

# A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői

Varjú Cecília, Kumánovics Gábor, Czirják László

A szisztémás sclerosist a bőr és bizonyos belső szervek fibrosisa és késői atrophija, valamint generalizált obliteratív vasculopathia jellemzi. A szisztémás sclerosis etiológiája pontosan még nem ismert, de számos faktor között a környezeti ártalmak, a genetikai adottságok és a microchimaerismus bizonyítottan szerepet játszanak kialakulásában. Meghatározó jellemző a vasculopathia, amely részben funkcionális változásokat (Raynaud-jelenség) és részben morfológiai eltéréseket (endothelkárosodás, artérialaesio) jelent. Az induló elváltozás az endothelsejtek aktivációja és károsodása. A második fontos patológiai tényező az autoimmun jelenségek miatt kialakuló gyulladás, amelynek szerepe van a vascularis károsodás és a kóros fibrosis kialakulásában. A harmadik jellemző a fokozott kollagén és intercelluláris mátrix lerakódásával járó, progrediáló fibrosis, amely a szisztémás sclerosis fő jellegzetességét adó alapvető patológiai mechanizmus. A szabályos szöveti struktúrák fokozatosan destruálódnak, szöveti atrophia alakul ki, és az életfontosságú belső szervek irreverzibilisen károsodnak. A szisztémás sclerosis terápiájában az elmúlt évtizedben a legjelentősebb előrelépések a scleroderma renalis crisis, a pulmonalis arteria hypertonia és az egyéb vascularis szövődmények kezelésében és megelőzésében történtek, amelyek a szisztémás sclerosis túlélési és életminőségi mutatóit számottevően javították. A pulmonalis fibrosis kezelésében az immunosuppresszív cyclophosphamidterápia hatékonysága bebizonyosodott. Napjainkban a terápiás kutatások a molekuláris patológiai folyamatok ismeretében folynak tovább, és ezzel párhuzamosan a betegség aktivitását és a terápia hatékonyságát jelző laboratóriumi és klinikai markerek kutatása is. Jelen összefoglalónk célja, hogy szélesítse patológiai ismereteinket, valamint segítséget nyújtson a diagnosztikában, a terápiában és a terápia hatékonyságának monitorozásában.

**szisztémás sclerosis, obliteratív vasculopathia, kollagéndepozíció, fibrosis, microchimaerismus, endothelin-1, transzformáló növekedési faktor- $\beta$**

## PATHOLOGICAL FEATURES OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Systemic sclerosis is characterized by fibrosis and subsequent atrophy of the skin and several internal organs as well as by generalized obliterative vasculopathy. The etiology of systemic sclerosis is not quite clear yet, but the role of certain environmental factors, genetic properties and microchimaerism has been proven. Vasculopathy is a key feature that includes both functional changes (Raynaud's phenomenon) and morphological alterations (lesion of the endothel). The triggering event is the activation of endothelial cells. This is followed by an autoimmune inflammatory process causing vascular lesion, which will eventually lead to progressive pathologic fibrosis with increased deposition of collagen and intercellular matrix proteins. Normal tissues of vital internal organs will gradually lose structure, become atrophic and irreversibly damaged.

In the treatment of systemic sclerosis the most significant achievements of the past decade have been made in the therapy and prevention of scleroderma renal crisis, pulmonary arterial hypertension and other vascular complications, resulting in higher survival rates and better quality of life. In pulmonary fibrosis the beneficial effect of cyclophosphamide therapy has been proven. Today, research focuses on new therapeutic approaches based on the recently clarified molecular pathological processes, as well as on laboratory and clinical markers that predict the activity of the disease or the efficiency of therapy.

The aim of the present paper is to review current knowledge on the pathology of systemic sclerosis and provide help in the diagnosis, therapy and follow-up of the disease.

**systemic sclerosis, obliterative vasculopathy, collagen deposition, fibrosis, microchimaerism, endothelin-1, transforming growth factor- $\beta$**

dr. Varjú Cecília (levelező szerző/correspondent), dr. Kumánovics Gábor, dr. Czirják László: Pécsi Tudományegyetem, Immunológiai és Reumatológiai Klinika/Department of Immunology and Rheumatology, University of Pécs, Faculty of Medicine; H-7623 Pécs, Irgalmasok u. 1. E-mail: cecilia.varju@aok.pte.hu

Érkezett: 2006. április 11. Elfogadva: 2006. szeptember 19.

A szisztémás sclerosis a bőr és bizonyos belső szervek (a tüdő, a szív, a gastrointestinalis traktus és a vese) fibrosisával és késői atrophijával, valamint generalizált obliteratív vasculopathiával jellemezhető megbetegedés (1, 2). Saját hazai adataink alapján a kórkép a gondoltnál jóval gyakoribb, hazánkban néhány ezer beteggel kell számolnunk (3). Jellemzően a nők megbetegedése, általában a 40-es életévekben kezdődik. Két formája, a *diffúz kután szisztémás sclerosis* (dcSSc) és a *limitált kután szisztémás sclerosis* (lcSSc) a klinikai tüneteket és a prognózist tekintve alapvetően eltér egymástól (1). DcSSc-ben a végtagok bőre és a törzs bőre is érintett, míg lcSSc-ben csak az arc bőre és a végtagok bőre distalisan. A dcSSc súlyos belső szervi elváltozásokkal járó, rossz prognózisú forma. Az lcSSc-s betegek kórjólata kedvező (4–6).

## A szisztémás sclerosis patogenezeise

A bőr és a belső szervek károsodásának kialakulásában alapvetően három folyamat játszik főszerepet. Közülük az első a vasculopathia, alapja a kis artériák külső környezeti vagy belső immunpatológiai hatások által kiváltott kórosan fokozott vasospasmus. A következmény ischaemiás és reperfüziós károsodás lesz (1. ábra) és ezáltal endothelsejt- és perifériás neurogén károsodás jön létre. Genetikailag hajlamos szervezetben mindezek autoimmun gyulladást és kóros mértékű fibrosist indukálnak, szisztémás sclerosis alakul ki. A gyulladás tehát a második mechanizmus, amely perivascularis lymphocita- és macrophaginfiltrációval kezdődik, de később még többféle gyulladást és citokin is bekapcsolódik. A harmadik folyamat a kórosan

progreáló fibrosis, amely a betegség fő jellegzettsége. Szisztémás sclerosisban a kollagén és más extracelluláris mátrixkomponensek fokozott termelése és lerakódása miatt a normális szöveti struktúrák destruálódnak és életfontosságú belső szervek károsodnak irreverzibilisen.

## Az egyes szervek érintettsége

A leírt mechanizmusnak megfelelően a szisztémás sclerosis kezdetén a *Raynaud-jelenség* és a *bőr megvastagodása* a jellemző. Raynaud-jelenség a szisztémás sclerosisos betegek több mint 95%-ában fordul elő. Sclerodactylia (a kézujjak bőrének megvastagodása) gyakorlatilag mindig jelen van. Ujjbegyulcusok, bőrfekélyek vagy gangraenák gyakoriak. Teleangiectasia, a scleroderma által involvált bőrön hypo- és/vagy hyperpigmentatio, valamint subcutan calcinosis szintén előfordul.

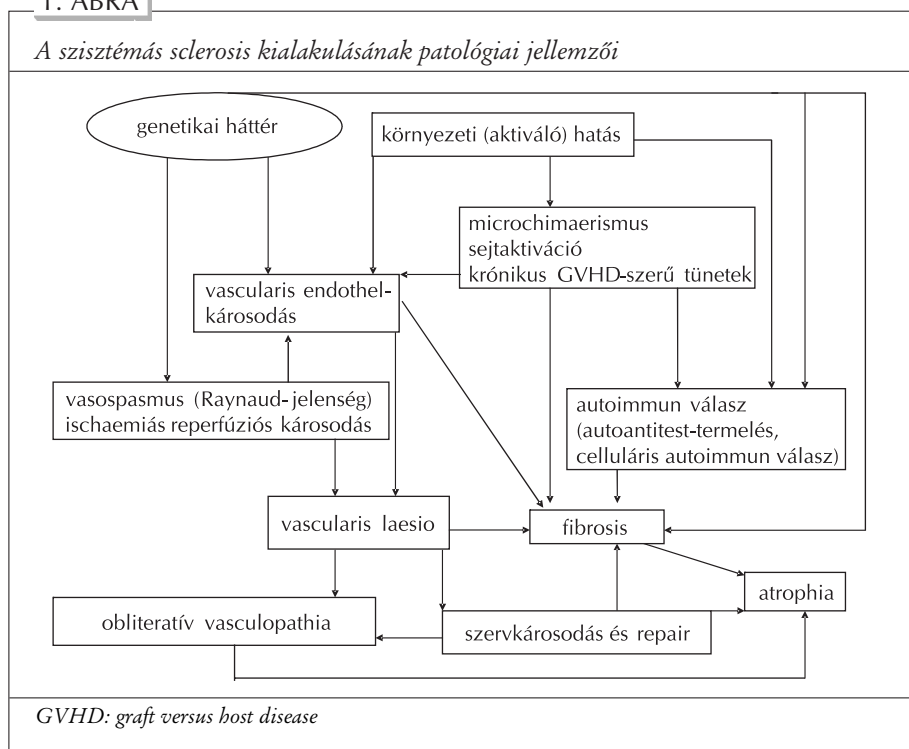
A *gastrointestinalis rendszert* érintő tünetek gyakoriak. Csökkent könny- és nyálműködés a betegek körülbelül egyharmadában észlelhető. Az oesophagealis manifesztációként dysmotilitas észlelhető, refluxoesophagitis jön létre, a későbbiekben pedig fibroticus stricturák alakulnak ki. Hypomotilitas a gastrointestinalis traktus egyéb szakaszain is megfigyelhető. Malabsorptiós szindróma lcSSc-ben is előfordul és késői tünetnek számít. A hypomotilitas és gastrointestinalis fibrosis végeredménye intestinalis stasis és következményes bakteriális túlnövekedés lesz. A szisztémás sclerosis az emésztőtraktusban először neuralis diszfunkciót okoz (7). A myointimalis proliferációval járó vascularis elváltozás a vasa nervorumot sem kíméli, és fokozatosan neuropathia alakul ki. A neuralis diszfunkció másik

kiváltó oka az excesszív kollagén-depozíció, az idegrostok közé is kollagén rakódik le. Ezen elváltozások már a simaizom kontraktilitási zavarait megelőzően bélműködési eltéréseket eredményeznek, ám hosszú ideig észrevétlenek maradhatnak, közben azonban fokozatosan simaizom-atrophia alakul ki. Jellemzően ebben a stádiumban jelentkeznek először a klinikai tünetek, mert ekkor szummálódnak a neuralis diszfunkcióból és az izomatrophiból eredő funkcionális zavarok. A betegség lefolyása során végül irreverzibilis fibroticus elváltozások fejlődnek ki.

A *pulmonalis tünetek* tekintetében két különböző patológiai folyamat (interstitialis alveolitis/pulmonalis fibrosis és a pulmonalis hypertonia) lehet jelen szisztémás sclerosisban. A tüdőfibrosis kialakulása hasonlít a más szervekben észlelhető fibrosis kialakulásához, de ismert néhány eltérés (8). Kissé eltérő genetikai háttér (például

1. ÁBRA

A szisztémás sclerosis kialakulásának patológiai jellemzői



más HLA-asszociáció) mellett a kiváltó környezeti tényezők fontosak lehetnek: például a szerves oldószerek szervezetbe jutása nagyrészt inhalatív úton, a tüdőn keresztül történik. Lymphocytás vagy granulocytás alveolitásban az aktivált fehérvérsejtek gyulladási mediátorai révén a környező szövetek károsodását, majd a tüdőparenchyma fibroticus átépülését okozzák. CD8-pozitív T-sejtek felszaporodása észlelhető a tüdőben, szemben a bőrrel, ahol a CD4-pozitív T-sejtek vannak túlsúlyban (9). A másik pulmonalis eltérés a komolyabb organikus tüdőbetegség nélkül jelentkező, az idiopathiás arteria pulmonalis hypertoniára emlékeztető pulmonalis arterialis hypertonia. Erre a kórfolyamatra a kis pulmonalis artériák intimalis fibrosisa, az érfal középső rétegének hypertrophiája, illetve az adventitialis réteg proliferációja jellemző. Ezen eltérések a gyakran észlelhető in situ trombus és az érfal fibrinoid necrosis mellett összességében a pulmonalis vascularis ellenállás fokozódásához, hosszú távon jobbszívfél-elégtelenséghez vezethetnek. Ennek patomechanizmusában az endothelin-1 vasoconstrictiót okozó limfokin szerepét kell kiemelnünk terápiás vonatkozásai miatt, ugyanis az endothelin-1 gátlásával a tünetek jól javíthatók.

A *cardialis érintettség* szintén gyakori, amelynek a leglényegesebb eleme a myocardialis fibrosis kialakulása. Ennek következményeként változatos ingervezetési-ingerképzési zavarok léphetnek fel, amelyek hirtelen halált okozhatnak. Elsősorban a bal kamra diasztolés funkciója károsodik. A kis coronariaágak laesiója és a myocardiumban is előforduló kapillárislaesio a szívizomzat megbetegedését okozó elsődleges tényező.

A malignus hypertoniával, gyorsan progrediáló azotaemiával-uraemiával járó úgynevezett scleroderma *renalis crisis* az életet közvetlenül veszélyeztető állapot. Kezdetben a Raynaud-szindrómával párhuzamosan hideg hatására a veseartériákban is reflexesen vasospasmus, endothelsejt-károsodás és intimaproliferáció jön létre az intralobularis és glomerularis arteriolákban. A renalis intimaproliferáció kialakulásában feltűnő a monocytá- és macrophagejt-infiltráció hiánya, valamint a thrombocyták fokozott aggregációja és adhéziója. Az így kialakult érstenosis hatására a juxtaglomerularis artériákban is csökken a vérátáramlás és fokozódik a renintermelés. Egyéb külső hatás, mint közepes vagy nagyobb dózisú kortikoszteroidterápia, fertőző betegség, cardialis történések (arrhythmia, myocardialis infarctus stb.) hatására tovább csökkenhet az artériák vérátáramlása, és nagyfokú reninválasztás, angiotenzin-II-termelés, malignus hypertonia, további vérátáramlás-csökkenés circulus vitiosus alakulhat ki.

Mióta mindezek ismeretében világszerte preventív angiotenzin-konvertálóenzim- (ACE-) gátló kezelést alkalmaznak a dcSSc-betegeknél, a betegség vezető haláloka már nem a renalis krízis.

## Etiológiai tényezők

Bár szisztémás sclerosisban ismertek *genetikai* összefüggések, mégis homo- és heterozigóta iker-konkor-

dancivizsgálatokban a szisztémás sclerosis előfordulása igen alacsony (4,2–5,9%), jelezve a *környezeti faktorok* jelentősebb szerepét. Bizonyos epidemiológiai-  
lag elkülönült népcsoportokban, például a choctaw indiánok között mintegy kétszer nagyobb számban fordulnak elő sclerodermás betegek. Ennek hátterében egy, a fibrillin génhez köthető mutációt igazoltak (10). Emellett néhány jellemzőbb HLA-haplotípust is találtak: HLA-DR2 (DRB1\*1602, DQA1\*0501, DQB1\*0301, DPB1\*1301). Klinikai szempontból jelentős asszociáció a HLA-DR52a és a tüdőfibrosis között van (11). A DR52a-pozitivitás az anti-Scl 70 autoantitesttel együtt 16,7-szeres rizikót jelent pulmonalis fibrosis szempontjából.

A HLA-régió kívüli, a teljes genom szkennelésével kapott adatok alapján szuszceptibilitási locusnak tekinthető az előbb említett fibrillingén (15-ös kromoszóma), valamint a SPARC- (secreted protein acidic and rich in cysteine) gén (5-ös kromoszóma) és a topoizomeráz I enzim génje (20-as kromoszóma). Egyéb tényezők szerepe is felmerül a szisztémás sclerosis kialakulásában (citokin-, citokinreceptor-gének, COL1A2 és más kollagén-szintézisért felelős gének, Smad stb.) (12).

A két legjelentősebb autoantitest (antitopoizomeráz és anticentromer) jellegzetes asszociációja a HLA-rendszerrel ismert. Az anticentromer antitest a HLA-DQB1-gyel, az antitopoizomeráz I-pozitivitás pedig a HLA-DRw11 alléllal és egy bizonyos HLA-DQB1 szekvenciával mutat összefüggést (13, 14).

Több *környezeti* ártalom (kvarcpor, vinil-klorid, szerves oldószerek stb.), illetve gyógyszerek (bleomycin, docetaxel, melphalan) képesek sclerodermát vagy sclerodermához hasonló megbetegedést provokálni. Hazánkban a sclerodermás betegek anamnézisében feltűnően gyakran szerepel szervesoldószer-expozíció, provokáló szerepe bizonyított (15, 16).

Infekciós ágensek etiológiai szerepét is széleskörűen vizsgálták, és herpeszvírusok, retrovírusok, valamint a cytomegalovírus (CMV) esetében találtak figyelemre méltó eredményeket. Szekvenciahomológiákat mutattak ki bizonyos retrovírusproteineket kódoló gének és a DNS topoizomeráz I antigént kódoló gének között, amely utóbbi a szisztémás sclerosisra specifikus anti-Scl-70 autoantitest targetmolekulája. Más vizsgálat anti-CMV-IgA-antitestek gyakoribb előfordulását mutatta ki szisztémás sclerosisos betegekben. Ez az antitest képes a humán endothelsejtekben apoptosist indukálni. A CMV-IgA-antitest emelkedett titerét gyakrabban tudták kimutatni az anti-Scl 70-pozitív és a súlyos fibroproliferatív vascularis elváltozásokban szenvedő betegekben.

A foetomaternalis *microchimaerismus* gyakran észlelhető szisztémás sclerosisban. Maga a microchimaer-

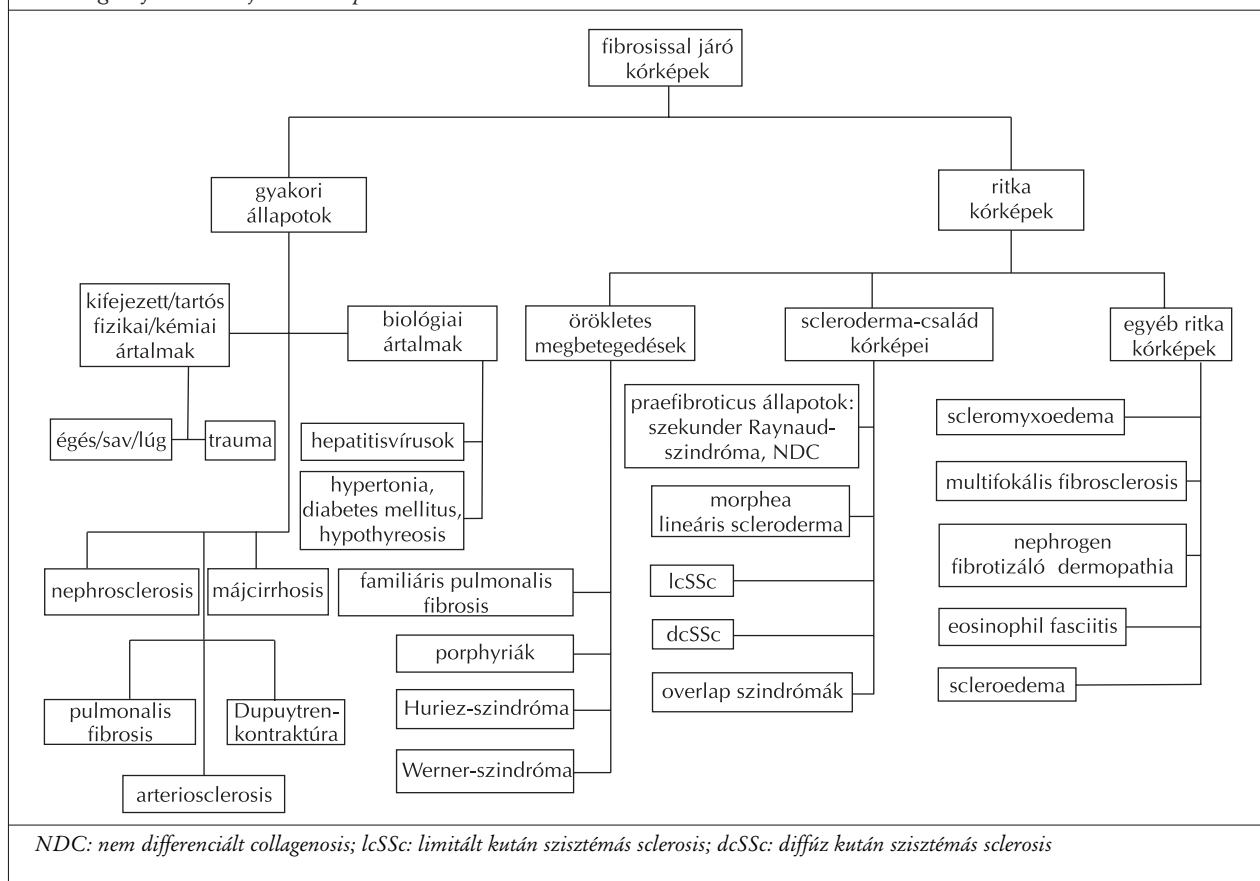
---

Mióta világszerte preventív ACE-gátló kezelést alkalmaznak diffúz kután szisztémás sclerosisban, a betegség vezető haláloka már nem a renalis krízis.

---

2. ÁBRA

Patológias fibrosissal járó kórképek



rismus egy fiziológias jelenség, magzati eredetű sejtek hosszan perzisztálhatnak az anya szervezetében. Szisztémás sclerosiban az *MHC II-es* haplotípusban az anyához képest *kevés eltérést mutató magzati eredetű progenitor sejtek* a normálisnál sokkal gyakrabban perzisztálnak. Ez különösen igaz, ha a magzat és az anya között a HLA-DRB1 locuson azonosság van (17, 18). A magzati eredetű progenitor sejtek egyébként nemcsak a keringő vérben, hanem az érpályán kívül a sclerodermás bőrben és tüdőszövetben is kimutathatók. Az évtizedekig perzisztáló magzati sejteknek szerepük lehet a scleroderma patogenezisében, erre utal az is, hogy a krónikus graft versus host disease (cGVHD) a sclerodermához több szempontból igen hasonló tüneteket mutat (19).

Patomechanizmus

A fiziológias fibrosis lényege, hogy egy károsító hatásra (gyulladás, hypoxaemia stb.) adott válaszreakcióként a szervezet javító mechanizmusai az eredeti szöveti struktúra helyére átmenetileg egy rostos, speciális funkciókat ellátó parenchymasejtek nélküli állományt építenek be. Később az újrendeződés (remodelling) során a hegszövet lazítása (kollagenáz, gelatináz stb. enzimekkel), valamint a parenchymasejtek ismételt bevándorlása, illetve éretlen sejtekből történő

differenciálódása után helyreáll az eredeti szöveti struktúra és funkció.

A kóros fibrosis beindításához szükséges károsító hatás mértéke szervenként és egyénenként is igen eltérő, számos tényezőtől függ. Ezek közül az egyik a környezeti károsító hatás időtartama és jellege (vibrációs ártalom, vegyszerek, egyéb toxikus anyagok: kvarcpor, ózon, szerzett és veleszületett anyagcserebetegségek okozta káros anyagok felhalmozódása). A másik alapvető tényező a fibrosis kialakulásában a válaszreaktszést meghatározó genetikai tényezők összessége, az öröklött hajlam (2). A környezeti és a genetikai tényezők együttesen befolyásolják a válaszreakció mértékét (gyulladásos sejtek aktivációja, citokintermelés), a gyulladási reakció jellegét (T helper 1-es vagy T helper 2-es válasz), a résztvevő sejtek típusát (a folyamatban részt vevő fibroblastsejtek speciális alcsoportjának, az úgynevezett myofibroblastsejtek nagyobb arányát és fokozott aktivitását) és a feed-back reguláció működését (a megváltozott apoptotiskészséget, a mátrix-metalloproteinázok aktivációjának és gátlásának megváltozott egyensúlyát). Ezen folyamatok változatos kombinációban betegségenként, sőt, egy adott betegségen belül akár szervenként is más és más patogenetikai jelenségeket eredményezhetnek.

Egyes fibrosissal járó kórképek meglehetősen gyakoriak (májcirrhosis, atherosclerosis, nephrosclerosis, pulmonalis fibrosis), mások nagyon ritkák (retroperi-

tonealis fibrosis, Peyrone-betegség) (2. ábra). A fibrosissal járó kórképek modellbetegségének a szisztémás sclerosist tekintjük.

Szisztémás sclerosissal az ismeretlen eredetű vasculáris *endothelialis laesio* egyike a legkorábbi elváltozásoknak. A bőrben és az érintett szervekben mindig megfigyelhető a mononukleáris sejtek, köztük az aktivált T-sejtek infiltrációja a kapillárisok és a kis artériák környezetében. Az aktivált lymphocyták által termelt citokinek hatására az endothelsejtek MHC II antigént és adhéziós ligandot expresszálnak, valamint maguk is citokinek termelnek. A fibrosis folyamatában a legmeghatározóbb citokin a lymphocyták és macrophagok által termelt *transzformáló növekedési faktor béta* (TGF- $\beta$ ). A TGF- $\beta$  fokozza a kötőszöveti növekedési faktor (CTGF) produkcióját, amely növeli az extracelluláris mátrixkomponensek szintézisét és a thrombocytá eredetű növekedési faktor (PDGF) szekrécióját. A PDGF fokozza az endothelsejt-proliferációt és csökkenti a vasculáris endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintézisét, amely a neovascularisatióért lenne felelős (12). Közben az erek tónusa – amely endothelialis és neuralis szabályozás alatt áll – fokozódik. Az endothelsejtek által termelt vasoaktív faktorok aránya megváltozik: a vasodilatációt okozó prosztaciklin és nitrogén-oxid szintje csökken, a fokozott vasoconstrictióért felelős peptid, az endothelin-1 szintje pedig nő (20). Kapilláriszám-redukció figyelhető meg. Óriás kapillárisok alakulnak ki, amit kapillármikroszkópos vizsgálattal láthatóvá is lehet tenni. A kis artériák morfológiai károsodása is gyakori, amelynek a végeredménye obliteratív arteriopathia lesz, ami bizonyos szervekben (vese, arteria pulmonalis rendszere) igen kifejezett lehet. A csökkent angiogenesis és a vasculáris malformatio (teleangiectasia) szintén az alapvető eltérések közé tartoznak.

A lymphocyták citokin- és növekedésifaktor-termelése által aktiválódott fibroblastokban a kollagén gének dekodolásáért felelős transzkripciós faktorok (Sp1, CBF) fokozott termelődését figyelték meg (12).

A B-lymphocyták által mediált humorális immunválasz eltérései közül a legjellemzőbb, hogy a kórképben antinukleáris autoantitestek 80–95%-os gyakorisággal fordulnak elő. Az úgynevezett Scl 70 antigén elleni autoantitest a DNS topoizomeráz I enzim ellen irányul, és a súlyosabb klinikai tünetekkel járó diffúz scleroderma formára jellemző. Az antitopoizomeráz fibroblastokhoz való direkt kötődését figyelték meg szisztémás sclerosissal betegeknél (21). Anti-RNS polimeráz I-III és antifibrillar autoantitestek jellemzően szintén dcSSc-ben vannak jelen. Az anticentromer autoantitest pedig az lcSSc-variánsban fordul elő (6). Az antinucleolaris autoantitestek (antifibrillar, anti-RNS polimeráz I, anti-Th, anti-NOR-90, anti-PM-Scl) szintén jelen lehetnek szisztémás sclerosissal. Átfedő kórképekben (vagy esetenként a nélkül) további autoantitestek is kimutathatók, így például a polymyositis-scleroderma overlap szindrómára az anti-PM-Scl antitestek jelenléte jellemző, ritkán anti-Ku antitest is detektálható.

A kórkép előterében a *fibroblastsejtek fokozott proliferációja és megnövekedett kollagén, illetve intercelluláris mátrix szintézise áll*. Ismert, hogy a fibrosissal járó kórképek helyéről származó fibroblastok in vitro kollagén- és intercelluláris mátrixszintézise fokozott (22).

A fibrosis létrejöttében a fibroblastsejtek klonális szelekciója is szerepet játszik. A *fibroblastaktivációban a vasculáris laesio, a hypoxaemia* valószínűleg döntő fontosságú. Jelentős szerepe van a kóros fibrosis kialakulásában a *myofibroblast* irányú differenciálódás ( $\alpha$ -aktin-pozitívá vált fibroblasttulajdonságú sejtek) kialakulásának is. A folyamat során a fibroblastok és a myofibroblastok a citokinregulációs mechanizmusokra refraktérré válva tartósan a szükségesnél több kollagén és intercelluláris mátrixot termelnek. Idővel a kollagén-kereszt-kötések száma növekszik, és a fibroblastok által termelt kollagén „metabolizálhatatlanná” válik. Az úgynevezett „*profibroticus*” fenotípus kialakulásában meghatározó a TGF- $\beta$  tartósan megnövekedett termelődése és a TGF- $\beta$ -receptor-I fokozott megjelenése a fibroblastokon. A TGF- $\beta$  foszforilációk által egy sejt felszíni receptor-komplexhez (TGF- $\beta$  receptor I és II) kötődik. Ezzel sejten belüli jelátviteli folyamat indul az úgynevezett Smad messenger/transzkripciós fehérjék foszforilációs folyamatain keresztül, amely a kollagén transzkripcióját eredményezi. A Smad jelátviteli molekulák egy csoportja a kollagén gének promoter régiójához kötődve fokozza azok átíródását, míg egy másik csoportjuk a jelátviteli folyamat elején gátló hatást fejt ki. Ez utóbbi csoport egyik tagjának (Smad7) csökkent szintjét írták le szisztémás sclerosissal, ami elősegíti a fokozott kollagénképződést.

A megváltozott fibroblastfunkció kialakulásában és fenntartásában még több egyéb citokinútvonat hatását is feltételezik (CTGF, PDGF, IL-4, IL-13, ET-1, IL-1, OSM, MCP1-3, leptin stb.).

A kollagén fokozott termelődése mellett annak csökkent lebontása is szerepet játszhat a fibrosis kialakulásában. A kötőszöveti mátrixproteinek lebontásáért az úgynevezett mátrixmetalloproteinázok (MMP) felelősek. Az MMP-k aktivitását további molekulák, az úgynevezett szöveti inhibitorok (TIMP) szabályozzák. Szisztémás sclerosissal a TIMP-1 szérumszintjének emelkedését mutatták ki, ami csökkent MMP-aktivitáshoz, azaz a kollagén csökkent lebontásához vezet (23).

## Aktivitási markerek

A kórkép aktivitásának mérhető paraméterei a patomechanizmus komplexitásának megfelelően az endothelsejtek aktivációjával és az érintett szervek gyulladásával kapcsolatos akut fázis-markerek, citokinek, auto-

---

A kollagén és más extracelluláris mátrixkomponensek fokozott termelése és lerakódása miatt a normális szöveti struktúrák destruálódnak.

---

antitestek, illetve a megváltozott kollagén-anyagcsere termékei lehetnek. Egy, a jelenlegi európai kritériumrendszerrel (24) jobban használható, validált kritériumrendszer kidolgozása a jövő feladata. Jó néhány laboratóriumi marker létezik, amelyet ilyen célra elvileg használni lehet.

Az *endothelsejtek aktivációjával összefüggő markerek* közül ismertebbek a von Willebrand-faktor (vWf) (25), a thrombomodulin, az angiotenzinkonvertáz enzim és az endothelin-1. A von Willebrand-faktor az aktivált endothelsejtekéből szabadul fel, emelkedett szintje korrelációt mutat a belszervi érintettség kiterjedésével. A szérumban megnövekedett von Willebrand-faktor-szintjét mérték csökkent pulmonalis perfúzióval járó esetekben; és a pulmonalis hipertóniában szenvedő szisztémás sclerososis betegeknél is emelkedett.

A thrombomodulin az endothelsejtek membrán glikoproteinje, amely a véralvadás egyik természetes gátló faktora. Az aktivált és sérült endothelsejtekéből fokozottan szabadul fel a thrombomodulin, amely így az érkárosodás mértékének jelezője. Szisztémás sclerososisban arteria pulmonalis hipertónia fennállása esetén emelkedett thrombomodulinszintet mértek. Emelkedik a thrombomodulin szérumban koncentrációja a sclerodermás bőrérzettség kiterjedésével arányosan is (26).

A plazma angiotenzinkonvertáz enzim szintje szisztémás sclerososisban csökkent és a vérsejtsüllyedés értékével fordított arányban áll. Az ACE-t kódoló D-allél magasabb arányát (polimorfizmust) mutatták ki macrovasculopathiával járó szisztémás sclerososisban (27, 28). Az endothelsejtek által elválasztott endothelin-1 (ET-1) jelentős vasoconstrictor faktor. Érszűkítő hatása mellett serkenti a simaizom-proliferációt, valamint szívizomsejt-hypertrophiát okoz. Endothelialis diszfunkcióban kimutatták, hogy az ET-1 elválasztása fokozódik. LcSSc-ben az ET-1-szint arányos a pulmonalis hipertóniával, és dcSSc-ben összefüggést mutattak ki a renalis hipertónia és az ET-1-szint között.

A *fokozott fibrosisra* utaló markereket illetően számos olyan kollagénanyagcsere-faktor ismert, amelyek szintje a sclerodermára jellemző fibroticus kötőszöveti átalakulás mértékét jelzi. Saját tanulmányunkban azt találtuk, hogy a III-as típusú kollagén N terminális propeptid szérumban koncentrációja (PIIINP) arányos a bőrérzettség kiterjedtségével (29). A PIIINP-szint a betegség prognózisát is jelzi, magasabb szérumszint esetén rosszabb a beteg életkilátása. A legmagasabb PIIINP-szinteket a rapidan progrediáló halálos kimenetelű esetekben mértük. DcSSc-ben a szérumban PIIINP-szint magasabb, mint LcSSc-ben. Egy másik tanulmányban az I-es típusú kollagén keresztkapcsolt karboxiterminális telopeptid (ICTP) szérumban koncentrációját magasabbnak találták dcSSc-s betegeknél,

mint LcSSc-s betegeknél. Az ICTP korrelációt mutatott a bőrérzettség mértékével (mRSS), az akutfázis-fehérjékkel és a csökkent pulmonalis funkció mutatóival.

Ami az egyéb, kollagén-anyagcserétől független markereket illeti, pulmonalis fibrosis esetén a II-es típusú alveolaris epithelsejtek hyperplasiája észlelhető. Ezek a sejtek több, a fibrosist serkentő citokint termelnek, például a TGF- $\beta$ -t és a szöveti növekedési faktort (CTGF). A proliferálódó II-es típusú alveolaris epithelsejtek termékei így az interstitialis tüdőbetegség specifikus markerei lehetnek.

A KL-6 egy mucinszerű glikoprotein, amelyet szintén a II-es típusú alveolaris epithelsejtek termelnek, és szérumszintjük több tanulmány eredményei szerint erősen korrelál az interstitialis tüdőbetegség súlyosságával. Emelkedő KL-6-szérumszint mellett arányosan egyre súlyosabb interstitialis tüdőbetegség mutatható ki HRCT-vel, amivel párhuzamosan csökken a forszírozott vitálkapacitás.

A II-es típusú alveolaris epithelsejtek surfactant fehérjéket is termelnek, amelyek közül a surfactant fehérje A és D (SP-A és SP-D) szérumszintjei emelkedettek a tüdőérzettséggel járó scleroderma esetén. A Surfactant A és D fehérjék szérumszintjei korrelálnak a betegség aktivitásával, a KL-6-szinttel, és fordított arányosságot mutatnak a pulmonalis funkciós értékekkel. Egy japán tanulmány szerint a tüdőérzettség megítélésében az SP-D-szérumszint szenzitívebb, mint a KL-6-szérumszint (91%, 31%), a KL-6-szint viszont specifikusabb, mint a SP-D-szint (100% versus 88%) (30).

Szisztémás sclerososisban az *akutfázis-markerek* a betegek jelentős részében nem mutatják a betegség gyulladási fázisát, azonban a tartósan gyorsult vérsejtsüllyedés és az emelkedett C-reaktív protein (CRP) -szint a fokozott aktivitás és a kedvezőtlen prognózis biztos jele. Több tanulmány szerint is a Westergreen-érték szignifikánsan magasabb a dcSSc-s, mint az LcSSc-s betegeknél, magasabb a rosszabb prognózisú, idősebb sclerodermás férfiaknál, magasabb azoknál, akiknél a szisztémás sclerososis kezdetétől két éven belül fatális súlyos lefolyást írtak le, valamint a súlyos interstitialis alveolitis/pulmonalis fibrosissal járó állapotokban. A tartósan magas CRP-szint saját megfigyelésünk szerint is a rossz prognózis jele (29). Azokban az esetekben, amelyekben a CRP-szint emelkedett, monitorozása segítséget nyújthat a terápia hatékonyságának követésében.

## Összegzés

A szisztémás sclerososis patogenezisének három fő jellemzője az extenzív kollegéntermelés és -depozíció, a vascularis károsodás és az autoimmun jelenségek, amelyek meghatározzák a terápiás lehetőségek fő irányát is. Az elmúlt évtizedekben a szisztémás sclerososis túlélési adatainak pozitív irányú változása elsősorban a vascularis szövődményeket megelőző-gondozó kezelésnek köszönhető. A pulmonalis fibrosis kezelésében

Az arteria pulmonalis hipertóniája esetében az endothelin-receptor-antagonista szerek hatékonysága bebizonyosodott.

az immunszuppresszív cyclophosphamid, az arteria pulmonalis hypertóniája esetében pedig az endothelin-receptor-antagonista szerek hatékonysága bizonyosodott be. Napjainkban a terápiás kutatások a molekuláris patológiai folyamatok ismeretében folynak tovább. Több vizsgálatot végeztek már TGF- $\beta$ -val, valamint a CTGF-ellenes monoklonális antitesttel végzett keze-

léssel, azonban ezek a kezelések – bár jelentős toxikus szövődmény nem lépett fel – nem eredményeztek megfelelő terápiás választ. Remélhetőleg a kutatások elvezetnek a generalizált fibrosist elősegítő faktorok hatékony gátlásának módszeréhez, és ezzel eljutunk a szisztémás sclerosisos betegek kulcsgyógyszerének előállításához.

## IRODALOM

- Czirják L, Szegedi Gy. Fibrosissal járó kórképek. Budapest: Medicina; 1990.
- Czirják L, Kiss Cs, Lövei C, Sütő G, Varjú C, Füzesi Z, et al. Survey of Raynaud's phenomenon helps to identify patients with systemic sclerosis. A representative study on 10000 South-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:801-8.
- Czirják L, Kumánovics G, Varjú C. A systemás sclerososis klinikai jellemzői. *Magyar Reumatol* 2005;46:135-43.
- Czirják L, Nagy Z, Szegedi Gy. Survival analysis of 118 patients with systemic sclerosis. *J Int Med* 1993;234:335-7.
- Nagy Z, Czirják L. Túlélési adatok vizsgálata szisztémás sclerososisban. *Magyar Reumatológia* 2001;42:5-8.
- Nagy Z, Czirják L. Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatol* 1997;16:454-60.
- Malandrini A, Selvi E, Villanova M, Berti G, Sabadini L, Salvadori C, et al. Autonomic nervous system and smooth muscle cell involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:1203-6.
- Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:737-45.
- Kumánovics G, Zibotics H, Juhász E, Komócsi A, Czirják L. Subclinical pulmonary involvement assessed by bronchoalveolar lavage in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:551-9.
- Tan FK, Arnett FC, Reveille JD, Ahn C, Antohi S, Sasaki T, et al. Autoantibodies to fibrillin 1 in systemic sclerosis: ethnic differences in antigen recognition and lack of correlation with specific clinical features or HLA alleles. *Arthritis Rheum* 2000;43:2464-71.
- Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A, duBois RM, Black CM. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991;338:661-2.
- Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004;140:37-50.
- McHugh NJ, Whyte J, Artlett C, Briggs DC, Stephens CO, Olsen NJ, et al. Anti-centromere antibodies (ACA) in systemic sclerosis patients and their relatives: a serological and HLA study. *Clin Exp Immunol* 1994;96:267-74.
- Whyte J, Artlett C, Harvey G, Stephens CO, Welsh K, Black C, et al. HLA-DQB1 associations with anti-topoisomerase-1 antibodies in patients with systemic sclerosis and their first degree relatives. United Kingdom Systemic Sclerosis Study Group. *J Autoimmun* 1994;7:509-20.
- Czirják L, Tóvári E, Komócsi A. Provokációs tényezők szerepe a szisztémás szklerózis patogenezisében. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2000;3:1-6.
- Czirják L, Kumánovics G. Exposure to solvents as a provoking factor for systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2002;21:114-8.
- Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351:559-62.
- Artlett CM, Welsh KI, Black CM, Jimenez SA. Fetal-maternal HLA compatibility confers susceptibility to systemic sclerosis. *Immunogenetics* 1998;47:17-22.
- Czirják L, Komócsi A. A microchimérismus esetleges szerepe a szisztémás sclerososis patogenezisében. *Táplálkozás-Allergia-Diéta* 2000;5:2-6.
- Herrick AL. Vascular function in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:527-33.
- Henault J, Tremblay M, Clement I, Raymond Y, Senecal JL. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3265-74.
- Istok R, Czirják L, Stancíková M, Lukác J, Rovensk J. Pyridinoline cross-link compounds of collagen in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:140-46.
- Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, Plumpton T, Bartram S, Murphy G, et al. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 2001;60:846-51.
- Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, Cerinic MM, et al. European multi-centre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001;60:592-8.
- Scheja A, Akesson A, Geborek P, Wildt M, Wollheim CB, Wollheim FA, et al. Von Willebrand factor propeptide as a marker of disease activity in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Res* 2001;3:178-82.
- Herrick AL, Illingworth K, Blann A, Hay CR, Hollis S, Jayson MI. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:122-7.
- Mayer NJ, Forsyth A, Kantachavesiri S, Mullins JJ, Fleming S. Association of the D allele of the angiotensin I converting enzyme polymorphism with malignant vascular injury. *Mol Pathol* 2002;55:29-33.
- Fatini C, Guiducci S, Abbate R, Matucci-Cerinic M. Vascular injury in systemic sclerosis: angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:149-55.
- Nagy Z, Czirják L. Increased levels of amino terminal propeptide of type III procollagen are an unfavourable predictors of survival in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:165-72.
- Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2004;31:1112-20.
- Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367(9523):1683-91.