeroka dyskusja na temat uaktualnienia kryteriów ARA. LeRoy i Medsger w 2001 r. zaproponowali, aby u chorych z izolowanym objawem Raynauda, u których obraz kapilaroskopowy i markery immunologiczne w surowicy są charakterystyczne dla SSc, rozpoznawać wczesną SSc [11].

Swoiste przeciwciała przeciwjądrowe są obecne u około 90% chorych z SSc [12]. Pojawiają się one wcześniej i utrzymują trwale w przebiegu choroby, stanowiąc tym samym bardzo ważne badanie diagnostyczne [12]. Typowy dla twardziny obraz badania kapilaroskopowego naczyń wału paznokciowego palców rąk jest czułym prognostycznie testem, przemawiającym za ewolucją w kierunku SSc [13]. Obok poszerzonych pętli naczyniowych charakterystycznych dla zespołu Raynauda, w SSc obserwuje się zanik naczyń (ang. *capillary loss*) [13]. Słuszność zastosowania markerów immunologicznych i swistego obrazu kapilaroskopowego jako kryteriów pozwalających na rozpoznanie wczesnej SSc u chorych z izolowanym RP została ostatnio potwierdzona przez Koeniga i wsp. [14]. U pacjentów z RP objętych długofalowymi badaniami (średni czas obserwacji przypadający na badanego wynosił 3,197 roku) stwierdzenie wyjściowo obu zwiastunów wiązało się z 60-krotnie wyższym prawdopodobieństwem rozwoju SSc w porównaniu z grupą chorych, w której były one nieobecne [14]. Każdy z parametrów niezależnie wskazywał na wzrost ryzyka rozwoju SSc: w przypadku zmian w obrazie kapilaro-

skopowym – 5-krotny, przy obecności swoistych przeciwciał – 8-krotny [14].

PODSTAWOWE CZYNNIKI PROGNOZTYCZNE

Rokowanie w twardzinie układowej jest zwykle poważne. Dziesięcioletni okres przeżycia szacowany jest na około 55–80% i zależy od zajęcia narządów wewnętrznych [4, 15, 16]. Za narząd krytyczny uważane są płuca. Włóknienie płuc w przebiegu SSc obserwuje się u większości pacjentów. Śmiertelność koreluje z nasileniem zmian płucnych typu restrykcyjnego i wynosi do 22% [5, 14]. Bardzo niekorzystne rokowanie dotyczy chorych z SRC i PAH – powikłaniami stwierdzanymi rzadziej. Według ostatnich doniesień 5-letni okres przeżycia chorych z izolowanym PAH to zaledwie 10%, a pacjentów z SRC wymagających dializowania – 40% [7, 9]. Za główny kliniczny wskaźnik zwiększonej śmiertelności w SSc przyjmuje się zmiany twardzinowe na tułowiu (ang. *central involvement*) oraz rozległe i szybko postępujące zajęcie skóry. Do niekorzystnych rokowniczo cech klinicznych zalicza się także: brak lub krótki czas trwania RP jako objawu poprzedzającego rozwój SSc, nasilone przykurcze stawów, odgłos tarcia z pochewek ścięgnistych, początek choroby w późnym wieku (ryzyko rozwoju PAH) [1, 17, 18]. Do podstawowych parametrów laboratoryjnych korelujących ze zwiększoną śmiertelnością w SSc należą: odchylenia krzywej EKG, obniżona zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusion lung capacity for carbon monoxide* – DLCO), podwyższone OB i/lub CRP, obecność przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (ang. *topoisomerase I* – topo I) [1, 17, 18].

PRZECIWCIAŁA PRZECIWIĄDROWE

Spośród badań dodatkowych aktualnie największe znaczenie prognostyczne przypisuje się określonym typom przeciwciał przeciwjądrowych, charakterystycznym dla tej choroby. Poza wymienionym już przeciwciałem przeciwko topo I, w SSc spotyka się przeciwciała: przeciw centomerom (ang. *anticentromere antibody* – ACA), polimerazom RNA (ang. *RNA polymerase* – RNAP), przeciw rybonukleoproteinom U3 i U1 (ang. *ribonucleoproteine* – RNP), anty-Th/To, anty-Ku oraz anty-PM-Scl [12].

Anty-topo I (przeciwciała Scl70) stwierdza się u około 40% chorych na SSc, przy czym występują różnice etniczne i częstość waha się zależnie od badanej populacji w granicach 28–70% [19, 20]. Przeciwciała to jest charakterystyczne przede wszystkim dla dSSc (40% przypadków dSSc), ale wykrywane jest także w lSSc (10–30% przypadków) [19, 21]. Obecność anty-topo I jest związana z wysokim ryzykiem nasilonego włóknienia płuc we wczesnym okresie

SSc oraz może być zwiastunem rozwoju SRC [21]. U chorych z tym przeciwciałem obserwuje się też większą częstość nowotworów narządów wewnętrznych – zagadnienie to jest jednak kontrowersyjne [22]. Uważa się, że monitorowanie miana Scl70 nie jest przydatne do określania ciężkości i aktywności SSc, natomiast stężenie przeciwciała określone metodą ELISA może korelować z nasileniem stwardnień skóry, a seronegatywna konwersja wskazywać na okres remisji choroby [23, 24].

Przeciwciała ACA występują u około 20–30% pacjentów [25]. Wykryte u osób z izolowanym objawem Raynauda zwiastują rozwój ISSc [14]. Obecność ACA w SSc wiąże się z ograniczonym charakterem zmian twardzinowych skóry, obwodowym uszkodzeniem naczyń i tworzeniem złogów wapnia [12]. Stopień nasilenia zmian naczyniowych jest zależny od cech etnicznych. Częstość owrzodzeń na opuszkach palców u chorych rasy białej i Afroamerykanów wynosi 42–61%, u Japończyków zaś tylko 11–17% [1, 20, 26, 27]. Wykrycie ACA wskazuje na rozwój PAH, nie jest natomiast zwiastunem włóknienia płuc [28, 29]. Stężenie ACA badane metodą ELISA zwykle pozostaje stabilne i nie stanowi parametru oceny aktywności choroby [12]. Uważa się, że chorzy ACA-pozytywni mają korzystniejsze rokowanie niż chorzy, u których wykryto inny typ przeciwciał przeciwdziałających [1, 17, 29].

U części chorych z SSc obecne są przeciwciała przeciw jednemu lub więcej podtypom RNAP [12]. W około 20% przypadków SSc stwierdza się współistnienie anty-RNAP I i anty-RNAP III [30]. Czasami pacjenci z anty-RNAP I i anty-RNAP III mają także pozytywny wynik anty-RNAP II [30]. Współwystępowanie anty-RNAP I i anty-RNAP III, z lub bez anty-RNAP II, koreluje z uogólnionym charakterem zmian skórnych i zwiększonym ryzykiem SRC (25% w porównaniu z 12%, gdy u chorych obecne są inne typy przeciwciał) [22], natomiast u pacjentów z anty-RNAP rzadziej stwierdza się włóknienie płuc [20]. Ma to przełożenie na niższy wskaźnik śmiertelności w tej grupie w stosunku do chorych, u których występują przeciwciała anty-topo I czy anty-U3RNP [20].

Anty-U3RNP (przeciwciała przeciw fibrylarynie) można wykazać u 4–10% chorych z SSc [20, 31, 32], częściej u Afroamerykanów niż u chorych rasy białej i Azjatów [20, 27]. U pacjentów z tymi przeciwciałami zwykle występuje dSSc, obwodowa waskulopatia, której wynikiem jest tworzenie się owrzodzeń na palcach i zgorzel tych okolic. Rokowanie jest gorsze u rasy białej i Afroamerykanów ze względu na towarzyszące zmiany narządowe: włóknienie płuc, PAH, SRC [20, 27, 31].

Do rzadko występujących w SSc przeciwciał należą przeciwciała anty-Th/To (2–5%). Pojawiają się one w ISSc i wskazują na wysokie ryzyko rozwoju

zmian narządowych, a tym samym gorsze rokowanie [30, 33]. Chodzi głównie o przypadki nasilonego włóknienia płuc poprzedzającego PAH, jak również SRC bezILD [33, 34].

Przeciwciała anty-Ku i anty-PM-Scl stwierdza się często w zespołach nakładania SSc z zapaleniem wielomięśniowym, a anty-U1RNP w mieszanej chorobie tkanki łącznej. Powiązane są one z objawem Raynauda, zmianami skórnymi typu ISSc i zapaleniem mięśni [35, 36]. Częstość występowania przeciwciał anty-U1RNP w SSc wynosi około 2–14% [19, 27] i towarzyszą im mało nasilone stwardnienia skóry, rzadko SRC, istnieje natomiast ryzyko PAH [19, 27]. Charakterystyczne są: obrzęk twardzinowy rąk, RP, zapalenie stawów i zaburzenia połykania [19, 27]. Obecność anty-U1RNP zwykle zwiastuje dobrą odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami, co sprawia, że rokowanie jest dobre [20]. Przeciwciała przeciw antygenowi PM-Scl obserwuje się u 4–11% pacjentów z SSc [12]. W 25% przypadków towarzyszy im zapalenie mięśni, jednakże około 2% wykazuje jedynie zmiany twardzinowe [19, 30]. Przeciwciała anty-PM-Scl są typowe dla przypadków ISSc bez poważnych zmian narządowych, w których reakcja na kortykosteroidoterapię w małych i średnich dawkach jest wystarczająca do kontroli choroby [12].

INNE BIOMARKERY

W SSc poza przeciwciałami przeciwdziałającymi mogą pojawić się inne przeciwciała. Do bardziej znaczących należą przeciwciała antyfosfolipidowe (ang. *antiphospholipid antibodies* – aPL) i przeciw antygenom komórek śródbłonka (ang. *anti-endothelial cell antibodies* – AECA). Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u około 20–25% chorych [37]. Stwierdzono, że przeciwciała antykardioproteinowe i przeciw beta2 glikoproteinie 1 (ang. *cardiolipin/beta2 glycoprotein 1* – CL/ β 2GPI), występujące w około 10% przypadków, znacząco korelują z rozwojem PAH [38], natomiast przeciwciałom przeciw kompleksowi fosfatydyloseryny z protrombiną (ang. *phosphatidylserine-prothrombin* – PSP) w 16% przypadków SSc towarzyszy obwodowe niedokrwienie i zmiany płucne (ILD i PAH) [39]. Obecność aPL w SSc, poza wyraźnym wpływem na większą częstość występowania PAH, wiąże się także ze zwiększoną liczbą spontanicznych poronień, stanów zakrzepowych i zajęciem nerek [40, 41]. Przeciwciała przeciw antygenom komórek śródbłonka wykrywa się u 25–85% pacjentów z SSc [42, 43]. Wysokie stężenia AECA korelują ze stopniem zaawansowania obwodowych zmian naczyniowych w obrazie kapilaroskopowym, tworzeniem owrzodzeń na opuszkach palców, nasilonym RP, PAH iILD [43].

Do ważnych wskaźników ryzyka rozwoju zmian narządowych należy stężenie N-końcowych fragmentów prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (ang. *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) we krwi. Allanore i wsp. [44] wykazali, że wysokie stężenia NT-proBNP i niskie wartości DLCO, jako niezależne parametry, mogą wskazywać na rozwój PAH. Wzrost stężenia NT-proBNP we krwi obserwuje się we wczesnym okresie PAH i koreluje on ze wskaźnikami hemodynamicznymi i śmiertelnością [44].

METODY OCENY AKTYWNOŚCI I CIĘŻKOŚCI CHOROBY

Charakterystyka chorych oparta na badaniu klinicznym i badaniach dodatkowych, z uwzględnieniem oznaczania swoistych przeciwciał przeciwdrożdżowych oraz badania kapilaroskopowego, stwarza obecnie dość dobre możliwości wczesnego rozpoznawania SSc. Ocena stanu chorego i prognozowanie przebiegu SSc w poszczególnych przypadkach klinicznych są jednak trudne. Jak wspomniano na wstępie, choroba nie charakteryzuje się wyraźnymi fazami zaostrzeń i remisji. U chorego mogą występować zmiany będące wynikiem toczącego się procesu zapalnego – aktywna choroba, i zmiany związane z włóknieniem – nieodwracalne uszkodzenie. Różnicowanie pomiędzy okresem aktywnej choroby a nieodwracalnym etapem uszkodzenia ma bardzo ważne znaczenie przy ustalaniu terapii, gdyż intensywne leczenie immunosupresyjne należy wdrożyć u tych chorych, którzy są w fazie aktywności choroby. Do oceny aktywności choroby proponuje się różne metody, które omówiono poniżej.

Indeks aktywności objawu Raynauda (ang. *Raynaud's Condition Score* – RCS) – wskaźnik ten oparty jest na codziennej ocenie aktywności RP w skali 0–10. Obejmuje ona odnotowanie w dzienniczku przez

pacjenta liczby, czasu trwania i nasilenia RP oraz jego wpływu na stan ogólny w ciągu dnia [45].

Ocena owrzodzeń i zmian niedokrwiennych na opuszkach palców polega na odnotowaniu przez lekarza ich liczby oraz lokalizacji ze szczególnym uwzględnieniem nowych zmian i czasu ich powstania [45].

Kwestionariusz oceny zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire* – HAQ) – jest instrumentem samooceny w zakresie 8 obszarów dysfunkcji fizycznej: ubieranie się lub pielęgnacja, higiena, jedzenie, wstawanie, chodzenie, chwytanie i sięganie po przedmioty oraz aktywność [46].

Elementem HAQ jest analogowa skala oceny bólu (ang. *visual analogue scale* – VAS). Wyniki każdego z 8 obszarów badanych, ogólny wskaźnik dysfunkcji i ocena bólu ujmowane są w skali od 0 do 3 [46]. Skala VAS w SSc wprowadzona przez Steen i Medsgera [47] stosowana jest do oceny wpływu zmian twardzinowych na aktywność dzienną z uwzględnieniem: zaburzeń jelitowych, problemów z oddychaniem, RP, owrzodzeń na opuszkach palców i ogólnego stanu zdrowia w poprzedzającym tygodniu [45].

Skale pomiarów wpływu choroby na nastrój i napęd (ang. *arthritis impact measurement scales 2* – AIMS2) służą do badania emocjonalnych aspektów związanych z występowaniem RP w SSc. Zastosowanie tej metody pozwala ocenić wpływ choroby na funkcjonowanie chorego w obszarach: fizycznym, psychicznym, społecznym oraz w zakresie doznań somatycznych [45].

Europejska Grupa Badań nad SSc wprowadziła do badań w twardzinie tzw. indeks aktywności choroby (tab. II) [48]. Choroba jest aktywna w przypadku, gdy indeks aktywności jest większy niż 3 [48].

Bardzo ważnym celem w ocenie pacjentów z SSc jest także, poza oceną aktywności choroby, określenie stopnia nieodwracalnego uszkodzenia. Dlatego opracowano tzw. skalę ciężkości choroby i stopnia uszkodzenia (tab. III), która opiera się na ocenie

Tabela II. Indeks aktywności SSc [48]

Table II. Activity index of SSc [48]

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

9 objawów klinicznych i narządowych, z których każdy jest punktowany od 0 do 4, w zależności od ciężkości [49, 50]. Skala ta stanowi przede wszystkim narzędzie badawcze przydatne w ocenie nasilenia objawów chorobowych w danym czasie, zmian w przebiegu choroby w czasie, jak i w ocenie skuteczności leczenia.

Proponowane metody oceny aktywności i ciężkości choroby znajdują zastosowanie głównie w programach badawczych dotyczących SSc. W praktyce klinicznej prognozowanie przebiegu SSc wymaga jednak włączenia do diagnostyki czułych markerów, które pozwoliłyby na ocenę aktywności, stopnia uszkodzenia układów i narządów oraz reakcji na leczenie. Markery takie umożliwiłyby wczesną identyfikację chorych, którzy wymagają intensywnego leczenia immunosupresyjnego. Proponuje się badanie szeregu różnych wskaźników, które odzwiercie-

dlają zaburzenia związane z głównymi mechanizmami patogenetycznymi w SSc. Ze względu na zwiększoną syntezę i odkładanie się kolagenu do oceny aktywności i ciężkości SSc wykorzystuje się oznaczenie produktów jego metabolizmu. Wykazano, że surowicze stężenia telopeptydów kolagenu korelują ze wskaźnikiem skórny (ang. *skin score*) i zmianami płucnymi [51]. Podobne zależności wykryto również przy badaniu stężenia pirydynoliny i dezoksyperydynoliny w moczu [52]. W surowicach chorych na SSc stwierdza się także podwyższone stężenia endoteliny-1, krążących markerów aktywności komórkowej: cytokin, ich rozpuszczalnych receptorów, rozpuszczalnych cząstek adhezyjnych, sCD40L [53–58]. Wskaźniki te w większości nie zostały jeszcze wprowadzone do praktyki klinicznej, a ich przydatność wymaga dalszych badań [53–58].

Tabela III. Skala ciężkości choroby i stopnia uszkodzenia w SSc [49]

Table III. The scale of disease severity and extent of damage in SSc [49]

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 0–0,9	FTP 1–1,9 cm	FTP 2–3,9 cm	FTP > 4–4,9 cm	FTP > 5 cm
5. mięśnie	prawidłowa siła mięśni proksymalnych	nieznaczone osłabienie siły	umiarkowane osłabienie siły	ciężkie osłabienie siły	całkowite osłabienie siły
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 < 35 mm Hg	DLCO i FVC 70–79% włóknienie w RTG klatki piersiowej sPAP 35–49 mm Hg	DLCO i FVC 50–69% sPAP 50–64 mm Hg	DLCO i FVC < 50% sPAP > 65 mm Hg	niewydolność oddechowa (podawanie tlenu)
8. serce	EKG prawidłowe EF > 50%	zaburzenia przewodzenia EF 45–49%	arytmia EF 40–44%	arytmia wymagająca leczenia EF 30–40%	zastoinowa niewydolność serca EF < 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

EF – frakcja wyrzutowa (ang. *ejection fraction*), FTP – ang. *finger to palm distance in flexion*, sPAP – ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *pulmonary artery pressure*), RTSS – Rodnan total skin score

Piśmiennictwo

1. Ferri C., Valentini G., Cozzi F., Sebastiani M., Michellasi C., La Montagna G. *i inni*: Systemic sclerosis. Demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002, 81, 139-153.
2. Hachulla E., Clerson P., Launay D., Lambert M., Morell-Dubois S., Queyrel V. *i inni*: Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007, 34, 2423-2430.
3. Wielosł E., Borys O., Zychowska I., Majdan M.: Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2010, 120, 132-136.
4. Steen V.D., Medsger T.A.: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007, 6, 940-944.
5. Ioannidis J.P., Vlachoyiannopoulos P.G., Haidich A.B., Medsger T.A. Jr, Lucas M., Michet C.J. *i inni*: Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005, 118, 2-10.
6. Hachulla E., Gressin V., Guillemin L., Carpentier P., Diot E., Sibilia J. *i inni*: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 3792-3800.
7. Mukerjee D., St George D., Coleiro B., Knight C., Denton C.P., Davar J. *i inni*: Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 1088-1093.
8. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V. *i inni*: Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173, 1023-1030.
9. Denton C.P., Lapadula G., Mouthon L., Müller-Ladner U.: Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48 (Suppl. 3), 32-35.
10. Masi A.T., Rodnan G.P., Medsger T.A.: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980, 23, 581-590.
11. LeRoy E.C., Medsger T.A. Jr: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001, 28, 1573-1576.
12. Hamaguchi Y.: Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 2010, 37, 42-53.
13. Matucci-Cerinic M., Steen V., Nash P., Hachulla E.: The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48 (Suppl. 3), 8-13.
14. Koenig M., Joyal F., Fritzler M.J., Roussin A., Abrahamowicz M., Boire G. *i inni*: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 3902-3912.
15. Al-Dhaher F.F, Pope J.E., Ouimet J.M.: Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum* 2010, 39, 269-277.
16. Nihtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G., Wells A.U., Black C.M., Denton C.P.: Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM* 2010, 103, 109-115.
17. Scussel-Lonzetti L., Joyal F., Raynaud J.P., Roussin A., Rich E., Goulet J.R. *i inni*: Predicting mortality in systemic sclerosis. Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002, 81, 154-167.
18. Kim J., Park S.K., Moon K.W., Lee E.Y., Lee Y.J., Song Y.W. *i inni*: The prognostic factors of systemic sclerosis for survival among Koreans. *Clin Rheumatol* 2010, 29, 297-302.
19. Reveille J.D., Solomon D.H.: Evidence-based guidelines or the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003, 49, 399-412.
20. Steen V.D.: Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005, 35, 35-42.
21. Walker U.A., Tyndall A., Czirjak L., Denton C., Farge-Bancel D., Kowal-Bielecka O. *i inni*: Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research Group Database. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 754-763.
22. Derk C.T., Sakkas L.I., Rasheed M., Artlett C., Jimenez S.A.: Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: a case-control study. *J Rheumatol* 2003, 30, 1994-1996.
23. Sato S., Hamaguchi Y., Hasegawa M., Takehara K.: Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001, 40, 1135-1140.
24. Hamaguchi Y., Fujimoto M., Hasegawa M., Matsushita T., Takehara K.: Re-emergence of anti-topoisomerase I antibody with exacerbated development of skin sclerosis in a patient with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 142-144.
25. Reveille J.D., Fischbach M., McNearney T., Friedman A.W., Aguilar M.B., Lisse J. *i inni*: Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* 2001, 30, 332-346.
26. Mitri G.M., Lucas M., Fertig N., Steen V.D., Medsger T.A. Jr: A comparison between anti-Th /To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 203-209.
27. Hamaguchi Y., Hasegawa M., Fujimoto M., Matsushita T., Komura K., Kaji K. *i inni*: The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2008, 158, 487-495.
28. Ho K.T., Reveille J.D.: The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003, 5, 80-93.
29. Hesselstrand R., Scheja A., Shen G.Q., Wiik A., Akesson A.: The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42, 534-540.
30. Cepeda E.J., Reveille J.D.: Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16, 723-732.
31. Tormey V.J., Bunn C.C., Denton C.P., Black C.M.: Antifibrillar antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40, 1157-1162.
32. Aggarwal R., Lucas M., Fertig N., Oddis C.V., Medsger T.A. Jr: Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 1112-1118.
33. Van Eenennaam H., Vogelzangs J.H., Bisschops L., Te Boome L.C., Seelig H.P., Renz M. *i inni*: Autoantibodies against small nucleolar ribonucleoprotein complexes and their clinical associations. *Clin Exp Immunol* 2002, 130, 532-540.
34. Gunduz O.H., Fertig N., Lucas M., Medsger T.A. Jr.: Systemic sclerosis with renal crisis and pulmonary hypertension: a report of eleven cases. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 1663-1666.

35. **Lis-Święty A., Brzezińska-Wcisło L., Pierzchała E., Wcisło-Dziadecka D.:** Systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome accompanied by autoimmune hepatitis and sarcoidosis of mediastinal lymphnodes. *J EADV* 2006, 20, 107-108.
36. **Lis-Święty A., Brzezińska-Wcisło L.:** Przeciwciała anty-Ku w chorobach tkanki łącznej: związki kliniczne i serologiczne. *Przegl Dermatol* 2006, 93, 245-250.
37. **Pope J.E., Thompson A.:** The frequency and significance of anticardiolipin antibodies in scleroderma. *J Rheumatol* 2000, 27, 1450-1452.
38. **Ames P.R.:** Antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis: a double oxidative hit? *Clin Rheumatol* 2009, 28, 881-882.
39. **Hasegawa M., Sato S., Yanaba K., Komura K., Yamazaki M., Takehara K.:** Autoantibodies against phosphatidylserine-prothrombin complex in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004, 63, 1514-1517.
40. **Antonoli C.M., Danieli E., Airo P., Cattaneo R., Tincani A.:** More on anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 589-590.
41. **Wielosz E., Dryglewska M., Majdan M.:** Antiphospholipid antibodies and kidney involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2009, 28, 955-959.
42. **Wusirika R., Ferri C., Marin M., Knight D.A., Waldman W.J., Ross P. Jr i inni:** The assessment of anti-endothelial cell antibodies in scleroderma-associated pulmonary fibrosis. A study of indirect immunofluorescent and western blot analysis in 49 patients with scleroderma. *Am J Clin Pathol* 2003, 120, 596-606.
43. **Ricciari V., Germano V., Alessandri C., Vasile M., Ceccarelli F., Sciarra I. i inni:** More severe nailfold capillaroscopy findings and anti-endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26, 992-997.
44. **Allanore Y., Borderie D., Avouac D.:** High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 284-291.
45. **Merkel P.A., Herlyn K., Martin R.W., Anderson J.J., Mayes M.D., Bell P. i inni:** Scleroderma Clinical Trials Consortium. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 2410-2420.
46. **Lawrence E., Pope J., Al Zahraly Z., Lalani S., Baron M.:** The relationship between changes in self-reported disability (measured by the Health Assessment Questionnaire – HAQ) in scleroderma and improvement of disease status in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27, 32-37.
47. **Steen V.D., Medsger T.A. Jr.:** The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 1997, 40, 1984-1991.
48. **Valentini G., Della Rossa A., Bombardieri S., Bencivelli W., Silman A.J., D'Angelo S. i inni:** 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, 592-598.
49. **Medsger T.A., Silman A.J., Steen V.D., Black C.M., Akesson A., Bacon P.A. i inni:** A disease severity scale for systemic sclerosis. Development and testing. *J Rheumatol* 1999, 26, 2159-2167.
50. **Medsger T.A., Bombardieri S., Czirjak L., Scorza R., Della Rossa A., Bencivelli W.:** Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003, 21, 42-46.
51. **Kötter I., Schmalzing M., Henes J., Vogel W., Kanz L.:** Current value of stem-cell transplantation in autoimmune diseases. *Z Rheumatol* 2008, 67, 716-722.
52. **Istok R., Czirjak L., Luká c J., Stancíková M., Rovenský J.:** Increased urinary pyridinoline cross-link compounds of collagen in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2001, 40, 140-146.
53. **Shiwen X., Kennedy L., Renzoni E.A., Bou-Gharios G., du Bois R.M., Black C.M. i inni:** Endothelin is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor beta in human lung fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 4189-4194.
54. **Lis A., Brzezińska-Wcisło L.:** Interleukiny 2 i 6 w surowicy jako markery postępu choroby w twardzinie układowej. *Pol Merk Lek* 2001, 11, 206-209.
55. **Lis-Święty A., Brzezińska-Wcisło L., Bergler-Czop B., Wcisło-Dziadecka D.:** Badanie stężenia TGFβ1 w surowcach chorych z twardziną układową. *Przegl Dermatol* 2006, 93, 33-36.
56. **Lis A., Brzezińska-Wcisło L.:** Rozpuszczalne receptory dla cytokin w surowicach chorych z twardziną układową – korelacje kliniczne. *Wiad Lek* 2003, 56, 532-536.
57. **Lis A., Bogdanowski T.:** Stężenie E-selektyny w surowicy jako marker aktywności choroby w twardzinie układowej. *Przegl Dermatol* 1999, 86, 529-534.
58. **Komura K., Fujimoto M., Matsushita T., Yanaba K., Koda M., Kawasuji A. i inni:** Increased serum soluble CD40 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007, 34, 353-358.

Otrzymano: 8 XI 2010 r.

Zaakceptowano: 25 XI 2010 r.