

SKLEROZA SISTEMIKE - SKLERODERMA



Afrim Gashi

Specialist i Mjekësisë Interne,
Klinika e Reumatologjisë,
Qendra Klinike Universitare e
Kosovës

Lëndim Skleroza sistemike, apo skleroderma është sëmundje kronike, multisistemike e ndërmetjetësuar imunologjikisht që karakterizohet nga aktiviteti i çrregullt i sistemit imunitar, dëmtimi vaskular i ndjekur nga neovaskularizimi dhe remodelimi vazal defektoz, si dhe fibroza progresive e lëkurës dhe e organeve të brendshme. Vaskulopatia duket se luan rol vendimtar në nxitjen e rrugës patogjenike midis autoimunitetit dhe fibrozës. Fazat e hershme të sëmundjes karakterizohen nga prania e fenomenit Raynaud në pothuajse të gjithë pacientët, e ndjekur nga shfaqja e gishtërinjve të fryrë - "puffy fingers", prania e antitropave SSc specifike dhe ndryshimet mikrovaskulare të dukshme me kapilaroskopi. Aktualisht, faza e hershme e sëmundjes është një nga fokuset kryesore të studimeve klinike meqë potencialisht përfaqëson periudhën e aktivizimit të imunitetit me ndjeshmërinë më të lartë ndaj trajtimit immunosupresiv. Gjatë ecurisë së sëmundjes, në pacientë të ndryshëm variabiliteti i prekjes së organeve të brendshme është shumë i lartë dhe karakterizohet me një sërë simptomash klinike duke përfshirë: sklerozën e lëkurës, ulcerat digjitale (DU), sëmundjen intersticiale të mushkërive (ILD), hipertensionin pulmonar (PAH), fibrozën kardiakë, çrregullimet gastrointestinale, mosfunksionimin e mëlçisë dhe krizën renale sklerodermike. Varësisht nga gjetjet klinike, të dhënat serologjike dhe prognoza skleroza sistemike grupohet në sklerodermën e lokalizuar (morfenë), sklerozën sistemike të limituar (LcSSc; më parë referuar si sindroma CREST), sklerozën sistemike difuze (DcSSc) dhe sklerozën sistemike pa sklerodermë (sine scleroderma).

Skleroza sistemike ka shkallë të lartë të mortalitetit - më të lartë se çdo sëmundje tjetër reumatike veçanërisht për pacientët me sklerozë sistemike difuze. Megjithatë shumica e pacientëve me SSc janë femra, prognoza më e keqe është vënë re tek meshkujt. Vlerësimet e prevalencës dhe incidencës janë sfiduese për shkak të rasteve të pakta, spektrit të gjerë të manifestimeve klinike, kriterëve të ndryshme diagnostikuese, rajonit gjeografik, madhësisë së popullsisë dhe dizajnit të studimit. Megjithatë, në studimet epidemiologjike është raportuar incidenca nga 0.2 në 7.5 për 100,000 persona në vit, dhe prevalenca nga 3,1 në 144,5 për 100,000 individë. Shumica e gjeneve predispozuese për SSc janë haplotipe të Antigenit Leukocitar Njerëzor (HLA) dhe të gjeneve jo-HLA të ndërlidhura me imunitetin dhe inflamacionin, të përbashkëta edhe me sëmundje të tjera të indit lidhor si artriti reumatoid dhe lupusi eritematoz sistematik. Ndikimi i faktorëve mjedisor në një individ gjenetikisht të ndjeshëm mendohet se nxitë një proces multifokal kronik të karakterizuar nga ndryshimet vaskulare, inflamacioni, autoimuniteti dhe fibroza. Vaskulopatia, e cila është ura lidhëse ndërmjet ndryshimeve imune dhe fibrozës, në nivel klinik shprehet me fenomenin Raynaud, ulcerat digjitale, kriza sklero-

derma renale dhe hipertensioni arterial pulmonar. Për shkak të tipareve të ndryshme klinike si dhe ecurisë heterogjene skleroza sistemike në fakt, është një sëmundje e paparashikueshme, e cila ende paraqet sfidë të konsiderueshme për mjekun reumatolog. Ndërkaq për pacientët, diagnosticimi me sklerozë sistemike shoqërohet me pasiguri të madhe për sa i përket prognozës dhe zhvillimit të manifestimeve që janë potencialisht vdekjeprurëse. Paraqitja e tyre në emergjencë ose në klinikat e paspecializuara mund të vonojë diagnozën përfundimtare dhe të komprometojë trajtimin e duhur.

Prezantimi klinik dhe klasifikimi Dislokimet

Skleroza sistemike fillimisht prezantohet me shenja dhe simptoma jo specifike si fenomeni Raynaud, edemi dhe parestesia e gishtërinjve, refluksi gastroezofageal, disfagia, lodhja, humbja e peshës, mungesa e apetitit, dhimbja muskuloskeletore, dhimbja dhe shtangimi i nyjave. Në disa pacientë, vërehen manifestime të sëmundjes organ-specifike të tilla si fibroza pulmonare, hipertensioni arterial pulmonar, insuficienca renale ose komplikimet gastrointestinale. Në bazë të shtrirjes së përfshirjes lëkurore, pacientët grupohen në nëngrupin e sklerozës sistemike të limituar (LcSSc) apo të sklerozës sistemike difuze (DcSSc). Pothuajse të gjithë pacientët me LcSSc dhe DcSSc prezantohen me antitropa antinuklear pozitiv (ANA), fenomenin e Raynaud-it dhe ndryshime kapilare në shtratin e thonjve. Pacientët me LcSSc zhvillojnë sklerozë të lëkurës distalisht bërrylave dhe gjunjëve, si dhe kanë përfshirje të fytyrës. Përkundrazi, pacientët me DcSSc përveç distalisht zhvillojnë edhe sklerozë proksimale. Pacientët me LcSSc kanë më shumë gjasa të kenë antitropa anticentromere dhe të zhvillojnë hipertension pulmonar, ndërsa pacientët me DcSSc antitropa anti-topoizomerazë I (anti-Scl70) ose anti-ARN polimerazë III dhe krizë renale sklerodermike.

Kriteret e reja të klasifikimit jo vetëm që konfirmojnë rolin e rëndësishëm të përfshirjes së lëkurës për diagnozën e SSc, sipas kriterëve ACR të vitit 1980, gjithashtu prezantojnë veçori që zakonisht shfaqen në fazën e hershme, duke lejuar arritjen e diagnozës përmes përdorimit të një sistemi pikësh. Pacientët me stade të ndryshme të sëmundjes mund të kenë të njëjtin rezultat që do të thotë se rezultati nuk korrespondon me ashpërsinë e sëmundjes. Shkalla e progresionit në sklerozë definitive sistemike ndryshon në bazë të nëntipit të sklerozës sistemike. Në mënyrë tipike, pacientët me sklerozë sistemike difuze zhvillojnë simptomat e para jo-Raynaud brenda 1-2 viteve nga fillimi i fenomenit Raynaud; Megjithatë, disa pacientë me sklerozë sistemike difuze mund të zhvillojnë simptoma të tjera paralelisht ose vetëm disa javë pas fillimit të fenomenit Raynaud; Në të kundërt, në pacientët me sklerozë sistemike të limituar simptomat e

para jo-Raynaud shfaqen midis 5 dhe 10 vitesh pas fillimit të fenomenit Raynaud

rituximab, tocilizumab, ciklofosamid ose transplantimi i qelizave staminalë hema-

tit të nintedanib në grupin eksperimental. Ndër të gjitha strategjitë imunomoduluese

Tab.1. 2013-Sistemi i klasifikimit të Sklerozës sistemike sipas ACR dhe EULAR

Përfshirja proksimale e lëkurës
• Trashje e lëkurës së gishtërinjve të të dy duarve, e shtrirë në afërsi të nyjave metakarpofalangeale (kriter i mjaftueshëm; rezultati 9).
Trashje e lëkurës së gishtave (llogaritet vetëm rezultatin më i lartë)
• Gishtërinjtë e fryrë (2 pikë) • Sklerodaktilia e gishtërinjve (distaisht nyjave metakarpofalangeale por proksimalisht nyjave proksimale interfalangeale; 4 pikë)
Lezionet në majë të gishtërinjve (llogaritet vetëm rezultati më i lartë)
• Ulcera digjitale (2 pikë) • Shenjat 'pitting' në majë të gishtave (3 pikë)
Teleangioektazia (2 pikë)
Kapilarë jonormal në thonj (2 pikë)
Hipertensioni arterial pulmonar ose sëmundja intersteciale e mushkërive
• Hipertensioni arterial pulmonar (2 pikë) • Sëmundja intersteciale e mushkërive (2 pikë)
Fenomeni i Raynaud (3 pikë)
Autoantitrupa të lidhura me sklerozën sistemike (rezultati maksimal - 3 pikë)
• Anti-centromere (3 pikë) • Anti-topoizomeraza I (3 pikë) • Anti-arn polimeraza III (3 pikë)

për klasifikim nevojiten 9 pikë. Këto kritere janë të zbatueshme për çdo pacient që konsiderohet për t'u përfshirë në një studim të sklerozës sistemike. Kriteret nuk janë të zbatueshme për pacientët me trashje të lëkurës që kursen gishtërinjtë ose për pacientët që kanë çrregullim të ngjashëm me sklerodermën e cila shpjegon më mirë manifestimet e tyre (p.sh; fibrozë sklerotike nefrogjene, morfea e gjeneralizuar, fasciiti eozinofilik, skleredema diabetike, skleromiksedema etj.).

Qasja terapeutike

Trajtimi i sklerozës sistemike mbetet sfidues pasi aktualisht rezultatet janë të pakënaqshme dhe asnjë trajtim i ri nuk i përmbush plotësisht pritshmëritë. Qëllimi i trajtimit është stabilizimi dhe parandalimi i sëmundjes progresive. Qasja aktuale terapeutike përfshin imunosupresionin e përgjithshëm dhe menaxhimin e komplikimeve, me rekomandim që fillimisht të përcaktohet fenotipi dhe faza e sëmundjes. Agjentët imunosupresiv, si metotreksati (MTX), ciklofosamidi (CYC) dhe mykofenolat mofetil (MMF), janë barna të zgjedhjes së parë dhe indikohen për rastet me përfshirje lëkurore dhe mushkërore të sklerodermës. Në përgjithësi, MMF, konsiderohet si terapi e linjës së parë duke pasur parasysh toksicitetin e favorshëm dhe profilin e ulët të efekteve anësore. Në rast përkeqësimi, mund të merren parasysh trajtime të tjera, të tilla si

topoetike. Bazuar në rezultatet e fazës së tretë të studimit klinik "FocuSSced", në vitin 2021 Tocilizumab u miratua nga FDA për përdorim në pacientët me përfshirje mushkërore nga dcSSc.

Ende nuk ka të dhëna nëse tocilizumab është i efektshëm tek pacientët me përfshirje mushkërore nga ISSc, si dhe nëse mund të kombinohet në mënyrë të sigurt me trajtimet e tjera ekzistuese në pacientët me përfshirje mushkërore nga dcSSc. Me efikasitet të ngjashëm me ciklofosamidin, antitrupi monoklonal anti-CD20, rituximab, duket se përmirëson fibrozën e lëkurës dhe FVC, dhe mund të përdoret si alternativë ndaj ciklofosamidit për të shmangur efektet e tij anësore. Megjithatë, për kontrollin adekuat të fibrozës pulmonare, është theksuar nevoja që RTX të shoqërohet me MMF, veçanërisht në pacientët me fenotip më agresiv të sëmundjes. Nintedanib, frenues i tirozinës kinazës (TKI), targetues i receptorit të faktorit të rritjes së fibroblastit (FGF), receptorit PDGF dhe receptorit të faktorit të rritjes endoteliale vaskulare (VEGF), është miratuar së fundmi për trajtimin e sëmundjes intersteciale pulmonare të nxitur nga SSc. Studimi "SENSCIS", i cili vlerësoi nintedanib në kontekstin e trajtimit me apo pa MMF tregoi se trajtimi i njëkohshëm me MMF siguron përfitim të mundshëm në funksionin e mushkërive, duke ngadalësuar rënien e FVC në grupin placebo, si dhe duke rritur shkallën e efek-

të disponueshme për trajtimin e sklerozës sistemike, transplantimi i qelizave staminalë hematopoietike (HSCT) mund të çojë në përmirësimet më të thella si në sklerozën lëkurore, ashtu edhe në sëmundjen intersteciale të mushkërive. Duke qenë procedurë e kushtueshme dhe e lidhur me efekte të padëshiruara kërcënuese për jetën, HSCT përgjithësisht konsiderohet për pacientët me sklerozë sistemike të hershme difuze të lëkurës si qasje e linjës së dytë kur terapitë e tjera dështojnë apo e linjës së parë në pacientët e përzgjedhur me kujdes kur përfitimi i parashikuar i HSCT tejkalon rreziqet e mundshme.

Vazodilatatorët, si antagonistët e kalciumit, frenuesit e fosfodiesterazës së tipit 5 (PDE5), dhe analogët sintetikë të antagonistëve të receptorit të prostaciklinës dhe endotelinës (ERA), indikohen për trajtimin e fenomenit Raynaud, ulcerat digjitale ishëmike dhe hipertensionit pulmonar (PAH). Bosentan, ambrisentan dhe macitentan janë antagonistë të receptorit të endotelinës (ERA) të miratuar aktualisht për trajtimin e PAH, përfshirë edhe PAH e lidhur me sëmundjet e indit lidhor.

Në studimin klinik "RAPIDS-2" ku ishin të përfshirë 188 pacientë me së paku 1 ulcerë digjitale, Bosentan zvogëloi shfaqjen e DU-ve të reja, por nuk pati efekt në shërimin e DU ekzistuese. Analogët intravenoz të prostaciklinës duket se japin efekte më të

mira në shërimin dhe zvogëlimin e ulcerave të reja digjitale. Frenuesit oral të fosfodies-terazës 5 (PDE-5) si sildenafil dhe tadalafil janë agjentë të miratuar për trajtimin e PAH, pasi kanë treguar efikasitet të jashtëzakonshëm vetëm ose në kombinim me ERA. Për më tepër, provat klinike kanë demonstruar efikasitetin e sildenafilit në shërimin e ulcerave digjitale. Selexipag, agonist oral, selektiv i receptorit të prostaciklinës është miratuar kohët e fundit për trajtimin afatgjatë të PAH. Selexipag konsiderohet të ketë profil të mirë sigurie, me efekte negative minimale, që variojnë nga të lehta në mesatare.

Përfundimi

Skleroza sistemike është sëmundje komplekse, ende me shumë të panjohura, mirëpo të kuptuarit e patogjenezës së saj ka përmirësuar mundësitë e trajtimit, prognozën dhe mbijetesën e pacientëve. Çdo pacient i cili prezantohet me fenomenin Raynaud që fillon ose përkeqësohet afër kohës së zbulimit të antitropave antinuklear, veçanërisht autoantitropave specifike të sklerozës sistemike, kapilarë jonormalë të thonjve dhe gishtërinj të fryrë konsiderohet të ketë sklerozë sistemike shumë të hershme. Diagnoza e hershme e SSc është aktualisht thelbësore, sepse përbën mjetin kryesor për të ndryshuar rrjedhën natyrale të sëmundjes me përdorimin e agjentëve terapeutikë më agresivë. Në këta pacientë, mungesa e parashikuesve të besueshëm të evolucionit të sëmundjes sugjeron nevojën për ndjekje të vazhdueshme dhe skринing për detektim të përfshirjes së organeve të brendshme. Mundësitë e trajtimit të SSc kanë dëshmuar përmirësime të rëndësishme, veçanërisht në menaxhimin e komplikimeve organore. Strategjitë terapeutike, duke përfshirë qasjet e kombinuara me imunomodulatore premtajnë mbajtjen e sëmundjes në remision për periudhë më të gjatë kohore. Megjithatë, heterogjeniteti i SSc kërkon plane trajtimi të përshtatura dhe kërkime të vazhdueshme për të kuptuar më mirë nxitësit patogjenë të sëmundjes dhe për të zhvilluar terapi modifikuese më efektive. Referimi në qendrat e specializuara të sklerodermës mund të përmirësojë më tej kujdesin e pacientit përmes diagnostikimit të hershëm, vlerësimit të rrezikut dhe trajtimit të individualizuar.