Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 101–105.

Klinikiniai iššūkiai gydant greitai progresuojančią sisteminę sklerozę

Gintarė Baranauskaitė[1]
Rita Rugienė[1, 2]

Santrauka

Sisteminė sklerozė – viena sunkiausių ir lemtingiausių autoimuninių reumatinių ligų. Vaskulopatija, progresuojanti fibrozė ir pakitęs imuninis atsakas – tai pagrindinės ligos patogenezės grandys, lemiančios ligos heterogeniškumą. Didelei daliai ligonių sisteminė sklerozė pasireiškia Reino (Raynaud) sindromu, progresuojančia odos, plaučių, inkstų, širdies, virškinamojo trakto fibroze. Greitai progresuojančia sistemine skleroze sergančių pacientų 3–5 metų išgyvenamumas yra 50–80 %. Pagrindinė mirties priežastis – plaučių pažeidimas. Aprašoma pacientė – 44 metų amžiaus moteris, besiskundžianti nuovargiu, viso kūno, ypač galūnių, odos kietėjimu, sąnarių skausmu, svorio kritimu, dusuliu, rijimo sutrikimu bei išmatų nelaikymu. Apžiūrint pacientę pastebėta odos hiperpigmentacija ir difuzinė induracija, Reino fenomenas, akrocianozė, kalcinatai plaštakų pirštuose, daugybiniai randai ir opelės pirštų galuose. Trukmė nuo pirmųjų simptomų iki sisteminės sklerozės diagnozės buvo 6 mėnesiai. Dėl greito ligos progresavimo ir jauno pacientės amžiaus buvo keliamas klausimas dėl autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos, tačiau įvertinus didelę riziką gydymui pasirinktas metotreksatas. Po 6 mėn. gydymo, progresuojant dusuliui, plaučių kompiuterinės tomografijos tyrimu patvirtinus plaučių fibrozę, pradėta pulsinė terapija ciklofosfamidu. Po antros ciklofosfamido infuzijos pacientei atsirado ūminės kvėpavimo takų infekcijos klinika, karščiavimas, todėl imunosupresinė terapija buvo sustabdyta.

Autoimuninių ligų atveju, ypač skiriant imunosupresinį gydymą, padidėja įvairių infekcijų rizika. Aprašomas klinikinis atvejis rodo, kad siekiant sustabdyti intersticinį fibrozinį plaučių ir širdies pažeidimą būtina agresyvi imunosupresija, tačiau aktyvi infekcija ar kitos gretutinės ligos riboja terapines galimybes. Tinkamas šia liga sergančio paciento gydymas reikalauja dažnų gydytojo reumatologo konsultacijų ir atidaus vidaus organų pažeidimo vertinimo.

Reikšmingi žodžiai: greitai progresuojanti sisteminė sklerozė, intersticinė plaučių liga, plaučių funkciniai tyrimai, vidaus organų pažeidimas.

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Faculty of Medicine Vilnius University
El. paštas: baranauskaite.gintare@gmail.com

[2]*Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Reumatologijos centras*
Hospital Santaros Klinikos, Center of Rheumatology, Vilnius University

ĮVADAS

Sisteminė sklerozė (SS) – viena sunkiausių ir lemtingiausių autoimuninių reumatinių ligų. Vaskulopatija, progresuojanti fibrozė ir pakitęs imuninis atsakas – tai pagrindinės patogenezės grandys, lemiančios ligos heterogeniškumą. Dizufinei SS formai būdinga platus tipinis odos pažeidimas (įtemp-ta, sukietėjus pirštų, galūnių, veido ir liemens oda) bei dar ankstyvuoju ligos periodu pasireiškianti vidaus organų fibrozė. Plaučių funkcijos pažeidimas atsiranda dėl progresuojančios intersticinės plaučių ligos bei plaučių arterinės hipertenzijos. Sergančių greitai progresuojančia sistemine skleroze 3–5 metų išgyvenamumas yra 50–80 %. Plaučių fibrozė yra dažniau-

sia difuzine sisteminės sklerozės forma sergančių pacientų mirties priežastis [1]. Esant sisteminei sklerozei, uždegiminis ir fibrozinis procesas pažeidžia visą virškinamąjį traktą (ypač stemplę), nukenčia inkstai ir širdis. Nors sisteminė sklerozė yra sunki, invalidumą sukelianti liga, kuria dažnai suserga darbingo amžiaus moterys, gydymo pasirinkimo galimybės bei veiksmingumas vis dar yra labai riboti.

Straipsnyje aprašome pacientę, kuriai pasireiškė ypač greito progresavimo difuzinė SS forma. Nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo iki ligos diagnozavimo praėjo 6 mėnesiai. Nustatant diagnozę buvo rastas ne tik platus odos pažeidimas, bet ir plaučių funkcijos pablogėjimas, virškinamojo trakto organų pažeidimas. Dėl itin greito ligos progresavimo buvo svarstyta atlikti autologinę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją (autoKKLT). Dėl prehipertenzinio spaudimo plaučių arterijoje bei didelės su transplantacija susijusios rizikos autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos atsisakyta. Esant netipinei, greitai progresuojančiai ligos eigai, pacientė buvo kryptingai tirta dėl galimo paraneoplazinio sindromo. Neradus onkologinio proceso, pradėtas gydymas metotreksatu (MTX), kuris sustabdė odos induraciją, tačiau ėmė smarkiai blogėti plaučių funkcija, išryškėjo širdies pažeidimas. Gydymą pakeitus ciklofosfamidu (CF), atsirado infekcinių komplikacijų. Aprašomas klinikinis atvejis iliustruoja iššūkius, su kuriais susiduriama gydant greitai progresuojančią SS.

KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientė – 44 metų amžiaus moteris. 2016 m. rugpjūčio mėn. darbe nusideginusi rankas cheminiais garais pastebėjo, kad ėmė kristi svoris, atsirado bendras silpnumas, dusulys. 2016 m. spalį ėmė karščiuoti iki 38 C, pradėjo balti, mėlynuoti rankos šaltyje (Reino fenomenas), atsirado sunkiai gyjančių opelių pirštuose bei viso kūno odos patamsėjimas. 2016 m. lapkritį pacientė buvo gydoma Kauno klinikinėje ligoninėje nuo ūminio pielonefrito. Dėl dispepsijos buvo atlikta fibroezofagogastroduodenoskopija ir diagnozuota diafragminė I stemplės išvarža, refliuksinis ezofagitas bei antralinės skrandžio dalies erozinis gastritas. Kardioechoskopiškai buvo nustatyta širdies IF – 55 %, normali diastolinė funkcija, nehipertenzinio tipo kraujotaka plaučių arterijoje. Gydyta antibiotikais. Maždaug po savaitės karščiavimas atsinaujino, pradėjo springti valgydama, ypač kietą maistą, ėmė intensyviai kristi svoris (po 2–3 kg per savaitę). 2017 m. vasario mėnesį Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Reumatologijos skyriuje diagnozuota SS. Tuo metu atlikus plaučių tyrimus nustatytas restrikcinis plaučių funkcijos sutrikimas (žr. lentelę).

Lentelė. **Plaučių funkcinių tyrimų rodiklių dinamika**
Table. **Pulmonary function tests changes**

Rodiklis	2017-02-24	2017-10-24
FEV1	45	47
FVC	56	50
DLCO	49	27
TLC	70	44

FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*), FEV1 – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume for 1 second*), TLC – bendroji plaučių talpa (angl. *total lung capacity*), DLCO – plaučių difuzinė geba (angl. *lung diffusing capacity*).

Atliktoje krūtinės ląstos kompiuterinėje tomogramoje (KT) pastebėti ryškūs plaučių audinio pakitimai – daug „matinio stiklo“ vaizdo plotų, fibrozės požymiai. Paskirtas gydymas metilprednizolonu 16 mg/d., nifedipinu 20 mg/d. bei omeprazoliu 20 mg 2 k./d.

2017 m. kovo mėnesį pacientė buvo tirta Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Širdies chirurgijos skyriuje. Širdies ultragarsinio (UG) tyrimo metu rasta plautinės hipertenzijos požymių, todėl atlikta širdies ertmių manometrija ir ventrikulografija. Nustatytas vidurinis spaudimas plaučių arterijoje buvo 21 mmHg, būklė apibrėžta kaip plaučių arterinė prehipertenzija.

Esant greitam ligos progresavimui, 2017 m. gegužės mėnesį pacientė iš LSMUL KK atsiųsta į VUL SK gydytojo hematologo konsultacijos dėl gydymo autoKKLT. Greitai progresuojanti netipinė ligos eiga sukėlė galimo paraneoplazinio sindromo įtarimą. VUL SK Reumatologijos skyriuje pacientė skundėsi plaštakų, kelių, pečių, čiurnų sąnarių skausmu, sukietėjusia viso kūno, ypač galūnių, oda, judesių ribotumu, opelėmis pirštų galuose. Taip pat vargino dusulys, bendras silpnumas, plaukų slinkimas, galvos skausmai, sutrikęs maisto rijimas, išmatų nelaikymas. Pacientės širdies veikla buvo ritmiška, girdėti pavieniai fibroziniai karkalai dešiniojo plaučio apatinėje skiltyje. Pastebėta ryški odos hiperpigmentacija (oda įgavusi bronzinį atspalvį), difuzinė odos induracija – ryškiausia galūnėse, bet matoma ir veido, krūtinės bei liemens srityje. Pacientė negalėjo iki galo sulenkti ir ištiesti rankų pirštų dėl odos sukietėjimo, tempimo. Pirštų galuose buvo matomos žaizdelės, daugybiniai randai, pavieniai kalcinatai (1 pav.). Žiojimasis ribotas (mikrostomija), lūpos suplonėjusios, veide pavienės telangiektazijos (2 pav.). Laboratoriniais tyrimais nustatyta leukocitozė (leukocitų 15,06 × 10^9/l) ir padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) – 35 mm/val., padidėjusios kreatino kinazės MB izofermento (11,11 g/l, nor-



1 pav. **Plaštakų pažeidimas: sklerodaktilija, kalcinatai, daugybiniai randeliai, žaizdelės pirštų galuose**
Fig. 1. **Hand involvement: sclerodactyly, calcinosis, multiple digital ulcers and scars**



2 pav. **Veido pažeidimas sergant sistemine skleroze: mikrostomija, suplonėjusios lūpos, nusmailėjęs nosies galiukas, telangiektazijos**
Fig. 2. **Facial involvement in systemic sclerosis: microstomia, thin lips, pointed nose tip, facial telangiectasias**

ma iki 3,1 g/l), tropinino I (163,9 ng/l, norma iki 15,6 ng/l) bei D-dimerų (800 g/l, norma iki 250 g/l) koncentracijos kraujyje. Rasti teigiami anti-Scl-70 antikūnai kraujyje. Odos hiperpigmentacija, bronzinis jos atspalvis kėlė antinksčių funkcijos sutrikimo įtarimą, todėl tirta adrenokortikotropinio hormono (AKTH) koncentracija. Gautas AKTH rezultatas buvo normalus – 18,3 ng/l (norma iki 46 ng/l). Atliktas kapiliaroskopinis tyrimas angiogenezė bei avaskulinės zonos (3 pav.).

Paraneoplaziniam sindromui atmesti pacientė buvo tikslingai tirta (atliktas krūtų ultragarsinis tyrimas, pilvo ir dubens organų KT, kolonoskopija, skydliaukės ir kaklo limfmazgių UG tyrimas, onkologo ginekologo konsultacija), onkologinės patologijos nerasta, nustatyta sisteminės sklerozės diagnozė. Tęstas gydymas metilprednizolonu (8 mg/d.), nifedipinu ir omeprazoliu, pradėta terapija MTX (iš pradžių 10 mg/sav.). Išrašant rekomenduota padidinti MTX dozę iki 15 mg/sav.

Po trijų mėnesių, rugpjūtį, pacientė atvyko gydymo efektyvumui įvertinti. Odos induracija buvo sumažėjusi, padidėjusi galūnių, ypač plaštakų pirštų, judesių amplitudė bei pagerėjusi fizinio krūvio tolerancija. Toliau tęstas gydymas metiprednizolonu (8 mg/d.), MTX dozė buvo padidinta iki 20 mg/sav., paskirta subkutaninė vaisto forma (pacientė skundėsi pykinimu).

Sustiprėjus dusuliui, blogėjant fizinio krūvio tolerancijai, spalio mėnesį buvo pakartoti plaučių funkciniai tyrimai bei krūtinės ląstos KT (4 pav.). Plaučių funkciniai tyrimai parodė sunkų plaučių restrikcijos ir dujų difuzijos sutrikimą (žr. lentelę), širdies UG tyrimas – išliekančius plautinės hipertenzijos požymius (saikinga dešiniųjų širdies kamerų dilatacija, I laipsnio triburio vožtuvo nesandarumas). Širdies magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimu vizualizuoti fibroziniai pakitimai prieširdžių sienelėse, atrioventrikulinio mazgo srityje, skilvelių pertvaroje, kairiojo skilvelio papiliniuose raumenyse. Be to, vidutiniškai prasiplėtęs plaučių arterijos kamienas (plaučių arterinės hipertenzijos požymis).

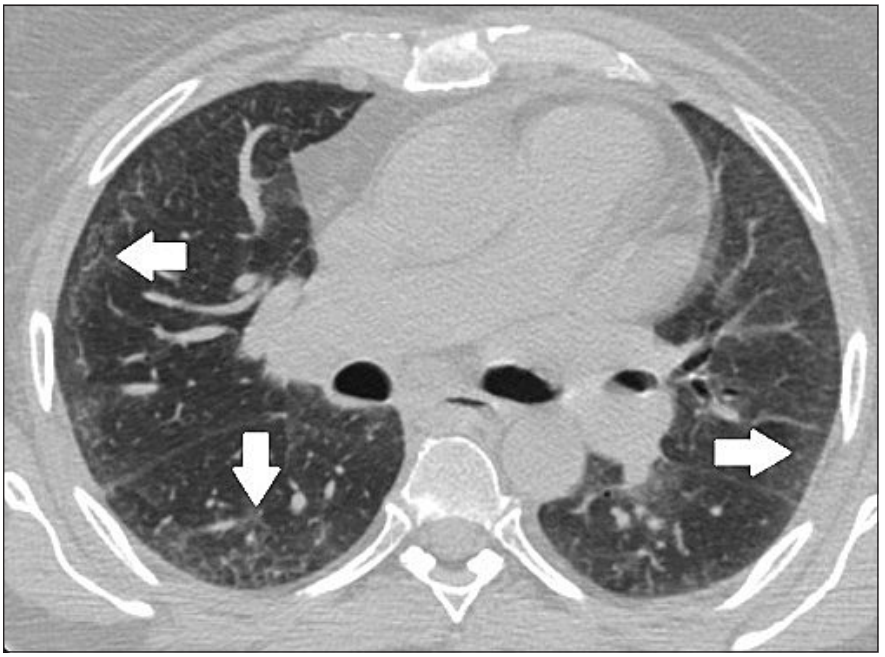
Dėl ryškiai progresuojančio plaučių pažeidimo buvo indikuojamas gydymas CF. EKG buvo registruotas prieširdžių virpėjimas (neaišku, kada sutriko širdies ritmas). Sumažinus tachisistoliją bei pašalinus infekcijos židinius (pašalintas dantis), buvo nuspręsta skirti CF. Pirmas dvi CF infuzijas pacientė toleravo gerai, tačiau po antros infuzijos, išrašius iš ligoninės, pasireiškė kvėpavimo takų infekcijos simptomai. Prasidėjo subfebrilus karščiavimas, sustiprėjo rijimo sutrikimai, atsirado stiprus pykinimas, pacientė atkosėjo bespalvių tirštų skreplių, nusilpo balsas. Pacientės būklė buvo sunki, ji duso kalbėdama, kalbėjo tik pašnibždomis. Kraujo tyrimais nustatyti smarkiai padidėję uždegimo rodikliai (leukocitų – 19,92 × 10^9/l, neutrofilų – 15,55 × 10^9/l, ENG – 51 mm/val., C reaktyviojo baltymo – 21,7 mg/l). Atliktoje krūtinės ląstos rentgenogramoje židininių infiltracinių plaučių audinio pokyčių nerasta. Skreplių mikrobiologiniame pasėlyje patogeninių bakterijų augimo nebuvo. Paskyrus į veną leidžiamą amoksiciliną su klavulano rūgštimi, ligos dinamika buvo teigiama – mažėjo kraujo uždegiminiai rodikliai, labai pagerėjo pacientės bendra savijauta, ji nustojo karščiuoti. Dėl išryškėjusios infekcijos požymių imunosupresinį gydymą, stabdantį intersticinį plaučių, fibrozinį širdies, odos ir kitų organų pažeidimą, teko nutraukti.



3 pav. **Kapiliaroskopinis tyrimas: kairėje – angiogenezė, avaskulinės zonos; dešinėje – norma**
Fig. 3. **Capillaroscopy: left – angiogenesis and avascular zones; right – normal capillaroscopic pattern**

LITERATŪROS APŽVALGA

SS yra reta (0,01 %, t. y. 1 atvejis iš 10 000 gyventojų) liga. Dažniausiai šia liga serga darbingo amžiaus (35–55 m.) moterys. Vaskulopatija, progresuojanti fibrozė ir pakitęs imuninis atsakas – tai pagrindinės ligos patogenezės grandys, lemiančios ligos heterogeniškumą. Sergančių greitai progresuojančia SS pacientų 3–5 metų išgyvenamumas siekia 50–80 %. Pagrindinė mirties priežastis yra plaučių pažeidimas. Pagal odos pažeidimą SS yra skirstoma į ribotą SS – kai pažeidžiama tik distaliau alkūnių ir kelių esanti oda, bei į difuzinę SS – kai odos induracija pasireiškia visame kūne. Pastarajai formai



4 pav. **Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Difuzinis plaučių audinio tankio padidėjimas, matinio stiklo vaizdas**
Fig. 4. **Chest computed tomography. Diffuse increased lung density, ground glass changes**

taip pat būdingas ryškesnis vidaus organų pažeidimas. Dauguma greitai progresuojančios SS atvejų priskiriama difuzinei SS [2]. Nors visuotinai nėra tiksliai apibrėžta, ką reikėtų vadinti greitai progresuojančia SS, literatūroje galima rasti bandymų šį terminą sukonkretinti. Remiantis 2015 m. atlikta sistemine analize [3], SS vadinama greitos eigos, kai:

• pradinis mRSS (modifikuotos Rodnano odos pažeidimo skalės) balas didesnis nei 12 pacientams, kuriems neseniai pasireiškė (prieš mažiau nei 12 mėn.) odos pažeidimas;

• daugiau nei 12 balų mRSS padidėjimas per 6 mėnesius;

• forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FVC) ar bendrosios plaučių talpos (TLC); sumažėjimas daugiau nei 15 % per 6 mėnesius.

Ryškų neįgalumą ir didelį ligai būdingą mirštamumą lemia vidaus organų pažeidimas. Virškinamasis traktas pažeidžiamas maždaug 80 % visų SS pacientų. Dažniausias yra stemplės pažeidimas, pasireiškiantis GERL ir disfagija [4]. SS ypač pažeidžia kinetinę virškinamojo trakto funkciją, sukelia gastroparezę, pažengusios ligos metu dėl funkcinio žarnų nepraeinamumo gali atsirasti žarnų pseudoobstrukcijos požymių. Kiti simptomai – pilvo pūtimas, tempimo pojūtis, viduriavimas, dvokiančios išmatos – gali atsirasti dėl bakterijų pertekliaus sindromo plonojoje žarnoje. Šio sindromo pasekmės – malnutricija, svorio netekimas. Remiantis Europos Sąjungos lygos prieš reumatą (EULAR) rekomendacijomis, sergantys SS pacientai turėtų profilaktiškai vartoti protonų siurblio inhibitorius, kad būtų išvengta GERL, stemplės išopėjimo ir striktūrų [5].

Intersticinis plaučių pažeidimas, iki išryškėjant plaučių fibrozei, dažnai vystosi nesukeldamas simptomų. Pirmieji plaučių pažeidimo simptomai paprastai yra dusulys (ypač iškvepiant) ir sausas kosulys. Auskultuojant abiejų plaučių pamate girdimi būdingi fibroziniai karkalai. Krūtinės ląstos rentgenogramoje intersticinis plaučių pažeidimas nėra gerai vaizdinamas. Esant pažengusiai ligai matomas simetriškas retikulonodulinis patamsėjimas, ypač apatinėse plaučių dalyse. Plaučių pažeidimo progresavimui sergant SS vertinti atliekami plaučių funkciniai tyrimai bei krūtinės ląstos KT. DLCO rodiklis yra svarbiausias funkcinis mėginys, parodantis intersticinio tarpo tarp alveolės ir endotelio pakitimus, taip pat smulkiųjų plaučių kraujagyslių pažeidimą. 70 % pacientų, sergančių difuzine SS (įskaitant ir besimptomius pacientus, kuriems krūtinės ląstos rentgenograma be pokyčių) randamas sumažėjęs DLCO [6]. Plaučių fibrozė yra negrįžtamas ligos padarinys, todėl būtina kuo ankstesnė diagnostika. Didelės skiriamosios gebos plaučių KT išlieka auksiniu standartu ankstyvai plaučių fibrozei nustatyti [7].

Plaučių arterinė hipertenzija (PAH) sergant SS gali pasireikšti izoliuotai arba kartu su intersticiniu plaučių pažeidimu. PAH diagnozuojama intrakardinio tyrimo būdu nustačius didesnį nei 25 mmHg vidutinį spaudimą plaučių arterijoje [8]. PAH pasireiškia sergant tiek ribota, tiek difuzine SS. Kliniškai pirmiausia pasireiškia dusulys užsiimant fizine veikla, rečiau vargina krūtinės skausmas ar sinkopės. Izoliuotas DLCO sumažėjimas esant išsaugotiems plaučių tūriams (FEV/DLCO santykis > 1,4–1,6) yra PAH būdingas požymis [9]. PAH galima įtarti atlikus EKG, kardioechoskopiją, tačiau diagnozei patvirtinti būtina dešiniųjų širdies ertmių kateterizacija [10]. Kateterizacija leidžia atpažinti plaučių veninę hipertenziją ir nustatyti tikslų plaučių kraujagyslių rezistentiškumą, širdies indeksą bei slėgį plaučių arterijoje.

SS miokardo pažeidimo patogeneziniai mechanizmai yra fibrozė, miokardo išemija ir miokarditas. Miokardo išemija pasireiškia dėl smulkių koronarinių arterijų ir arteriolių spazmo (vadinamojo miokardinio Reino fenomeno). Mozaikiškas, „dėmėtas“ fibrozinių plotelių išsidėstymas miokarde yra patognomoninis SS požymis [11]. 2007 metais vykusiame tyrime 36 SS pacientams atlikus širdies MRT buvo pastebėta, kad ne ligos forma (ribota ar difuzinė SS), o Reino fenomeno trukmė lemia miokardo fibrozinio pažeidimo dydį [12]. Manoma, kad autoimuninis uždegimas taip pat turi svarbią reikšmę miokardo pažeidimo patogenezėje. SS sergančių pacientų endomiokardo bioptate dažnai aptinkama histologinių autoimuninio pažeidimo požymių, kartu ir aktyvuotų T limfocitų infiltracija [13].

Literatūros duomenimis SS, ypač pasireiškiančios vidaus organų pažeidimu, gydymo galimybės yra labai ribotos. Mūsų aprašytu atveju, esant ypač greitai progresuojančiai ligos eigai, buvo sprendžiama dėl gydymo autoKKLT. Esant didelei su autoKKLT susijusiai rizikai ir dominuojant odos induracijai, buvo nuspręsta skirti medikamentinį gydymą MTX. Remiantis naujausiomis EULAR pateiktomis SS gydymo rekomendacijomis, MTX pagrįstai pagerina pažeistos odos būklę, jei difuzinė SS yra ankstyvos stadijos [5]. Odos induracija ir hiperpigmentacija po 3 mėnesių MTX vartojimo sumažėjo ir mūsų aptartai pacientei. Nepaisant to, teigiamo MTX poveikio vidaus organų pažeidimui mažinti nebuvo įrodyta. Vartojančiai MTX mūsų pacientei labai pablogėjo plaučių funkcija, todėl MTX buvo pakeistas ciklofosfamidu (CF). Remiantis atsitiktinių imčių studijomis, CF yra veiksmingas preparatas SS sukeltos intersticinės plaučių ligos progresavimui stabdyti ir mažina odos pažeidimą [5]. 2006 m. atliktame atsitiktinių imčių dvigubai aklame tyrime buvo įrodytas CF efektyvumas gydant SS sukeltą intersticinę plaučių ligą. Tiesa, vidutinis FVC skirtumas po 12 mėnesių gydant CF buvo tik 2,53 % (didesnis FVC išliko CF grupėje) lyginant su kontroline grupe. Nepaisant nedidelio FVC skirtumo, CF grupės pacientams labai sumažėjo dispnėja ir pagerėjo su liga susijusi gyvenimo kokybė bei suminkštėjo oda [14]. Šiuo metu ieškoma naujų SS pažeistų organų gydymo galimybių. Vienas iš tiriamų preparatų – chimerinis monokloninis antikūnas prieš CD20 molekulių turinčias ląsteles – rituksimabas. EUSTAR (angl. *European Scleroderma Trials and Research*) grupė 2013 m. atliko daugiacentrį atvejo ir kontrolės tyrimą, kuriuo nustatė, kad rituksimabas efektyviai mažina odos induraciją, apsaugo nuo tolesnio intersticinės plaučių ligos progresavimo [15]. Panašus rituksimabo efektyvumas buvo įrodytas ir kito tyrimo duomenimis [16].

Mūsų aprašytu klinikiniu atveju daugiausia iššūkių sukėlė greitai progresuojantis vidaus organų funkcijos pažeidimas. Be progresuojančios galūnių išemijos, odos induracijos, ligos pradžioje pacientę vargino rijimo sutrikimai, vėliau pilvo pūtimas, viduriavimas ir išmatų nelaikymas. Gana greitai vyraujančiu simptomu tapo dusulys, blogėjanti fizinio krūvio tolerancija, vaizdiniais tyrimais nustatytas intersticinis plaučių, fibrozinis miokardo pažeidimas, pasireiškiantis nuolatiniu priešširdžių virpėjimu. Gydymas metotreksatu turėjo teigiamą poveikį odos induracijai, tačiau progresuojant vidaus organų pažeidimui paskirta pulsinė terapija ciklofosfamidu. Dėl išryškėjusios infekcijos požymių imunosupresinį gydymą, stabdantį inersticinį plaučių, fibrozinį širdies, odos ir kitų organų pažeidimą, teko laikinai nutraukti. Nesant kontraindikacijų, gydymą ciklofosfamidu būtina pratęsti. Pacientės būklė yra per sunki, kad būtų galima atlikti autoKKLT, o biologinei SS terapijai kol kas nėra patvirtintų indikacijų. ◆

Gauta: 2018 02 14
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

CLINICAL CHALLENGES IN RAPIDLY PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS

Gintarė Baranauskaitė, Rita Rugienė

Systemic sclerosis is one of the most severe and fatal autoimmune disease, characterized by fibrosis, vasculopathy and impaired immune response. Most common clinical signs of systemic sclerosis include Raynaud syndrome and progressive fibrosis of the skin, lungs, kidneys, heart and gastrointestinal tract.

We report a case of a 44-year-old female who presented with fatigue, joint pain, weight loss, shortness of breath, dysphagia and faecal incontinence. Clinical signs included hyperpigmentation and widespread thickening of the skin, Raynaud's phenomenon and digital stiffness with calcinosis and intermittent ulceration. The duration between the first symptoms and diagnosis of systemic sclerosis was 6 months. Due to rapid progression of the disease and young age, autologous hematopoietic stem cell transplantation was considered, however, given high risks, the initial therapy of methotrexate was chosen. After 6 months of treatment, the patient developed significant breathlessness due to rapid pulmonary fibrosis as evidenced by high-resolution computed tomography findings and deteriorating pulmonary function tests at which point cyclophosphamide therapy was commenced. After the second cyclophosphamide infusion, patient developed acute respiratory tract infection symptoms. Therefore, immunosuppressive therapy was suspended.

This case report highlights the necessity of aggressive immunosuppressive treatment in rapidly progressive internal organs fibrosis. Appropriate management requires frequent consultations with rheumatology specialists and careful evaluation of visceral organ involvement.

Keywords: interstitial lung disease, internal organ involvement, pulmonary function tests, rapidly progressive systemic sclerosis.

LITERATŪRA

1. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 2010; 69(10): 1809–15.
2. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24(3): 387–400.
3. Mendoza FA, Mansoor M, Jimenez SA. Treatment of rapidly progressive systemic sclerosis: current and futures perspectives. Expert Opin Orphan Drugs 2016; 4(1): 31–47.
4. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. Dig Dis Sci 2008; 53(5): 1163–74.
5. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2017; 76(8): 1327–39.
6. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. Arthritis Rheum 1997; 40(7): 1229–36.
7. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. Eur Respir Rev 2013; 22(127): 6–19.
8. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30(20): 2493–537.
9. Robertson L, Pignone A, Kowal-Bielecka O, Fiori G, Denton C, Matucci-Cerinic M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: diagnostic pathway and therapeutic approach. Ann Rheum Dis 2005; 64(6): 804–7.
10. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2009; 84(2): 19–207.
11. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. World J Cardiol 2014; 6(9): 993–1005.
12. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: A delayed enhanced magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum 2007; 56(11): 3827–36.
13. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, Bosello S, Smaldone C, Campioni M, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: Potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. Semin Arthritis Rheum 2014; 43(4): 526–35.
14. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum 2006; 54(12): 3962–70.
15. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 1188–94.
16. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2015; 44(4): 428–36.