

Scleroderma - amit a klinikumról és a terápiáról jelenleg tudunk

2018. január 26. Szeged



Balog Attila

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

- incidencia (új esetek száma / év): USA 20/év 1 millió lakosra
- prevalencia (összes eset) 276/ 1 millió lakosra
- klinikai klasszifikáció (lSSc vs dSSc) } súlyosság
- aABs
- afrikaiak/afroamerikaiak: korábban,
súlyosabb bőr- és tüdőérintettséggel

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

- anti-RNA polymerase III (aABs) - súlyosabb bőrtünetek
RSC (renal scleroderma crisis)
- topoisomerase I - ILD (interstitial lung disease)
- a túlélési adatok javultak az elmúlt 10 évben
- vezető halálok: tüdőérintettség

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

- SSc klasszifikáció kritériumok
- multicentrikus prospektív (264 SSc vs 400 CTD)
- cél SSc <-> SLE > CTD

1980. SSc klasszifikáció

A) Major

scleroderma (szimmetrikus) MCP ízületektől proximalisan

B) Minor

1. sclerodactylia
2. ujjakon hegek, ujjlenyomat eltűnése
3. bibasilaris tüdőfibrózis

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

- SSc klasszifikáció kritériumok
- 2001. LeRoy korai SSc
Limited SSc: Raynaud + kapillármirkoszkópos mintázat
α-centromer, -topoisomerase I, -fibrillarin, -PM-Scl, -
fibrillin, -RNA polymerase I, II)
- Limited cutan SSc: bőrelváltozások distalisan a könyöktől,
térdtől
- Diffuse cutan SSc: bőrelváltozások proximalisan a könyöktől,
térdtől, kulccsonttól

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

- SSc klasszifikáció aABs alapján

	<u>A-centromer</u>	<u>A-</u> topoisomerase	<u>A-RNA</u> polymerase III
ISSc	Gyakori	Kevésbé gyakori	Kevésbé gyakori
dSSc	Nagyon Ritka	Gyakori	Nagyon gyakori
ILD (súlyos)	Ritka	Gyakori	Kevésbé gyakori
SRC (vese)	Ritka	Kevésbé gyakori	Nagyon gyakori
PAH	Gyakori hosszú kórkép	n.a.	n.a.

- SSc(85%-90%) ANA +
- SSc(60%-70%) anticentromere, anti-topoisomerase I = a-*Scl-70*), anti-RNA polymerase III

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

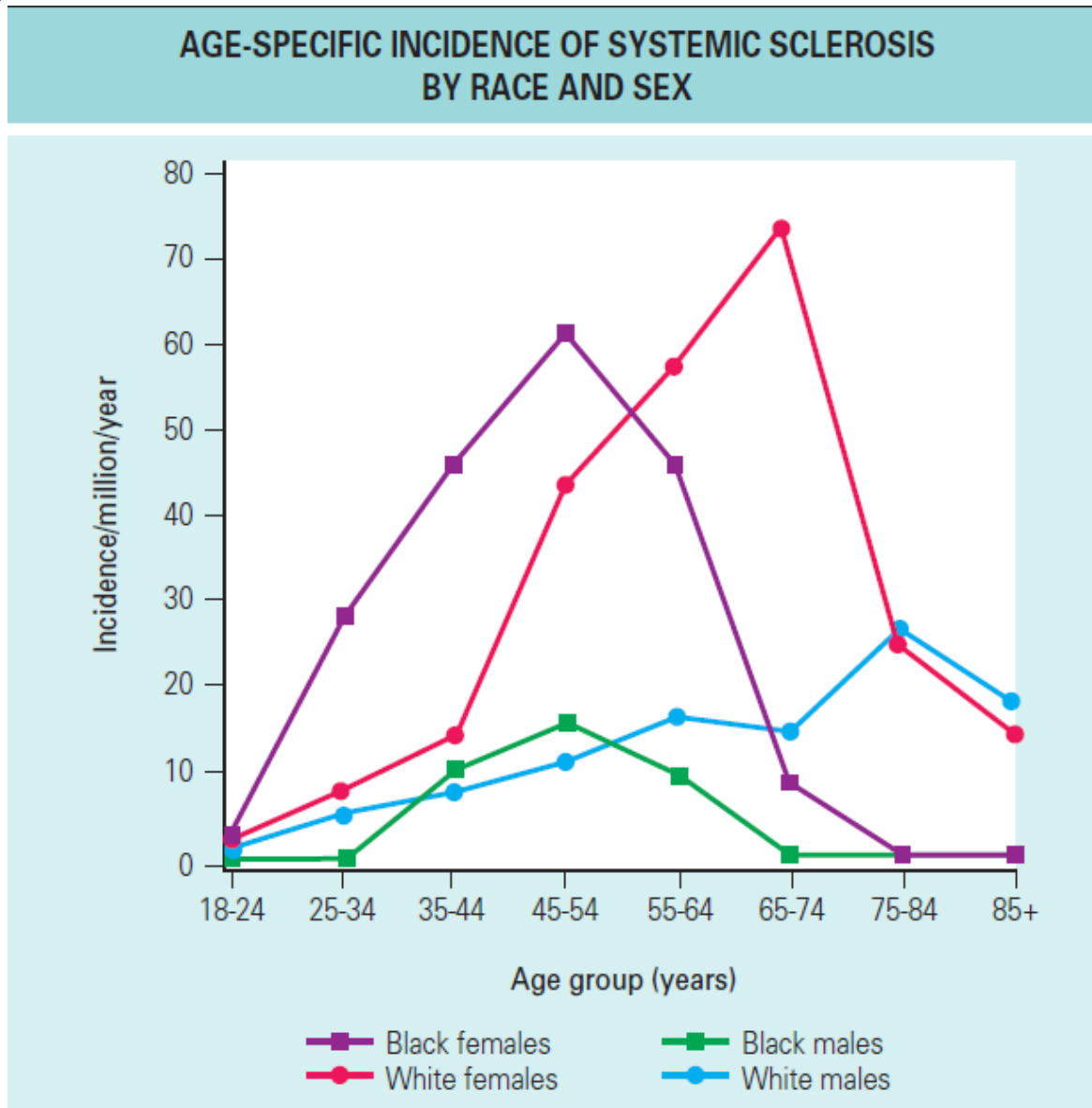
- prevalencia SSc (USA)
1947-1952 4 beteg / 1 millió lakos
2003. 443 beteg / 1 millió lakos

<u>study</u>	<u>régió</u>	<u>Prevalencia (1 millió lakosra)</u>
Arnett (1996)	Choctaw Native Americans	660
Kuo (2011)	Taiwan	563
Bernatsky (2009)	Canada	443
Englert (1999)	Australia	233

- Choctaw Native American (Oklahoma)
92% dSSc, 83% antitopoisomerase +

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

- nőkben, afro-amerikaikban fiatalabb korban



Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

- afro-amerikai nők vs fehér: 22.5 vs 12.8 / 1 millió ($P < 0.001$)
dSSc 49.6% vs. 24.9%; $P < 0.001$
pericarditis, PAH, pleuritis, myositis, ESR > 40 mm/hr
- fehér nők: ujjfekélyek
- non-Europeans Americans vs european A:
dSSc (34% vs. 17%; $P = 0.04$)
ILD (53% vs. 33%; $P = 0.06$)
- A-centromer +
European Americans 27%
african Americans 9.7% ($P < .001$)
- anti-RNP +, α -fibrillarin +
african Americans 29%, 17%
European Americans 5%, 4%

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

- SSc nő : férfi = 4 : 1 , 6 : 1
- SSc rizikó már szült nőkön kisebb (odds ratio, 0.3; 95% CI, 0.3 to 0.7) (46 SSc vs 153 controls, Italy, Pisa et al.)
- *IRAK1* (interleukin-1 receptor-associated kinase 1) gén variáns (X-krsz.) SSc nőkben gyakoribb vs kontroll
- 121 francia-, 1071 USA, 710 ausztrál-familiáris SSc vizsgálatok:

CTD gyakoribbak a családban, mint az adott populációban

SSc családi halmozódása ritka, mégis a legerősebb azonosított rizikófaktor

SSc prevalencia első fokú rokonokban (1.6-2.5%)

Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

Túlélés

915 SSc-s beteg: 1986-1999 10-éves túlélés 76.8%
1955-1985 60.6%, ($P < .001$)

*Túlélési eredményekben a javulás okai: korábbi diagnózis
jobb szervspecifikus th.*

25 éve vezető halálok: SRC
tüdő (ILD/PAH)

Jelenleg vezető halálok: ILD/PAH



Klasszifikáció, epidemiológiai adatok SSc

Túlélés - rossz prognózis

- anti-topoisomerase I +
 - vese,
 - szív,
 - tüdő,
- (ezek független rizikófaktorok)

- ESR,
- anemia,
- proteinuria,

Betegségaktivitás, kimenetel SSc

- m-Rodnan skin score (17 testrégió):
0-3 pont
magasabb pont -> rosszabb prognózis
nagyobb rizikó súlyosabb belszervi érintettségre
mortalitási rizikó
- European Scleroderma Study Group skála:
10-pontos index (klinikai és laboreltérések), terápia függő
- Systemic Sclerosis Severity Scale:
súlyosság, szervi érintettség mértéke (reverzibilis-irreverzibilis)
- Scleroderma Health Assessment Questionnaire Disability Index
- m-Rodnan skin score, % predicted forced vital capacity etc.
feasibility, reliability, validity
megfelelnek klinikai vizsgálatokhoz SSc-ben

Betegségaktivitás, kimenetel SSc

- feasibility (megvalósíthatóság): elérhető, könnyen értelmezhető, költséghatékony
- reliability (megbízhatóság): ugyanolyan körülmények között, jelen esetben SSc specifikus paraméterekkel ugyanazt az értéket mutassa

Betegségaktivitás, súlyosság

- aktivitás: időről-időre változhat, reverzibilis, a változás spontán vagy kezelés hatására (inhüvely crepitatio, gyulladás, polyarthrititis, myositis)
- károsodás: irreverzibilis (calcinosis, end-stage tüdőfibrozis)
- súlyosság: aktivitás + károsodás
korai SSc (aktivitás dominál) <-> késői (károsodás)

Betegségaktivitás, kimenetel SSc

European Scleroderma Study Group index

SSc-related activity index (0 -> 10) (inaktív -> súlyos)

Fizikális vizsgálat (bőr-, ízület), beteg értékelése az elmúlt 1 hónapról, ESR, C3, C4, tüdő %DLCO, stb.,

Korlátok:

korai SSc, havi követés stb.

Medsgger severity index

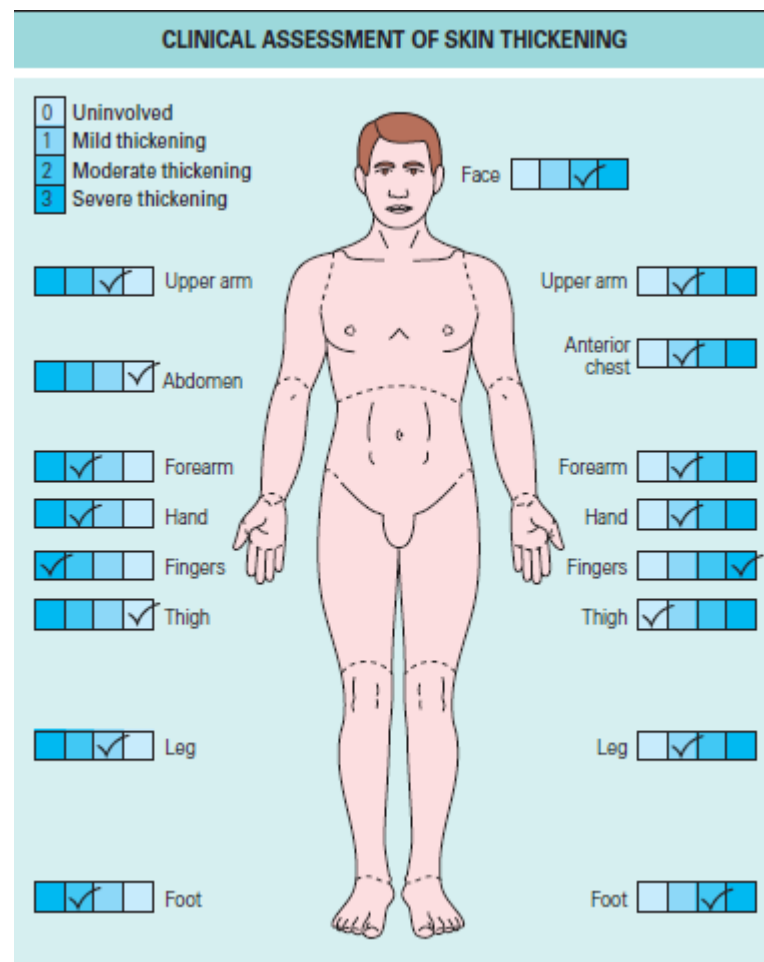
ízület/ín, izom, GI, tüdő, szív, vese
0 (nem érintett) -> 4 (end-stage)

Betegségaktivitás, kimenetel SSc

Bőr:

modified Rodnan skin score (MRSS)

- magasabb mRSS érték
belső szervek érintettség gyakoribb
magasabb mortalitás
- korai dcSSc mRSS rapid progresszió
az első 3 évben (utána puhább lehet)
- multicentrikus klinikai vizsgálatok
(feasible, reliable, valid)
MTX vs placebo: korai dSSC
Cycl vs placebo: Scleroderma Lung
Study
- Durometer, bőr UH, elastometer,
MRI
(szenszitivitás?)



Betegségaktivitás, kimenetel SSc

Musculoskeletal érintettség mérése, jelentősége

- 40% - 80% korai dcSSc-ben a legkomplikáltabb
- flexorok -extensorok crepitációja „Tendon friction rubs”
Nagyobb számuk egyben: szív-, veseérintettség
csökkent túlélés
- Cochin Hand Function Scale (CHFS)
Kézügyesség, rotációs mozgások, I-III.ujjak ügyessége
- Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS)

Betegségaktivitás, kimenetel SSc

Tüdőérintettség mérése, jelentősége

- vezető halálok (ILD, PAH)
- Légzésfunkciós tesztek SSc-ILD
restriktív zavar (%FVC)

Vasculopáthia: csökkent diffúziós kapacitás (%DLCO)

%FVC: CYC vs placebo Scleroderma Lung Study-I

Alacsony %FVC: gyakoribb SSc-ILD-hez köthető morbiditás,
mortalitás

%DLCO: 15% csökkenés 3 év alatt szignifikáns mortalitás rizikó
jelentős csökkenés PAH-ra utalhat

HRCT: kiindulási súlyosság

a legkiterjedtebb kiindulási fibrózis a legjobb CYC-ra adott
válasz

> 20% fibrózis/tejuveghomály fokozott mortalitásra utal

- 6 perces sétateszt: SSc-PAH

Betegségaktivitás, kimenetel SSc

Életminőség mérése, jelentősége

- SF-36 version 2, Health Assessment Questionnaire-Disability Index,

GI tractus

- Gastrointestinal VAS from the SSc HAQ
- Body mass index

Vese

- RR, kreatinin clearance, serum kreatinin

Raynaud phenomenon

- pl. Raynaud VAS from the SSc HAQ

Ujjfekélyek

- aktív fekélyek száma a volaris oldalon

Biomarkerek

- akut fázis fehérjék, pro-BNP, type-III procollagén

Klinikai kép

korai jelek: Raynaud > fáradtság, arthralgia, myalgia, puffiness, bőrpigmentációjának változása, GERD mind megelőzhetik a bőr vastagodását

Raynaud-jelenség

epizódikus vazospazmus

hidegprovokáció

(emocionális stressz)



Klinikai kép

Raynaud-jelenség

1, 2, illetve 3 fázisú lehet

hideg hatására jelentkező ujjfájdalom

Raynaud's Phenomenon



1. Fingers can become white due to the lack of blood flow



2. The fingers may turn blue as the blood vessels dilate to keep the blood in the tissues



3. Finally the fingers may turn red as the blood begins to return



Molly's Fund
fighting lupus

www.mollysfund.org

Secunder Raynaud-szindróma

SSc (95%) > MCTD > SLE > DM, PM, vasculitisek, APS

lcSSc: Raynaud évekkal megelőzheti a bőr, és viscerális tüneteket

dcSSc: közel egyidőben, 20%-ben bőrtünet előbb van, ilyenkor SCR is gyakoribb

Klinikai kép SSc, Raynaud-phenomenen



**Vasulopathia: intima media hyperplasia + hypertrophy,
adventitia fibrózis**

Klinikai kép SSc, Raynaud-phenomen



A-centromer +: súlyosabb vazooklúzió esetek

Klinikai kép SSc, Raynaud-phenomen

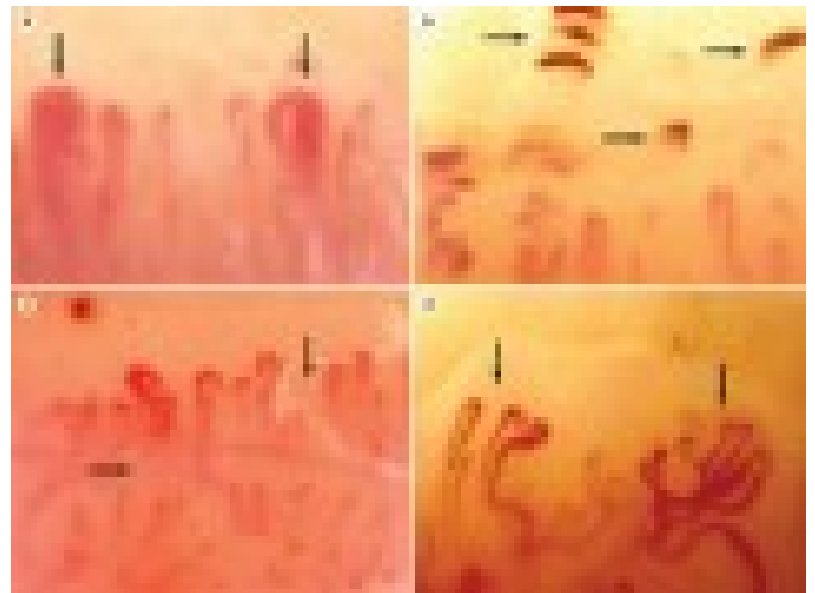
(Körömágy-) kapillármikroszkópia

Scleroderma mintázat

óriáskapillárisok

bevérzések

érmentes területek



Klinikai kép SSc, Raynaud-phenomen

(Körömágy-) kapillármikroszkópia

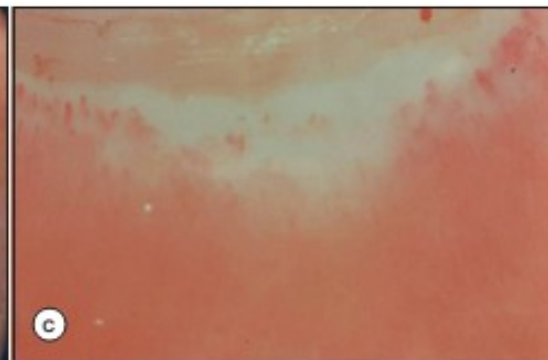
Normál



lcSSc



dcSSc



Klinikai kép, Bőrünetek

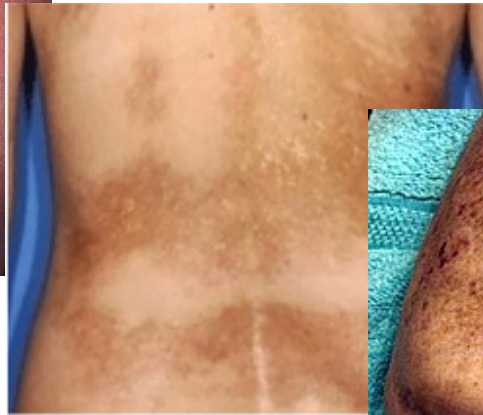
- kezdeti jelek: gyulladás, ödéma, „puffy hand” és ujjak (hónapokig), gyakran viszketés kísér



- dcSSc: arc, kezek, kar, mellkas, has, csípők, AV, lábak
- lcSSc: arc, nyak, distalis végtagi részek
- dcSSc: időnként csak a mellkason, törzsön, végtagokon nem jelenik meg

Klinikai kép, Bőrűnetek

- csökkent szájnnyitási távolság, íny visszahúzódása (fibrózis + mandibula atrófia)
- a bőrtűnetek az első 2 évben lcSSc szerű formát mutathatnak dcSSc esetekben is
- hypo-, hyper-, depigmentáció, vitiligo
- dcSSc 2 év után akár a bőr puhulhat is (mellkas, fv), ízületi mozgás akár javulhat
- késői fázisban bőrarrtrófia-elvékonyodás, mégis a fibrózis miatt nem mobilis



Klinikai kép, Bőrünetek



Klinikai kép, GI

- sokszor az első nem Raynaud tünet
- klinikai tünetek nélkül jelen lehet a motilitási zavar
- secunder Sjögren syndroma sicca tünetei is ronthatják
- simaizom atrófia, fibrózis
- mikrovaszkuláris keringési elégtelenség
- neuropathia

Szájüregi problémák (szájnyitás, fogak, íny)

Nyelőcső

- szinte minden betegnél
- dysmotilitás
- dysphagia (strictura, rekedtség, köhögés, súlyvesztés)
- GERD and dyspepsia
- Barret metaplasia
- vérzés, fekély, mucosalis telangiectasia, Mallory-Weiss syndroma

Klinikai kép, GI

Nyelőcső (2)

- Barium oesophagography (dysmotilitás)
- Manometria (sphincter funkció)
- ph metria (savasság mértéke, meddig terjed fel)
- mellkas CT-n (jelentős levegő a nyelőcsőben) - dysmotilitás
- gasztroszkópia (vérzés, stricturák, metaplasia, malignitás jelei)

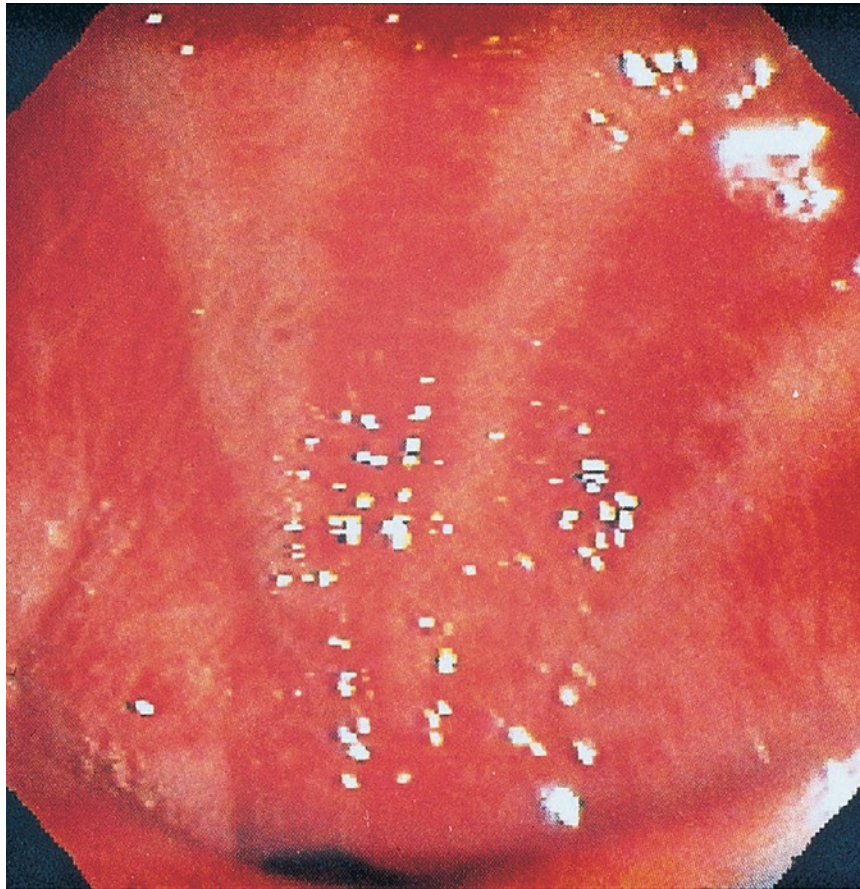
Gyomor

- korai teltségérzés, puffadás, hányinger- hányás, anorexia, súlyvesztés
- késői gyomorürülés (GERD, puffadás)
- GI vérzés okai: telangiectasia a nyh-n, gastritis, antrum erek tágulatai (ectasia, vasculopathia)

Klinikai kép, GI

Gyomor (2)

- GI vérzés okai: telangiectasia a nyh-n, gastritis, antrum erek tágulatai (ectasia, vasculopathia)



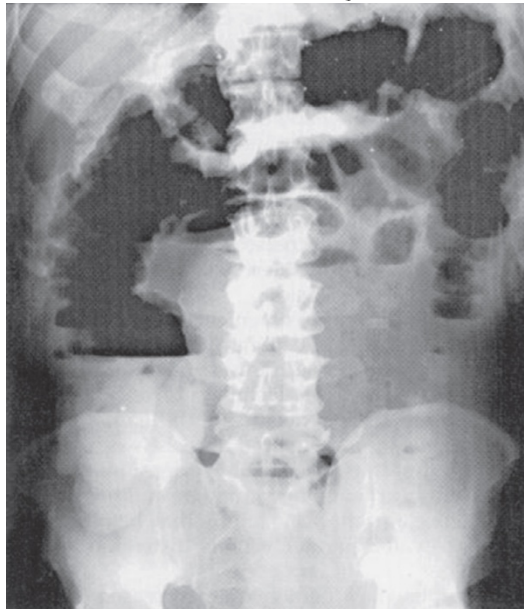
Klinikai kép, GI

Vékony-, vastagbél

- dysmotilitás - puffadás, görcsök
- hasmenés - bakteriális (patogén flóra, akár vékonybél)
- vérzések - mucosa telangiectasiak (nehéz detektálni kapszula endoszkópia)
- pseudo-obstrukció - dysmotilitás, ileus klinikai képe (sebészi megoldás elkerülése)
- nagy, széles diverticulumok (SSc-specifikus) - mucosa atrophia

Anorectalis dysfunkció

- csökkent sphincter funkció (rectalis prolapsus, incontinenca)



pseudo-obstrukció

Klinikai kép, GI

Máj

- ritka
- primer biliáris cirrózis (PBC)
- PBC - α -centromer +
- sárgaság, ALP , összbilirubin jelezheti

Tüdő

- vezető mortalitási faktor
- ILD, PAH

ILD

- kezdetben bibasilaris fibrózis: lcSSc < dcSS és súlyosabb is
- 80% (HRCT / postmortem)
- 40% klinikai tünetek
- Betegségkezdethez képest 4 éven belül jelentkezik
- afro-amerikai férfiak (5-6.évtized) legsúlyosabb
- anti-Scl70 +, dcSSc: ILD fokozott rizikó
- α -centromere +, α -RNA polymerase III +: ILD csökkent rizikó

Klinikai kép, Tüdő

Tüdő

ILD (2)

- terhelésre fokozódó nehézlégzés
- száraz köhögés
- belégzéskor (végén) ropogás

- korai érzékeny jel: **diffúziós kapacitás csökken**
- csökkent TLC, FVC (restriktív zavar), (FEV1 jó tehát nincs obstrukció)

- a légzésfunkciós eltérések megelőzhetik a klinikai tüneteket
- a bőr, izom, ízületi érintettség eleve korlátozhatja a terhelést, így elfedi a tüdőérintettséget

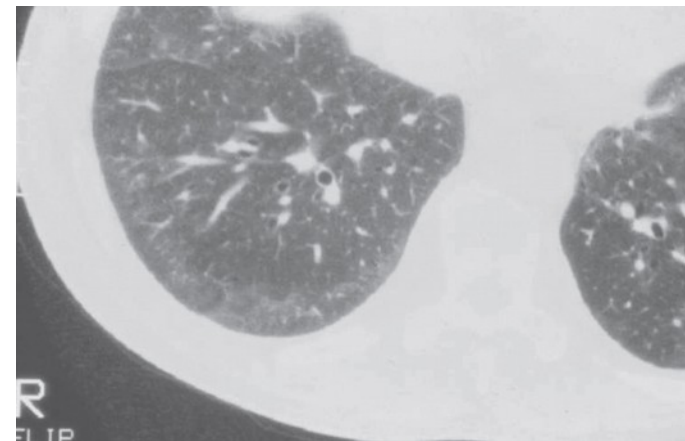
Klinikai kép, Tüdő

Tüdő

ILD (3)

HRCT

- alveolitis, fibrózis jelei
- tejüveghomály, alveolaris septum megvastagodása
- subpleurális nodulusok, bronchiectasia, lépesméz



PAH

- dyspnoe, fáradtság
- atípusos mellkasi fájdalom, AV-i ödéma, szédülés, syncope
- (izolált/primer) PAH - lcSSc-ben gyakoribb (évekkel az első Raynaud után)
- de PAH korai dcSSC-ben is lehet
- afro-amerikaiak PAH korábban, gyakrabban

Klinikai kép, Szív

PAH (2)

- izolált PAH: normál tüdővolumenek + csökkent DLCO
- csökkent DLCO egyben korai jele lehet a PAH-nak
- $FVC\% / DLCO\% > 1.6$ szintén PAH-ra utalhat
- 40% alatti DLCO mortalitási rizikó
- alacsony DLCO évekkel megelőzheti a PAH-t
- serum brain natriuretic peptide (BNP) – jobb kamra feszülés
- BNP – PAH szenz. 56%, specificitás 95%
- BNP emelkedése rossz prognózis, mortalitási rizikó

- Jobb szívfél katéterezés (>25 Hgmm)
- MRI, 6 perces sétateszt

PAH felismerése fontos!!

SSc-PAH 1 éves túlélés: 78% vasodilatátorral
 45% nélkül

Klinikai kép, Szív

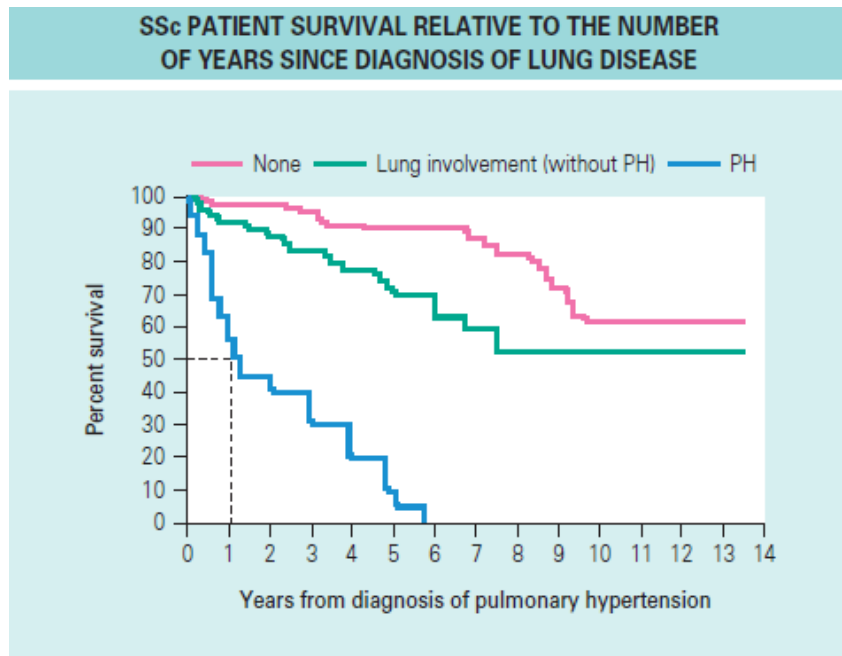
PAH (2)

- izolált PAH: normál tüdővolumenek + csökkent DLCO
 - csökkent DLCO egyben korai jele lehet a PAH-nak
 - $FVC\% / DLCO\% > 1.6$ szintén PAH-ra utalhat
 - 40% alatti DLCO mortalitási rizikó
 - alacsony DLCO évekkel megelőzheti a PAH-t
 - serum brain natriuretic peptide (BNP) – jobb kamra feszülés
 - BNP – PAH szenz. 56%, specificitás 95%
 - BNP emelkedése rossz prognózis, mortalitási rizikó
-
- Jobb szívfél katéterezés (>25 Hgmm)
 - MRI, 6 perces sétateszt

PAH felismerése fontos!!

SSc-PAH 1 éves túlélés: 78% vasodilatátorral
 45% nélkül

Klinikai kép, Szív - tüdő - túlélés



Koh E et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:989-93.

- szívizom érintettsége rossz prognózis
- pericardium, dilatatív cardiomyopathia, autonom neuropatia, „foltos” myocardium, arrhythmiák

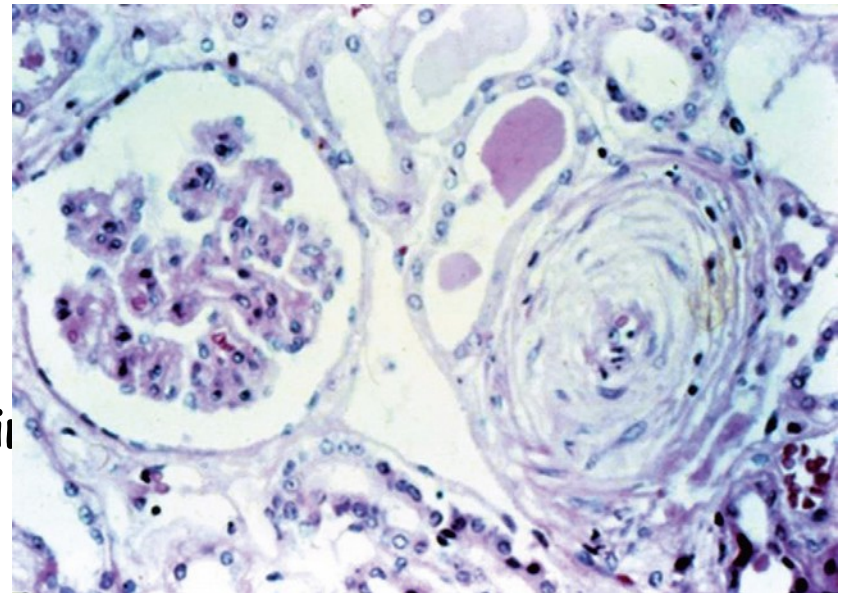
Klinikai kép, Vese:SRC

scleroderma renalis crisis

- nem GN, nem gyulladás
- renin szint igen magas
- a veseerek SSc pathomorfológiája
- ACE-gátlók előtt SRC volt a vezető halálok
- SSc 10%-ban SRC
- dcSSc-ben gyakoribb, főleg az első 3 évben jelenik meg

SCR klinikai rizikó faktorai

- bőr érintettség
- ínhüvely creptiáció
- anti-RNA polymerase III +
- újkeletű anemia
- pericardium érintettség
- idős férfiak, magas szérum creatinin



Arteriola renalis: endothel prolifer., media hypertrophia, adventitia fibrózis

Klinikai kép, Vese:SRC

- SRC újkeletű malignus magasvérnyomásként jelenik meg
- dyspnoe, fejfájás, látási zavarok, szédülés, tüdő-, AV-i ödéma, szem eltérései (fundoscopya - papilla ödéma, bevérzések)
- 50% dialízis igény

SRC

Microangiopathia

Anemia, schistocyták

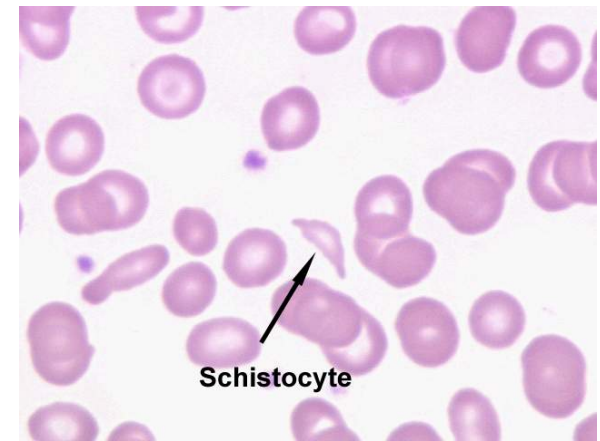
Thrombocytopenia

Proteinuria

Aktív üledék

(thrombotikus thrombocytopenias purpurával téveszthető)

- 15 mg prednisolone!!!
- SSc/SLE overlap/ANCA vasculitis overlap? - biopszia

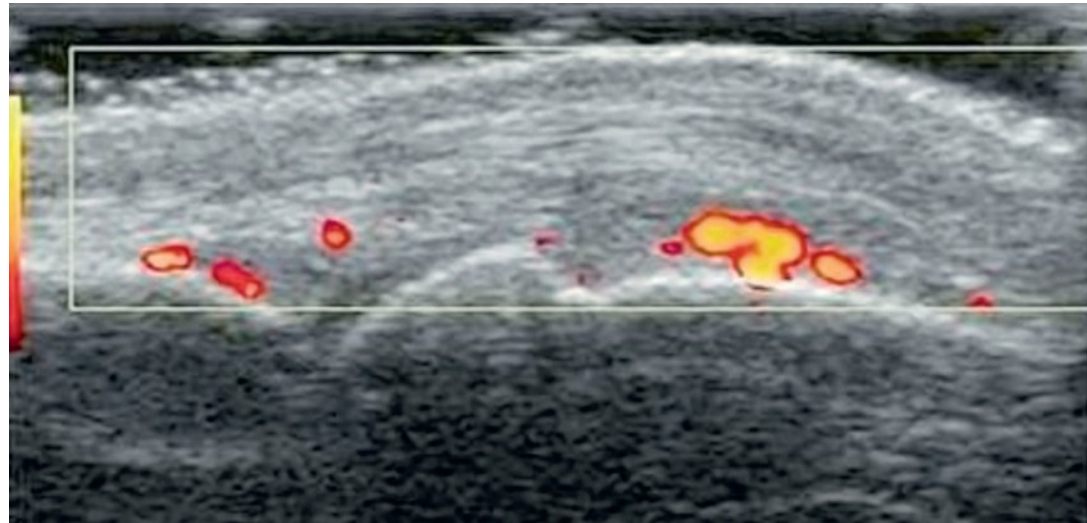


Klinikai kép, Mozgásszervek

- gyakran a legelső jelek: arthralgia, myalgia
- PIP, MCP, csuklók, könyökök (arthritis is lehet)
- bőrtünetek gyorsítják/okozhatják az ízületi kontraktúrákat
- ínhüvely-crepitatio: gyulladás + fibrózis (dcSSc-ben gyakoribb 1/3)

myopathia

- fibrózis miatt
- overlap miatt (valódi myositis)



Klinikai kép, Lelki egészség

- 50% depresszió
- 17% közepesen súlyos vagy súlyos depresszió

depresszió kiváltói

- önellátási nehézségek
- szervi funkcionális károsodások
- felső- és alsó GI tünetek, panaszok
- társtalanság
- alacsony iskolázottság
- Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for SSc

szexuális dysfunkció

- erectilis dysfunkció 80% 3 éven belül (vasculopathia, fibrózis, kollagén depozíció)
- hüvelyi szárazság, dyspareunia, hüvelyi fekélyek, csökkent libidó
- mRSS, GERD és a szexuális dysfunkció korrelál

Kezelési stratégia - SSc

- biztos diagnózis
 - subklasszifikáció (aABs dcSSc vs lcSSc)
 - staging (betegség fennállása)
 - szervi aktivitási/károsodási jelek
 - overlap syndromák?
-
- rendszeres cardio-pulmonális státuszfelmérés (panaszmentesen is!!)
 - az immun- és vascularis státuszt befolyásoló th-k hatékonysága
 - SCR, ILD, PAH azonnali kezelése
-
- 1 éves túlélés SCR 10% ról 70%-ra emelkedett: ACE gátlók
 - calcium csatorna blokkolók, PPI (morbidity mutatók)

Kezelési stratégia - SSc

staging: korai-, krónikus stabil, késői-

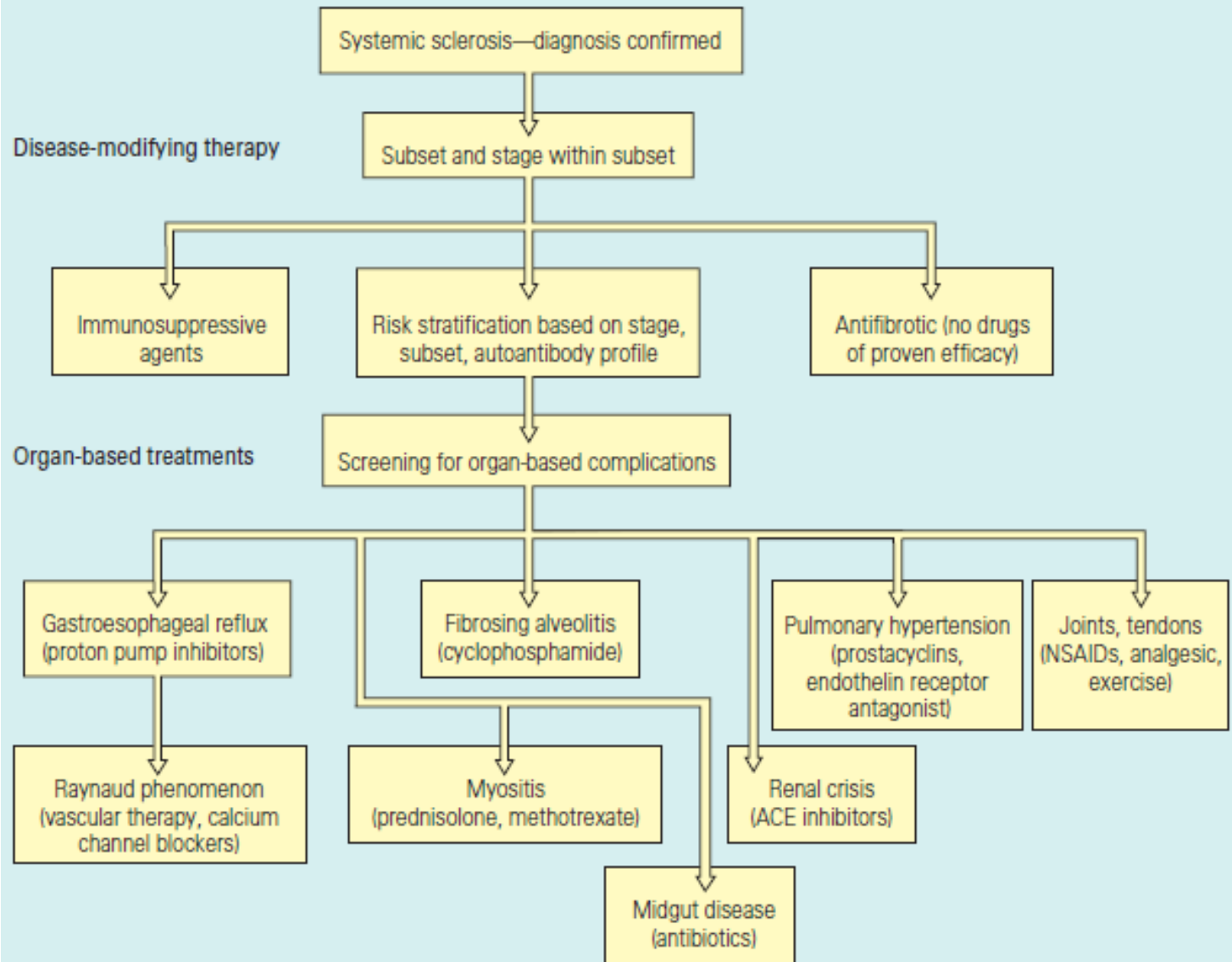
- bőr -DMARD: 5 évnél rövidebb tünetek, anti-Scl-70 + / anti-RNA polymerase III +
- antitopoisomerase + lcSSc: súlyos ILD rizikó (bár a bőr enyhe)
- α -centromer + lcSSc: PAH rizikó
- α -RNA polymerase III + dcSSc: SRC (25%) !!!

- dcSSc: az első 5 évben a legnagyobb az esély: ILD, SRC, Szív

- bármikor: Raynaud phenomenon, ujjfekélyek, ízület-izom calcinosis, GIT

- később: PAH

MANAGEMENT STRATEGIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS



Kezelési stratégia - SSc

DMARD terápia

Cyclophosphamide

- tüdő
- bőr

Methotrexat

- tüdő
- bőr (?)
- (arthritis, myositis -overlap)

Mycophenolate mofetil

- bőr (?), túlélés (?)
- tüdő

Rituximab

- bőr
- tüdő (cycl. hatástalanság esetén is)

Kezelési stratégia - SSc

DMARD terápia (2)

TNF-gátlók

- infliximab: mRSS is javulás, ízületben jelentősebb

Anti-fibrotikus terápia

- Interferon: (fibroblast gátló) sikertelen
- D-Penicillamine: intra- és intermolekularis collagen keresztkötések kialakulását gátolja (ígéretesnek tűnt bőrtünetek kapcsán)
- Pirfenidone: TGF- β gátló, idiopathias tüdőfibrózisban hatékony
- Tyrosine kinase inhibitors: Imatinib mesylate c-abl gátló, melyen keresztül effektív TGF- β blokkoló (bőr, tüdő) toxicitás? _

Kezelési stratégia - SSc

Raynaud-jelenség (ujj fekélyek)

- Ca-csat. Blokkolók: nifedipine, amlodipine, diltiazem
- (ACEgátlók, ARB, SSRI)
- kezek melegen tartása, dohányzás, antioxidáns vitaminok, halolaj kapszula

Ujj fekélyek, megelőzés

- Phosphodiesterase inhibitorok: **Sildenafil**, tadalafil
- Parenteral vasodilatorok: **Iloprost**, prostaglandin E¹, treprostnil
- Endothelin receptor antagonists: **bosentan**, macicentan
- sztatinok
- lokális kezelés
- sebészeti: Radical microarteriolytic, digital sympathectomy, Botulinum toxin A (Botox) "sympathectomy"

Kezelési stratégia - SSc

Mozgásszervek

- arthralgia(arthritis), merevség, alagút szindróma
Hydroxychloroquine, mtx, TNF-gátlók
- kontraktúrák (kezek)
Fizioterápia, nyújtás
NSAID, prednisolon (5-10 mg/nap)

Bőr

- korai dcSSc: diszkomfort, viszketés, égő érzés, fájdalom
Antihisztamin, pregabalin, opioid analgetikumok
- calcinosis: (osteonectin + matrix carboxyglutamic) terápiás
célpontok;
warfarin, colchicine, probenecid, bisphosphonates, diltiazem,
minocycline, aluminum hydroxide, salicylate, sebészi, carbon
dioxide lézer terapia
??? Juvenil DM: TNF-gátló

Kezelési stratégia - SSc

GIT

nyelőcső (dysmotilitás, GERD, strikturák): PPI, minimalizálni a NSAID-t, késői étkezés, magasabb párna

Gyomor (gastric paresis, NSAID indukálta fekély, antral vascular ectasia, görögdinnye gyomor) metoclopramide, domperidone, PPI

Vékonybél (hypomotilitás, Stasis, NSAID enteropathy, Pseudo-obstruction, bakterium túlnövekedés) antibiotikumok váltása metronidazole, ciprofloxacin, rifaximin; domperidone, metoclopramide; octreotid (kis dózisban)... parenteralis táplálás

Vese (SRC) >15 mg/nap prednisolone,

Korai dcSSc-ban rendszeres vérnyomásellenőrzés,
ACE-gátló elkezdése, emelése > calcium csatorna blokkoló,
hydralazin, clonidin

??preventív ACE-gátló SRC-ben káros?? (elfedi a kezdeti hyperreninemiát, későbbi fázisban kezdődik a kezelés)

Kezelési stratégia - SSc

GIT

nyelőcső (dysmotilitás, GERD, strikturák): PPI, minimalizálni a NSAID-t, késői étkezés, magasabb párna

Gyomor (gastric paresis, NSAID indukálta fekély, antral vascular ectasia, görögdinnye gyomor) metoclopramide, domperidone, PPI

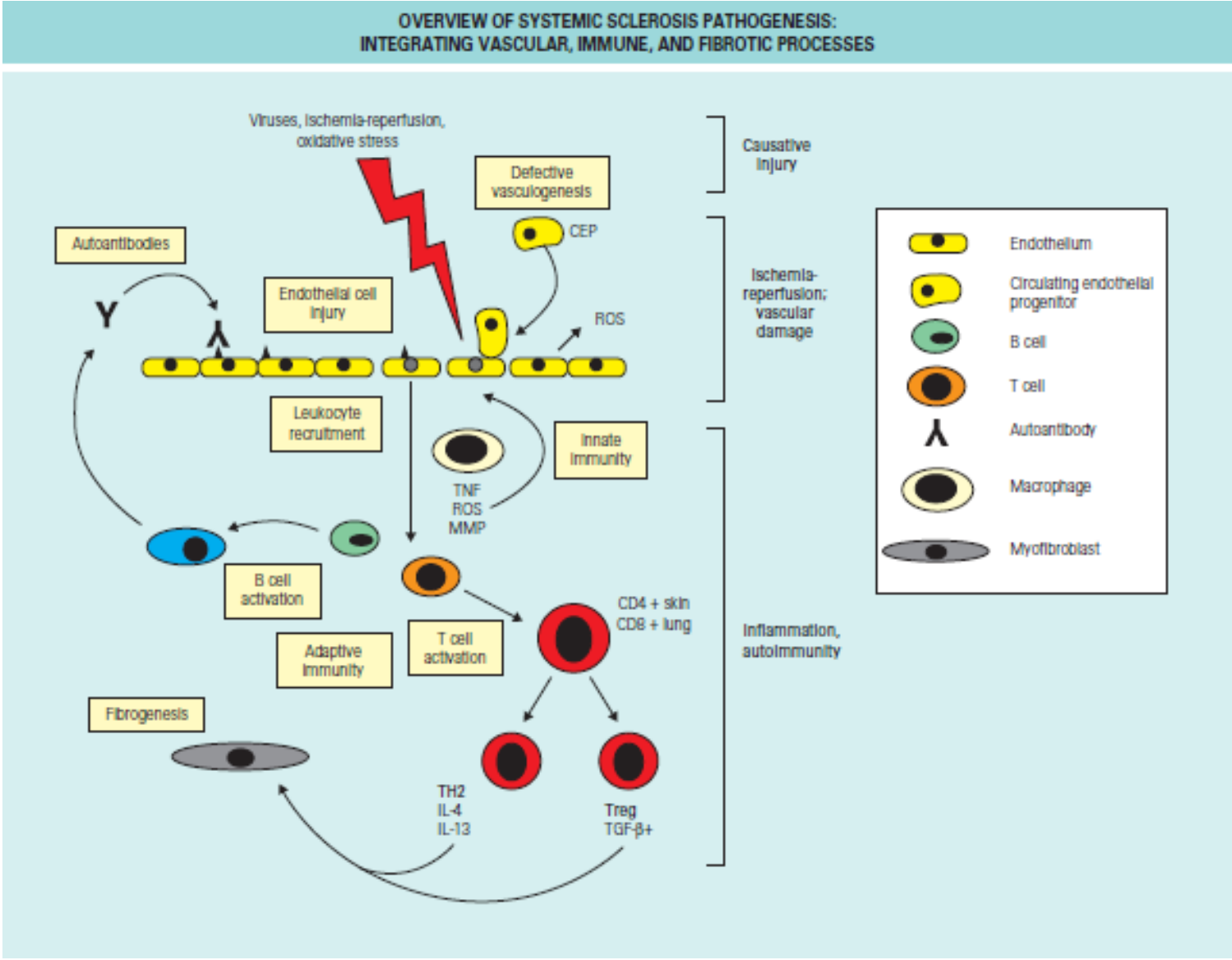
Vékonybél (hypomotilitás, Stasis, NSAID enteropathy, Pseudo-obstruction, bakterium túlnövekedés) antibiotikumok váltása metronidazole, ciprofloxacin, rifaximin; domperidone, metoclopramide; octreotid (kis dózisban)... parenteralis táplálás

Vese (SRC) >15 mg/nap prednisolone,

Korai dcSSc-ban rendszeres vérnyomásellenőrzés,
ACE-gátló elkezdése, emelése > calcium csatorna blokkoló,
hydralazin, clonidin

??preventív ACE-gátló SRC-ben káros?? (elfedi a kezdeti hyperreninemiát, későbbi fázisban kezdődik a kezelés)

Pathogenesis - SSc



Pathogenezis - SSc

TGF- β

Immunsejtek, thr.,
fibrobl., makrofágok

PDGF

Thr., makr., endothel
sejtek

CTGF

fibroblastok

Insulin-like GF

fibroblastok

Chemokinek (MCP-1,3)

Neutrofilok, epiteliális
sejtek

Fibrobl. growth factor

fibroblastok

Endothelin-1

Endothel sejtek

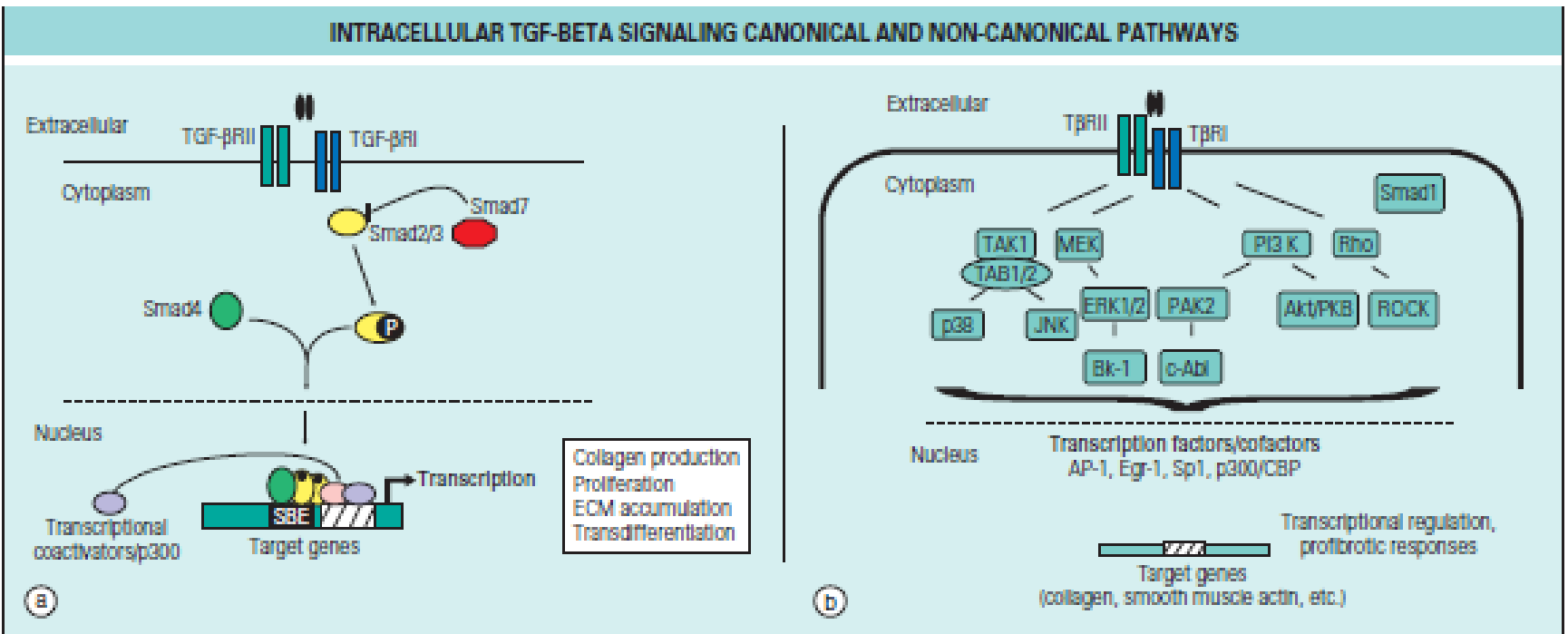
IL-6

Makr., B-, T-sejtek,
fibrobl.

IL-4, -13

Th2, hízósejtek

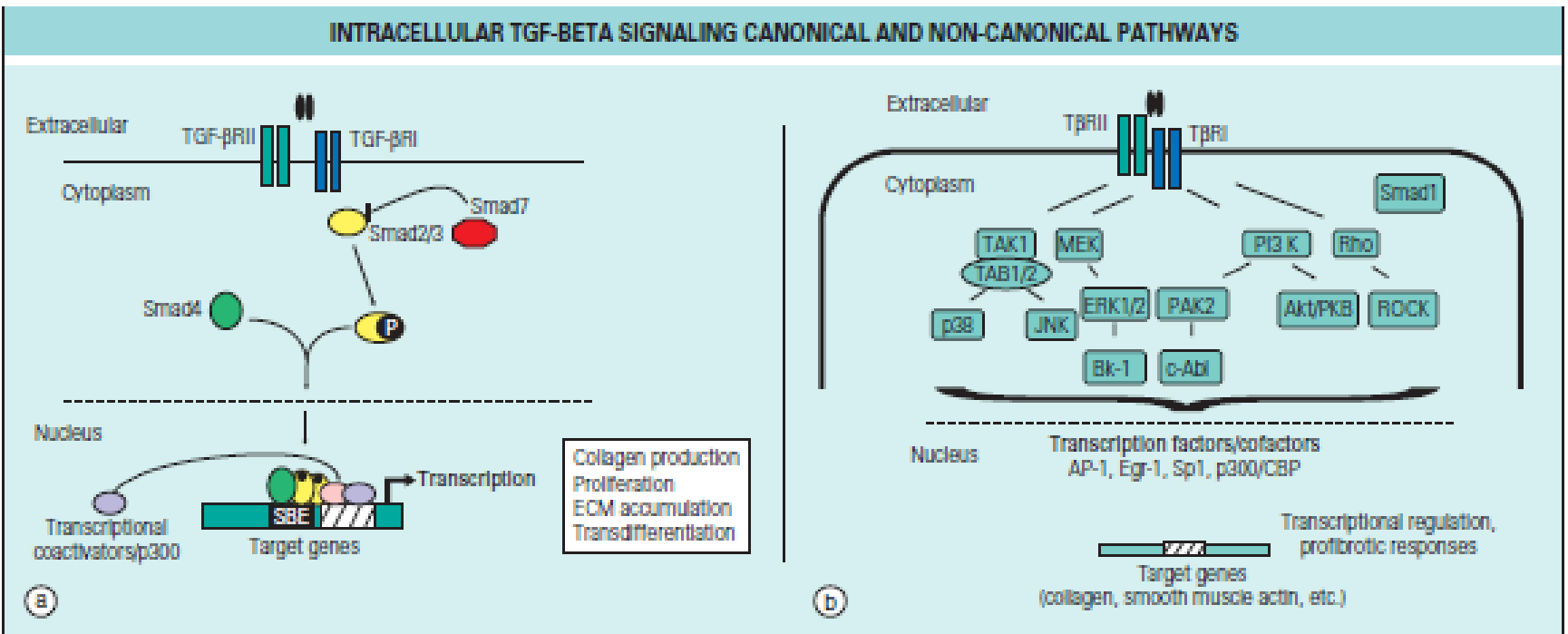
Pathogenesis - SSc



Smad dependens

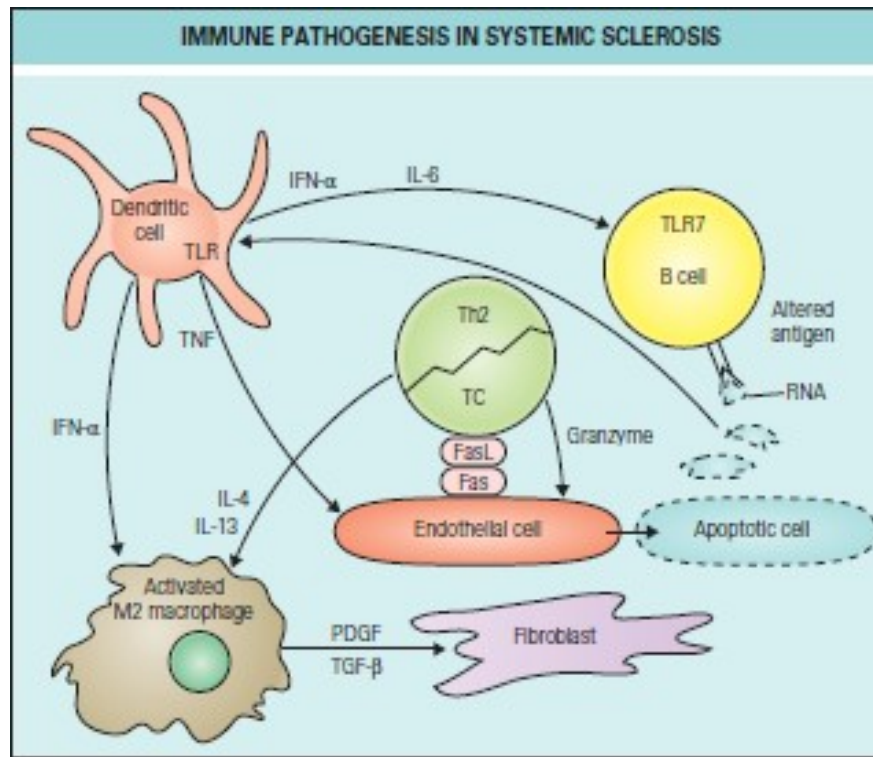
Smad independens kinase cascade

Pathogenesis - SSc



Smad dependens

Smad independens kinase cascade



Érendhotel sérülés + fibrózis

Kezdeti TLR-n keresztüli dendritikus sejt stimuláció

IFN-alpha + IL-6

B-sejtek fontos szerepe

Megváltozott TLR-n keresztül fokozott Dendritikus sejt majd B-sejt stimulus

Terápiás célpontok - SSc

Több mint 300 vizsgálat [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
(biológiai terápiák, kináz gátlók, anti-TGF β Abs)

Anti-CD20 (B-sejt gátló): B-sejtek nagy száma a bőrben, aABs

TGF- β fokozott expresszió, kollagén szintézisben betöltött szerepe
(fresolisumab) humán IgG4 monoklonális antitest (TGF- β neutralizáló)

Toclilizumab: IL-6 fontos szerepe

Soluble guanylate cyclase (sGC) enzim: cGMP termelés + NO
megkötése (sejtnövekedés, proliferáció) riociguat cGMP-t érzékenyíti
az NO megkötésére

Tyrosine kinázok: vascular remodelling, fibrogenézis; nintetanib (új
generációs Tyr kináz, azaz egyszerre több ponton gátol)

Kezelési stratégia - SSc

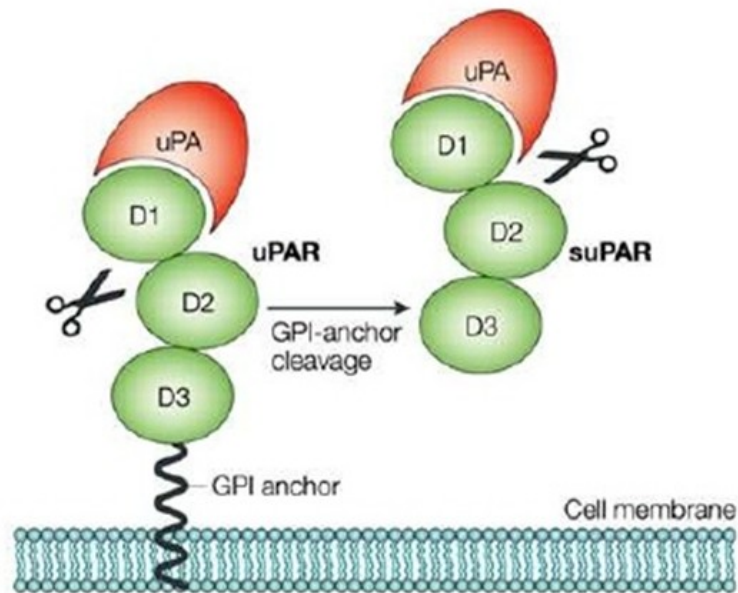
Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis.
Melsens K, et al. Acta Clin Belg. 2017

Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSSciate).
Khanna D et al. Ann Rheum Dis. 2018 Feb;77(2):212-220. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682

A suPAR molekula

- **suPAR:** az urokináz típusú plazminogén aktivátor receptor (uPAR) szolubilis formája
- uPAR expresszió: immun sejtek, endothel sejtek, simaizom sejtek, tumor sejtek
- **uPAR/suPAR expressziója** ↑ immun aktiváció során (infekció, autoimmun folyamat, tumor)
- **uPAR feladata:** - extracelluláris mátrix (ECM) degradáció szabályozása
 - (immun/endothel/simaizom)sejt adhézió, migráció, proliferáció
 - angiogenezis
 - immunválasz modulálása (adaptív immunválasz ↑)
 - fibroblast - myofibroblast átalakulás (ECM termelés ↑)

Soluble urokinase receptor (suPAR)



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Az uPAR/suPAR rendszer szerepe SSc-ben

- Immunaktiváció követése
- Fontos az endothel proliferációban, migrációban, a kapilláris képzésben
- SSc-ben kóros uPAR hasítás (mátrix metalloproteináz-12) az endothel sejtek felszínén - ↓ uPAR funkció - ↓ angiogenesis
- uPAR -/- patkány: megváltozott endothel szerkezett, ↓ angiogenesis - **HYPOXIA**
- uPAR -/- egér: ↓ a mátrix metalloproetináz-2, -9 aktivitása a bőrben - ↑ kollagén szintézis, ↑ myofibroblast diff. - **FIBRÓZIS**

Célkitűzés: A szérum suPAR szint vizsgálata szisztémás sclerózisban a klinikai tünetek függvényében

IV. suPAR - eredmények 1.

Az SSc klinikai jellemzői	suPAR (ng/mL)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)
Egészséges kontrol	2.8 [2.06-3.42]	2.7 [HÉA-4.15]	10 [7-14]
Szisztémás sclerózis	4.02 ^a [3.19-5.53]	3.50 [1.8-8.41]	18 ^a [8-18]
lcSSc (67.5 %)	3.54 ^a [2.93-5.03]	3.57 [2.00-7.21]	16 [5-30]
dcSSc (32.5%)	5.38 ^{a,b} [3.79-6.24]	2.85 [2.00-4.15]	22 ^a [7-35]
Anti-Scl-70 (27.7 %)			
(+)	4.95 ^{a,b} [3.75-5.78]	3.85 [2.0-6.21]	21 ^a [6-47]
(-)	3.27 [2.83-4.59]	3.45 [1.68-5.71]	16 [7-28]
Anti-centromer (44.6)			
(+)	3.57 ^a [3.01-5.31]	3.55 [2.00-5.71]	14 [6-23]
(-)	4.55 ^a [3.03-5.48]	3.28 [1.62-5.2]	18 [4-32]

HÉA: határérték alatt. a: SSc vs. egészséges kontrol, $p < 0.05$. b: SSc alcsoport vs. másik SSc alcsoport, $p < 0.05$.

suPAR - összefoglaló

- Magasabb suPAR szint SSc-ben vs. egészségesekben
- Magasabb suPAR szint dcSSc-ben (anti-Scl-70) vs. lcSSc-ben
- A klinikai kép függvényében magasabb szérumsuPAR szint:
 - Intersticiális tüdőbetegségben (súlyossággal jól korrelál)
 - Microvasculáris érintettség esetén (ujj fekély, Raynaud-tünet, kapillármicroscopos eltérés)
 - Pulmonális artériás hypertenzióban
 - Arthritisben

Kórélettani összefüggés az uPAR/suPAR rendszer zavara és a SSc kialakulása közt?

Bixet

CARMEN

Opera

