

Klinička prezentacija bolesnika sa sistemskom sklerozom

Andrić, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:979981>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Andrić

**Klinička prezentacija bolesnika sa sistemskom
sklerozom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, pod vodstvom prof. dr. sc. Jadranke Morović-Vergles i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS OZNAKA I KRATICA:

| | | |
|-------------|---|--|
| SSc | - | sistemska skleroza (od engl. <i>systemic sclerosis</i>) |
| ARA | - | Američko reumatološko udruženje (od engl. <i>American Rheumatology Association</i>) |
| ACR | - | od engl. <i>American College of Rheumatology</i> |
| EULAR | - | Europska liga protiv reumatizma (od engl. <i>European league against rheumatism</i>) |
| lcSSc | - | lokalizirani oblik sistemske skleroze (od engl. <i>limited cutaneous systemic sclerosis</i>) |
| CREST | - | akronim od <i>calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactylia, teleangiectasia</i> |
| dcSSc | - | difuzni oblik sistemske skleroze (od engl. <i>diffuse cutaneous systemic sclerosis</i>) |
| ACA | - | anticentromerna protutijela |
| anti-topo-I | - | protutijela na topoizomerezu I |
| SLE | - | sistemski eritemski lupus (od engl. <i>systemic lupus erythematosus</i>) |
| CMV | - | citomegalovirus |
| VCAM 1 | - | od engl. <i>vascular cell adhesion molecule 1</i> |
| VEGF | - | vaskularni endotelni faktor rasta (od engl. <i>vascular endothel growth factor</i>) |
| IL | - | interleukin |
| DU | | digitalne ulceracije (od engl. <i>digital ulceration</i>) |
| RP | - | Raynaudov fenomen (od engl. <i>Raynaud's phenomenon</i>) |
| ILD | - | intersticijska bolest pluća (od engl. <i>interstitial lung disease</i>) |
| PAH | - | plućna arterijska hipertenzija (od engl. <i>pulmonary arterial hypertension</i>) |
| NSIP | - | nespecifični intersticijski pneumonitis (od eng. <i>nonspecific interstitial pneumonitis</i>) |
| UIP | - | uobičajeni intersticijski pneumonitis (od engl. <i>usual interstitial pneumonitis</i>) |
| FEV1 | - | forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (od engl. <i>forced expiratory volume in the first second</i>) |

| | | |
|------------------|---|---|
| FVC | - | forsirani vitalni kapacitet (od engl. <i>forced vital capacity</i>) |
| DLCO | - | difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (od engl. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i>) |
| HRCT | - | kompjuterska tomografija visoke rezolucije (od engl. <i>high resolution computed tomography</i>) |
| PH | - | plućna hipertenzija (od engl. <i>pulmonary hypertesion</i>) |
| WHO | - | Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. <i>World Health Organization</i>) |
| PAH | - | plućna arterijska hipertenzija (od engl. <i>pulmonary arterial hypertension</i>) |
| PWP | - | plućni kapilarni tlak (od engl. <i>pulmonary wedge pressure</i>) |
| RNP | - | ribonukleoprotein |
| nuclear-ANA | - | antinuklearna protutijela s nuklearnim uzorkom |
| NSAR | - | nesteroidni antireumatici |
| SRC | - | sklerodermijska bubrežna kriza (od engl. <i>sclerodermal renal crisis</i>) |
| TFR | - | trenje tetiva (od engl. <i>tendon friction rubs</i>) |
| CNS | - | centralni živčani sustav (od engl. <i>central nervous system</i>) |
| CK | - | kreatin kinaza (od engl. <i>creatine kinase</i>) |
| EMG | - | elektromiografija |
| IPP | - | inhibitori protonske pumpe |
| EUSTAR | - | od engl. <i>European Scleroderma Trials and Research group</i> |
| MTX | - | metotreksat (od engl. <i>metotrexat</i>) |
| MMF | - | mikofenolat-mofetil |
| ACE | - | angiotenzin konvertirajući enzim (od engl. <i>angiotensin-converting enzyme</i>) |
| MCTD | - | miješana bolest vezivnog tkiva (od engl. <i>mixed connective tissue disease</i>) |
| ENA | - | ekstraktibilni nuklearni antigeni |
| MCP | - | metakarpofalangealni zglobovi (od engl. <i>metacarpophalangeal joints</i>) |
| pCO ₂ | - | parcijalni tlak ugljikovog dioksida |

| | |
|-------------------|---|
| pO ₂ | - parcijalni tlak kisika |
| HCO ₃ | - bikarbonatni ion |
| BE | - višak baza (od engl. <i>base excess</i>) |
| satO ₂ | - saturacija hemoglobina kisikom |
| UZV | - ultrazvuk |
| RVSP | - sistolički tlak desnog ventrikla (od engl. <i>right ventricular systolic pressure</i>) |
| RAP | - tlak u desnom atriju (od engl. <i>right atrial pressure</i>) |
| MSCT | višeslojna kompjuterska tomografija (od engl. multislice computer tomography) |
| REC | - ritmičke vanjske kompresije (od engl. <i>rhythmic external compression</i>) |
| HBOT | - hiperbarična oksigenoterapija (od engl. <i>hyperbaric oxygen therapy</i>) |

Sadržaj:

| | |
|---|----|
| 1. SAŽETAK..... | I |
| 2. SUMMARY..... | II |
| 3. UVOD..... | 1 |
| 4. SISTEMSKA SKLEROZA | 2 |
| 4.1. DEFINICIJA | 2 |
| 4.2. KLASIFKACIJA SISTEMSKE SKLEROZE | 2 |
| 4.2.1. Podtipovi sistemske skleroze | 4 |
| 4.3. EPIDEMIOLOGIJA | 6 |
| 4.4. ETIOPATOGENEZA..... | 7 |
| 4.5. KLINIČKA PREZENTACIJA SISTEMSKE SKLEROZE | 10 |
| 4.5.1. OPĆI SIMPTOMI..... | 10 |
| 4.5.2. KOŽNE PROMJENE | 10 |
| 4.5.3. VASKULARNE PROMJENE | 11 |
| 4.5.3.1. Raynaudov fenomen | 11 |
| 4.5.4. PROMJENE NA UNUTARNJIM ORGANIMA..... | 12 |
| 4.5.4.1. Probavni sustav..... | 12 |
| 4.5.4.2. Pluća | 14 |
| 4.5.4.3. Bubrež..... | 17 |
| 4.5.4.4. Srce..... | 18 |
| 4.5.4.5. Mišićnokoštani sustav | 19 |
| 4.5.4.6. Živčani sustav | 20 |
| 4.5.4.7. Mokraćni i spolni sustav | 21 |
| 4.6. DIJAGNOZA | 22 |
| 4.6.1. Laboratorijski testovi..... | 22 |
| 4.6.2. Serološki testovi | 22 |
| 4.6.3. Dodatne pretrage..... | 23 |
| 4.6.4. Kapilaroskopija | 24 |
| 4.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA..... | 26 |
| 4.8. LIJEČENJE..... | 27 |
| 4.9. TIJEK I PROGNOZA BOLESTI | 29 |
| 5. PRIKAZ BOLESNICE..... | 30 |
| 5.1. Rasprava | 34 |

| | |
|--------------------|----|
| 6. ZAHVALE..... | 36 |
| 7. LITERATURA..... | 37 |
| 8. ŽIVOTOPIS..... | 43 |

1. SAŽETAK

Klinička prezentacija bolesnika sa sistemskom sklerozom

Jelena Andrić

Sistemska skleroza (SSc) bolest je vezivnog tkiva nepoznate etiologije. Osnovne značajke SSc-a su autoimunost, upala, proširena vaskulopatija te intersticijska i perivaskularna fibroza. Klinička prezentacija sistemske skleroze je raznolika. Uz opće simptome, dominantno se prezentira s kožnim i krvožilnim promjenama te promjenama na unutarnjim organima. Raynaudov fenomen, reverzibilni vazospazam distalnih dijelova tijela, prisutan je u više od 90% bolesnika sa SSc-om i nerijetko je prvi, nagovještavajući simptom SSc-a. Raynaudov fenomen zajedno s oštećenjem malih krvnih žila dovodi do razvoja digitalnih ulceracija. U ovom radu uz pregled dosadašnjeg znanja o sistemskoj sklerozi prikazana je i bolesnica s digitalnom ulceracijom kao komplikacijom sistemske skleroze, koja je liječena kombinirano intravenskom primjenom prostaglandina (iloprost) i hiperbaričnom oksigenoterapijom.

Ključne riječi: sistemska skleroza, Raynaudov fenomen, digitalna ulceracija, iloprost, hiperbarična oksigenoterapija

2. SUMMARY

Clinical presentation of a patient with systemic sclerosis

Jelena Andrić

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease of an unknown etiology. The hallmarks of SSc are autoimmunity, inflammation, widespread vasculopathy and progressive interstitial and perivascular fibrosis. The clinical presentation of systemic sclerosis is diverse. Along with general symptoms, SSc presents predominantly with skin and vascular changes and changes in internal organs. Raynaud's phenomenon, reversible vasospasm of the distal parts of the body, is present in more than 90% of patients with SSc often as the initial manifestation of the disease. Raynaud's phenomenon, along with the damage of small blood vessels leads to the development of digital ulcerations. This paper presents an overview of current knowledge about systemic sclerosis and a patient with digital ulceration as a complication of systemic sclerosis, which is treated with a combination of intravenous administration of prostaglandin (iloprost) and hyperbaric oxygen therapy.

Key words: systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, digital ulceration, iloprost, hyperbaric oxygen therapy

3. UVOD

Sistemska skleroza (SSc, od engl. *systemic sclerosis*) bolest je vezivnog tkiva. Osnovne značajke SSc-a su autoimunost, upala, proširena vaskulopatija i fibroza. Etiologija SSc-a je nepoznata. Kao mogući uzroci i rizični čimbenici za nastanak SSc-a navode se genski, infektivni i okolišni čimbenici. Patogeneza bolesti je kompleksna i intenzivno se istražuje. Imunološki i vaskularni poremećaji te prekomjerna sinteza ekstracelularnog matriksa rezultat su raznih stanično-citokinskih reakcija s ekstracelularim matriksom. Iako rijetka, važna je zbog svojih multisustavnih heterogenih kliničkih manifestacija. Može zahvatiti kožu, pluća, bubreg, srce, probavni, mišićnokoštani, živčani te mokraćni i spolni sustav. Tijekom dijagnostike i liječenja nerijetko je potrebna i važna interdisciplinarna suradnja tj. suradnja reumatologa i drugih specijalista (dermatologa, pulmologa, nefrologa, kardiologa, gastroenterologa i kirurga).

Cilj ovog rada je uz sažeto iznošenje dosadašnjih spoznaja o sistemske sklerozi prikazati i dijagnostički postupak, liječenje te tijek bolesti u bolesnice koja je putem hitne službe primljena u Kliniku zbog jedne od komplikacija ove bolesti – digitalne ulceracije.

4. SISTEMSKA SKLEROZA

4.1. DEFINICIJA

Sistemska skleroza (SSc) bolest je vezivnog tkiva nepoznate etiologije, heterogenih multisustavnih kliničkih manifestacija te posljedično različitog i nepredvidljivog kliničkog tijeka i ishoda bolesti. Osnovne značajke SSc-a su autoimunost i upala, proširena vaskulopatija različitih krvnih žila te intersticijska i perivaskularna fibroza (1). U hrvatskoj literaturi nerijetko se koriste i nazivi sustavna skleroza i sklerodermija.

4.2. KLASIFKACIJA SISTEMSKE SKLEROZE

Godine 1980. Američko reumatološko udruženje (ARA, od engl. *American Rheumatology Association*), danas *American College of Rheumatology* (ACR), predložilo je klasifikacijske kriterije za SSc (2). Osam godina kasnije (1988.) LeRoy i suradnici predložili su nove klasifikacijske kriterije koji su uključivali kliničke značajke, autoantitijela i kapilaroskopski nalaz uz naglasak na razlike između dva podtipa SSc: difuzni i lokalizirani oblik. LeRoy i Medsger 2001. godine predložili su reviziju klasifikacijskih kriterija za SSc u koju bi bila uključena „rana“ SSc i protutijela karakteristična za SSc (primjerice, anticentromerna protutijela). ACR i Europska liga protiv reumatizma (EULAR, od engl. *European league against rheumatism*) 2013. godine objavili su nove klasifikacijske kriterije za SSc (Tablica 1) (3).

Tablica 1 Klasifikacijski kriteriji SSc Prema: Van Den Hoogen F, Khanna D, Franssen J i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013;65(11):2737

| Klinička obilježja | Podobilježja | Rezultat |
|--|--|----------|
| Zadebljanje kože prstiju obje ruke proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova (dovoljan kriterij) | - | 9 |
| Zadebljanje kože prstiju (bodovati samo viši rezultat) | Otečeni prsti | 2 |
| | Sklerodaktilija (distalno od metakarpofalangealnih zglobova, ali proksimalno od proksimalnih interfalangealnih zglobova) | 4 |
| Lezije prsta (bodovati samo viši rezultat) | Ulkusi na vršcima prstiju | 2 |
| | Rupičasti ožiljci (uleknuća) na vršcima prstiju | 3 |
| Teleangiektazije | - | 2 |
| Nenormalni izgled kapilara ležišta nokta | - | 2 |
| Plućna arterijska hipertenzija i /ili intersticijska bolest pluća (maksimalni rezultat je 2) | Plućna arterijska hipertenzija | 2 |
| | Intersticijska bolest pluća | 2 |
| Raynaudov fenomen | - | 3 |
| Sklerodermi pridružena protutijela (anti-centromerna, protutijela na topoizomerazu I [anti-Scl-70], protutijela na anti-RNK polimerazu III) (maksimalni skor je 3) | Anticentromerna Protutijela na topoizomerazu I Protutijela na anti-RNK polimerazu III | 3 |

*Ukupni rezultat određuje se zbrajanjem maksimalnih rezultata svake kategorije. Ako je ukupni rezultat ≥ 9 dijagnoza „definitivne sistemske skleroze“ je postavljena.

4.2.1. Podtipovi sistemske skleroze

Sistemska skleroza najčešće se dijeli na tri podtipa: lokalizirani oblik, difuzni oblik i skleroza unutarnjih organa bez zahvaćanja kože (Slika 1).

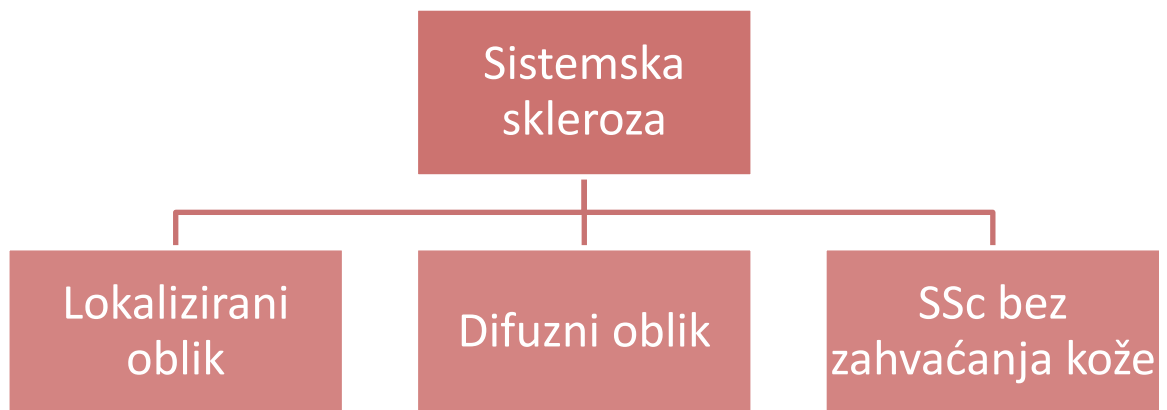
Lokalizirani oblik (lcSSc, od engl. *limited cutaneous systemic sclerosis*) – Bolesnici često imaju ograničene promjene kože na distalnim dijelovima udova, a može biti zahvaćeno lice i vrat. Zbog ostalih manifestacija (kalcinoze, izraženog Raynaudovog fenomena, zahvaćanja jednjaka, sklerodaktilije i teleangiektazija) ovaj se podtip SSc obično naziva CREST sindrom. CREST je akronim od: kalcinoza, Raynaudov sindrom, ezofagusni dismotilitet, sklerodaktilija i teleangiektazije (4,5). U krvi ovih bolesnika često su prisutna anticentromerna protutijela (ACA) (6)

Difuzni oblik (dcSSc, od engl. *diffuse cutaneous systemic sclerosis*) – U bolesnika s dcSSc koža je opsežno zahvaćena i ovi bolesnici imaju veći rizik za razvoj značajne bubrežne, plućne i srčane bolesti. Glavni kriterij za dijagnozu dcSSc-a je zahvaćenost kože proksimalno od zapešća i zahvaćenost kože trupa uz poštedu gornjeg dijela leđa (4). Protutijela na topoizomerazu I (anti-topo-I) često su pozitivna u ovih bolesnika (6).

Skleroza unutarnjih organa bez zahvaćanja kože (SSc *sine scleroderma*) – rijedak je oblik bolesti karakteriziran tipičnim vaskularnim značajkama i visceralnom fibrozom bez zahvaćenosti kože (4). Unatoč zahvaćenosti visceralnih organa prognoza bolesnika s ovim podtipom SSc-a slična je onoj u bolesnika s lcSSc-om (7,8).

Okolišno inducirana skleroderma – karakterizirana je difuznim kožnim promjenama u bolesnika koji su bili izloženi agensima koji mogu precipitirati bolest. U te agense ubrajaju se vinil klorid, epoksidna smola, pesticidi i neka organska otapala iz boja (4).

O sindromu preklapanja govorimo kad u bolesnika koji imaju neka obilježja SSc-a (ili rjeđe lcSSc) nalazimo i manifestacije neke druge reumatske bolesti, kao što je sistemski eritemski lupus (SLE, od engl. *systemic lupus erythematosus*), dermatomiozitis i/ ili reumatoidni artritis (4).



Slika 1 Podtipovi sistemske skleroze

4.3. EPIDEMIOLOGIJA

Sistemska skleroza relativno je rijetka bolest. Rezultati studija o prevalenciji i incidenciji bolesti različiti su zbog metodoloških varijacija, a i zbog geografskih razlika (9).

Chiffrot i suradnici objavili su istraživanje o incidenciji i prevalenciji SSc-a u raznim zemljama na temelju pregleda svih članaka iz tog područja od 1969. do 2006. godine i utvrdili da se prevalencija SSc-a kreće od 7/milijun do 489/milijun, a incidencija od 0,6/milijun/godišnje do 122/milijun/godišnje. Ustanovili su i brojne geografske varijacije: prevalencija SSc-a bila je veća u SAD-u (276/milijun u 1990. godini) i Australiji (233/milijun u 1999. godini) nego u Japanu i Europi. U Europi je uočena razlika u prevalenciji između juga i sjevera: tako je u Francuskoj iznosila 158/milijun u 2001. godini, a u Engleskoj: 88/milijun u 2000. godini. U nekim regijama (Ontario, Rim, u blizini londonskih zračnih luka) uočen je neobično velik broj bolesnika sa SSc-om (10). Ovakva raznolikost mogla se dijelom objasniti kao posljedica različitog definiranja i dijagnosticiranja SSc-a u istraživanjima, ali i stvarnom razlikom pojavnosti SSc u pojedinim regijama najvjerojatnije zbog utjecaja okolišnih čimbenika i nasljeđa (10, 11).

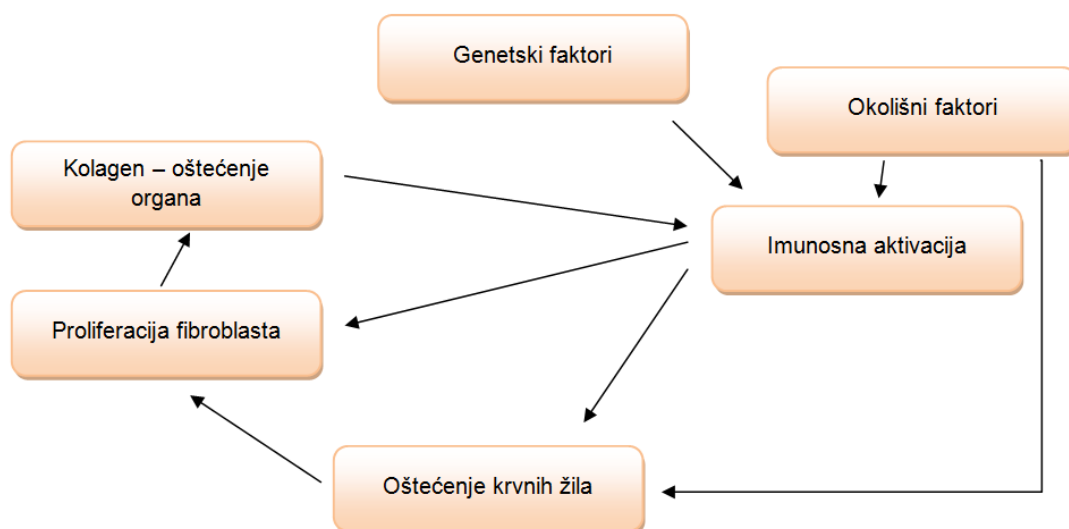
Rizik od razvoja SSc-a veći je u žena nego u muškaraca. Omjer rizika iznosi od 3:1 do 14:1 u reproduktivnoj fazi (10,11). SSc je rijedak u djetinjstvu, a potom incidencija bolesti raste i doseže vrhunac u petom desetljeću života. Također, uočeno je da se SSc u žena javlja ranije nego u muškaraca (10). Nekoliko istraživanja u SAD-u ukazala su da su u crnoj rasi veće dobno-specifične stope incidencije i teža klinička slika nego u Bijelaca (11).

4.4. ETIOPATOGENEZA

Etiologija sistemske skleroze je nepoznata. Mogući uzroci i rizični čimbenici za nastanak sistemske skleroze su genski čimbenici, infektivni (virusi) i okolišni čimbenici (1). SSc se povezuje s HLA DR2, DR3, DR5, DQA1 i DQB1 (12), a podatak da je SSc zabilježena u nekoliko porodica s više članova oboljelih upućuje na moguću gensku podlogu bolesti (13). U rođaka bolesnika sa SSc-om kao i u monozigotnih te dizigotnih blizanaca dokazana su protutijela specifična za SSc (iako se u blizanaca ne može isključiti i utjecaj okolišnih čimbenika) (11). Od virusa kao mogući pokretač najviše je istraživao citomegalovirus (CMV) jer se protutijela na ovaj virus nalaze u većine bolesnika sa SSc-om (14). Infekcija s humanim CMV-om povezuje se s povećanim stvaranjem staničnog čimbenika rasta koji usmjerava aktivaciju fibroblasta prema patološkoj fibrozi (1,12). Pretpostavlja se da virusi potiču lučenje autoreaktivnih protutijela mehanizmom molekularne mimikrije. Molekularna mimikrija nastaje kod infekcije agensom (u ovom slučaju virusom) čije su sekvence aminokiselina slične onima u proteinima domaćina što je uzrok stvaranju protutijela na vlastite antigene (12). Brojni čimbenici iz okoliša povezuju se sa SSc-om (11,12). Uočena je povezanost silicija i SSc-a u muškaraca koji su bili izloženi silicijskoj prašini na radnom mjestu (11,12). Iako se izloženost silikonu u grudnim implantima povezivao s obolijevanjem od SSc-a brojna istraživanja nisu to i dokazala (12). Od ostalih okolišnih čimbenika koji bi mogli pogodovati razvoju SSc-a navode se vinil klorid, epoksidna smola, pesticidi, organska otapala i neki lijekovi (primjerice, bleomicin, taksani-docetaksel i pacitaksel) (4,12). I mikrokimerizam može biti važan u patogenezi SSc-a (15). Veći broj istraživanja ukazao je na postojanje mikrokimerizma u bolesnika sa SSc-om (12). Naime, tijekom trudnoće, male količine majčinih leukocita mogu ostati u cirkulaciji djeteta odnosno leukociti djeteta u cirkulaciji majke.

Ako postoji podudarnost HLA razreda II domaćina i stranih limfocita majke ili djeteta neće doći do aktivacije leukocita i uklanjanja stranih limfocita iz cirkulacije što može biti uzrok poremećaja imunosti (16).

Patogeneza SSc izrazito je kompleksna i ne postoji jedinstvena hipoteza kojom bi se objasnili svi aspekti bolesti. Pretpostavlja se da u SSc dolazi do interakcije vaskularnih i imunoloških poremećaja što rezultira prekomjernom sintezom ekstracelularnog matriksa s taloženjem povećanih količina strukturno normalnog kolagena (Slika 2) (17). Također, dolazi do oštećenja endotelne stanice upalnim citokinima, granzimima, vaskulotropnim virusima, oksidativnim radikalima, protutijelima specifičnim za endotelne stanice (17,18).



Slika 2 Patogeneza sistemske skleroze

Ozljeda endotela uzrokuje gubitak integriteta endotelne stanice i poremećenu kapilarnu propusnost. Povećana je ekspresija VCAM-a 1 (od engl. *vascular cell adhesion molecule 1*) i endotelne adhezijske molekule 1 te sekrecija vazoaktivnih medijatora. Dolazi i do aktivacije trombocita i fibrinolitičkih puteva. Aktivirane endotelne stanice luče endotelin 1, potentni vazokonstriktor koji također potiče

adheziju leukocita za endotel, ali i proliferaciju glatkih mišića i aktivaciju fibroblasta. S vremenom dolazi do obliteracije lumena, a u kasnijim fazama bolesti i nestajanja krvnih žila u bolesnika sa SSc-a. Gubitak krvnih žila dovodi do tkivne hipoksije i posljedično do ekspresije VEGF-a (engl. *vascular endothelial growth factor*) (17-20).

Što se tiče imunoloških poremećaja dolazi do poliklonske aktivacije limfocita B i stvaranja protutijela. Smatra se da dolazi i do poremećaja ravnoteže između pomoćničkih Th1 i Th2 limfocita u korist Th2 limfocita te lučenja profibrotskih citokina: IL-4, IL-6, IL-13. S vremenom dolazi do sve intenzivnije fibrogeneze što posljedično rezultira akumulacijom izvanstaničnog matriksa i narušavanjem normalne arhitekture tkiva te sljedstveno mogućeg zatajenja organa i organskih sustava (19).

4.5. KLINIČKA PREZENTACIJA SISTEMSKE SKLEROZE

Klinička prezentacija sistemske skleroze je raznolika. Uz opće simptome, bolesnici sa SSc-om dominantno se prezentiraju s kožnim i krvožilnim promjenama te promjenama na unutarnjim organima.

4.5.1. OPĆI SIMPTOMI

Od općih simptoma u bolesnika sa SSc-om najčešće se javlja umor, artralgijske i mijalgije. Točna učestalost ovih simptoma nije poznata (21). Jedno od rijetkih istraživanja o vrsti i učestalosti općih simptoma u bolesnika sa SSc-om je istraživanje Sandusky-a i suradnika (22). Ovo istraživanje uključilo je 107 bolesnika s potvrđenom bolesti, a najčešći simptomi su bili: umor (76%), ukočeni zglobovi (74%), gubitak snage (68%), bol (67%), poremećaj spavanja (66%) i diskoloracija kože (47%). Rjeđi simptomi bili su dispneja, dispepsija, depresija, mučnina i gubitak tjelesne težine. Umor je, kao najčešći simptom u toj studiji, bio povezan s lošim fizičkim stanjem bolesnika i jačim bolom (22).

4.5.2. KOŽNE PROMJENE

Kožne promjene u vidu gubitka elastičnosti, zadebljanja i otvrdnuća jedinstveno su obilježje sistemske skleroze. Najčešće prvotno dolazi do pojave netjestastih edema prstiju ruku. Koža otečenih prstiju zadeblja dovodeći do sklerodaktilije (23). Sklerodaktilija je otvrdnuće kože prstiju koje dovodi do fleksijske kontrakture proksimalnih interfalangealnih zglobova. Koža prstiju šaka osim što zadeblja postaje čvrsta i sjajna. Dolazi do postupnoga gubitka kožnih adneksa i atrofije. Na vršcima prstiju mogu nastajati točkasta udubljenja i ragade koje s napredovanjem ishemije i vaskularne insuficijencije prelaze u duboke ulceracije. Digitalne ulceracije (DU, od engl. *digital ulceration*) sporo zarašćuju uz sklonost infekcijama što može dovesti do

gangrene i posljedične autoamputacije ili amputacije digitalnih falangi (23). Kožne promjene mogu ostati lokalizirane na distalnim dijelovima udova (što je karakteristika lcSSc-a) ili se mogu proširiti proksimalno prema nadlakticama, prsima, vratu i leđima (karakteristično za dcSSc) (4,23). Zategnutost kože lica i oskudna mimika daju licu bolesnika izgled „lica poput maske“, a zbog fibroziranja kože lica oko ustiju dolazi do suženja usnog otvora (mikrostomija). Nos postaje ušiljen što pridonosi izgledu lica nalik na ptičje (*birdlike face*) (5,23). Nerijetko su jasno vidljive i karakteristične perioralne, radijalne brazde. Druge česte manifestacije su područja hiper i hipo pigmentacije kože („sol i papar“ izgled kože), gubitak dlaka i lojnih žlijezda. Zbog gubitka lojnih žlijezda (anhidroze) dolazi do suhoće i posljedičnog svrbeža kože. U bolesnika sa CREST sindromom mogu nastati i opsežne supkutane kalcifikacije (23).

4.5.3. VASKULARNE PROMJENE

Vaskularne su promjene značajna komponenta patogeneze sistemske skleroze (21). Ozljeda endotela, aktivacija citokina i trombocita te stvaranje fibrinskih depozita dovode do obliteracije krvnih žila i posljedične ishemije (16). Najkarakterističnija manifestacija vaskularne disfunkcije sistemske skleroze je Raynaudov fenomen (21). Ozljeda krvnih žila dovodi i do teleangiektazija, oštećenja kapilara noktiju, digitalnih ulceracija, ali i do drugih ozbiljnih komplikacija sistemske skleroze kao što su: gastrična antralna vaskularna ektazija, plućna arterijska hipertenzija, sklerodermijska bubrežna kriza s malignom hipertenzijom i infarkt miokarda (20,21).

4.5.3.1. Raynaudov fenomen

Raynaudov fenomen (RP, od engl. *Raynaud's phenomenon*) reverzibilni je vazospazam distalnih dijelova tijela (najčešće prstiju ruku i nogu), izazvanih izlaganjem hladnoći, emocionalnom stresu ili uslijed promjena temperature (21).

Prevalencija RP-a je 6-20% u žena i 3-12,5% u muškaraca (24). Razlikuje se primarni i sekundarni RP. Dijagnoza primarnog RP (Raynaudova bolest) postavlja se ukoliko postoji simetrični vazospazam bez prisutnosti druge bolesti, bez nekroze tkiva, ulceracija i gangrene, bez povišenih upalnih parametara, uz odsutnost antinuklearnih protutijela i uredan kapilaroskopski nalaz (25). SSc, sistemski eritemski lupus, vaskulitisi, ateroskleroza, hipotireoza, vibracijski sindrom, izloženost vinil-kloridu, ergotaminu, beta-blokatorima i dr. mogu uzrokovati sekundarni RP (26). Sekundarni RP prisutan je u više od 90% bolesnika sa SSc-om i nerijetko je prvi, nagovještavajući simptom SSc-a (27). Klinički se očituje promjenama boje kože na okrajinama (najčešće) u tri faze: u prvoj fazi koža je blijeda (prsti pobijele) uslijed gubitka protoka krvi (blijeda ishemija), u drugoj fazi koža je lividna zbog povratka deoksigenirane krvi (cijanoza), a u trećoj fazi nastupa reperfuzija što se očituje crvenilom kože (hiperemija kože) (21,26). Kod bolesnika s lcSSc-om, RP nerijetko prethodi godinama pa i desetljećima ostalim manifestacijama bolesti dok u bolesnika s dcSSc-om najčešće nastaje zajedno s drugim obilježjima, a katkad i nakon pojave karakterističnih kožnih i/ili mišićnokoštanih manifestacija (21).

4.5.4. PROMJENE NA UNUTARNJIM ORGANIMA

Promjene na unutarnjim organima prisutne su u 80-90% bolesnika sa SSc-om (28). Gotovo svi organski sustavi mogu biti zahvaćeni, a najčešće su zahvaćeni probavni sustav, pluća, bubreg, srce i mišićnokoštani sustav (21).

4.5.4.1. Probavni sustav

Oko 90% bolesnika, neovisno o podtipu (lcSSc ili dcSSc) sistemske skleroze ima zahvaćenost probavnog sustava, od kojih je polovica asimptomatska (21,29). I kod probavnog sustava promjene na malim krvnim žilama, autonomnom živčanom i

imunološkom sustavu važne su u patogenezi bolesti. Glavni patološki nalaz je atrofija glatkih mišića i fibroza stijenke crijeva, a početni uzrok mogao bi biti neuralna disfunkcija.

Svaki dio probavnog sustava (od usta do anusa) može biti zahvaćen (29).

Već na samom početku probavnog sustava zbog fibroze kože lica može doći do suženja usnog otvora (mikrostomija), također, može doći do atrofije i skraćanja frenuluma jezika što sve otežava hranjenje, žvakanje i gutanje (29,30). Uz SSc nerijetko je prisutan i suhi („*sicca*“) sindrom što još više pogoršava žvakanje i gutanje hrane zbog smanjenog lučenja sline. Ždrijelna disfagija prisutna u 25% bolesnika može uzrokovati curenje sline, retenciju, aspiraciju, nazalnu regurgitaciju, kašalj nakon gutanja i osjećaj zastajanja hrane u grlu (29). Zahvaćenost jednjaka prisutna je u više od 90% bolesnika, od kojih samo oko 60% ima simptome. Najčešća je disfagija zbog poremećaja motiliteta jednjaka (češće u donje dvije trećine). Smetnje se očituju otežanim gutanjem i otežanim prolaskom suhe hrane, žgaravicom i osjećajem retrosternalnog pritiska zbog regurgitacije želučanog sadržaja (29,30). Kronični gastroezofagealni refluks i ponavljajuće epizode mikroaspiracije mogu doprinijeti razvoju i/ili progresiji intersticijske bolesti pluća (31). Zbog kroničnog refluksa može doći i do nastanka Barretovog jednjaka (29,30). Znakovi zahvaćanja želuca su rani osjećaj sitosti nakon jela, nadutost, mučnina i povraćanje zbog čega bolesnici smanjuju i izbjegavaju obroke što nerijetko dovodi do gubitka tjelesne težine (30). Nadalje, može doći i do jakog krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava, iz mukozalnih teleangiektazija (češće u CREST sindromu). Gastrična antralna ektazija koja endoskopski izgleda „poput lubenice“ može također uzrokovati krvarenja i sideropeničnu anemiju (21,29,30). Nerijetko je smanjena i peristaltika tankog i debelog crijeva što dovodi do staze u crijevu, distenzije crijevnih vijuga, posljedične

boli i opstipacije. Staza uzrokuje poremećaj bakterijske flore što može dovesti do malapsorpcije, ali i promjene simptoma pa umjesto distenzije i konstipacije bolesnik ima česte proljeve, steatoreju uz gubitak na tjelesnoj težini. Stanjivanjem mišićnog zida može doći do razvoja divertikula sa širokim otvorom. Nerijetko je zahvaćena i anorektalna regija pa u nekih bolesnika dolazi do gubitka tonusa sfinktera, fekalne inkontinencije i prolapsa rektuma (29,30). Jetra i pankreas rijetko su zahvaćeni u bolesnika sa SSc-om, izuzev primarnog bilijarnog kolangitisa koji je nešto češći u bolesnika s lcSSc-om nego u općoj populaciji (29).

4.5.4.2. Pluća

U više od 80% bolesnika sa SSc-om prisutne su plućne bolesti što je po učestalosti odmah nakon ezofagusne disfunkcije (32). Najčešće su intersticijska bolest pluća i plućna arterijska hipertenzija. One su i vodeći uzrok smrtnosti u bolesnika sa SSc-om, pa je evidentno da je zahvaćenost pluća loš prognostički znak. Plućna tromboembolija, bolesti pleure, aspiracijski pneumonitis, lijekovima izazvan pneumonitis i rak pluća također se mogu javiti u bolesnika sa SSc-om (21,32).

Patohistološki najčešća su dva tipa intersticijske bolesti pluća (ILD, od engl. *interstitial lung disease*): nespecifični intersticijski pneumonitis (NSIP, od engl. *nonspecific interstitial pneumonitis*) i uobičajeni intersticijski pneumonitis (UIP, od engl. *usual interstitial pneumonitis*). ILD se češće javlja u bolesnika s dcSSc-om nego u onih s lcSSc-om pa se smatra da anticentromerna protutijela imaju protektivnu ulogu za razvoj bolesti. U najranijoj fazi bolest je često asimptomatska. Najčešći simptomi koji upućuju na ILD uz umor i slabost su inicijalna dispneja u naporu te suhi neproduktivni kašalj. Bol u prsima i hemoptiza rijetko se javljaju. Karakterističan auskultcijski nalaz je bazalno, obostrano inspiratornih hropčića poznatih pod nazivom „Velcro“ od engl. *„Velcro“ rales – zvuk „čičak“ trake* (21,33). Funkcionalni plućni

testovi ključni su u dijagnosticiranju promjena u intersticiju. Proporcionalno smanjenje forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1, od engl. *forced expiratory volume in the first second*) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC, od engl. *forced vital capacity*) (normalan FEV1/FVC omjer) ukazuje na restriktivne smetnje i ILD. Međutim, rana ILD ne može se isključiti s nalazom uredne spirometrije. Osjetljiviji test je difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid (DLCO, od engl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*). Smanjenje DLCO-a rani je pokazatelj intersticijske bolesti pluća, ali je nespecifičan. Snižen je i u plućnoj hipertenziji, tromboembolijskoj bolesti pluća i kod pušača cigareta (33). CT visoke rezolucije (HRCT od engl. *high resolution computed tomography*) pluća ključna je neinvazivna metoda za dijagnozu ILD povezane sa SSc-om (33).

Plućna hipertenzija (PH) značajna je komplikacija sistemske skleroze i glavni uzrok smrtnosti u SSc. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, od engl. *World Health Organization*) podijelila je bolesnike s PH u pet grupa (Tablica 2) (34). SSc je najčešće povezan s grupom jedan PH i grupom tri, a rjeđe s grupom dva (34).

Sa sistemskom sklerozom vezana plućna arterijska hipertenzija (PAH, od engl. *pulmonary arterial hypertension*) definira se kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog tlaka iznad 25 mmHg u mirovanju (mjereno kateterizacijom desne strane srca) s plućnim kapilarnim tlakom (PWP, od engl. *pulmonary wedge pressure*) jednakim ili manjim od 15 mmHg u bolesnika koji ima SSc bez kronične hipoksemije uzrokovane koegzistirajućom intersticijskom bolesti pluća.

Tablica 2 WHO klasifikacija bolesnika s PH Prema: Varga J, Steen V Pulmonary hypertension in systemic sclerosis (scleroderma): Definition, classification, risk factors, screening and prognosis. UpToDate 2016.

| Grupa | WHO klasifikacija | |
|-------|--|---|
| 1 | Plućna arterijska hipertenzija | Idiopatska (najčešće), lijekovima i toksinima uzrokovana, povezana s bolestima vezivnog tkiva |
| 2 | Plućna venska hipertenzija | Najčešće zbog ljevostrane bolesti srca |
| 3 | PH zbog bolesti pluća i/ili kronične hipoksemije | |
| 4 | Bolesnici s kroničnom tromboembolijskom bolesti koja je uzrok PH | |
| 5 | Bolesnici s PH nepoznatog uzroka | |

Točna prevalencija PAH-a u bolesnika sa SSc-om nije poznata, procjenjuje se od 10% do 15%. Rizični čimbenici za razvoj PAH-a u SSc-a su: dugogodišnja lcSSc, niski (manje od 70% predviđene vrijednosti) DLCO ili progresivni pad u DLCO i/ili visoki omjer forsiranog vitalnog kapaciteta i difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (FVC/DLCO omjer >1,6). Dodatni rizik uključuje postojanje anticentromernih (ACA), anti-u1-ribonukleoproteinskih (RNP) i s nuklearnim uzorkom anti-nuklearnih protutijela (nuclear-ANA) (34). Dispneja pri naporu i smanjena tolerancija napora najčešći su inicijalni simptomi PAH-a, ali mogu biti i odsutni sve do uznapredovale faze bolesti. Progresijom PAH-a može doći do opterećenja desne klijetke sa posljedičnim desnostranim zatajenjem srca. Kasna komplikacija PAH-a može biti tromboza plućnih žila koja je i čest uzrok smrti bolesnika sa SSc-om (21).

Bolesnici s lcSSc-om i s dcSSc-om imaju jednako povećan rizik za razvoj karcinoma pluća. Stopa incidencije malignih neoplazmi pluća pet je puta veća nego u općoj populaciji iste dobi i spola (21).

4.5.4.3. Bubrež

Zahvaćenost bubrega koja se očituje mikroalbuminemijom, porastom koncentracije kreatinina u plazmi i/ili hipertenzijom javlja se u 50% bolesnika sa SSc-om. U većine bolesnika poremećaj bubrežne funkcije nije vezan uz SSc već je odraz prerrenalnog zatajenja (zbog zatajenja srca, PAH-a, primjene diuretika, NSAR-a, hipovolemije zbog gastrointestinalnih manifestacija bolesti), toksičnosti nekih lijekova (penicilamin, ciklosporin), kronične hipertenzije i rijetkog, ali mogućeg, glomerulonefritisa (35).

Sklerodermijska bubrežna kriza (SRC, od engl. *sclerodermal renal crisis*) najteža je manifestacija bubrežne bolesti u bolesnika sa SSc. Javlja se u 5-20% bolesnika s dcSSc-om, dok je u bolesnika s lcSSc-om rjeđa. (21,35). Najčešće nastaje nakon 48 mjeseci od postavljene dijagnoze SSc. Karakterizira je akutno nastalo oligurično/anurično zatajenje bubrega, akutno nastala hipertenzija (tlak viši od 150/85mmHg), normalan nalaz urina ili sedimentacija urina s blagom proteinurijom s nekoliko stanica i cilindara i/ili znakovi mikroangiopatske hemolitičke anemije i trombocitpenije (21,35). Uz hipertenziju moguće su manifestacije maligne hipertenzije kao hipertenzivna retinopatija (krvarenja i eksudati na retini), hipertenzivna encefalopatija (35). Hipertenzivna encefalopatija očituje se slabošću, glavoboljom, konfuzijom, letargijom, poremećajem vida, a može doći i do razvoja epileptičkih napadaja (36). Treba napomenuti kako je 10% bolesnika sa SRC-om normotenzivno. Normotenzivna renalna kriza povezana je s lošijim ishodom i većom smrtnosti (35,36). Rizični čimbenici za nastanak SRC-a su: brzo progresivne difuzne kožne promjene, primjena glukokortikoidima (>15mg/dnevno prednizolona ili nekog ekvivalenta), prisutna anti-RNA polimeraza III protutijela, trenje rubova tetiva, novonastala anemija, kontraktura velikih zglobova, novonastali perikardijalni izljev ili

zatajenje srca te možda terapija ciklosporinom (35,36). Od prije postojeća hipertenzija, povišene vrijednosti kreatinina u serumu i abnormalni nalaz urina nisu povezani s povećanim rizikom za razvoj SRC-a (35).

4.5.4.4. Srce

Bolesnici sa SSc-om i simptomatskim zahvaćanjem srca imaju lošiju prognozu. Dvogodišnje i petogodišnje stope mortaliteta iznosile su 60-75%. Srčane komplikacije češće su sekundarne, uzrokovane plućnom arterijskom hipertenzijom, međutim nerijetko se nalaze i primarne kardijalne manifestacije kao perikarditis, perikardijalni izljev, miokardijalna fibroza, zatajenje srca, miokarditis, miokardijalni infarkt, poremećaji provođenja srčanih impulsa i aritmije. Kod zahvaćenosti srca u bolesnika sa SSc-om uočena je razlika među spolovima, bolest je teža u muškaraca (21).

Ovisno o dijelu srca koji je zahvaćen, različita je klinička slika. Kod zahvaćenosti lijeve strane srca s kongestijom pluća bolesnici osjećaju zaduhu pri naporu te imaju epizode noćne dispneje i/ili ortopneje. Ako bolest progredira ili ukoliko se radi o PAH-u s posljedičnim zatajivanjem desne strane srca razvit će se kongestivna hepatomegalija, ascites i edem nogu. Može doći i do nagle smrti uzrokovane aritmijom ili akutnim zatajenjem desne strane srca uslijed teškog PAH-a. Ishemija miokarda očitovat će se karakterističnom boli u prsima i dispnejom. Nerijetko se bolesnici s aritmijom žale na osjećaj „lupanja“ srca (37).

Simptomatski perikarditis javlja se u 7% do 20% bolesnika sa SSc-om, dok se pri obdukciji zahvaćenost perikarda nalazi u oko 70% do 80%. U bolesnika sa SSc-om česti su perikardijalni izljevi. Smatra se da postoji povezanost između perikardijalnog izljeva i razvoja akutnog bubrežnog zatajenja. Navode se dva moguća objašnjenja. Jedno da je perikardijalni izljev marker aktivnog i/ili teškog SSc-

a, a drugo da veliki perikardijalni izljev može kompromitirati srčani udarni volumen što može uzrokovati hipoperfuziju bubrega i potaknuti razvoj sklerodermijske bubrežne krize (21,35).

Osnovna patološka značajka sklerodermijske bolesti srca je mrljasta („*patchy*“) fibroza miokarda obje klijetke. Predmnijeva se da nastaje zbog vazospazma malih krvnih žila i povećanog stvaranja kolagena (21,37). Zbog fibroze dolazi do sistoličke i češće, dijastoličke disfunkcije klijetki. Bolesnici sa SSc-om imaju i povećan rizik za razvoj infarkta miokarda (38).

Aritmije u bolesnika sa SSc-om su česte. Smatra se da nastaju zbog fibroze i ishemije miokarda i provodnog sustava (21). U elektrokardiogramu bolesnika sa SSc-om može se naći povećan broj ventrikulskih ekstrasistola te epizode ventrikulskih tahikardija (37). Neke nagle smrti u bolesnika sa SSc-om uzrokovane su ventrikularnim aritmijama (21).

4.5.4.5. Mišićnokoštani sustav

Manifestacije mišićnokoštanog sustava poput bolova u zglobovima i mišićima javljaju se na početku bolesti. Bolovi u zglobovima, ukočenost i kontrakture nastaju zbog fibroze oko tetiva i drugih izvanzglobnih struktura. Kontrakture su najčešće na prstima iako mogu biti zahvaćeni i veći zglobovi (ručni, lakatni i nožni zglob). Uz to se ponekad može javiti palpabilno i čujno trenje tetiva (TFR, od engl. *tendon friction rubs*) (21). Trenje tetiva češće je u bolesnika s dcSSc-om. Na rukama se najčešće nalazi na fleksijskim i ekstenzijskim tetivama prstiju, ručnog zgloba te tetivama tricepsa, a na nogama na patelarnim tetivama koljena te na tibijalnim, ahilovim i peronealnim tetivama. U nekoliko istraživanja, trenje tetiva navedeno je kao marker agresivnijeg tijeka bolesti i prediktor zahvaćanja unutarnjih organa (38,39). Artritis koji se javlja u sklopu sistemske skleroze najčešće je poliarтикуlaran, iako su opaženi i

oligoartikularni i monoartikularni oblici. U nekih bolesnika javlja se erozivni poliartritis malih zglobova, najčešće metakarpofalangealnih dok distalni interfalangealni zglobovi nisu zahvaćeni. Zbog sličnosti s reumatoidnim artritisom nekad je teško razlikovati radi li se o sindromu preklapanja ili artropatiji uzrokovanoj sistemskom sklerozom (21).

Na bolove u mišićima žali se oko 80% bolesnika sa SSc-om, najčešće u području zahvaćenih zglobova i kože. Može biti prisutna miopatija ili miozitis. Miopatiju karakterizira blagi porast CK enzima i EMG promjene. Miozitis se očituje izrazitom mišićnom slabošću, višestrukim porastom CK enzima u odnosu na referentne vrijednosti i karakterističnim EMG nalazom kao i karakterističnim patohistološkim nalazom bioptata mišića. U bolesnika sa SSc-om i miozitisom češće su zabilježeni srčani poremećaji (40).

4.5.4.6. Živčani sustav

Zahvaćenost živčanog sustava u bolesnika sa SSc-om najčešće se očituje: kranijalnim neuralgijama, kompresijskim neuropatijama, perifernim polineuropatijama i disfunkcijom autonomnog sustava. Neurološke manifestacije i zahvaćanje CNS-a, nisu česte. Od kranijalnih neuralgija najčešća je neuralgija trigeminusa, od kompresijskih neuropatija najčešća je kompresija medijalnog živca i sindrom karpalnog kanala koji nerijetko prethodi razvoju SSc-a. Periferne polineuropatije, od kojih je najčešća simetrična senzorna polineuropatija, češće su u bolesnika s dcSSc-om. Autonomna disfunkcija odgovorna je za poremećaje u probavnom i mokraćnom te spolnom sustavu (40).

4.5.4.7. Mokraćni i spolni sustav

Eretilna disfunkcija česta je rana manifestacija bolesti u muškaraca sa SSc-om (21). U jednom istraživanju provedenom na 60 ispitanica, dispareunija je bila prisutna u 56%, a vaginalna suhoća u 71% ispitanica što upućuje i na seksualnu disfunkciju u žena (21,41).

4.6. DIJAGNOZA

Dijagnoza sistemske skleroze može se postaviti na temelju dobre anamneze i kliničke slike. U svakog bolesnika s Raynaudovim fenomenom, ukočenim i hladnim prstima, oteklinama kože ili osjećajem zategnute kože (koža „kao da je prekratka“) treba posumnjati na sistemsku sklerozu. Valja još jednom istaći da su Raynaudov fenomen i gastroezofagealni refluks, uz otekline kože prstiju, jedni od najranijih znakova bolesti (42).

4.6.1. Laboratorijski testovi

Od laboratorijskih testova, u kompletnoj i diferencijalnoj krvnoj slici često se nalazi anemija zbog ili malapsorpcije željeza ili gubitka krvi putem probavnog sustava. Nalaz kreatinina u serumu bitan je za praćenje bubrežne funkcije, a razine CK za miozitis (42).

4.6.2. Serološki testovi

Nalaz pojedinih protutijela u bolesnika sa SSc-om od velikog su značaja za potvrdu dijagnoze, ali i u procjeni prognoze i progresije bolesti (Tablica 3). Antinuklearna protutijela (ANA) pozitivna su u oko 95% bolesnika sa SSc-om. Protutijela na topoizomerazu I (anti-Scl-70) češća su u bolesnika s dcSSc-om i povezana su s većim rizikom od razvoja intersticijske bolesti pluća. Anticentromerna protutijela (ACA) češća su u bolesnika s lcSSc-om, dok su protutijela na RNA polimerazu III češća u bolesnika s dcSSc-om i povezana s većim rizikom razvoja progresivnog zahvaćanja kože te sklerodemijske bubrežne krize (42). Rezultati nekih istraživanja upućuju na poveznicu protutijela na topoizomerazu I i protutijela na RNA polimerazu III s povećanim rizikom za razvoj malignoma (21).

Tablica 3 Protutijela u sistemskoj sklerozi Prema: Varga J. Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. UpToDate 2016.

| Autoantigen | Učestalost (%) | Podtip sistemske skleroze | Klinička povezanost |
|--------------------------|----------------|---------------------------|--|
| Jezgra | 95% | oba | - |
| Topoizomeraza I (Scl 70) | 10-40% | dcSSc | Intersticijska bolest pluća |
| Centromera | 15-40% | lcSSc | CREST digitalne ulceracije plućna hipertenzija ezofagusna disfunkcija |
| RNA polimeraza III | 4-25% | dcSSc | Sklerodermijska bubrežna kriza, maligna bolest |
| U3 RNP (fibrilin) | 1-5% | dcSSc | Plućna hipertenzija, miopatija, miozitis lošiji ishod u Afroamerikanaca |
| Th/To | 1-7% | lcSSc | Plućna hipertenzija intersticijska bolest pluća zahvaćanje tankog crijeva |
| Anti-U11/U12 | 1-5% | lcSSc i dcSSc | Intersticijska bolest pluća |

4.6.3. Dodatne pretrage

Dodatne ciljane pretraga organskih sustava korisne su za potvrdu dijagnoze i određivanje proširenosti bolesti. Varga i suradnici preporučuju da se u svakog bolesnika sa sumnjom na sistemska sklerozu učine i dodatne pretrage (radiološka snimka i /ili HRCT srca i pluća, testovi plućne funkcije i dopler ehokardiografija) u cilju isključenja intersticijske bolesti pluća i plućne hipertenzije. Utvrđivanje zahvaćenosti probavnog sustava u zavisnosti su s bolesnikovim simptomima (42). U asimptomatskih bolesnika s temeljitom sumnjom na SSc može se učiniti

manometrija, scintigrafija i/ili pasaža jednjaka. Ezofagoskopiju treba svakako učiniti u bolesnika s progresivnim i perzistirajućim simptomima disfagije i dispepsije koji su refraktorni na liječenje s inhibitorima proteinske crpke (IPP) kao i u bolesnika s mogućim komplikacijama (29).

4.6.4. Kapilaroskopija

Kapilaroskopija je jednostavna neinvazivna morfološka metoda kojom se pod povećanjem promatraju kapilare ležišta noktiju, preciznije promatra se protok eritrocita kroz lumen kapilara, s venskog na arterijski kraj (27). Važna je dijagnostička pretraga za otkrivanje rane sistemske skleroze. Najčešće se koristi tehnika mikroskopiranja mikroskopom širokog polja ili videokapilaroskopija (43).

Videokapilaroskopija je neinvazivna, jednostavna metoda kojom se uz povećanje od 100 do čak 1000 puta promatraju kapilare uz mogućnost snimanja i spremanja slika uz njihovu kasniju obradu pomoću računalnih programa što je značajno za kontinuitet i dugoročno praćenje. Pregled videokapilaroskopijom obavlja se u aklimatiziranoj prostoriji na 20-22 stupnjeva tijekom 15-20 min.

Kapilare ležišta noktiju bolesnika sa SSc-om imaju karakterističan morfološki uzorak (tzv. *scleroderma pattern*): uvećane kapilare (megakapilare), hemoragije i avaskularne zone bez kapilara. Uzorak se dijeli na rani, aktivni i kasni uzorak ovisno o stadiju bolesti (Tablica 4) (27).

Tablica 4 Klasifikacija uzoraka kapilaroskopskog nalaza u sistemsjoj sklerozi Prema:
Barešić M, Anić B Kapilaroskopija - nedovoljno poznata i neiskorištena metoda u
reumatologiji. Reumatizam 2009; 56(1):43

| Uzorak | Megakapilare | Hemoragija | Gubitak kapilara | Ramifikacija kapilara | Distribucija kapilara |
|----------|---------------|------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| normalan | - | - | - | - | očuvana |
| rani | rijetko | rijetko | bez | bez | očuvana |
| aktivni | brojne | brojne | umjereni | bez/po koja | poremećena |
| kasni | iregulariteti | po koja | izraziti | Izrazita | poremećena |

4.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza ovisi o glavnim kliničkim manifestacijama bolesti u pojedinog bolesnika. Kod zahvaćanja kože bez prisutnog Raynaudovog fenomena, tipičnog sklerodermijskog uzorka na kapilaroskopiji te pozitivnih protutijela treba isključiti i druga stanja koja se mogu prezentirati sličnim kožnim promjenama. Ukoliko se bolesnik prezentira Raynaudovim fenomenom i intersticijskom bolesti pluća treba razmotriti i njihove diferencijalne dijagnoze (42).

Neke od diferencijalnih dijagnoza sistemske skleroze prikazane su u tablici 5.

Tablica 5 Diferencijalna dijagnoza sistemske skleroze Prema: Varga J. Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. UpToDate 2016.

| |
|--|
| Diferencijalna dijagnoza |
| Buschkeova skleroderma |
| Skleromiksedem |
| Sindrom preklapanja, miješana bolest vezivnog tkiva |
| Endokrinološki poremećaji (dijabetesom uzrokovana sklerodaktilija, miksedem u hipotireozi, POEMS sindrom) |
| Nefrogena sistemska fibroza |
| Amiloidoza |
| Eozinofilni fascitis |
| Kronična reakcija presatka protiv primatelja |
| Lijekovima uzrokovana skleroderma (bleomicin, pentazocin, taksani) |
| Toksinima iz okoliša uzrokovana skleroderma |
| Vibracijski sindrom |

4.8. LIJEČENJE

S obzirom da jasan uzrok sistemske skleroze još nije sasvim poznat, nema ni efikasnog etiološkog liječenja. Bolesnici sa SSc-om većinom se liječe simptomatski. Pristup liječenju je individualan ovisno o zahvaćenim organima odnosno organskim sustavima. Jedan od osnovnih problema procijene uspješnosti liječenja je i nedostatak odgovarajućih kontrolnih parametara i/ili pokazatelja, niska prevalencija bolesti i malen broj kliničkih istraživanja (44,45). EULAR-EUSTAR je 2009. godine dao preporuke za liječenje sistemske skleroze (Tablica 6) (45).

U ranoj fazi dcSSc-a EULAR-EUSTAR za zahvaćenost kože predlaže primjenu metotreksata (MTX) (45). Denton predlaže uporabu i mikofenolat mofetila (MMF) za ranu fazu dcSSc-a, a ciklofosfamida u bolesnika refraktornih na terapiju metotretksatom i mikofenolat mofetilom ili kod teških progresivnih kožnih promjena (44).

Kod Raynaudovog fenomena u SSc-a predlaže se primjena dihidropiridinskog kalcijevog blokatora (od kojih je najučinkovitiji nifedipin) kao lijeka prvog izbora, a intravenska primjena analoga prostaciklina (iloprost) za teške oblike RP-a.

Kod aktivnih ulceracija na vrškovima prstiju preporučuje se liječenje intravenskim analogom prostaciklina, iloprostom. Primjena bosentana, koji se nije pokazao učinkovitim kod aktivnih ulceracije, preporučuje se u prevenciji ulceracija nakon neuspjele terapije kalcijevim blokatorima i anolozima prostaciklina (45).

Liječenje gastrointestinalnih manifestacija SSc-a ovisi o lokalizaciji i simptomima. Uz preporuke o higijeni usne šupljine, uzimanje više manjih obroka dnevno, izbjegavanje vodoravnog položaja nakon obroka, vježbi mišića lica, primjeni umjetne sline (kod prisutnog suhog („*sicca*“) sindroma) (30,46), EULAR-EUSTAR predlaže upotrebu inhibitora protonske crpke u prevenciji gastroezofagealnog

refluksa, ulkusa i striktura. EULAR-EUSTAR predlaže i uporabu prokinetika kod poremećaja motiliteta crijeva (45). Kod poremećaja crijevne bakterijske flore i prekomjernog rasta bakterija preporučuje se rotacijska antibiotska terapija (promjena antibiotika svaka četiri tjedna s pauzama) (45).

Za liječenje plućne fibroze preporučuje se ciklofosamid dok su za liječenje PAH-a indicirani bosentan, sildenafil i intravenski agonist prostaciklina epoprosterenol (45,47). Kod uznapredovale faze bolesti i lošeg odgovora na terapiju neki bolesnici mogu biti kandidati za transplantaciju pluća (47).

Sklerodermijska bubrežna kriza (SRC) liječi se primjenom ACE inhibitora (kaptoprila) (35,36,45). Glukokortikoidi su kontraindicirani i općenito njihova primjena trebala bi se izbjegavati u bolesnika sa SSc-om ili ako su neizbježni trebalo bi ih primjenjivati u dozi manjoj od 15 mg/dnevno, jer u većoj dozi od navedene dokazano povećavaju rizik od nastanka SRC-a (35,36).

Tablica 6 Prema: Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L i sur. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis Ann Rheum Dis 2009;68(5):620-8

| Klinička manifestacija Ssc | Preporuke i terapija |
|----------------------------|--|
| Koža | Metotreksat (u ranoj fazi SSc-a) |
| Raynaudov fenomen | Blokator kalcijских kanala (nifedipin) Intravenski analozi prostaciklina (iloprost) |
| Digitalne ulceracije | Bosentan (prevencija) Intravenski iloprost (liječenje aktivnih ulkusa) |
| Gastrointestinalni sustav | Inhibitori protonske pumpe, prokinetici, antibiotici |
| Pluća | Ciklofosamid za ILD Bosentan, sildenafil, epoprosterenol za PH |
| Bubreg | Pozorno praćenje bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji, ACE inhibitori (liječenje) |

4.9. TIJEK I PROGNOZA BOLESTI

Bolest ima kroničan i progresivan tijek (5). Međunarodnom metaanalizom dobiven je standardizirani omjer mortaliteta od 1,5 do 7,2 te je potvrđena veća smrtnost u osoba oboljelih od sistemske skleroze u odnosu na opću populaciju (11,47). Prognoza bolesti ovisi o podtipu sistemske skleroze i zahvaćenosti unutarnjih organa. Mortalitet je veći kod bolesnika s dcSSc-om te zahvaćanjem bubrega, pluća i srca, osobito unutar prve godine. Kako je uporabom ACE inhibitora, smanjen mortalitet uzrokovan sklerodermijskom bubrežnom krizom, glavni uzroci smrti u bolesnika sa SSc-om su intersticijska bolest pluća i plućna arterijska hipertenzija (11). Ipak prema Steenu i Medsgeru evidentiran je pad mortaliteta u SSc-a: desetogodišnja kumulativna stopa preživljenja je porasla od 54% u sedamdesetim do 66% u devedesetim godinama prošlog stoljeća (11).

5. PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica, u dobi od 25 godina, primljena je putem hitne službe na Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju zbog ulceracije i prijeteće ishemije palca lijeve šake.

U obitelji bolesnice nije bilo upalnih reumatskih bolesti.

Iz osobne anamneze doznaje se da se od treće godine života prate znakovi Raynaudovog sindroma, uz postupan razvoj bolova u metakarpofalangealnoj etaži šaka i jutarnje ukočenosti u malim zglobovima šaka. Godine 2009. hospitalizirana je u vanjskoj ustanovi i otpuštena pod dijagnozom nedeterminirane kolagenoze u ranom stadiju, diferencijalno dijagnostički pomišljalo se na miješanu bolest vezivnog tkiva (MCTD) i sistemsku sklerozu. Tijekom te hospitalizacije na osnovi učinjene obrade nije bilo zahvaćenosti unutarnjih organa, a utvrđena su granično pozitivna antinuklearna protutijela (ANA), neznatno snižena C3 komponenta komplementa i ENA negativna. Tijekom 2010. godine kraće vrijeme liječena je resorčinom i d-penicilaminom, ali bez učinka. Od studenog 2011. godine liječena pod dijagnozom SSc-a, a tijekom 2012. godine u dva navrata (po 30 ulazaka) oksigenoterapijom u barokomori. Napominjem da je kapilaroskopski nalaz iz srpnja 2013. bio nespecifičan, bez sklerodermijskog uzorka. Od 2013. godine bolesnica je odlučila ne liječiti se i kontrolirati kod specijaliste reumatologa.

Tjedan dana pred prijem osjetila je trnce u palcu lijeve ruke. Potom je palac poplazio, pa poblijedio uz izrazitu bolnost. Od ostalih simptoma navodila je jutarnju ukočenost do desetak minuta. Drugih tegoba: poteškoće s gutanjem, regurgitaciju, osip, fotosenzitivnost, ulceracije sluznica, suhoću očiju i ustiju, febrilnost, zaduhu nije imala.

Pri prijemu, u statusu, palac lijeve ruke bio je edematozan, bolan na dodir, distalna falanga crveno-bijelo, mjestimično ljubičaste boje. Na jagodici prsta uočena je manja ulceracija veličine 3mm. Svi prsti na rukama bili su batičasti, sklerodaktilija prisutna. Metakarpofalangealni zglobovi (MCP) drugog i trećeg prsta bili su zadebljani i bolni. Fenotipski izgled lica karakterističan za SSc.

U laboratorijskim nalazima upalni parametri mirni, uredna kompletna krvna slika, uredne vrijednosti C4 komponente komplementa, uz neznatno sniženu C3 komponentu komplementa (0,87 g/L) i uredne bubrežne funkcije. Od testova plućne funkcije bio je uredan FVC i snižen DLCO (FVC/DLCO>1.6) uz parcijalnu respiratornu insuficijenciju u plinskoj analizi arterijske krvi (pH 7,413; pCO₂; 5,58 kPa; pO₂ 6,16 kPa; HCO₃ 26,1 mmol/L; BE 1,5 mmol/L; satO₂ 82,7%). Na UZV srca RVSP je bio 27,8 mmHg (RAP 5mmHg), dok su ostali parametri bili uredni. MSCT toraksa i akt gutanja također su bili uredni. Kapilaroskopski je prikazan reducirani broj analiziranih kapilara ležišta nokta, manje avaskularne zone uz zone krvarenja i uvećane kapilare. Konzultiran je i plastični kirurg koji je indicirao inciziju gnojne kolekcije jagodice lijevog palca. Dva dana nakon zahvata učinjena je i toaleta rane uz aplikaciju Aquacell Ag. Na primijenjeno liječenje ulceracija zacjeljuje i pri otpustu bila je vidljiva oštro ograničena površinska nekroza jagodice lijevog prsta bez znakova fluktuacije i infekcije (Slika 3).

Tijekom boravka u Zavodu bolesnica je liječena antiagregacijskim lijekom (Aspirin 1x100 mg /dnevno), profilaktičkom dozom niskomolekularnog heparina (Clexane 1x0,6 mL s.c. /dnevno), inhibitorom protonske crpke (pantoprazol 1x40 mg /dnevno), statinom (Sortis 1x40 mg 0,0,1), analgeticima (Tramal 2x100 mg s.c. p.p.), profilaktički antibioticima (Ciprinol 2x400 mg i.v.; Medazol 3x500 mg i.v.) i intravenskom primjenom iloprosta (doza 1x20 mcg/5h/13. dana).



Slika 3 Površinska nekroza jagodice lijevog palca

Zbog hipotenzije u liječenje nije bio uveden blokator kalcijских kanala. Nakon 17 dana liječenja, bolesnica je u dobrom općem stanju, respiratorno suficijentna, otpuštena na daljnje kućno liječenje. Daljnje liječenje provedeno je hiperbaričnom oksigenoterapijom (HBOT) i redovitom primjenom Ilomedina (1x20 mcg/5h, 5 dana svakih mjesec dana) u Dnevnoj bolnici Zavoda.

Nakon 10 dana na kontrolnom pregledu bolesnica je bila i dalje respiratorno suficijentna, urednog nalaza plinske analize krvi, bez bolova u lijevom palcu, uz i dalje prisutnu suhu nekrozu vrška lijevog palca (Slika 4). U tijeku je bila HBOT.



Slika 4 Suha nekroza jagodice lijevog palca

Na kontrolnom pregledu nakon osam tjedana po otpustu iz Klinike, a nakon provedenog liječenja u Dnevnoj bolnici i nakon završene HBOT došlo je do autoamputacije nekrotičnog dijela palca, a zaostao je dobro prokrvljen ulkus koji je spontano iscijelio (Slika 5).



Slika 5 Palac nakon provedene terapije

5.1. Rasprava

Digitalne ulceracije (DU) bolne su lezije distalnih falangi prstiju. U do 50% bolesnika sa SSc-om razvit će se ulceracije na vrškovima prstiju (jagodicama) tijekom bolesti. Vazospazam i oštećenja malih krvnih žila prstiju dovode do ishemije tkiva te posljedično do razvoja ulceracija. Intenzivna bol i poremećena funkcija narušavaju kvalitetu života bolesnika. DU sporo zarašćuju uz izrazitu sklonost infekcijama što posljedično može dovesti do nastanka gangrene, amputacija i auto-amputacija. Liječenje DU se dijeli na nefarmakološko i farmakološko. Kod nefarmakološkog liječenja od izuzetne važnosti je edukacija bolesnika o zaštiti prstiju od hladnoće, izbjegavanju trauma (mikro i makro) te čimbenika koji uzrokuju vazokonstrikciju (nikotin, kokain, simpatikomimetici). Lokalna primjena hidrokolidnih i okluzivnih obloga pokazala se učinkovita u poticanju cijeljenja ulceracija i u smanjivanju bola (48). U liječenju i izliječenju doprinosi i ritmička vanjska kompresija REC, od engl. *rhythmic external compression*) (49) i hiperbarična oksigenoterapija (HBOT, od engl. *hyperbaric oxygen therapy*) (50). U farmakološkom liječenju neophodna je primjena lijekova za suzbijanje bola (acetaminofen, NSAR, opiodi) kao potporna terapija i primjena antibiotika kod infekcije ulceracija. Raynaudov fenomen doprinosi razvoju DU pa je nezaobilazna primjena u bolesnika s RP dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala. Kod aktivnih DU preporučuje se liječenje intravenskim analogom prostaciklina, iloprostom. Antagonist endotelinskog receptora, bosentan pokazao se učinkovit samo u prevenciji ulceracija nakon neuspjele terapije blokatorima kalcijevih kanala i anolozima prostaciklina (48). U bolesnika s RP i DU primjenjuju se i statini, antitrombocitna i antikoagulantna terapija za koje je poznato da poboljšavaju vaskularnu funkciju.

Prikazala sam ovu bolesnicu sa SSc-om koja se samoinicijativno prestala liječiti i kontrolirati kod reumatologa, a onda je putem hitne službe primljena s digitalnom ulceracijom. U bolesnice je značajno poboljšanje postignuto nakon intravenske primjene iloprosta i uz hiperbaričnu oksigenoterapiju. Došlo je do smanjenja i ukidanja bola te cijeljenja ulceracije.

Iako je dulje vrijeme poznata uspješnost liječenja dijabetičkih ulkusa i ulkusa uzrokovanih arterijskom insuficijencijom primjenom HBOT-a, objavljena su samo dva slučaja uspješnog liječenja digitalnih ulceracije HBOT-om u bolesnika sa SSc-om (50).

Kombinirano liječenje intravenskom primjenom iloprosta i HBOT-a bilo je učinkovito u liječenju aktivne digitalne ulceracije u naše bolesnice. Randomizirano kliničko istraživanje učinkovitosti HBOT-a s i bez intravenske primjene iloprosta u cijeljenju digitalnih ulceraciju u bolesnika sa SSc-om dalo bi odgovor na eventualno uključivanje HBOT-a u algoritam liječenja bolesnika sa SSc-om i digitalnim ulceracijama.

6. ZAHVALE

Prije svega, zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Jadranki Morović-Vergles na strpljenju, trudu te stručnoj pomoći tijekom pisanja rada.

Zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju KB Dubrava koji su mi pomogli pri nabavljanju literature te prijateljici Aidi na lektoriranju rada.

Zahvaljujem i svim profesorima, docentima i asistentima Medicinskog fakulteta u Zagrebu na prenesenom znanju te kolegama i prijateljima koji su učinili ovih šest godina studija lakšim i ljepšim.

Najveće hvala mojoj obitelji, posebno mojim roditeljima Alenu i Dubravki i dečku Dariu na podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom svih šest godina studija.

7. LITERATURA

1. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117(3):557-67.
2. Masi AT i sur. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
3. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
4. Denton CP. Overview and classification of scleroderma disorders. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
5. Anić B. Sustavna skleroza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1390-2.
6. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(6):723-32.
7. Varga J, Hinchcliff M. Connective tissue diseases: Systemic sclerosis: beyond limited and diffuse subsets? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(4):200-2.
8. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):444-51.
9. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003.

10. Chiffhot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223-35.
11. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A311-8.
12. Varga J. Risk factors for and possible causes of systemic sclerosis (scleroderma) U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
13. Black CM, Welsh KI. Genetics of scleroderma. *Clin Dermatol* 1994;12:337-47.
14. Namboodiri AM, Rocca KM, Pandey JP. IgG antibodies to human cytomegalovirus late protein UL94 in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2004;37:241–4.
15. Nelson JL, Furst DE, Maloney S i sur. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;21 (351):559–62.
16. Radić M, Martinović-Kaliterna D, Fabijanić D, Radić J. Sistemska skleroza-patogeneza, kliničke manifestacije i liječenje. *Liječnički Vjesnik* 2010;132:162–8
17. Curtis MR. Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma). U: UpToDate Post TW, ur. UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 2016 [pristupljeno 13.04.2016]. Dostupno na <http://www.uptodate.com>.
18. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy* 2007, 9(Suppl 2):S2 doi:10.1186/ar2186
19. Abraham DJ, Abraham DJ, Krieg T, et al. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:iii3-7.

20. Martinović-Kaliterna D Radić M Sistemska skleroza – Uvodno predavanje. Reumatizam 2010; 57(2):90-3
21. Varga J. Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
22. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: An overlooked determinant of physical function in scleroderma. Rheumatology 2009;48(2):165-9.
23. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. Rheumatology 2009; 48 (3):iii14-8
24. Bakst R, Merola JF, Franks AG, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol 2008;59(4):633-53.
25. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's Phenomenon and the Role of Capillaroscopy. Arthritis Rheum 2003;48(11):3023-30.
26. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. Nat Rev Rheumatol 2012;8(8):469-79.
27. Barešić M, Anić M. Kapilaroskopija – nedovoljno poznata i nedovoljno iskorištena metoda u reumatologiji. Reumatizam 2009; 56(1):41-4
28. Martinović-Kaliterna D, Radić M, Pavić A. Incidencija, prevalencija i klinička obilježja sistemske skleroze u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Reumatizam 2010; 57(2):94-8
29. Kaye-Barrett SA, Denton CP Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>

30. Anić B. Zahvaćanje probavnog sustava u bolesnika sa sustavnom sklerozom. Reumatizam 2010; 57(2):112-4
31. Marie I, Dominique S, Levesque H, Courtois H, Denis P, Ducrotte P i sur. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2001;45(4):346-54.
32. Varga J. Overview of pulmonary complications of systemic sclerosis (scleroderma) U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
33. Varga J. Clinical manifestations, evaluations and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma) U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
34. Varga J Steen V. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
35. Varga J Fenves ZA Renal disease in systemic sclerosis (scleroderma) including scleroderma renal crisis U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
36. Morović-Vergles J, Čulo MI; Martinović-Kaliterna D. Sklerodermijska bubrežna kriza. Reumatizam 2010; 57(2):109-11
37. Čikeš N. Oštećenje srca i plućna arterijska hipertenzija u bolesnika sa sistemskom sklerozom. Reumatizam 2010; 57(2):99-104

38. Chu SY, Chen YJ, Liu CJ, Tseng W, Lin M, Hwang C i sur.. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide populationbased study. *Am J Med* 2013;126:982
38. Steen VD, Medsger TA. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997;40(6):1146-51.
39. DoréA, Lucas M, Ivanco D, Medsger TA Jr, Domsic RT, Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2013;65(8):1385-9
40. Piecyk ML, Schur PH Neuromuscular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
41. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ i sur. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):580-7.
42. Varga J. Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
43. Cutolo M, Grass, W, Matucci Cerinic M. Capillaroscopy and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2003;46:3023-7
44. Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA: UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>

45. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L i sur. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):620-8.
46. Kaye-Barrett, Denton CP. Treatment of gastrointestinal disease in systemic sclerosis (scleroderma). U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet] Waltham; MA:UpToDate, 2016 [pristupljeno 13.04.2016] Dostupno na <http://www.uptodate.com>
47. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger Jr TA, Lucas M, Michet CJ, i sur. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2–10.
48. Chung L. Therapeutic Options for Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. *JDDG*; 2007; 5:460–6
49. Filho JP, Sampaio-Barros PD, Parente JB, Menezes FH, Poterio GB, Samara AM, Marques Neto JF. Rhythmic external compression of the limbs: a method for healing cutaneous ulcers in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25(8): 1540–3
50. Markus YM, Bell MJ, Evans AW. Ischemic scleroderma wounds successfully treated with hyperbaric oxygen therapy. *J Rheumatol* 2006; 33(8): 1694–6

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15.7.1991. u Zagrebu gdje sam završila svoje osnovno i srednjoškolsko obrazovanje (VII gimnazija). Već u to vrijeme pokazivala sam interes za prirodne znanosti te sudjelovala na natjecanjima iz biologije i latinskog jezika. Godine 2010. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija bila sam članica studentskih udruženja CroMSIC i EMSA. Od 2015. godine članica sam sekcije za kardiologiju. Od 2013. do 2016. godine sudjelujem na studentskim kongresima CROSS (CROatian Student Summit u Zagrebu) te 2016. na spomenutom kongresu vodim EKG radionicu.

Od akademske godine 2011./2012. do akademske godine 2015./2016. demonstratorica sam na Katedri za medicinsku biologiju.

U akademskim godinama 2014./2015. i 2015./2016 demonstratorica sam iz Kliničke propedeutike na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju KB Dubrava, kod svoje mentorice prof. dr. sc. Jadranke Morović-Vergles.

U akademskoj godini 2015./2016. demonstratorica sam iz pedijatrije u KBC-u Zagreb na odjelu medicinske genetike.

Od slobodnih aktivnosti trenirala sam akrobatski rock'n'roll 12 godina, osvajala medalje na brojnim državnim i svjetskim natjecanjima te se i dalje rekreativno bavim *fitnessom*. Od stranih jezika govorim engleski i njemački.

Posljednje dvije godine područje je mojeg interesa interna medicina, posebno reumatologija i endokrinologija. Od ostalih područja medicine zanima me još psihijatrija i neurologija.