

Kihívások szisztémás sclerosisban*

Szűcs Gabriella dr.

Debreceni Egyetem, Budapest

THE CHALLENGES OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Amikor 1988-ban megkezdtem orvosi munkámat a Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikáján Szegedi Gyula professzor úr irányítása alatt, még nem tudtam, hogy az egyik legérdekesebb, legdinamikusabban fejlődő területen, a klinikai immunológia területén vettem meg a lábam. Az elkövetkezendő évek ezt igazolták, és soha nem bántam meg, hogy a belgyógyászon, majd reumatológián belül a szisztémás autoimmun kórképekkel és ebben szenvedő betegekkel foglalkozhatok. Ezen belül is a korábban kezelés szempontjából egyik legkilátástalanabb kórkép, a szisztémás sclerosis jutott osztályrészemül.

Történeti áttekintés a teljesség igénye nélkül: A scleroderma szó a görög „scleros” és „derma” szavakból származik, kemény bőrt jelent, és magát az elnevezést először Giovambattista Fantonetti milánói orvos használta 1836-ban. Ugyanakkor a betegség tüneteinek leírására már időszámításunk előttről is vannak forrásaink. Hippokratész i. e. 400 körül említett betegeket, akiknek a leírása megfelelt a scleroderma jellegzetességeinek. Később Oribasias (i. sz. 325–403) és Paulus Agineta (i. sz. 625–690) is említettek hasonló eseteket. A betegségekre jellemző és már ténylegesen azonosítható első leírás Carlo Curzio nápolyi orvostól származik kb. 1752–1753-ból. Ő írta le egy 17 éves lány, Patrizia Galiera esetét, akinél tömött, kemény bőrt észleltek testszerte, és akinek a bőre mindig hideg volt. Curzio terápiaként meleg tejet, gőzfürdőt és kis dózisban higanyt, valamint érvágást alkalmazott, ami után a beteg bőre egy éven belül felpuhult, de ennek alapján nem lehetünk biztosak a scleroderma diagnózisában. Az első meggyőző, sclerodermának megfelelő leírás 1842-ből származik, ami után néhány esetet még közöltek 1847-ig. A leírások száma ezt követően emelkedett, azon belül is jelentős lépés volt Maurice Raynaud közlése egy betegről, akinek a bőre sclerodermának felelt meg, ujjain „lokális asphyxia” látszott. Ez volt a Raynaud phenomen első leírása (1852), majd 1871-ben találtak egyértelmű összefüggést sclerodermával. Wollers 1892-ben még úgy véleményezte a betegséget mint életet nem veszélyeztető kórt, de William Osler 1892-ben már úgy

említi a diffúz sclerodermát, mint „az emberi megbetegedések legszörnyűbbikét”. A japán Motsui (1924) autopsiás eredményeire támaszkodva megerősítette a scleroderma belső szervei manifesztációinak fontosságát, majd Goetz (Capetown, 1942) ezeket alátámasztva javasolta a progresszív szisztémás sclerosis elnevezést. Később, mivel a „progresszív” kifejezés nem minden esetre volt jellemző, elmaradt a terminológiából. Winterbaue 1964-ben referálta a saját esetét, azóta létezik a CREST-alcsoport, 1969-ben 58 autopsia alapján a gyakran érintett szervek a következők lettek: bőr, gastrointestinalis tractus, tüdő, vese, vázizomzat, pericardium, valamint ez volt az első leírás a szisztémás sclerosis (SSc) vascularis patológiájáról. Rodnan bevezette a bőrpontszám-meghatározást, Steen és Medsger meghatározták a SSc-alcsoportokat, Leroy és mtsai pedig a diagnosztikus kritériumokat, és többen a scleroderma specifikus autoantitestek alcsoport kötődését. A legutolsó klasszifikációs kritériumrendszer nemzetközi összefogással 2013-ban született (ACR/EULAR SSc klasszifikációs kritérium) [1–3].

A SSc nemzetközileg elfogadottan a ritka betegségek közé tartozik, aminek kutatásában, kezelésében érdemi eredményeket lényegében csak nemzetközi összefogással lehet elérni. A hármas patogenetikai folyamatról – autoimmun patológia, microvascularis patológia és fibrosis – az elmúlt évtizedekben a kutatások egyre több információt biztosítottak, ezek eredményeinek egy részét már a terápiában is alkalmazzuk. A PubMed adatbázisban 1945-től az '50-es évek végéig inkább betegség-leírások szerepelnek, kevés szövettani feldolgozás, elsősorban a kollagén-lerakódás folyamatával kapcsolatban, de már a vascularis eltérések vonatkozásában is találunk adatokat [4–9]. Az 1960–70-es években szaporodott meg az immunológiai háttér vizsgálatára vonatkozó eredmények száma, elsősorban a vér fehérjéinek, ellenanyagainak, később a lymphocyták elemzésével [10–13]. Végül az 1980-as évektől máig tartó időszak ugrásszerű változást hozott az ismeretekben. Ezek alapján a betegség genetikai fogékonyságának a háttérben számos HLA- és non-HLA-asszociáció merült fel, de az

* A Belák Sándor Emlékérem átvételekor, 2017. szeptember 15-én, Siófokon elhangzott előadás átdolgozott, írott változata.

eredmények diverzitása azt jelzi, hogy számtalan genetikai faktor befolyásolhatja a kórképet. A legújabb kutatások a type-I IFN-szignalizáció, az IL12-, IL23- és IFN γ -útvonalban részt vevő STAT4- és IRF5-gének fontosságát jelzik. Az immunológiai/gyulladásos folyamatban számos sejt és molekula szerepét ismerjük mind az innate, mind az adaptív immunválaszt involválva – monocytá/macrophagok, hízósejtek, adipocyták, B-sejtek, T-sejtek, ezek alcsoportjai, proinflammatorikus citokinek, chemokinek, növekedési faktorok, endothel, NK-, dendritikus sejtek –, ezek eltérő részvétele és aktivációja az eltérő klinikai alcsoportok vonatkozásában hozhatnak más és más terápiás lehetőséget. A scleroderma-specifikus autoantitesteknek patogenetikai szerepük is van, illetve az alcsoport besorolással prognosztikai tényezőkné is számítanak (pl. anti-RNS polimeráz-III – diffúz, magasabb bőrpontszámú forma, tumorasszociáció). A vascularis patológia ismert lépései nemcsak magát a vascularis károsodást jelzik (endothel-diszfunkció, vasoconstrictio túlsúlya a vasodilatatióval szemben, károsodott vasculo/angiogenesis), hanem azt is felismerték, hogy a vascularis változásokban szereplő sejteknek és citokineknek direkt szerepe van a fibrosis folyamatában. Az utolsó 1-2 év eredményei a pro-angiogen chemokinek (pl. growth-regulated protein-g – CXCL3 és granulocytá chemotacticus protein-2 – CXCL6) szerepét hangsúlyozzák, amelyek fokozott expressziója mellett sincs megfelelő endothel-sejtválasz és migratio. Végül, de nem utolsósorban egyre több adekvát információnk van a fibrosis kóros folyamatáról SSc-ban, aminek jól ismert alapja a fokozott fibroblast-aktiváció, myofibroblast átalakulás, TGF β -overexpresszió. A TLR4, 8, 9, sirtuin-3 szerepének, a STAT6-szignál által befolyásolt IL-13-indukált kollagén-termelődés legutóbbi megismerése újabb és újabb terápiás lehetőséget vet fel [14–17].

A betegség diagnosztikájának területén egyre inkább cél a nagyon korai SSc felismerése, korai terápiás beavatkozással, korai szervi manifesztáció-szűréssel. Az alcsoport-besorolással, szervi manifesztációk kiindulási állapotának felméréssel, az évenkénti kontrollvizsgálatok elvégzésével, a szervi tünetek progressziójának megítélésével lényeges prognózis-felmérést végezhetünk, és a követés során ezeknek megfelelően válthatjuk a beteg kezelését. A PubMed adatbázisban legkorábbi leírások 1945-re vonatkoznak, amikor klinikai tünetek, esetleg röntgenvizsgálat alapján állapították meg a szervi manifesztációk meglétét [18, 19]. A technikai forradalom azonban ide is bevonult, így a pontos diagnosztikához napi gyakorlatban alkalmazzuk a legmodernebb vizsgáló módszereket (HR-CT, szívizom-MRI, multiparametrikus szívultrahang-vizsgálat a legújabb ultrahang-technikákkal), a szekunder vascularis betegségek megítélésére doppel ultrahangot (flow-mediált vasodilatatio-mérés,

nagyerek augmentációjának mérése). Nemcsak az alapbetegség követése a cél, hanem a társbetegségek, overlap-szindrómák diagnosztizálása, kezelése is. A társbetegségek célzott szűrése megelőző és jobb kimenetelt is biztosít a betegek számára. Ebben elsődleges a korai atherosclerosis eredményeként kialakuló cardiovascularis betegségek és a malignus-folyamatok megelőzése, felmérése.

A patogenetikai ismereteink ugrásszerű bővülése mellett, ha nem is olyan mértékben, de javultak a betegség kezelési lehetőségei. Az 1940–50-es években penicillin-, cortison-, ACTH-, intravénás novocain-, procain-kezelésekkel próbálkoztak, majd az 1960–70-es évektől cholchicint, D-penicillamint, hyaluronidase iontoforesist kezdtek adni, és már volt említés D-vitamin-terápiával kapcsolatban is [3, 20]. Kezdeti orvosi munkám során az 1980-as évek végétől a SSc-os betegeknél elsősorban Ca-csatorna-blokkolót (nifedipint), pentoxyfillint, ún. szabadgyök-fogónak E-vitamint, és „antifibrotikus” terápiaként cholchicint, renalis krízisben captopril alkalmaztunk. Ehhez képest lényegesen bővült a terápiás paletta az elmúlt 2-3 évtizedben. Továbbra is első vonalban állnak a vascularis kezeléseket, de a gyógyszerek skálája bővült az újonnan kifejlesztett molekulákkal (pl. endothelin-1 receptor antagonisták, többféle 5-foszfodiészteráz gátló, guanilát cikláz agonista, prostacyclin analógok, prostacyclin receptor agonista), amelyek szignifikánsan javították a betegek túlélését, elsősorban pulmonalis artériás hypertóniában, cardiomyopathiában. Bizonyítékok alapján szélesebb körben alkalmazzuk az immunuszuppresszív kezeléseket is (a cyclophosphamid mellett létjogosulttá vált a methotrexat, azatioprin, mycophenolat mofetil alkalmazása is bizonyos szervi manifesztációkban, és gyűlnek az adatok a biológiai terápiákkal kapcsolatban – rituximab, anti-IL6R, abatacept stb.). Válogatott, korai diffúz SSc-ban megfontolandó és eredményes lehet az autológ őssejt-transzplantáció [21]. Ezekon kívül a fibrosis folyamatának a gátlásában számtalan molekula áll kipróbálás alatt, illetve új gyógyszerprogramok indultak idiopathiás pulmonalis fibrosisban már törzskönyvezett antifibrotikus molekulákkal (pirfenidon, nintedanib). Ha mindezek a terápiás lépések célhoz vezetnek, elmondhatjuk, hogy a betegek kilátásai jelentősen javulhatnak még a következő időszakban.

Végigtekintve a leírt fejlődési folyamatot, szerencsésnek tartom magam, hogy ebben munkámmal én is részt vehettem. A napi teendőim nagy részét most is a betegek gondozása jelenti, de emellett sikerült a betegségben végzett vizsgálatokkal néhány új eredményt is felmutatni munkatársaim segítségével. Ilyen eredmények a vascularis tényező vizsgálata, a statin-kezelés vascularis hatásai a betegségben [22–24]. A társbetegségek vizsgálata, ezen belül is a SSc-RA overlap betegek genetikai hátterének meghatározása, társuló malignus beteg-

ségek előfordulási gyakorisága, a tumormarkerek prediktív szerepének meghatározása, osteoporosis előfordulása [25–27]. A gastrointestinalis manifesztációk felmérése vagy a juvenilis scleroderma-formák jellegzetességeinek meghatározása [28, 29]. Ahhoz, hogy új területeket tudjunk bevonni a vizsgálatokba, szinte törvényszerű a megfelelő kooperáció a társzakkal, kutatóintézetekkel, aminek keretében jelenleg kiterjesztett vizsgálatok folynak (szemészet, genetika). Mindemellett igyekszünk a nemzetközi gyógyszerprogramokban való részvétellel még el nem érhető, de hatékonysággal kecsegtető terápiás lehetőséget biztosítani a betegeink számára.

Végül, de nem utolsósorban, mivel az orvoslás elsődlegesen mégiscsak a betegekről szól, próbáljuk lehetőségeinknek megfelelően támogatni a betegszervezeteket, a scleroderma esetében az Országos Scleroderma Közhasznú Egyesületet, amely része az Európai Scleroderma Szervezetek Szövetségének (FESCA) is. Az egyesülethez a sclerodermás betegeken kívül a betegek hozzátartozói, barátai, orvosok és más egészségügyi dolgozók is csatlakoztak. Céljük az aktív szerep vállalása a scleroderma betegséggel kapcsolatos egészségügyi ellátási, illetve a betegeket érintő problémák megoldásában. Ehhez vállalják a betegek oktatását, felvilágosítását különböző szakmai előadások, fórumok, egyéb tájékoztató programok összeállításával, természetesen az egészségügyi dolgozók bevonásával. A sclerodermában és más autoimmun betegségekben szenvedő betegek kezelésével sok éve foglalkozó gyakorló orvosként elmondhatom, hogy a sclerodermás betegek az egyik legtürelmesebb, leginkább pozitív hozzáállású betegcsoport, akik a napi nehézségek, végleges szervi szövődmények, sokszor jelentős mozgáskorlátozottság ellenére is tudnak pozitívan élni a világban. Ezért befejezésként álljon itt a legutóbbi debreceni rendezvényük motója: „A scleroderma a mosolyomat nem veszi el!”

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki az MRE vezetőségének a megtisztelő kitüntetésért, és köszönöm az eléréséhez szükséges munkám során tanítóim, példaképeim, Szegedi Gyula, Kávai Mária, Czirják László, Szekanecz Zoltán, Kiss Emese, Soltész Pál, Szamosi Szilvia, Tímár Orsolya, Horváth Ágnes, Németh Ágnes, a tanszék valamennyi munkatársa, korábbi kollégáim és családom segítségét.

Irodalom

- [1] Rodnan, G. P., Benedek, T. G.: An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med* 1962, 57, 305–319.
- [2] Avouac, J., Fransen, J., Walker, U., et al.: Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR

- Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 3, 476–481.
- [3] Varga, J., Denton, C. P., Wigley, F. M.: *Scleroderma. From pathogenesis to comprehensive management.* Springer 2014
- [4] Eger, W.: Vascular modifications in progressive diffuse scleroderma; a contribution to the pathology of permeability. *Med Monatsschr* 1951, 5, 7, 474–478.
- [5] Bahr, G. F.: Electron microscopical investigations of scleroderma with a study of the connective tissue of the skin. *Arztl Forsch* 1956, 10, 6, 255–266.
- [6] Van gelder, D. W.: Clinical significance of alterations in gamma globulin levels. *South Med J* 1957, 50, 1, 43–50.
- [7] Marmarosi, G., Nagy, E.: Capillaroscopic examinations in scleroderma. *Bőrgyógy Venerol Sz* 1957, 11, 5, 195–198.
- [8] Szabolcs, M., Tankó, B.: Hexosamine determinations in the serum in scleroderma. *Kísérl Orvostud* 1958, 10, 2–3, 212–216.
- [9] Oblatt, E., Feher, I., Csiki, T.: Serum protein examinations in scleroderma and Sjogren syndrome. *Magy Belorv Arch* 1958, 11, 2–3, 66–69.
- [10] Fisher, E. R., Rodnan, G. P.: Pathologic observations concerning the cutaneous lesion of progressive systemic sclerosis: an electron microscopic histochemical and immunohistochemical study. *Arthritis Rheum.* 1960, 3, 536–345.
- [11] Burch, P. R., Rowell, N. R.: Autoimmunity. aetiological aspects of chronic discoid and systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and Hashimoto's thyroiditis: some immunological implications. *Lancet* 1963, 2, 7306, 507–513.
- [12] Beck, J. S., Anderson, J. R., Gray, K. G., Rowell, N. R.: Antinuclear and precipitating autoantibodies in progressive systemic sclerosis. *Lancet.* 1963, 2, 7319, 1188–1190.
- [13] Czirják, L., Dankó, K., Sonkoly, I., Bodolay, E., Szegedi, G.: Lymphocyte markers in patients with progressive systemic sclerosis. *Acta Med Hung* 1985, 42, 3–4, 109–114.
- [14] Barsotti, S., Bruni, C., Orlandi, M., et al.: One year in review 2017: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2017, 35, Suppl. 106, S3–S20.
- [15] Huang, X. L., Wu, G. C., Wang, Y. J., et al.: Association of interleukin-1 family cytokines single nucleotide polymorphisms with susceptibility to systemic sclerosis: an independent case-control study and a meta-analysis. *Immunol Res* 2016, 64, 1041–1052.
- [16] Xu, Y., Wang, W., Tian, Y., Liu, J., Yang, R.: Polymorphisms in STAT4 and IRF5 increase the risk of systemic sclerosis: a meta-analysis. *Int J Dermatol* 2016, 55, 408–416.
- [17] Lazzaroni, M. G., Cavazzana, I., Colombo, E., et al.: Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening. *J Rheumatol* 2017, 44, 639–647.
- [18] Beerman, H.: The visceral manifestations of scleroderma; a review of the recent literature. *Am J Med Sci.* 1948, 216, 4, 458–475.
- [19] Llyod, W. E., Tonkin, R. D.: Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma; review of the literature and report of four further cases. *Thorax.* 1948, 3, 4, 241.

- [20] Norman, C. F.: Vitamin D therapy in the treatment of scleroderma and allied conditions, three cases. *Geriatrics* 1947, 2, 1, 24–33.
- [21] Russel, L. L., Pellar, E., Pope, J. E.: Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2017, 46, 767–774.
- [22] Szűcs, G., Timar, O., Szekanecz, Z., et al.: Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis – relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology* 2007, 46, 5, 759–762.
- [23] Timar, O., Soltesz, P., Szamosi, S., et al.: Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatology* 2008, 35, 7, 1329–1333.
- [24] Timar, O., Szekanecz, Z., Kerekes, G., et al.: Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity C-reactive protein, complement and immunocomplex production in patients with systemic sclerosis: a prospective case-series study. *Arthritis Res Ther* 2013, 15, 5, R105.
- [25] Szűcs, G., Szekanecz Z, Zilahi, E., et al.: Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46, 6, 989–993
- [26] Szekanecz, E., Szűcs, G., Szekanecz, Z., et al.: Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity *J Autoimmunity* 2008, 31, 4, 372–376.
- [27] Szekanecz, E., Szamosi, Sz., Gergely, L., et al.: Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008, 27, 9, 1163–1166.
- [28] Szamosi, Sz., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Gastrointestinal manifestations in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2006, 26, 12, 1120–1124.
- [29] Szamosi, Sz., Marodi, L., Czirjak, L., Ellenés, Z., Szűcs, G.: Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients. *Ann NY Acad Sci* 2005, 1051, 229–234.

Levelezés: Szűcs Gabriella dr.,
e-mail: szucs.gabriella@med.unideb.hu