

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

## SISTEMSKA SKLEROZA - UVODNO PREDAVANJE SYSTEMIC SCLEROSIS - INTRODUCTORY LECTURE

Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Mislav Radić

### Sažetak

Sistemska skleroza (SSc) je patogenetski složena bolest. Drži se da su u zbijanje uključeni endotel, epitel, fibroblasti i imunološki medijatori, rezultat je poremećeno vaskularno remodeliranje i u konačnici vaskulopatija. Endotelna stanična ozljeda je rani i vjerojatno početni događaj, iako etiološka zbijanja nisu posve jasna. Vaskularno oštećenje i tkivna fibroza

su prošireni u SSc i glavna su podloga kliničkih manifestacija, te posljedičnog morbiditeta i mortaliteta. Današnja terapija SSc je u naravi imunomodulatorna. Učinkovita terapija podrazumijeva direktno uplitanje u fibrozirajuće procese, što zahtijeva točnu spoznaju o ulozi pojedinih stanica i njihovih produkata u nastanku fibroze.

### Ključne riječi

vaskularna oštećenja, vaskulopatija, fibroblasti, fibroza, sistemska skleroza

### Summary

The pathogenesis of systemic sclerosis (SSc) is complex and appears to involve endothelium, epithelium, fibroblasts and immunological mediators, resulting in dysregulated vascular remodelling and ultimately vasculopathy. Endothelial cell injury is an early and probably initiating event, but the precise aethyology remains unclear. Vascular damage and tissue fibrosis are wide-

spread in SSc and largely account for the protean clinical manifestations and substantial morbidity and mortality. Current therapies are primarily immunomodulatory in nature. Effective therapy will require directly targeting the fibrotic process and will necessitate an improved understanding of the roles of individual cell types and their products in the development of fibrosis.

### Keywords

vascular damage, vasculopathy, fibroblasts, fibrosis, systemic sclerosis

Sistemska skleroza (SSc) je bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije s visokom stupnjem varijacija u multisustavnim kliničkim manifestacijama, te posljedično različitog i nepredvidljivog tijeka i ishoda bolesti. Osnovne značajke SSc su autoimunost i upala odražene kroz proširenu vaskulopatiju različitih krvnih žila; obilježenu progresivnom intersticijskom i perivaskularnom fibrozom (1).

Konstelacija naizgled različitih ali ipak povezanih obilježja diferencira SSc od drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva kao i od organ specifičnih fibroznih poremećaja. Bolesnici s SSc najčešće se klasificiraju u dvije grupe na osnovu oblika kožne zahvaćenosti. Difuzni kožni oblik povezan je s brzo progresivnom fibro-

zom kože, pluća i drugih unutarnjih organa. U ograničenom kožnom obliku SSc, dominiraju vaskularne manifestacije; fibroza kože i organa je u načelu ograničena i slabo progresivna. Iako klinički ishod ovisi o pravovremenom i prikladnom liječenju komplikacija SSc, ova se bolest još uvijek smatra neizlječivom. Među sistemskim bolestima vezivnog tkiva difuzni oblik SSc obilježen je izrazito visokim stupnjem smrtnosti, s preživljenjem unutar 10 godina od 55% (2).

Cilj brojnih istraživanja su etiopatogenetski čimbenici SSc. Poznato je da se češće javlja u žena; premda bolest nije nasljedna na klasičan Mendelov način; postoje čvrsti podaci o kontribuciji genetskih čimbenika u razvoju bolesti i kliničkim manifestacijama. Učestalija je unutar

doc.dr.sc. Dušanka Martinović Kaliterna

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Spinčićeva 1 ♦ 21000 Split

obitelji, te u monozigotnih i dizigotnih blizanaca. S druge strane evidentno je da ostali čimbenici poput infekcija, okoliša, lijekova i kemijskih supstanci imaju ključnu, i svakako značajniju ulogu od genetskog utjecaja (3)

Pretpostavlja se da različite infekcije, te kemijski čimbenici mogu potaknuti bolest. Među virusima se naročito citomegalovirus (CMV) razmatra kao mogući inicijator. Valja ne zanemariti i primjenu određenih lijekova poput bleomicina, transplantaciju tkiva i organa, te izloženost organskim otapalima, vinil kloridu i siliciju (4).

Pojedini istraživači objašnjavaju produkciju specifičnih autoprotutijela u SSc kao rezultat odgovora na antigene u sklopu *molekularne mimikrije*. Koncept *molekularne mimikrije* podrazumijeva da antitijela usmjerena na vlastite antigene nastaju na osnovu spoznaje da epitopi vlastitih antigena nalikuju strukturom virusnim ili bakterijskim proteinima (5). U imunopatogenezi sistemske skleroze najčešće se spominju herpes virusi, retrovirusi i sve više infekcije humanim CMV. Protutijela na CMV se često nalaze u bolesnika s SSc (6). Pojedina protutijela mogu potaknuti endotelnu staničnu apoptozu, te aktivaciju fibroblasta u staničnim kulturama što sugerira njihovu direktnu patogenu ulogu u oštećenju tkiva. Štoviše infekcija s humanim CMV je povezana s povećanim stvaranjem staničnog čimbenika rasta koji usmjerava aktivaciju fibroblasta ka patološkoj fibrozi (5).

Mikrokimerizam je provokativna teorija o uzroku SSc; smatra se da tijekom trudnoće alogenične fetusne ili majčine stanice prelaze placentu u dvostrukom smjeru te opstaju u cirkulaciji majke ili fetusa, naravno u sklopu HLA kompatibilnosti majke i fetusa. Ove transplantirane stanice aktiviraju se sekundarnim događajem, te preslikavaju *graft-versus-host* reakciju. Postoje značajne kliničke, serološke i histopatološke sličnosti između SSc i *graft-versus-host* reakcije naročito u odnosu na zahvaćenost jednjaka, pluća i kože. Prilog ovoj hipotezi je karakteristična limfocitna infiltracija, fibrozom zahvaćenih organa, te pojavnost autoprotutijela, kao i značajno veća prisutnost mikrokimeričnih stanica u SSc bolesnika naspram zdravih osoba. Također uporabom stimulansa za antigen specifične T limfocite dolazi do snažne amplifikacije mikrokimeričnih stanica u bolesnika s SSc u odnosu na kontrole (7,8).

Više od 90% bolesnika sa SSc ima antinuklearna protutijela u serumu. Pojedina autoprotutijela su visoko specifična za SSc dok su druga povezana s različitim kliničkim manifestacijama.

Anti-Scl-70 protutijela pokazuju reakciju s DNA topoizomerasom i ona su skoro ekskluzivno prisutna u serumu bolesnika sa SSc; iako je samo u 30-40% SSc bolesnika potvrđena prisutnost ovih protutijela. Protutijela na centromeru (ACA) prisutna su u 80-90% bolesnika s ograničenim oblikom, dok se oko 10% ACA nalazi u bolesnika s difuznim oblikom. Iznimno rijetko se anti-

Scl 70 i ACA javljaju usporedno tijekom SSc.

Ostala protutijela se rjeđe javljaju, poput anti RNA polimeraza I i III, koja su češća u bolesnika s brzo progresivnom bolesti i serioznom zahvaćenošću unutrašnjih organa. Antifibrilinska protutijela se također često nalaze u SSc, dok se anti-PM-Scl nalaze u bolesnika koji razvijaju upalnu miopatiju (9).

Iako su autoprotutijela česta u SSc nisu direktno povezana s manifestacijama bolesti, drži se da je njihova pojavnost od velikog značaja za potvrdu dijagnoze i procjenu ozbiljnosti odnosno progresije bolesti.

Ranije se smatralo da dugotrajna upala, obilježena limfocitnom infiltracijom ima značajnu ulogu u početku SSc; danas se pak limfocitna infiltracija drži pokazateljem progresije kožne skleroze. Imuni odgovor na antigen ili antigene pokreće proširenu aktivnost upalnih stanica u zahvaćenim tkivima, te dolazi do otpuštanja citokina. Određene populacije T limfocita migriraju iz periferne krvi u kožu ili druge organe, aktiviraju se citokini, TGF; potiče se i perpetuirana fibroblastični proces te endotelni i vaskularni poremećaj. Dokazano je da klonovi T limfocita izolirani iz limfocitnih infiltrata zahvaćene kože SSc bolesnika proizvode citokine koji stimuliraju fibroblaste na produkciju kolagena (10)..

Mehanizam odgovoran za migraciju različitih populacija T limfocita iz periferne krvi u kožu i ostala zahvaćena tkiva u SSc nije u cijelosti jasan. Izgleda da je retencija i akumulacija u pojedinim tkivima rezultat specifične interakcije između određenih T staničnih populacija i proteinske membrane fibroblasta ili ekstracelularnog matriksa; posrednici su integrini i adhezijske molekule. (11).

Vaskularna ozljeda je histopatološki uočljiva prije fibroze, te su kliničke manifestacije kao što je Raynaudov fenomen (povremeni i reverzibilni, hladnoćom inducirani vazospazam prstiju stopala i ručja) preteča ostalih kliničkih manifestacija. Dodatne manifestacije SSc-u pridružene vaskulopatije uključuju kožne teleangiektazije, oštećenja kapilara noktiju, plućnu arterijsku hipertenziju, gastričnu antralnu vaskularnu ektaziju, sklerodermijsku bubrežnu krizu s malignom hipertenzijom. U kasnom stadiju SSc javlja se izrazit nedostatak malih krvnih žila u oštećenoj koži i drugim organima. Endotelna stanična ozljeda može biti potaknuta enzimima, endotel specifičnim autoprotutijelima, vaskulotropnim virusima, inflamatornim citokinima, ili reaktivnim oksidnim radikalima koji se generiraju za vrijeme ishemije/reperfuzije (12).

Ozljeda uzrokuje endotelnu staničnu aktivaciju i disfunkciju, poremećenu kapilarnu propusnost, povećanu ekspresiju VCAM 1 i endotelnih adhezijskih molekula 1, poremećenu sekreciju vazoaktivnih medijatora i aktivaciju trombocita i fibrinolitičkih putova (13).

Aktivirane endotelne stanice otpuštaju endotelin 1, potentni vazokonstriktor koji također potiče adhezi-

ju leukocita u endotel, jednako kao i proliferaciju glatkih mišića te aktivaciju fibroblasta. Dokazane su povišene razine endotelina 1 (ET) u krvi i sadržaju bronhoalveolne lavaže u SSc bolesnika (14). Mikrovaskularna ozljeda i oštećenje vode ka remodeliranju krvne žile, s hipertrofijom intime i medijalnih slojeva, te fibrozom adventicije; što rezultira progresivnim suženjem lumena i obliteracijom u kombinaciji s endotelnom staničnom apoptozom proces kulminira kroz izrazito nestajanje krvnih žila što je vidljivo na angiogramu SSc bolesnika u kasnom stadiju bolesti (15).

Gubitak mikrožilja povezan je s tkivnom hipoksijom što normalno inducira snažnu ekspresiju VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) i receptora. Novije studije drže da je oštećenje vaskulogeneze posljedica redukcije bazalne membrane usmjerenim CD34 cirkulirajućim endotelnim progenitorskim stanicama kao i u njihovoj oštećenoj diferencijaciji u zrele endotelne stanice (16).

Danas rabimo lijekove poput ciklofosfamida, azatioprima, mikofenolat mofetila i metotrexata u cilju terapijske imunomodulacije.

Nažalost ovi lijekovi pokazuju mali ili nikakav učinak na fibrozne poremećaje ili pak na usporenje progresije bolesti. Učinkovita terapija bila bi ona koja se ciljano upliće u fibrozirajući proces, da bismo joj bili bliže, važno je spoznati ulogu pojedinih stanica i njihovih produkata u razvoju patološke fibroze (17).

## Literatura

1. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005;26:587-595.
2. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J. i sur. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-2255.
3. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:1956-1963.
4. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:520-526.
5. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004 6;140:37-50.
6. Jimenez SA, Diaz A, Khalili K. Retroviruses and the pathogenesis of systemic sclerosis. *Int Rev Immunol* 1995;12:159-75.
7. Artlett CM. Microchimerism and scleroderma: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:154-9.
8. Ohtsuka T, Miyamoto Y, Yamakage A, Yamazaki S. Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res* 2001;293:387-91.
9. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003;5:80-93.
10. Shimizu Y, Van Seventer GA, Horgan KJ, Shaw S. Regulated expression and binding of three VLA (beta 1) integrin receptors on T cells. *Nature* 1990;345:250-3.
11. Postlethwaite AE. Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis. *Int Rev Immunol* 1995;12:247-58.
12. Drenk F, Deicher HR. Pathophysiological effects of endothelial cytotoxic activity derived from sera of patients with progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988;15:468-74.
13. Herrick AL. Vascular function in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:527-33.
14. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11:439-45.
15. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG. i sur. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endo-

helial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:285-95.

16. Distler O, Distler JH, Scheid A. i sur. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2004; 95:109-16.

17. Davies CA, Jeziorska M, Freemont AJ, Herrick AL. The differential expression of VEGF, VEGFR-2, and GLUT-1 proteins in disease subtypes of systemic sclerosis. *Hum Pathol* 2006;37:190-7.

18. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-67.