

Eugeniusz Józef Kucharz

**AKTUALNE METODY
ROZPOZNAWANIA I LECZENIA
TWARDZINY UKŁADOWEJ**

Warszawa 2014

Nazewnictwo

Twardzina układowa (systemic sclerosis)

- **Postać ograniczona** (limited systemic sclerosis) (dawniej nazywana zespołem CREST)
- **Postać uogólniona** (diffuse systemic sclerosis)
- Twardzina układowa bez zmian skórnych (systemic sclerosis sine scleroderma)
- Zespół nakładania (najczęściej z zapaleniem skórno-mięśniowym scleromyositis)
- Niekiedy wyróżnia się bardzo wczesną twardzinę układową określając ją jako zespół dużego ryzyka rozwoju twardziny układowej

Nazewnictwo

Ważne jest aby nie mylić:

Twardziny układowej w tym postaci ograniczonej

i

Twardziny miejscowej (morfea, „cięcie szablą”) czyli
localized scleroderma

TO SĄ ODREBNE CHOROBY

Raczej nie powinno używać się nazwy „skleroderma” dla
twardziny układowej





Nazewnictwo



Nazewnictwo

Twardziną nie są:

- Eozynofilowe zapalenie powięzi (zespół Shulmanna)
- Indukowane chemicznie zespoły twardzinopodobne
- Inne rzadkie choroby twardzinopodobne



Występowanie

Zachorowalność 4-12/1 000 000/rok

Chorobowość 30-76/1 000 000

Szacuje się, że w Polsce choruje około 1500-2000 osób

Szczyt zachorowań przypada na 30-50 rok życia

Kobiety chorują 6-8 razy częściej niż mężczyźni

Patogeneza

Nieznana przyczyna

Sugeruje się współistnienie

- Zmian immunologicznych
- Początkowych zmian zapalnych
- Zmian naczyniowych
- Włóknienia, uważanego za zejście innych zmian

Możliwa rola czynnika genetycznego, ale choroba nie jest uważana za uwarunkowaną genetycznie

Nie ma zaburzeń jakościowych metabolizmu kolagenu i tkanki łącznej

Objawy

Objawy ogólne

- Osłabienie

Objaw Raynauda

- występuje u 90-100% chorych, może poprzedzać wystąpienie choroby na wiele lat, ale może ujawniać się jednocześnie ze zmianami skórnymi

Objawy

Zmiany skórne

- Trzy fazy: obrzęk, stwardnienie, zanik
- Palce
- Twarz
- Hiperpigmentacja
- Teleangiektazje
- Zwapnienia w skórze

Zmiany stawowe

- Ból stawów, bez wyraźnych cech zapalenia
- Sztywność poranna
- Ograniczenie ruchów (pozastawowe)
- Tarcie pochewek ścięgnistych

Twardzina układowa objawy





Zaawansowane zmiany rąk



Przebarwienia „salt and pepper”

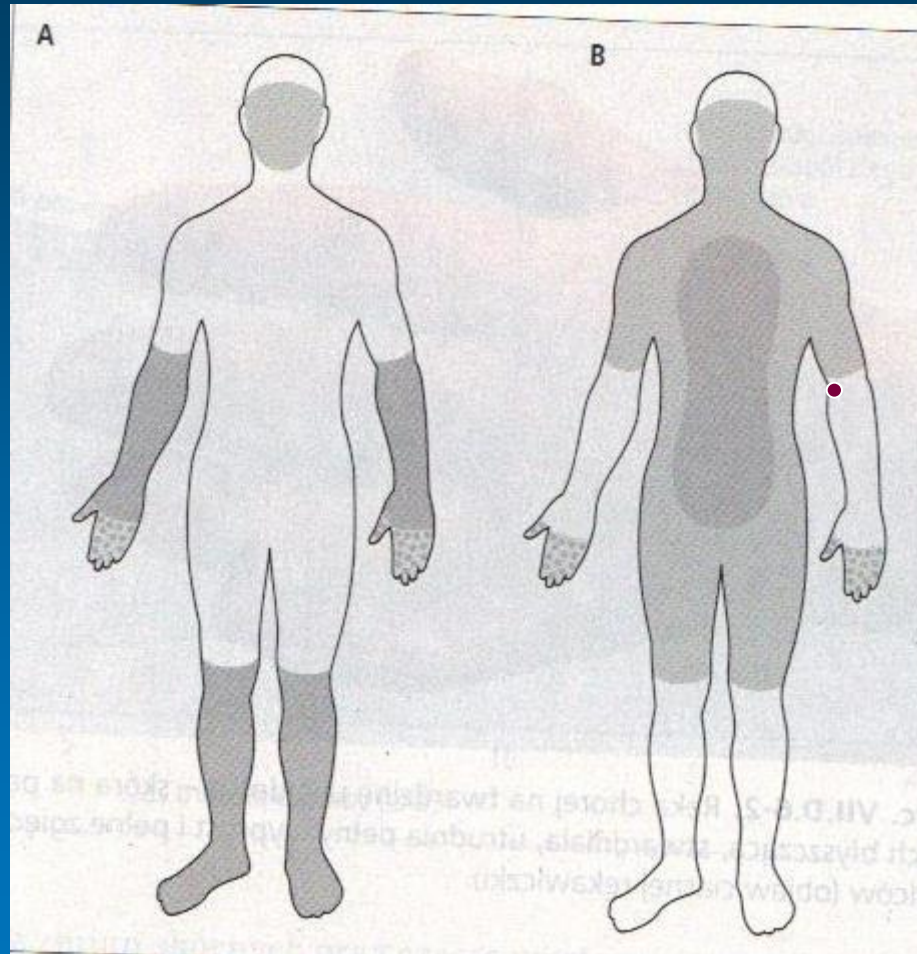


Wapnica skóry i owrzodzenia





Lokalizacja zmian skórnych w twardzinie układowej



A- postać ograniczona

B – postać uogólniona

Objawy

Objawy narządowe

Układ oddechowy

- Duszność
- Włóknienie płuc
- Nadciśnienie płucne

Układ krążenia

- Włóknienie mięśnia sercowego
- Zmiany w naczyniach (błona wewnętrzna)

Przewód pokarmowy

- Jama ustna
- Przełyk
- Żołądek
- Jelita

Objawy

Nerki

-nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Zmiany kostne

-Akroliza paliczków

Niedoczynność tarczycy

Zapalenie mięśni

Zespoły uciskowe nerwów obwodowych

Rozpoznanie

Brak zmian patognomicznych

- Obraz kliniczny (w tym zmiany skórne)
- Zmiany kapilaroskopowe
- Przeciwciała (Scl-70 lub ACA)
- Endoskopia przewodu pokarmowego
- Zmiany radiologiczne paliczków
- Obrazowe badania klatki piersiowej

**Nie ma potrzeby badania wycinka
skórno-mięśniowego**

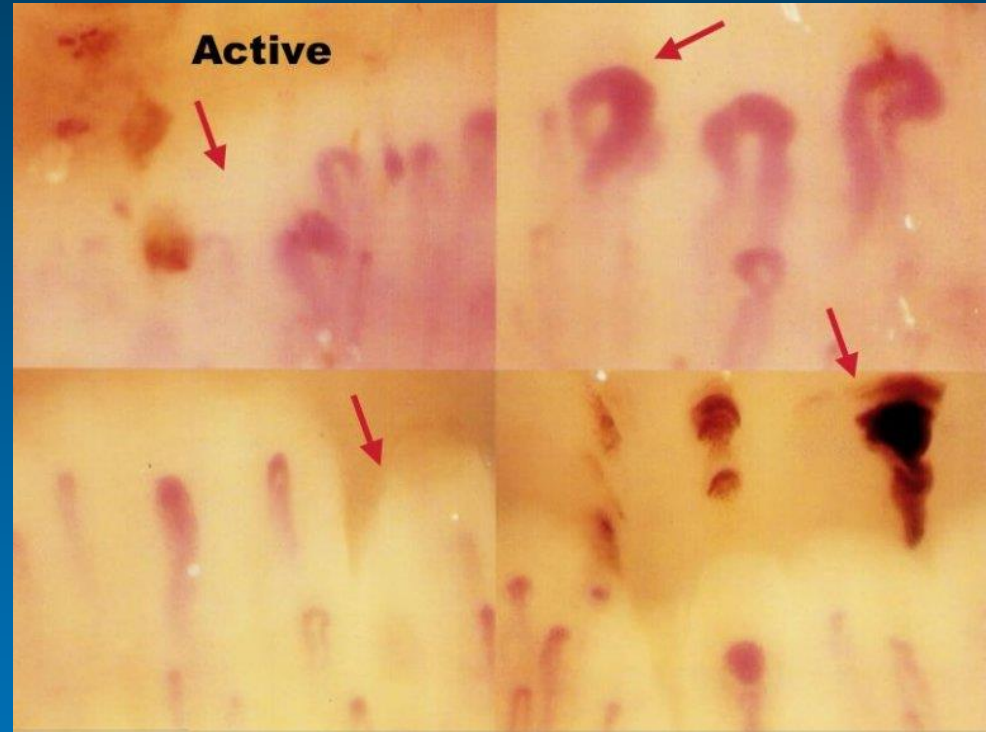
Nowe kryteria twardziny układowej (ACR/EULAR 2013)		PUNKTY
stwardnienie skóry palców	<i>puffy fingers</i> cały palec, dystalnie od stawów śródrečno-paliczkowych	2 4
uszkodzenia opuszek palców	owrzodzenia opuszek palców blizny naparstkowe	2 3
teleangiektazje		2
nieprawidłowe kapilary wału paznokciowego		2
tętnicze nadciśnienie płucne i/lub śródmiąższowa choroba płuc		2
objaw Raynauda		3
autoprzeciwciała charakterystyczne dla twardziny układowej (którekolwiek z: antycentromerowe, przeciwko topoizomerazie I [anti-Sc1 70], przeciwko RNA polimerazie III)		3

Uzyskanie 9 lub więcej punktów pozwala zakwalifikować chorego do grupy pacjentów z twardziną układową

Twardzina układowa kapilaroskopia

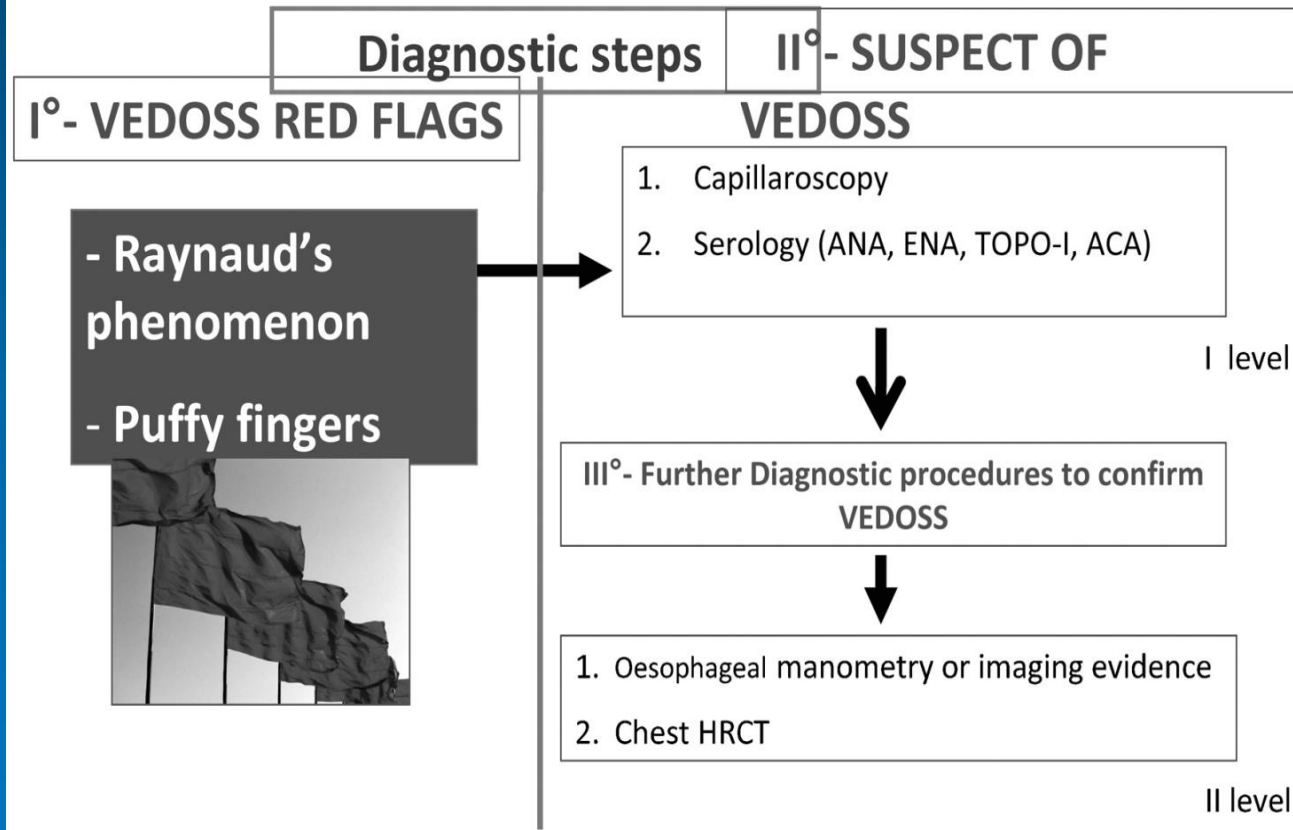


Prawidłowy obraz



Mikroangiopatia charakterystyczna dla aktywnej fazy twardziny

Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS)



Rokowanie

Przeżycie 10 letnie u około 40% chorych

Lepsze przeżycie w ISSc

Gorsze rokowanie

- Mężczyźni
- Zachorowanie przed 30 rokiem życia
- Palenie tytoniu
- Szybki rozwój zmian w płucach, sercu ewentualnie w nerkach

Leczenie

Brak leczenia o dużej skuteczności

Stosowanie cyklofosfamidu lub mykofenolanu mofetilu przy nasilonym włóknieniu

Leczenie objawowe narządowo-swoiste

Przeszczepy autologiczne komórek macierzystych szpiku kostnego

Leczenie

Nie ma żadnego leczenia farmakologicznego o dobrze udokumentowanej skuteczności hamującego rozwój włóknienia

Pojedyncze badania wskazują na skuteczność podawania cyklofosfamidu w SSc

Stosuje się terapię ukierunkowaną na zmiany narządowe

- Objaw Raynauda
- Przewód pokarmowy
- Zmiany stawowe i mięśniowe
- Zmiany w sercu

Leczenie narządowo swoiste w twardzinie układowej

Objaw Raynauda, owrzodzenia i martwica paliczków	Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny Losartan, α blokery, inhibitory fosfodiesterazy, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny Pochodne prostacykliny (iloprost, epoprostenol) Bosentan (zapobieganie powstawaniu nowych owrzodzeń)
Śródmiąższowa choroba płuc	Cyklofosfamid
Zmiany stawowe	Paracetamol. Tramadol Metotreksat GKS (dawka <20mg/d)
Zapalenie mięśni	Azatiopryna, metotreksat, GKS (<20mg/dz)
Zmiany w przewodzie pokarmowym	Inhibitory pompy protonowej, leki prokinetyczne, , okresowo antybiotyki w przypadku zespołu złego wchłaniania związanego z zespołem rozrostu bakteryjnego (empirycznie chinolony, amoksyacylina z kwasem hialuronowym)
Aktywne zapalenie mięśnia sercowego	GKS – dawkowanie jak w SLE. W razie nieskuteczności GKS – cyklofosfamid

Leczenie

Udokumentowano skuteczność stosowania leków hamujących enzym przekształcający angiotensynę w zapobieganiu występowaniu przełomu nerkowego

Udokumentowano poprawę nadciśnienia płucnego po stosowaniu inhibitorów receptora endoteliny (podobnie są one skuteczne w leczeniu owrzodzeń palców)

Dobre, ale krótkotrwałe efekty przynosi stosowanie analogów prostacykliny w stanach niedokrwienia

NIE STOSOWAĆ GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW Z POWODU WŁÓKNIENIA

Hematopoietic stem cell transplant

Ogólna koncepcja

Znaczne zmniejszenie autoreaktywnych komórek i regeneracja nowych komórek immunokompetentnych z hematopoetycznych komórek pnia, co stanowi „immunologiczny reset”

- Pobranie komórek pnia
- Supresja układu immunologicznego
- Odbudowa „na nowo” z przechowanych *in vitro* komórek pnia

Immunoablacja z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych

- Eliminacja autoreaktywnych klonów limfocytów
- Przywrócenie tolerancji immunologicznej poprzez odnowę układu odpornościowego z komórek macierzystych szpiku

Immunoablacja z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych

- Zastosowanie dużych dawek immunosupresji wiąże się z uszkodzeniem hematopoezy
- Mielosupresja jest więc głównym czynnikiem ograniczającym możliwości leczenia
- Przeszczepienie komórek macierzystych pozwala na uprzednie zastosowanie immunosupresji bez ograniczeń związanych z mielotoksycznością
- Dochodzi do szybkiej rekonstytucji hematopoezy z przeszczepionego materiału

Immunoablacja z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych - etapy

1. Mobilizacja i kolekcja komórek macierzystych
2. Kondycjonowanie
3. Autologiczna transplantacja komórek macierzystych

1. Mobilizacja i kolekcja komórek macierzystych

- Czynniki wzrostu granulocytów (G-CSF) filgastrim -10 μ g/kg s.c. przez 7 dni
- Kolekcja komórek macierzystych
- Leukaferazy wykonywane są przez 3 kolejne dni od 5-go dnia stosowania G-CSF
- Możliwa jest inżynieria materiału przeszczepowego

2. Kondycjonowanie

- **Cyklofosfamid** - 50mg/kg i.v.
 - w dniach -6, -5, -4 -3 (łączna dawka – 200mg/kg)
- **Campath** - 20mg i.v.
 - przeciwciało monoklonalne anty CD-52
 - deplecja limfocytów B, T , komórek NK, komórek prezentujących antygen
 - w dniach -3, -2, -1

3. Autologiczna transplantacja komórek macierzystych

- Infuzja pobranych uprzednio komórek macierzystych przez cewnik centralny w dniu 0

Kryteria włączenia

- Wiek 18-65 lat
- Rozpoznanie twardziny układowej
- Szybko postępująca choroba
 - czas trwania choroby od czasu pojawienia się twardnienia skóry ≤ 4 lata
- Stopień stwardnienia skóry wg zmodyfikowanej skali Rodnana >16 (>20)
- Zmiany narządowe
 - pogorszenie w ciągu ostatnich 6 miesięcy

Kryteria włączenia zmiany narządowe

Układ oddechowy	DLCO i /lub FVC \leq 80% N śródmiaższowa choroba płuc (HRCT lub rtg)
Nerki	Nadciśnienie tętnicze Utrzymujący się białkomocz Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
Serce	Odwracalna zastoinowa niewydolność serca Nadkomorowe lub komorowe zaburzenia rytmu Płyn w osierdziu, kardiomegalia

Kryteria wyłączenia - ciężkie uszkodzenie narządów

Układ oddechowy	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej >50mmHg DLCO <40%N Niewydolność oddechowa (PaO ₂ <60mm Hg, PaCO ₂ > 50 mm Hg)
Nerki	Klirens kreatyniny <40ml/min
Serce	Zastoinowa niewydolność serca oporna na leczenie EF<45% Utrwalone migotanie przedsionków wymagające antykoagulacji Komorowe zaburzenia rytmu niepoddające się leczeniu Płyn w osierdziu wywołujący zaburzenia hemodynamiczne
Zaburzenia hematologiczne	Leukopenia <4,0x10 ⁹ /l, trombocytopenia <50x10 ⁹ /l, niedokrwistość <80g/l, CD4+limfopenia <200x10 ⁶ /l
Niewydolność wątroby	Utrzymujące się trzykrotne zwiększenie transaminaz lub bilirubiny w surowicy

Kryteria wyłączenia

- niewyrównane nadciśnienie tętnicze
- zakażenia (w tym HIV, WZW)
- ciąża
- współistniejące nowotwory lub mielodysplazja

Powikłania

- zakażenia
 - EBV, CMV, półpasiec, zakażenia bakteryjne
- niewydolność nerek
- powikłania kardiologiczne
 - nadkomorowe zaburzenia rytmu, niewydolność serca odpowiadająca na leczenie, nadciśnienie tętnicze
- toksyczne uszkodzenie płuc

Nash R.A. et al.. High dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long term follow up of the US multicenter pilot study. Blood 2007; 110 ; 1388-1396

Śmiertelność związana z PBSCT

Śmiertelność zależna od procedury znacznie zmniejszyła się od czasu kiedy wykonano pierwsze PBSCT. Do pierwszych badań włączano głównie pacjentów z bardzo zaawansowanymi zmianami narządowymi

- 17 % Binks M. et al. Ann Rheum Dis 2001; 60: 577-84
 - 8,7 %
 - 7,1% Farge D. et al. Ann Rheum Dis 2004; 63: 974-81.
- Vonk M.C. Ann Rheum Dis 2008; 67: 98-104

Prospektywne badania randomizowane

ASTIS (w toku)

DcSSc < 4 lata + mRSS > 15 + zmiany płucne i/lub sercowe

Mobilizacja: Cy 4g/m kw. + G-CSF

Kondycjonowanie: Cy 200 mg/kg mc + rATG 7,5 mg/kg mc

Selekcja CD34

Kontrola:

Cy 750 mg/m kw iv co miesiąc przez rok

Prospektywne badania randomizowane

SCOT (w toku)

dcSSc <5 lat + mRSS >16 + zmiany płucne lub nerkowe

Mobilizacja: G-CSF

Kondycjonowanie: cGy (ochrona płuc i nerek), Cy 120
mg/kg mc + eATG 90 mg/kg mc

Selekcja CD34

Kontrola Cy 750 mg/m kw iv co miesiąc przez rok

Prospektywne badania randomizowane

ASSIST

DcSSc < 4 lata + mRSS > 15 + zmiany płucne i/lub sercowe

Mobilizacja: Cy 2g/m kw +G-CSF

Kondycjonowanie: Cy 200 mg/kg mc + rATG 6,5 mg/kg mc

Selekcja CD34

Kontrola: Cy 1g/m kw iv co miesiąc przez 6 miesięcy

Wstępne wyniki

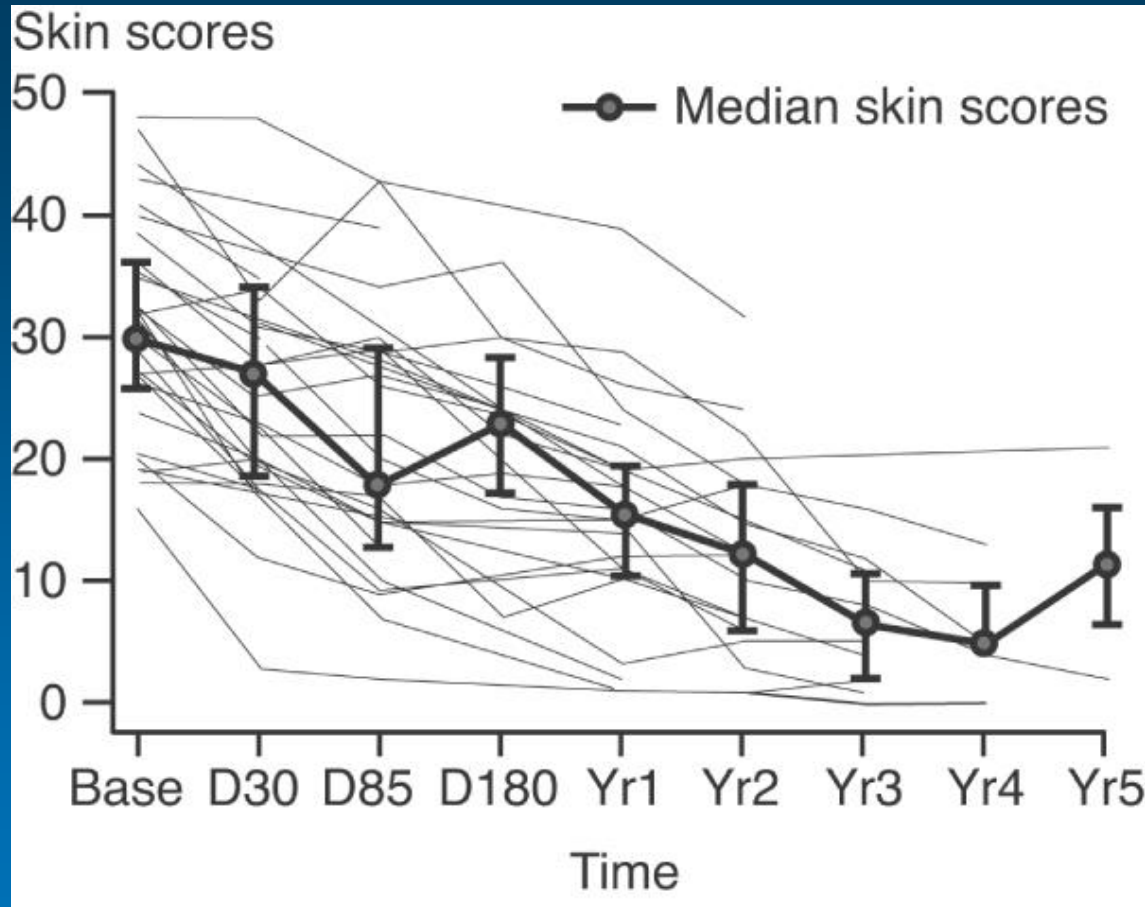
ASSIST

Cyklofosfamid jest mało skuteczny w ciężkiej SSc

HSCT jest bezpieczną metoda przy dobrym doborze chorych

Non-myoadblasive regiment jest wystarczający dla „resetu immunologicznego”

Stopień stwardnienia skóry wg zmodyfikowanej skali Rodnana po PBSCT



- znaczna redukcja zmian skórnych
- tak szybkiej i trwałej poprawy nie obserwowano w żadnej z dotychczas stosowanych metod leczenia twardziny

Nash R.A. et al.. High dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long term follow up of the US multicenter pilot study. *Blood* 2007; 110 ; 1388-1396

Podsumowanie

- Twardzina układowa jest ciężką chorobą o niepewnym rokowaniu
- Rozpoznanie wczesnej postaci choroby jest trudne
- Leczenie polega na leczeniu zmian narządowych

Podsumowanie

- Wyniki aktualnie publikowanych badań potwierdzają, że immunoablacja z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych jest obiecującą metodą terapeutyczną u chorych na twardzinę układową.
- Pozwala na znaczną redukcję zmian skórnych, poprawę mikrokrążenia oraz stabilizację funkcji narządów wewnętrznych

Paul
Klee

