

SISTEMSKA SKLEROZA I PLUĆNE MANIFESTACIJE- NAŠA ISKUSTVA SA ANTIFIBROTSKOM TERAPIJOM

SYSTEMIC SCLEROSIS AND PULMONARY MANIFESTATIONS - OUR EXPERIENCES WITH ANTIFIBROTIC THERAPY

Dragica Kovačević^{*†}, Miroslav Ilić^{*†}, Emilija Vujičić^{*†}, Nevena Savić^{*}, Kristina Tot-Vereš^{*}, Svetlana Kašiković-Lečić^{*†}, Dejan Đekić^{*}, Aleksandra Šojić^{*†}

Sažetak

Uvod: Skleroderma, sistemska skleroza, je autoimuno izazvana hronična fibrozna bolest koja pogađa kožu u vidu otvrdnjavanja i zatezanja iste, krvne sudove i unutrašnje organe. SS može da zahvati sve organe i organske sisteme. Intersticijska bolest pluća je najčešći uzrok smrti kod pacijenata sa sistemskom sklerozom. **Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno u vidu retrospektivne studije, koja je obuhvatala 10 pacijenta sa plućnim manifestacijama u sklopu skleroderme, koji su lečeni na Klinici za tuberkulozu i intersticijske bolesti pluća Instituta za plućne bolesti Vojvodine (IPBV), u Sremskoj Kamenici od januara 2022. do marta 2025. godine. **Rezultati:** U studiji je bilo 60% žena, prosečna starost pri postavljanju dijagnoze skleroderme je bila 47.2 godine, pri postavljanju dijagnoze IBP/PPF bila 54. godine. Bilo je 60% bivših pušača, 40% nepušača. Kod svih pacijenata dijagnoza bila je postavljena komisijski. 70% pacijenata je imalo komorbiditet. Najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija 40%. Pre postavljanja dijagnoze IBP/PPF, SS je kod šest pacijenta lečena dvojnog terapijom (60%), kod tri monoterapijom (30%) i kod jednog pacijenta trojnom terapijom (10%). Kod 70% bolesnika bolest je bila u stagnaciji, kod 20% u regresiji, kod 1 pacijenta (10%) u progresiji. **Zaključak:** Kod pacijenata sa dijagnozom skleroderme kontrola osnovne bolesti, multidisciplinarni pristup, praćenje respiratornih simptoma, plućne funkcije i radioloških nalaza ključni su za pravovremeno postavljanje dijagnoze IBP/PPF i pravovremenog terapijskog postupka.

UVOD

Skleroderma poznata i kao sistemska skleroza (SS) je autoimuno izazvana hronična fibrozna bolest koja pogađa kožu u vidu otvrdnjavanja i zatezanja iste, krvne sudove i unutrašnje organe. SS se često kategoriše kao ograničena ili difuzna forma bolesti, što se odnosi samo na stepen zahvaćenosti kože. Međutim obe forme mogu zahvatiti i krvne sudove i unutrašnje organe, te se klinička slika manifestuje simptomima u zavisnosti od

zahvaćenosti organa. Lokalizovana skleroderma, takođe poznata kao morfea, zahvata samo kožu (1,2,3).

SS nastaje kada se u organizmu proizvodi previše kolagena i on se nakuplja u tkivima. Nije poznato šta uzrokuje početak ovog procesa, ali se pretpostavlja da imunološki sistem igra važnu ulogu. Najverovatnije nastaje kombinacijom više faktora, kao što su imunološki, genetski i okidači iz spoljašne sredine (1).

SS je češća kod osoba ženskog pola, starosti između 30 i 50 godina (1).



Često se inicijalno manifestuje Rejnovim fenomenom, kada usled kontakta sa hladnim vazduhom dolazi do gubitka cirkulacije na prstima gornjih ekstremitetima, a ponekad i donjih, te se javlja beličasta prebojenost ovih delova tela. Najčešći simptomi na koži su otvrdnjavanje i zatezanje. Simptomi od strane respiratornog i kardiovaskularnog sistema manifestuju se kao kratak dah i smanjena tolerancija na napor. Simptomi od strane gastrointestinalnog trakta su gorušica, poteškoće s gutanjem, nadimanje, dijareja, zatvor, fekalna inkontinencija i drugo (1,2,3,4,5).

Komplikacije ove bolesti mogu biti od blagih do ozbiljnih i mogu zahvatati razne delove organizma. Na vrhovima prstiju gornjih i donjih ekstremiteta može doći do smanjenog protoka krvi što trajno oštećuje tkivo, uzrokujući ulkuse na koži. Kada su u pitanju pluća, dolazi do fibroziranja intersticijskog prostora, što može uticati na pojavu dispnoičnih tegoba i pojavu intolerancije na napor. Kod ovih pacijenata može doći i do nastanka plućne hipertenzije. Kada su zahvaćeni bubrezi dolazi do naglog porasta krvnog pritiska i brzog otkazivanja bubrega. Na miokardu se mogu stvoriti ožiljci što povećava rizik od nastanka nepravilnih otkucaja srca i srčane insuficijencije. Može doći i do nastanka perikarditisa. Zatezanje kože lica može dovesti do toga da otvor usne duplje postane manji i uži. Kod osoba sa sklerodermom se ne produkuje uobičajena količina pljuvačke, pa je rizik od nastanka karijesa veći. Digestivne komplikacije skleroderme mogu uključivati žgaravicu i teškoće pri gutanju. Skleroderma takođe može izazvati napade grčeva, nadimanja, zatvor ili dijareju. Koža zglobova može postati toliko zategnuta da ograničava fleksibilnost i kretanje, posebno u zglobovima ruku (1).

Dijagnoza sistemske skleroderme se može postaviti na osnovu kliničkih karakteristika (induracija kože obe ruke proksimalno od metakarpofalangealnih zglobova, znaci skleroderme prstiju u vidu

oticanja prstiju i sklerodaktilije, oštećenje vrhova prstiju u vidu ulkusa na vrhovima prstiju, ožiljaka-tzv. ožiljci nalik naprstku i teleangiektazija, abnormalnosti kapilara na osovini nokta, plućna arterijska hipertenzija i/ili intersticijska bolest pluća, Rejnoov fenomen) i laboratorijskih nalaza- autoantitela specifična za sistemska skleroderma (anti-centromera antitela, anti-CENP-B, -A, -C ili -D); antitela protiv topoizomerase I (anti-Scl 70); antitela protiv RNK polimeraze III (anti-RNAP III) (6).

Ne postoji terapija koja može da izleči ili zaustavi prekomernu proizvodnju kolagena koja se dešava kod obolelih od skleroderme, međutim postoje tretmani koji mogu pomoći u suzbijanju gore navednih simptoma i u sprečavanju komplikacija. Lekovi koji se koriste su mnogobrojni i uključuju lekove koji utiču na dilataciju krvnih sudova, supresiju imunog sistema, smanjenje ili olakšanje digestivnih tegoba, prevenciju infekcije i antidoloroznu terapiju. Fizikalna terapija se takođe preporučuje za poboljšanje snage i mobilnosti. Transplantacija matičnih ćelija može biti opcija kod pacijenata koji imaju ozbiljne simptome, a koji nisu odreagovali na uobičajenu terapiju. U krajnjem stadijumu ukoliko su pluća ili bubrezi teško oštećeni, može se razmotriti i transplantacija (1).

Intersticijska bolest pluća (IBP) je najčešći uzrok smrti kod pacijenata sa sistemskom sklerozom, sa prevalencom od 30% i desetogodišnjim mortalitetom do 40%. IBP se radiološki definiše pojavom retikularnih promena, trakcionih bronhiektazija i bronhioloektazija, saćastih pluća, mlečnog stakla, konsolidacija plućnog parenhima ili jednom od prepoznatljivih intersticijskih abnormalnosti tj. pojave uobičajene intersticijske pneumonije-UIP, tipičnog UIP-a, verovatnog UIP-a, nalaza neodređenog za UIP, nespecifične intersticijske pneumonije, pleuroparenhimalne fibroelastoze ili neklasifikovane intersticijske pneumonije. (7,8).



Deo pacijenata sa hroničnim (fibroznim) promenama na plućima u sklopu sistemske skleroderme može da razvije progresivnu bolest- progresivna plućna fibroza (PPF). Za definiciju PPF neophodna su najmanje dva od sledeća tri kriterijuma: 1. pogoršanje respiratornih simptoma; 2. patofiziološki kriterijumi progresije bolesti (apsolutni pad FVC za $\geq 5\%$ u toku godinu dana praćenja, apsolutni pad DLCO za $\geq 10\%$ u toku godinu dana praćenja) i 3. radiološki dokazi progresije bolesti (jedan ili više): povećan obim trakcionih bronhiektazija i bronhiektazija, povećanje obima GGO (*ground glass opacity*) sa trakcionim bronhiektazijama, novonastale fine retikulacije, povećan obim ili povećana grubost retikularnih abnormalnosti, novonastali ili povećan obima saćastih pluća (*honeycombing*), gubitak volumena lobusa pluća (9).

Terapija sistemske skleroze komplikovane sa IPB/PPF obuhvata terapiju imunupresivom-mikofenolatom, antifibrotikom-pirfenidonom, kombinacijom pirfenidona i mikofenolata, citostatikom-ciklofosamidom, monoklonskim antitelom-rituksimabom, tocilizumabom, drugim antifibrotikom-nintedanibom ili kombinacijom-nintedanibom i mikofenolatom (8).

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu retrospektivne studije, koja je obuhvatala 10 pacijenta sa plućnim manifestacijama u sklopu SS, koji su lečeni na Klinici za tuberkulozu i intersticijske bolesti pluća Instituta za plućne bolesti Vojvodine (IPBV), u Sremskoj Kamenici od januara 2022. do marta 2025. godine.

Ovo istraživanje sprovedeno je u više faza.

Prva faza istraživanja podrazumevala je prikupljanje podataka o bolesnicima sa intersticijskim promenama u sklopu SS koji su pronađeni u elektronskoj bazi podataka IPBV.

Elektronska baza podataka koja je korišćena za prikupljanje informacija o ispitanicima bila je Integrirani zdravstveni informacioni sistem (IZIS). Uvidom u elektronsku bazu prikupljeni su potrebni podaci koji su u daljem radu statistički obrađeni. Podaci koji su izdvojeni su: pol, godine starosti pri postavljanju dijagnoze SS i IPB/PPF, način postavljanja dijagnoze, radiološki nalaz (HRCT), pušački status, komorbiditeti, parametri plućne funkcije (FVC, DLCO), terapija i letalni ishod.

Ispitivanjem respiratorne funkcije, vrednosti uzete za statističku obradu utvrđene su uz pomoć spirometrije vršene prilikom postavljanja dijagnoze i poslednjeg pregleda. Poredio se prvi nalaz pre terapije i poslednji nalaz gde su pacijenti koristili terapiju određen vremenski period. Prilikom statističke obrade, utvrđeno je da kod određenog broja ispitanika nedostaje neki od tri parametara na početku ili u poslednjem nalazu. Patofiziološki kriterijumi progresije intersticijske bolesti pluća su apsolutni pad FVC za $\geq 5\%$ u toku godinu dana praćenja i/ili apsolutni pad DLCO za $\geq 10\%$ u toku godinu dana praćenja.

Druga faza istraživanja podrazumevala je statističku obradu podataka dobijenih u prvoj fazi. U ovoj fazi napravljena je baza podataka u „Microsoft Office Exel 2010“ gde su kao varijable koje su kasnije ispitivane i upoređivane uneseni podaci prikupljeni u prethodnoj fazi. Baza podataka kreirana u „Microsoft Office Exel 2010“ korišćena je prilikom statističke obrade u programu IBM „SPSS“. Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode. Uz pomoć deskriptivnih statističkih metoda urađena je standardna statistika gde je utvrđena frekvencija i korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina) za zadate parametre. Korišćeni su relativni brojevi kao pokazatelji strukture.

Poslednja, treća faza podrazumevala je opis dobijenih statističkih parametara i diskusiju o istim, koja je praćena formiranjem odgovarajućeg zaključka.



REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 10 pacijenata sa dijagnozom IBP/PPF u sklopu sistemske skleroze.

U studiji je bilo 6 (60%) žena i 4 (40%) muškaraca.

U sprovedenoj studiji prosečna starost bolesnika pri postavljanju dijagnoze skleroderme je bila 47.2 godine, najmlađi pacijent imao je postavljenu dijagnozu skleroderme sa 19 godina a najstariji sa 65.

Prosečna starost je pri postavljanju dijagnoze IBP/PPF bila je 54. godine.

Kod svih pacijenata dijagnoza IBP/PPF bila je postavljena komisijski, a na osnovu kliničke slike, radiološkog nalaza (HRCT) i funkcionalnog ispitivanja.

Što se pušačkog staža pacijenata tiče bilo je 6 (60%) bivših pušača i 4 nepušač (40%).

70% pacijenata je imalo komorbiditete. Najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija kod 4 pacijenta (40%), hronični gastritis se javio kod 2 pacijenta (20%) kao i hipotireoza (2/20%). Ostali komorbiditeti su se javljali po jednom i to osteoporoza, dijabetes melitus tip II, plućna hipertenzija, karcinom mokraćne bešike, depresija, kardiomiopatija, hipotireoza i benigna hiperplazija prostate.

Pre postavljanja dijagnoze IBP/PPF, SS je kod šest pacijenata lečena dvojnomo terapijom (60%), kod tri monoterapijom (30%) i kod jednog pacijenta trojnom terapijom (10%). Terapija pre postavljanja dijagnoze IBP/PPF i uvođenja antifibrotika obuhvatala je kortikosteroidnu terapiju kod osam pacijenata, ciklofosfamid kod četiri pacijenta, mikofenolatmofetil kod dva, imuran kod dva i kod jednog pacijenta hidrohlorokin.

Praćenjem vrednosti FVC pri započinjaju antifibrotske terapije, kao i godinu dana nakon primene terapije došli smo do zaključka da je bolest bila u stagnaciji kod 7 pacijenata (70%), kod dva (20%) došlo je do

regresije bolesti (povećanje vrednosti FVC $\geq 5\%$), kod svega jednog pacijenta (10%) bolest je bila u progresiji (pad vrednosti FVC za $\geq 5\%$). Praćenje DLCO izvršeno je kod 8 pacijenata. Praćenjem DLCO u istom vremenskom periodu kod 6 pacijenata bolest je bila u stagnaciji, kod jednog je došlo do regresije bolesti (vrednosti DLCO su se povećale za 18.49%), dok je kod jednog došlo do progresije bolesti tj. pada DLCO za 30%.

Došlo je do smrtnog ishoda kod jednog pacijenata.

DISKUSIJA

Intersticijalna bolest pluća povezana sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SVBT) je stanje koje narušava kvalitet života i povezano je sa prevremenom smrću. Progresivna plućna fibroza (PPF) je identifikovana kao važan faktor rizika za lošu prognozu. Kod SVBT sa zahvaćenošću pluća, zapaljenje i/ili fibroza plućnog parenhima dovodi do pogoršanja plućne funkcije, kašlja i kratkog daha. IBP se javlja kod otprilike 15% pacijenata sa SVBT, i povezana je sa visokim mortalitetom i smanjenim kvalitetom života (10, 11).

Starost, pušenje, fibroza i nizak DLCO su povezani sa lošom prognozom, dok je redovno praćenje plućne funkcije povezano sa boljim preživljavanjem ovih pacijenata (10).

Morrisroe i saradnici bavili su se nastankom PPF kod pacijenata sa sistemskom sklerozom i intersticijumskom bolesti pluća (SS-IBP). Zaključci do kojih su došli su da je kod 38,8% pacijenata sa SS-IBP došlo je do progresije u PPF u periodu od 12 meseci nakon dijagnoze IBP. Determinante za razvoj PPF-a su uključivale stariju životnu dob, difuznu formu SS i prisutnost specifičnih antitela (anticentomerno antitelo i anti-Scl-70 antitelo). Prisustvo PPF-a značajno je uticalo na preživljavanje kod ovih pacijenata (12).



Mogući faktori rizika za progresiju IPB kod ovih pacijenata uključuju stariju životnu dob na početku bolesti, muški pol, afroameričku etničku pripadnost, difuznu kožnu formu SS, kraće trajanje bolesti, nizak početni FVC i/ili DLCO, ekstenzivna bolest na HRCT-u pluća, prisustvo anti-SCL70 antitela, povišene vrednosti reaktanata akutne faze i gastroezofagealni refluks. Nasuprot tome, anti-centromerna antitela se mogu smatrati zaštitnim za progresiju IPB (13).

Prospektivni rezultati studije koji su koristili podatke iz baze podataka skleroderme za Evropsku populaciju (*European Scleroderma Trials and Research- EUSTAR*) sa dugoročnim praćenjem pokazalo je da 23–27% osoba sa SS–IPB ima progresivni tok IPB u bilo kojoj godini od 5-godišnjeg perioda praćenja od početne vrednosti FVC, dok 33% nije imalo ni u jednoj godinini praćenja progresiju IPB. Samo 8% pojedinaca sa SS–IPB je imalo obrazac brzog, kontinuiranog opadanja FVC, dok je 58% je imalo obrazac sporog pada funkcije pluća. Najjači prediktori za propadanje FVC su veća zahvaćenost kože, muški pol i prisustvo refluksa i/ili disfagije (14).

Od 2015. godine u ATS/ERS smernicama za lečenje plućne fibroze nalazi se antifibrotik nintedanib. U Srbiji se nintedanib koristi za lečenje idiopatske plućne fibroze (IPF) od 2016. godine, dok je za lečenje progresivne plućne fibroze uveden 2021. godine.

U studiji sa naših prostora, Radić i saradnici ispitivali su efekat antifibrotika nintedaniba na poboljšanje kvaliteta života pacijenata, i došli su do zaključka da je došlo do delimičnog poboljšanja subjektivnog stanja pacijenata, usporavanja pada FVC, dok radiološki nalaz u prvim nedeljama terapije ostaje stacionaran (15).

ZAKLJUČAK

Kod pacijenata sa dijagnozom SS kontrola osnovne bolesti, multidisciplinarni pristup, praćenje respiratornih simptoma, plućne funkcije i radioloških nalaza ključni su za pravovremeno postavljanje dijagnoze IBP/PPF i pravovremenog terapijskog postupka.

LITERATURA

1. Scleroderma [Internet]. Mayo Clinic. [cited 2025 Mar 30] Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/scleroderma/symptoms-causes/syc-20351952>
2. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *The KJMS* 2022; 2022;38(3):187-95.
3. Scleroderma FAQ [Internet]. The Scleroderma Education Project. [cited 2025 Mar 30] Available from: <https://sclerodermainfo.org/faq/>
4. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin. Med.* 2020;20(6):580-7.
5. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract. Res.: Clin. Rheumatol.* 2020;34(1):101474.
6. Kowalska-Kępczyńska A. Systemic scleroderma—definition, clinical picture and laboratory diagnostics. *J. Clin. Med.* 2022;11(9):2299.
7. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Lancet respiratory medicine.* 2020;8(3):304-20.
8. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D et al. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: evidence-based recommendations. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *AJRCCM.* 2024;209(2):137-52.
9. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *AJRCCM* 2022;205(9):e18-47.



10. Chiu YH, Koops MF, Voortman M, van Es HW, Langezaal LC, Welsing PM, et al. Prognostication of progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A cohort study. *Front. Med.* 2023;10:1106560.
11. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018;27(150).
12. Morrisroe K, Hansen D, Stevens W, Ross L, Sahhar J, Ngian GS et al. Progressive pulmonary fibrosis and its impact on survival in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatol.* 2024;63(7):1874-81.
13. Liakouli, V., Ciano, A., Del Galdo, F. et al. Systemic sclerosis interstitial lung disease: unmet needs and potential solutions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 20, 21–32 (2024).
14. Hofmann-Vold A. M. et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann. Rheum. Dis.* 80, 219–227 (2021).
15. Radić A, Ilić M, Tasić D, Savić N, Tot Vereš K, Kašiković-Lečić S et al. Iskustav sa lečenjem nintedanibom kod pacijenata sa plućnim manifestacijama sistemske skleroze. Prikaz slučajeva. In: *Respiratio.* 2023;13(1-2): 435-41.

Summary

Introduction: Scleroderma, systemic sclerosis, is an autoimmune-induced chronic fibrotic disease that affects the skin in the form of hardening and tightening, blood vessels and internal organs. It can affect all organs and organ systems. Interstitial lung disease is the most common cause of death in patients with systemic sclerosis. **Material and methods:** The research was conducted in the form of a retrospective study, which included 10 patients with pulmonary manifestations of scleroderma, who were treated at the Clinic for Tuberculosis and Interstitial Lung Diseases of the Institute of Pulmonary Diseases of Vojvodina (IPBV), in Sremska Kamenica from January 2022 to March 2025. **Results:** In the study there were 60% women, the average age at diagnosis of scleroderma was 47.2 years, at diagnosis of ILD/PPF was 54 years. There were 60% ex-smokers, 40% non-smokers. In all patients, the diagnosis was established by committee. 70% of patients had comorbidities. The most common comorbidity was arterial hypertension 40%. Before the diagnosis of ILD/PPF, SS was treated in six patients with dual therapy (60%), in three with monotherapy (30%) and in one patient with triple therapy (10%). In 70% of patients the disease was in stagnation, in 20% in regression, in 1 patient (10%) in progression. **Conclusion:** In patients with a diagnosis of scleroderma, control of the underlying disease, a multidisciplinary approach, monitoring of respiratory symptoms, lung function and radiological findings are key to timely diagnosis of ILD/PPF and timely therapeutic procedures.

Autor za korespondenciju: Dr Dragica Kovačević

Institut za plućne bolesti Vojvodine

Put doktora Goldmana 4

21204, Sremska Kamenica, Srbija

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad

Hajduk Veljkova 3

21000, Novi Sad, Srbija

dragica.kovacevic@institut.rs

+381637538362

*Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

†Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija