

SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ

Dr. Camelia Badea, Spitalul Clinic Colentina

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 considerabile.

Semnele distinctive ale ScS sunt autoimunitatea și inflamația, anomaliile funcționale și structurale ale vaselor mici de sânge în mai multe paturi vasculare (vasculopatia) și fibroza progresivă interstițială și vasculară care afectează pielea și organele interne. Aceste modificări stau la baza patogenezei complexe a ScS.

2. Epidemiologie

ScS este o boala care afecteaza ambele sexe, toate rasele, cu o distribuție generală 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 epidemiologie dificil de stabilit, acest lucru putand fi influentat si de diversitatea clinică a bolii, subdiagnosticarea formelor timpurii de boala. In 1980, Asociatia Americana de Reumatologie adopta criteriile de clasificare ale ScS astfel incat diagnosticul poate fi mai precoce si corect.

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. Microhimerismul, persistenta celulelor fetale in tesuturile materne a fost luat in calcul ca trigger pentru ScS, fiind o explicatie pentru asocierea dintre graviditate si riscul de ScS, cat si pentru frecventa mai mare in randul femeilor fata de barbati

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 rată scăzută de concordanță a bolii de 4,2% la gemenii monozigoti si de 5,6% la cei dizigoti. Aceste rezultate sustin rolul ereditatii, dar in acelasi timp confirma si faptul ca susceptibilitatea genetica singura, nu este suficienta pentru dezvoltarea ScS. Desi un istoric familial de sclerodermie este cel mai mare factor de risc identificat, probabilitatea de a dezvolta boala printre rudele de gradul întâi este mai mica de 1% .

Multiple cercetari, studii de replicare, au dus la identificarea in timp a mai multor *gene de susceptibilitate* asociate anumitor fenotipuri clinice din ScS, printre care: MHC, STAT4, IRF5, BLK, BANK1, TNFSF4 si CD24.

Cercetarea sistemului HLA (human leukocyte antigen) care codifică complexul major de histocompatibilitate (MHC) la om a evidentiat ca diferite alele HLA de clasa II si haplotipuri exercita o influenta importanta asupra expresiei anticorpilor din ScS, astfel ca

haplotipul HLA DRB1*11–DQB1*0301 este asociat cu prezenta anticorpilor anti Scl 70, iar haplotipul HLA-DRB1*01–DQB1*0501 cu anticorpii ACA. Alte asocieri semnificative nu au fost inregistrate, desi tiparul HLA DR1 este mai frecvent in formele limitate de ScS, iar HLA DR5 si DR2 in formele difuze.

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. Anticorpi anti fibrilina 1 au fost detectati la 94% din indienii Choctaw, cat si la pacienti japonezi (87%) si afro-americieni (4%) cu forma difuza de boala [4,14].

O anomalie a *genei pentru CSK* a fost identificata in 2012 ca fiind un important factor de risc in procesul de fibrozare din sclerodermie. Tirozin kinaza c-src are rol in fosforilarea tirozinei la capatul c-terminal al kinzei src, determinand inactivarea acestei kinaze si impiedicarea exprimarii unor componente ale procesului fibrotic.

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.

		<i>Particule de siliciu</i>		
Factori ocupationali	<i>Materiale plastice</i>	Rasini epoxidice		
	<i>Solventi organici</i>	Hydrocarburi	Toluen Benzen Xilen	Titei Benzina
		Solventi clorinati	Tricloretilen Percloretien Tricloreten	
		Solventi alifatici	Policlorura de vinil	
Factori infectiosi	<i>Bacterii</i>	Mycoplasma, Helicobacter pylori		
	<i>Virusi</i>	CMV, parvovirus B19,		
Factori non-ocupationali/non-infectiosi	<i>Medicamente</i>	Bleomicina	Paclitaxel	
		Pentazocina	Fenfluramina	
	Amfetamine	Triptofan(contaminare)		
	Cocaina	Supresante ale apetitului		
	<i>Pesticide</i>			
	<i>Silicon</i>			
	<i>Deficit de vitamina D</i>			

Tabel 1. Sistematizarea factorilor de mediu implicati in etiologia ScS

Izbucniri 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 reactivitate 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 clasificati in subtipuri ale bolii in functie de extinderea leziunilor. Exista doua forme clinice, majore de sclerodermie: cea sistemica si cea localizata, la care se adauga si 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 distributie dermatomerică, la nivelul unui membru, asociind deficit de crestere a zonei afectate - forma cea mai comună e cea cu debut în copilărie
<i>En coup de sabre</i>	- leziune scleroasa liniară la nivelul scalpului sau feței - apare in copilărie, de regula
<i>Presclerodermie</i>	- fenomen Raynaud - anomalii capilaroscopice si anticorpi specifici sclerodermiei
Forme sistemice	
<i>ScS cu afectare cutanata difuza</i>	- modificari tegumentare extinse - risc crescut de determinari pulmonare, renale, cardiace
<i>ScS cu afectare cutanata limitata</i>	- scleroza cutanata restransa la nivelul extremitatilor, feței - modificari vasculare importante
<i>Scleroderma sine scleroderma</i>	- fenomen Raynaud - determinari viscerale si anomalii serologice tipice ScS - fără o aparentă implicare a pielii
<i>Sclerodermie secundara</i>	- de regula, ScS cutanata difuza - istoric de expunere la agenti de mediu corelati cu ScS
<i>Sindroame mixte</i>	- trasaturile ScS coexista cu elementele altor boli de colagen

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

In functie de subtipul bolii exista o anumita exprimare clinica, raspunsuri diferite la tratament, prognostic si morbiditate diferita. Astfel cu cat incadrarea bolii este mai precisa, cu

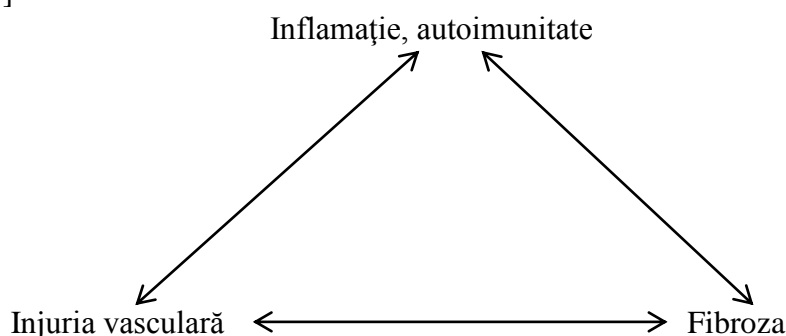
atat creste sansa identificarii bolnavilor si posibilitatea dezvoltarii unor programe de screening si de tratament eficiente.

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 inițiatore 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

Leziunea vasculară determină activarea și disfuncția celulelor endoteliale, secreție modificată a mediatorilor vasoconstrictori și vasodilatatori, activarea trombocitelor și căilor fibrinolitice. Trombocitele activate secretă tromboxan A₂, PDGF (platelet derived growth factor – factor de creștere derivat din trombocite) și TGF-β (transforming growth factor beta – factor de transformare al creșterii beta), care crește vasoconstricția și contribuie la activarea fibroblastelor și diferențierea miofibroblastelor. Activarea trombocitelor prin factorul von Willebrand prezent pe celulele endoteliale lezate culminează cu formarea trombusului intravascular.

Prin creșterea moleculelor de adeziune ale endoteliului - intercelulară ICAM, vasculară VCAM, leucocitară ELAM - este favorizată recrutarea leucocitelor și infiltrarea perivasculară. Se pare că în stadiile precoce ale ScS există chiar o corelație între nivelul seric, tegumentar și endotelial al acestor molecule și activitatea bolii

Pericitele, celule structurale asemănătoare celor din musculatura netedă, sunt hiperplazice la nivelul pielii lezate la pacienții cu ScS în stadiu incipient, și exprimă pe suprafață receptori pentru PDGF.

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-reperfuzie cu stres oxidativ care amplifică lezarea vasculară.

Cascada fibrinolică 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.

Pierderea microvascularizației duce la hipoxie tisulară cronică, care induce genele factorilor dependenți de hipoxie precum VEGF (vascular endothelial growth factor) și receptorii săi. Unele studii au constatat niveluri ridicate de factori angiogenici VEGF, factori de creștere ai fibroblastelor și PDGF în țesutul lezional.

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 patogeneza 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

O ipoteză în curs de dezvoltare pentru patogeneza afecțiunilor fibrotice implică un echilibru modificat (alterat) între citokinele Th1 și Th2 ca răspuns aberant la modificările tisulare. Celulele Th2 secretă abundant IL-4, IL-5 și IL-13, cu o insuficiență a IFN- γ marcă a citokinelor Th1. Citokinele Th2 sunt profibrogenice deoarece pot stimula direct sinteza colagenului și transdiferențierea miofibroblastelor și induc TGF- β , un modulator puternic al imunoreglării și acumularea ECM (matrice extracelulară). În contrast, IFN- γ al citokinei Th1 blochează aceste răspunsuri și își exercită efectele antifibrotice.

Datele existente arată ca *imunitatea mediata celular* joacă un rol important în dezvoltarea fibrozei. Infiltrate mononucleare perivasculare și difuze constând în limfocite T și monocite au fost găsite în zonele tegumentare aparent normale macroscopic, adiacente ariilor de fibroză tegumentară.

Monocitele și macrofagele fagocitare au roluri centrale în apărarea gazdei, imunitatea înăscută 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.

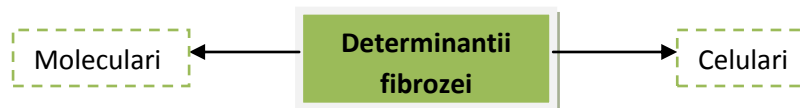
Autoanticorpii în ScS tind să fie înalt specifici și reciproc exclusivi și arată asociații puternice cu fenotipuri de boală individuale. Niveluri ridicate ale factorilor activatori ai celulelor B și exprimarea exagerată a CD19 par a fi responsabile pentru activarea policlonală a limfocitelor B și hipergamaglobulinemia 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 extracelulară și se pot diferenția în miofibroblasti, facilitând repararea promptă a țesutului alterat.

În fibroză, acumularea și remodelarea matricei extracelulară are loc nu numai prin proliferarea fibroblastilor rezidenți, ci și prin transdiferențierea locală a altor tipuri de celule și aflulul de celule mezenchimale progenitoare din circulație.

Miofibroblastii sunt celule musculare netede specializate detectate tranzitor în timpul vindecării normale a ranilor. Contractând matricea, promovează în continuare diferențierea miofibroblastelor prin tensiunea mecanică și activarea TGF β latent. Rezistența la apoptoză indusă de TGF β 1 este o parte importantă a fenotipului ScS, transpusă prin acumularea dermică, persistentă de miofibroblasti direct proporțională cu afectarea tegumentară. Sinteza colagenului este reglată la nivel molecular prin intermediul TGF β , reglatorul suprem al fibrogenezei fiziologice și prin alte semnale paracrine și autocrine. Totodată hipoxia, tensiunea mecanică, contactul celular și cu MEC permit fibroblastilor să răspundă dinamic la necesitățile tisulare.

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.

In prima faza, *faza sincopală*, apar paloarea distală cu limitarea neta a ischemiei, tegumente reci cu aspect cadaveric și insensibilitatea degetelor timp de minute sau ore. Datorita dezoxigenarii masive a sangelui in zonele amintite, ulterior, in *faza asfixică* de 15- 30 de minute, cianoza, durerea și paresteziile isi fac simtita prezenta. In *faza hiperemică*, de reluare a circulatiei, tegumentele devin rosii, eritematoase, iar durerea resimtita anterior se transforma in senzație de arsură la caldura.

Fenomenul Raynaud primar este o conditie benigna, reversibila care apare ca raspuns la frig la 4 - 15% din populatie, mai frecvent la femei, cu afectarea simetrica a mâinilor, absența necrozei ori a altor anomalii clinice sau paraclinice care sa sugereze o cauza.

Forma secundara apare la 95% din cazurile de ScS si se caracterizeaza prin aparitia la o varsta mai mare de 30 ani a unor atacuri ischemice severe, de durata si cu topografie atipica prin asimetrie, insotite de prezenta anticorpilor ANA si de modificări semnificative în capilarele unghiale. Fenomenul Raynaud din ScS limitata poate precede cu luni sau ani aparitia leziunilor cutanate, in timp ce in forma difuza acesta este simultan cu modificarile tegumentare.

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.

Ulcerale digitale cu localizare acrală, respectiv cicatricile stelate de la nivelul pulpei degetelor apar prin mecanism predominant ischemic, prin vasospasmul repetitiv al sindromului Raynaud, pe fondul modificărilor structurale ale arterelor digitale, ele fiind si unul dintre criteriile minore de diagnostic.

Deși histopatologic, vasculopatia digitală este similară celei din hipertensiunea pulmonară, asocierea clinică dintre ulceralele digitale și hipertensiunea pulmonară sau criza sclerodermică renală nu se confirmă.

6.2. *Afectarea cutanata*

Afectarea cutanată este elementul clinic definitoriu 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.

La pacienții cu ScS limitată, modificările cutanate sunt precedate de fenomenul Raynaud și se localizează la nivelul feței, gâtului și extremităților. În ScS difuză sunt mult mai extinse, însă doar o mică parte a pacienților prezintă implicarea trunchiului fără cea acrală.

Buzele devin subțiri și rigide, se retractă și dezvelesc parțial arcada dentară, iar prin stergerea pliurilor tegumentare, nasul ascuțit, microstomia și mișcările limitate ale feței, se conturează faciesul imobil de “*icoana bizantină*”.

În funcție de culoarea pielii pacientului, se întâlnesc *modificări de pigmentare*, de la hipo la hiperpigmentări ori acantozis nigricans. Zonele depigmentate apar la nivelul scalpului, sprâncenelor, la locul unor traumatisme, existând zone cu aspect de “*sare și piper*” în care se pastrează pigmentului perifolicular.

În special la pacienții cu forma limitată, se formează *depozite calcare* în țesutul cutanat și subcutanat care pot ulceră sau se pot infecta. Zonele frecvent implicate sunt țesutul periarticular, pulpa degetelor, bursa olecraniană și prepatelară, tegumentul suprafețelor de extensie și chiar coloana vertebrală, când apar manifestări neurologice.

Telangiectazia constă în dilatarea vaselor de sânge dermice, fiind întâlnită în ambele forme de ScS, dar mai ales în sindromul CREST. Telangiectaziile pot apărea atât pe mucoase, cât și pe tegument, preferențial pe față, 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 în rândul pacienților cu ScS, cele mai precoce fiind *artralgiiile* care afectează articulațiile interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, genunchiul și *mialgiile*.

Mobilitatea articulară scade prin procesul fibrotic ce afectează sinoviala, tendoanele, ligamentele și duce la contracturi în flexie, însoțite de frecatura tendonală. *Crepitațiile* 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-intestinala

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 atență supraveghere periodică endoscopică și biopsie mucoasă.

Printre metodele diagnostice utile se numara esofagografia cu bariu, EDS, manometria esofagiana, pH metria, radiografia de torace ori CT-ul. Dismotilitatea esofagiana poate fi demonstrata prin manometrie in fazele initiale ori radiografic cand se evidentiaza aspectul de "tub de sticla" - esofag larg, cu peristaltism diminuat si chiar rigiditate.

Stomacul

Afectarea gastrica in ScS se caracterizeaza prin *satietațe precoce, greata, varsaturi, anorexie* cu *scaderea in greutate, anemie*. Se intalnesc la 10-75% din pacienti si este asociata cu cresterea morbiditatii prin malnutritie, casexie, diselectrolitemii odata cu instalarea gastroparezei. Uneori pot aparea *ectaziile gastrice antrale vasculare* (GAVE) care apar la 5% din pacienti, cu o prevalenta egala in cele doua tipuri de ScS. Aspectul endoscopic este de stomac "watermelon".

TGI inferior

Dismotilitatea intestinala faciliteaza staza enterala cu cresterea bacteriana exagerata. Trebuie avuta in vedere *malabsorbția proteica* care se poate asocia cu *deficite vitaminice si hidroelectrolitice*. Pacientii acuza dureri abdominale, meteorism, incetinirea tranzitului, simptome care pot sugera chiar si o obstructie mecanica ori functionala motorie.

Implicarea colonica poate cauza *constipație, prolaps rectal si chiar incontinența anorectală*. Atonia și hipomotilitatea rectului și a colonului sigmoid sunt manifestari frecvente și precoce ale ScS soldate cu staza enterala. Tardiv sunt intalniti endoscopic *diverticuli de pulsione* cu baza larga de implantare, mai frecvent pe colonul transvers si descendent. Un semn radiologic ocazional este *pneumatoza intestinala* datorata aerului blocat in peretele colonic care indica si un posibil pneumoperitoneu.

Ficatul este rar afectat, dar poate surveni *ciroza biliara primara* (CBP), exprimata clinic prin icter colestatic in special la pacientii cu forma limitata. CBP are un prognostic mai bun decat cea izolata si este asociata cu prezenta anticorpilor antimitocondriali.

6.4. Afectarea pulmonara

Afectarea pulmonară este principala cauza de mortalitate in ScS. Ca frecventa ocupă locul al doilea intre afectarile organice, după patologia esofagiana si afecteaza 2/3 dintre pacienti.

Cel mai frecvent simptom este *dispneea de efort*, ulterior *de repaus*, care apare atat in prezenta, cat si in absenta fibrozei pulmonare si care poate fi insotit de *tuse seaca*.

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. Alte manifestari pulmonare, mai putin intalnite, includ pneumonia de aspiratie, reactii pleurale, pneumotorax spontan, telangiectazii endobronhiale, pneumonita criptogenica si malignitati, in special carcinom bronhoalveolar.

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 și indicand sindrom restrictiv al afectiunii prin reducerea CV, CPT și 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 și scăderea presiunii O₂ la efort. Aceste anomalii pot fi prezente chiar și atunci când radiografia pulmonară este normală.

Boala pulmonara vasculara (BPV)

BPV poate surveni atât ca o vasculopatie primară, cât și secundară unei boli cardiace ori pulmonare interstițiale. Hipoxia și distrugerea consecutivă a patului vascular pulmonar provoacă 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 în a doua decada de evoluție a ScS, la 15% din pacienți și mai des la tinerii de rasă neagră, după mai mulți ani de la instalarea fenomenului Raynaud. Aceasta este asociată cu prezenta anticorpilor U3 RNP, sindromul CREST și cu un risc înalt de deces, fiind cauză principală de mortalitate în ScS.

Simptomele inițiale includ *dispnee și intoleranță 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. În lipsa tratamentului, HAP se complică cu *insuficiența inimii drepte* astfel încât se pot decela jugulare turgescențe, edeme periferice, întărirea zgomotului 2 în focarul pulmonarei.

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

6.5. Afectarea cardiaca

Implicarea cardiacă este datorată afectării miocardice primare sau poate fi secundară altor determinări de organ, prin progresia fibrozei sau hipertensiunii pulmonare, a HTA sau în cadrul afectării renale. Este mai prevalentă în stadiile inițiale ale ScS difuze și se obiectivează clinic la 15-25% din pacienți, deși studii anatomopatologice indică implicarea cardiacă la peste 50% [54].

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

6.6. Afectarea renala

Afectarea renală în cadrul ScS poate fi silențioasă clinic, dar cu potențial de progresie spre insuficiență renală cronică ori fulminantă ca în cazul formei acute amenintătoare de viață - *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 renină angiotensină astfel încât înainte de apariția inhibitorilor enzimei de conversie, majoritatea pacienților decedau în decurs de 6 luni.

6.7. Alte manifestări clinice

Pacienții cu ScS pot experimenta în proporție de aproximativ 50%, episoade depresive, anxietate.

Simptomele Sicca, reprezentate de xerostomie și xeroftalmie, și sindromul Sjogren sunt comune în ScS, ele reflectând probabil pierderi minore de structuri glandulare exocrine, împreună cu modificări atrofice de țesut. Prezența lor orientează către o evoluție clinică mai puțin severă și o rată mai mică de afectare pulmonară.

Pot apărea și manifestări genitourinare, ca disfuncțiile erectile datorate scăderii fluxului sanguin la bărbați. Dispareunie la femei prin scăderea secreției vaginale este frecventă.

ScS este asociată cu un risc crescut de apariție a cancerului, dar se poate prezenta și ea, ca un fenomen paraneoplazic. Bărbații sunt mai predispuși decât femeile la dezvoltarea malignității, adenocarcinomul pulmonar greșit pe fibroza pulmonară, neoplasmul hepatic, hematologic și mamar fiind cele mai întâlnite.

7. Explorări paraclinice

În ultimele două decenii, au fost identificați mulți biomarkeri și tehnici imagistice care ajută la diagnosticare 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. Evaluarea morfologică a capilarelor tegumentare se realizează, în special, la nivelul patului unghial întrucât este o zonă accesibilă examinării, iar ansele capilare sunt paralele cu suprafața cutanată spre deosebire de alte regiuni cu capilare dispuse perpendicular. Examinarea se face la o temperatură ambientală de 20 - 22 C, la toate degetele pe care în prealabil se picură ulei de imersie pentru îmbunătățirea rezoluției imaginii.

Conform clasificării emise de Cutolo și col., alterările microvasculare periunghiale au fost clasificate în trei pattern-uri care reflectă evoluția microangiopatiei din ScS (tabel 4).

<i>Pattern sclerodermic</i>	<i>Caracteristici</i>
<i>Precoce</i>	- fără pierderi capilare evidente - puține capilare largite/ gigante - câteva hemoragii
<i>Activ</i>	- frecvente megacapilare - hemoragii frecvente - dezorganizare arhitecturală moderată - capilare ramificate moderate/absente
<i>Tardiv</i>	- pierdere severă de capilare - zone avasculare întinse - hemoragii puține/absente - dezorganizarea distribuției normale capilare - capilare ramificate

Tabel 4. Pattern-uri sclerodermice

7.2 .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 atrofice. 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].

Numeroși anticorpi au fost asociați cu diferite manifestări clinice ori cu prognosticul bolii, detectia lor în ser prin imunofluorescență, fiind extrem de importantă în clinică (tabel 3).

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 cardiacă 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 apărută. 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].

Disfuncții organice

Clinicianul dispune de o serie de mijloace invazive sau non-invazive prin al căror rezultat va aprecia gradul de afectare viscerală și va monitoriza evoluția ulterioară a bolii. Metodele diagnostice pentru afectările variate de organe din ScS sunt sistematizate în tabelul 5 având în vedere că au fost expuse anterior, în paralel cu prezentarea manifestărilor clinice, în capitolul .

<i>Organele tinta</i>	<i>Metode diagnostice utilizate</i>
Tegumentul	scorul Rodnan, biopsia cutanată
Fenomenul Raynaud	capilaroscopia
Aparatul locomotor	Rx, densitometrie osoasă, 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.

In 1980, ARA (American Rheumatism Association), actuala ACR (American College of Rheumatism) a adoptat criteriile de clasificare ale ScS expuse in tabelul 6. Pentru diagnostic sunt necesare un criteriu major și doua criterii minore.

Criterii majore	- scleredem proximal de articulațiile metacarpofalangiene sau metatarsofalangiene
Criterii minore	- sclerodactilie - cicatrici stelate la nivelul pulpei degetelor - fibroza pulmonară bazală

Tabel 6. Criterii preliminare in diagnosticul ScS (ARA, 1980)

Criteriile lui LeRoy si Medsger

SS limitată

- Fenomen Raynaud documentat obiectiv
- Plus oricare dintre următoarele două
- Tipar capilaroscopic de SS*
- Autoanticopi caracteristici pentru SS*

Deoarece criteriile ARA din 1980 s-au dovedit a fi insuficiente pentru obtinerea unui diagnostic precis, s-au introdus in 1988 noi concepte: examenul capilaroscopic si testele serologice pentru anticorpi. Cu aceste doua noi criterii, sensibilitatea criteriilor preliminare ARA a fost imbunatatita cu 44%.

9. Diagnostic diferential

Sindromul Raynaud este prezent la peste 90% din pacientii cu ScS, dar poate fi depistat si in alte boli ca distoniile simpatico-reflexe, vasculite ori secundar expunerii la substante chimice, vibratii, administrarii de medicamente. Fenomenul Raynaud primar e comun (mai mult de 5 - 25% din populatie) si nu se asociaza cu ulceratii digitale, ingrosari ale pielii, prezenta autoanticorpilor si modificari capilaroscopice.

Boli cu prezentare asemanatoare ScS	- Lupus eritematos sistemic - Artrita reumatoida - Miopatie inflamatorie
--	--

<i>Boli caracterizate de ingrosarea pielii</i>	
<i>Fara afectarea degetelor</i> - Scleredem - Fasciita eozinofilica - Sindromul eozinofilie-mialgie - Morphea subcutanata generalizata - Fibroza asociata mamoplastiei - Amiloidoza - Sindrom carcinoid	<i>Cu afectarea degetelor</i> - Scleroza digitala diabetica - Boala policlorurii de vinil - Sindromul vibratiilor - Distrofia refleza simpatica cronica - Amiloidoza - Scleromixedem

Tabel 7. Diagnostiche diferentiale ale sclerodermiei

Cel mai important diagnostic diferențial pentru ScS sunt tulburările *scleroderma-like* printre care scleromixedemul, fibroza sistemică nefrogenică, scleredemul, fasciita difuză cu eozinofile.

Scleromixedemul (lichenul mixedematos sau mucinoza papuloasă) se caracterizează prin depozite de mucopolizaharide în piele și alte organe, ceea ce dă pielii un aspect infiltrat. Clinic se întâlnesc afectări de organe și o erupție papuloasă întinsă, simetrică, nepruriginoasă. Disfagia și dismotilitatea esofagiană duc la confuzii cu ScS, mai ales ca apar și implicări pulmonare, cardiace. Absența fenomenului Raynaud, a modificărilor capilaroscopice și biopsice fac distincția cu ScS.

Scleredemul Buschke este caracterizat de apariția unui edem ferm datorat depunerii de proteoglicani, acid hialuronic și colagen la nivelul gâtului, feței, scalpului și trunchiului [56]. Implicarea limbii cauzează disfagie și dificultate la înghițire. Plămânii nu sunt afectați și față de ScS nu există afectarea apendicilor dermici, fenomen Raynaud, atrofii ori autoanticorpi.

Fasciita eozinofilică (sindrom Shulman) este asociată cu eozinofilie tranzitorie în sângele periferic. În stadiul incipient apare îngroșarea și inflamarea fasciei subcutanate, iar ulterior fibroza. Deoarece leziunea se poate extinde la nivelul dermului superficial, se poate asemăna cu ScS din punct de vedere clinic, ca și prin contracturile articulațiilor mari, limitarea mișcării

Fibroza sistemică nefrogenică este o afecțiune fibrozantă, progresiv sistemică care poate apărea la pacienții cu boala renală gravă care au realizat RMN cu Gadolinium. Tabloul clinic poate fi acut sau cronic și include afectarea trunchiului, dar niciodată a feței, cu papule, placarde, indurații, edem și fără fenomen Raynaud, ANA, modificări capilaroscopice.

10. 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. Măsuri generale

Educația și suportul emoțional

Constientizarea și înțelegerea riscurilor bolii, alături de o schemă terapeutică bine argumentată și explicată imprimă o compliance mai bună la tratament a pacientului. Moralul ridicat al pacientului este un plus pentru diminuarea simptomatologiei, prevenirea progresiei bolii și minimalizarea disabilității pacienților.

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

Screening-ul periodic

Recunoscut fiind faptul că mai mult de jumătate dintre pacienți dezvoltă cel puțin o complicație semnificativă în timpul supraviețuirii, se recomandă evaluarea anuală a organelor țintă ale ScS. Detectarea precoce a complicațiilor majore prin îmbunătățirea metodelor de screening permite un tratament într-o fază mai timpurie și o îmbunătățire a rezultatelor.

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 interstiale 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 interstitală, 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.

Corticosteroidii 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, *infliximab*, se utilizează la pacienții cu poliartrite inflamatorii, dar într-un studiu a influențat pozitiv și scorul Rodnan, însă fără semnificație statistică. Studiul EUSTAR asupra utilizării de *rituximab*, anticorpi monoclonali anti CD20, a demonstrat ameliorarea fibrozei cutanate și prevenirea celei pulmonare, subliniind astfel conceptul terapeutic de inhibiție limfocitară din ScS.

Agenți antifibrozanți

Pentru că fibroza tisulară provoacă distrugerea progresivă a organelor, compuşii care blochează etapa patogenă a fibrozei reprezintă o abordare rațională. Se recomandă 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 blochează legarea intra și intermoleculară a colagenului, se pare că ar reduce îngrosarea pielii și ar preveni dezvoltarea afectărilor viscerale. Totuși într-un studiu randomizat controlat, s-a arătat că nu ar aduce nici un beneficiu.

Administrarea orală de *ciprofloxacina* timp de șase luni a redus severitatea manifestărilor tegumentare, fără importante efecte secundare, plasând acest antibiotic în lista antifibroticelor.

O opțiune viabilă este și *riscovitina*, un inhibitor selectiv al kinazei ciclin dependente - CDK, identificată ca având efect antiproliferativ asupra producției proteinelor matriceale.

Moleculile inhibitorii ale tirozin kinazei - *imatinib nilotinib* - blochează semnalizarea celulară prin TGF β și PDGF astfel ca previn răspunsul fibrotic atât in vitro, cât și in vivo.

Minociclina, bosentanul, relaxina recombinată, IFN γ și inhibitorii de TNF sunt presupuși agenți antifibrotici care s-au dovedit însă a fi ineficienți în cadrul studiilor clinice controlate.

Terapia vasculară și tratamentul sindromului Raynaud

Există o varietate de medicamente folosite pentru managementul fenomenului Raynaud, prima linie de tratament fiind dedicată blocanților canalelor de calciu. Se recomandă *nifedipina*, compus cu durată de acțiune lungă, dar având grijă la efectele adverse - scăderea tensiunii, palpitațiile, fosfenele. La pacienții nerespunși la dihidropiridine, se pot administra nitrati topici sau blocanți α -adrenergici. Recent, și toxina botulinică s-a dovedit folosită în fenomenul Raynaud asociat sindroamelor overlap.

Inhibitorii de fosfodiesterază, prin acțiunile lor vasodilatatoare ameliorează ischemia digitală refractară și ulceratiile, chiar dacă acestea nu sunt indicații de bază. Comparativ, *antagoniștii receptorilor de angiotensină* s-au dovedit deja eficienți în tratamentul și chiar în prevenirea complicațiilor ulcerative, la fel ca și *antagoniștii receptorilor de endotelină* (bosentan).

Terapia vasodilatatoare include și *analogii de prostaciclina* (iloprost, treprostinil) care administrați intravenos îmbunătățesc circulația periferică. Aceștia reprezintă o opțiune pentru

cazurile de fenomen Raynaud sever asociat ulceratiilor digitale si ar avea efect benefic si asupra hipertensiunii pulmonare.

Desi rolul terapiei antiplachetare si anticoagulante nu este clar, in lipsa contraindicationilor doze mici de aspirina sau dipiridamol se administreaza.

Statinele si antioxidantii pot intarzia progresia distrugerii vasculare, demonstrate fiind efectele benefice asupra remodelarii vasculare sau markerilor injuriei celulelor endoteliale.

In momentul in care toate aceste medicamente nu mai au utilitate, se apeleaza la *proceduri chirurgicale* ca: simpatectomia digitala pentru inhibarea vasoconstrictiei vasculare mediate simpatic, simpatectomia centrala pentru fenomenul Raynaud sever sau amputarile pentru necroz.

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 sustinere si simptomatic, directionat în functie 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 medicală nu a fost demonstrata a avea un efect clar, insa 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, hidroxiclороquina. Antiinflamatoare ori doze mici de corticosteroizi se administreaza in cazul inflamatiilor articulare. Mai important este insa 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 interstittiale. Tratamentul de electie 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 substitutie renala. 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 boala gravă cu complicatii amenintatoare de viata si a carei istorie naturala prezinta ameliorari si agravari spontane. Subseturile fara implicare semnificativa a organelor interne si implicarea pielii limitata au o supravietuire normala.

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%.

Afectarea tegumentara extensiva si coafectarile viscerale, in special cele pulmonare, renale si cardiace sunt indicatori ai unui raspuns nefavorabil general. Predictorii clinici

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