

Πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος

Α' Μέρος

Β. Κ. ΜΠΟΥΡΝΙΑ
Ειδικευόμενη Ρευματολόγας

Π. Γ. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ
Αναπλ. Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Χ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ
Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Σκοπός: Το συστηματικό σκληρόδερμα είναι μία χρόνια αυτοάνοση νόσος με κλινικές εκδηλώσεις που πηγάζουν από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, από την ανάπτυξη ίνωσης και από τη βλάβη των μικρών αγγείων. Στόχος μας ήταν να απεικονίσουμε με κριτικό πνεύμα τα νεότερα δεδομένα για τις πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία του σκληροδέρματος.

Μέθοδοι: Χρησιμοποιώντας τους όρους «σκληρόδερμα» και «θεραπεία» αναζητήσαμε στο PubMed βιβλιογραφία δημοσιευμένη στην αγγλική γλώσσα μεταξύ 1972 και 2008. Από τα 3441 άρθρα που προέκυψαν επιλέξαμε για περαιτέρω συζήτηση και αξιολόγηση 110 που αναφέρονταν στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις του σκληροδέρματος.

Αποτελέσματα: Οι ανταγωνιστές των υποδοχών ενδοθηλίνης και οι αναστολείς της φωσφωδιεστεράσης-5 φαίνεται ότι συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με το σκληρόδερμα πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και της περιφερικής αγγειακής νόσου. Η χημειοθεραπεία σε υψηλές δόσεις με επακόλουθη αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων επίσης αναδεικνύεται ως μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προοπτική, που μένει να επιβεβαιωθεί από τα αποτελέσματα των εν εξελίξει τυχαίοποιημένων μελετών. Η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, η μυκοφеноλάτη, η πρόκληση ανοσολογικής ανοχής στο από του στόματος χορηγούμενο κολλαγόνο τύπου I, η ριτουξιμάμπη, η φλουοξετίνη, η πιρφενιδόνη, η halofuginone και οι αναστολείς κινάσης της τυροσίνης έχουν όλα δοκιμαστεί στη θεραπεία του σκληροδέρματος με ποικίλα αποτελέσματα που χρειάζονται επιβεβαίωση από εκτενέστερες μελέτες.

Συμπεράσματα: Η αντιμετώπιση του συστηματικού σκληροδέρματος στην κλινική πράξη παραμένει μία πρόκληση. Επί του παρόντος χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό οι εφαρμοσμένες θεραπευτικές πρακτικές σε συνδυασμό με τις νεότερες που περιγράφονται εδώ. Ωστόσο λόγω του πλειομορφικού χαρακτήρα της νόσου είναι δυσχερής ο καθορισμός κριτηρίων έκβασης για χρήση στις κλινικές μελέτες.

Λέξεις ευρητηρίου: σκληρόδερμα, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, αντι-ινωτικό παράγοντες, ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.

Το συστηματικό σκληρόδερμα είναι ένα συστηματικό, αυτοάνοσο νόσημα άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από ίνωση του δέρματος, φαινόμενο Raynaud και

ποικίλη συμμετοχή του μυοσκελετικού, αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, γαστρεντερικού και ανώτερου ουροποιητικού συστήματος.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του σκληρο-

δέρματος θεωρούνται απόρροια:

- α) της μη φλεγμονώδους καταστροφικής βλάβης των μικρών, κυρίως, αγγείων,
- β) της ενεργοποίησης του ανοσοποιη-



Εικόνα 1. Προσβολή δέρματος του προσώπου από συστηματικό σκληρόδερμα.

A. Διάχυτο συστηματικό σκληρόδερμα: το δέρμα είναι λείο, τεταμένο, δεν εγείρεται σε πτυχές και η προσπάθεια της ασθενούς να κλείσει το στόμα της δεν επιτυγχάνει, διότι υπάρχει έντονη συρρίκνωση του δέρματος περιστοματικά με αποτέλεσμα να χάνεται η πλαστικότητα του.

B. Περιορισμένο συστηματικό σκληρόδερμα: Το δέρμα είναι προσβεβλημένο αλλά όχι τόσο άκαμπτο, ενώ κυριαρχούν οι τηλαγγειεκτασίες που είναι διευρύνσεις του τριχοειδικού δικτύου κατά τόπους, χαρακτηριστικές του περιορισμένου σκληροδέρματος.

τικού συστήματος και γ) της αυξημένης παραγωγής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τους ινοβλάστες, που οδηγεί σε ίνωση.

Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, οι διαθέσιμες επιλογές για τη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος έχουν σημαντικά διευρυνθεί καθώς προστέθηκαν νέα φαρμακευτικά σκευάσματα στο θεραπευτικό μας οπλοστάσιο. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι να ανασκοπήσει με κριτικό πνεύμα τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του σκληροδέρματος.

Μεθοδολογία

Χρησιμοποιώντας τους όρους «σκληρόδερμα» και «θεραπεία» αναζητήσαμε στο PubMed άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα κατά τη χρονική περίοδο από το 1972 έως το 2008.

Από τις 3441 δημοσιεύσεις που προέκυψαν επιλέξαμε για περαιτέρω συζήτηση τις 110, που αφορούσαν στα νεότερα θεραπευτικά δεδομένα, όπως αυτά προκύπτουν από την πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου.

Παθοφυσιολογία του συστηματικού σκληροδέρματος

Χαρακτηριστική της αγγειοπάθειας

του συστηματικού σκληροδέρματος είναι η διαμεσολαβούμενη από κυττοκίνες ινώδης υπερπλασία του έσω χιτώνα των αγγείων, καθώς και τα επεισόδια αγγειόσπασμου, που ενδεχομένως οφείλονται στη δράση διαλυτών παραγόντων, όπως πχ. η ενδοθηλίνη-1 και η αγγειοτενσίνη II¹.

Η συνακόλουθη ισχαιμία, παραδόξως, δεν οδηγεί σε νεοαγγειογένεση δεδομένου ότι η παρουσία εκτεταμένων ανάγγειων περιοχών στο δέρμα των πασχόντων είναι τυπικό εύρημα της νόσου. Αυτό θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί σε απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλούμενη από τα διαπιστούμενα σε ασθενείς με σκληρόδερμα αντισώματα κατά των ενδοθηλιακών κυττάρων¹.

Οι πρωιμότερες παθολογοανατομικές βλάβες στο συστηματικό σκληρόδερμα αφορούν αλλοιώσεις της μικροσκοπικής δομής των ενδοθηλιακών κυττάρων της μικροκυκλοφορίας, ακολουθούμενες από μία, καθ' υπεροχήν περιαγγειακή, φλεγμονώδη διήθηση. Αυτή αποτελείται κυρίως από T-κύτταρα, (με επικράτηση των CD4+) αλλά επίσης και από B-κύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, κύτταρα φυσικούς φονείς και ιστιοκύτταρα².

Τα T-κύτταρα εκφράζουν δείκτες ενεργοποίησης και σημεία ολιγοκλωνικής έκ-

πτυξης σε απάντηση προς άγνωστα ακόμη αντιγόνα, παρότι ως πιθανά υποψήφια έχουν προταθεί η DNA-τοποϊσομεράση I, κάποια αντιγόνα ινοβλαστών και ο κυτταρομεγαλοϊός^{1,2}.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε ασθενείς με σκληρόδερμα ορισμένα κύτταρα ρυθμιστικά του ανοσολογικού συστήματος, όπως τα κύτταρα φυσικοί φονείς και τα γδ-T κύτταρα, αποκλίνουν από το φυσιολογικό, ως προς τον αριθμό και τη λειτουργία τους. Στην παθογένεια του σκληροδέρματος φαίνεται να συμμετέχουν και τα B-κύτταρα, όπως υποδηλώνει η παρουσία υπεργμμασφαιριναιμίας, η υπερέκφραση του CD19 στην επιφάνεια των B-κυττάρων και η παραγωγή αυτοαντισωμάτων στους πάσχοντες.

Ο παθογενετικός ρόλος των αυτοαντισωμάτων στο σκληρόδερμα δεν έχει τεκμηριωθεί. Ωστόσο πρόσφατες ενδείξεις εμπλέκουν τα αυτοαντισώματα κατά του υποδοχέα του PDGF στην ίνωση και τα αυτοαντισώματα κατά των ενδοθηλιακών κυττάρων στην απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων που χαρακτηρίζουν τη νόσο². Προεξάρχουσα εκδήλωση του συστηματικού σκληροδέρματος είναι η υπερέκφραση συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τους ινοβλάστες, κυρίως κολλαγόνου τύπου I και II.

Αιτία γι' αυτό μπορεί να είναι η ακατάλληλη αυτοκρινής/παρακρινής ενεργοποίηση των ινοβλαστών ή των προδρόμων τους κυττάρων, ως απόκριση σε εκκρινόμενα μόρια ή σε διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις. Στους παράγοντες που ενέχονται στην παθογένεια του σκληροδέρματος περιλαμβάνονται ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγων (TGF-β), ο αυξητικός παράγων του συνδετικού ιστού (CTGF), ο αυξητικός παράγων των αιμοπεταλίων (PDGF), ο ομοιοάζων προς την ινσουλίνη αυξητικός παράγων-1, οι ιντερλευκίνες IL-4, IL-13, IL-6, IL-17, IL-23, η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων MCP-1 και MCP-3, ο αυξητικός παράγων των ινοβλαστών και η ενδοθελίνη-1³. Ο TGF-β παίζει πρωταρχικό ρόλο στην ενορχίστρωση τόσο της φυσιολογικής ίνωσης όσο και των μη φυσιολογικών παρεκτροπών της.

Οι τρεις ισομορφές του TGF-β εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα μακροφάγα, τα T-κύτταρα και τους ινοβλάστες, σε ανενεργό μορφή συνδεδεμένες με τις πρωτεΐνες LTBP (Latent TGF-β binding proteins). Μετά την ενεργοποίησή τους δεσμεύονται σε έναν υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας θέτοντας σε κίνηση έναν ενδοκυττάριο καταρράκτη μετάδοσης σήματος, διαμεσολαβούμενο από τις πρωτεΐνες Smad. Ορισμένες δράσεις του TGF-β δε χρησιμοποιούν την οδό των Smad για τη μετάδοση σήματος αλλά διαφορετικές οδούς ενδοκυττάρων κινασών. Ο TGF-β θεωρείται ότι προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη χημειοταξία των ινοβλαστών και το μετασχηματισμό τους σε μυοϊνοβλάστες.

Επίσης παρεμποδίζει την απόπτωση των ινοβλαστών, και διεγείρει την έκφραση υποδοχέων επιφανείας για τον ίδιο και τον PDGF, επάγει την παραγωγή CTGF και ενδοθελίνης 1, ενισχύει την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας και ταυτόχρονα καταστέλλει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας³.

Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Οι νεότερες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες κατά του συστηματικού σκληροδέρματος παρουσιάζονται εποπτικά στον πίνακα 1.

Σε αυτές περιλαμβάνονται: η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη, η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, το mycophenolate mophetil και η επαγωγή ανοσολογικής ανοχής στο από του στόματος χορηγούμενο κολλαγόνο τύπου I. Έχουν δοκιμαστεί επίσης φάρμακα όπως τα anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία μείωσαν την ίνωση και κάποια ακόμη αυτοάνοσα φαινόμενα σε ποντίκια tight skin⁴, έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε χρόνια νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστού⁵ και βελτίωσαν την κλινική εικόνα ενός 45χρονου ασθενούς με σκληρόδερμα που δεν είχε ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη και κυκλοφωσφαμίδη⁶.

Δοκιμάστηκαν ακόμη σε δύο μικρές μελέτες η θαλιδομίδη και η παμιδρονάτη. Η μεν πρώτη έδειξε να βελτιώνει την επούλωση των ελκών των δακτύλων και να μεταστρέφει το προφίλ κυττοκινών των πασχόντων προς μία Th1 κατεύθυνση⁷, ενώ η δεύτερη, παρότι δεν τροποποίησε κλινικές παραμέτρους των πασχόντων, κατόρθωσε να αυξήσει τα επίπεδα της IFN-γ και του TNF-α in vivo και να μειώσει τα επίπεδα του TGF-β⁸.

Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη

Αρχικά παρατηρήθηκε ότι η μηνιαία έγχυση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης σε δόση 2g/kg βάρους σώματος, για 6 μήνες, βελτίωσε την πάχυνση του δέρματος 3 ασθενών με ταχέως επιδεινούμενο συστηματικό σκληρόδερμα⁹, εύρημα που επιβεβαιώθηκε πειραματικά σε ποντίκια tight skin. Στο ζωικό αυτό μοντέλο του σκληροδέρματος διαπιστώθηκε, όχι μόνο μείωση της έκφρασης του κολλαγόνου τύπου I στο δέρμα, αλλά και μείωση της έκφρασης του TGF-β1 και της IL-4 από τα σπληνοκύτταρα όσων ποντικών έλαβαν αγωγή.

Πιθανολογήθηκε επομένως δράση του φαρμάκου μέσω καταστολής της έκφρασης κυττοκινών που επάγουν ίνωση¹⁰.

Η χορήγηση 2g/Kg ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης μηνιαίως σε 15 ασθενείς με σκληρόδερμα στα πλαίσια μιας μικρής, μη τυχαιοποιημένης μελέτης, έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της πάχυνσης του δέρματος, που μάλιστα ήταν περισσότερο αισθητή στους

έχοντες μεγαλύτερη διάρκεια νόσου¹¹. Ομοίως σε μία δεύτερη μη τυχαιοποιημένη μελέτη 7 γυναικών με ανθεκτική στην προηγούμενη θεραπεία νόσο, διαπιστώθηκε βελτίωση του αρθρικού πόνου, της ποιότητας ζωής, της λειτουργικότητας των χεριών και της πάχυνσης του δέρματος μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης¹².

Mycophenolate mophetil (MMF)

Ο ρόλος της μυκοφενολάτης ως θεραπείας συντήρησης, μετά από πενήμερη ενδοφλέβια χορήγηση αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης, μελετήθηκε σε 13 ασθενείς με διάχυτο σκληρόδερμα, αποκαλύπτοντας ευνοϊκά αποτελέσματα στην πάχυνση του δέρματος, τις πνευμονικές δοκιμασίες και την ποιότητα ζωής, αν και οι συγκάμψεις στα χέρια των ασθενών ελαφρώς επιδεινώθηκαν¹³.

Ομοίως, η μυκοφενολάτη σε συνδυασμό με μικρές δόσεις από του στόματος γλυκοκορτικοειδών και ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης βελτίωσε το δερματικό score, το HAQ score και την αναπνευστική λειτουργία των πασχόντων, χωρίς σημαντική τοξικότητα¹⁴. Ασθενείς με σκληρόδερμα και διάμεση πνευμονική νόσο που έλαβαν μυκοφενολάτη ως θεραπεία συντήρησης μετά από ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη, διατήρησαν σταθερές τις πνευμονικές δοκιμασίες¹⁵. Σε τρεις ακόμη μελέτες περιγράφηκε σταθεροποίηση ή βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας ασθενών με σκληρόδερμα μετά τη χορήγηση μυκοφενολάτης¹⁶⁻¹⁸.

Σε μία από αυτές μάλιστα παρατηρήθηκε και βελτίωση των ακτινολογικών ευρημάτων στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας¹⁸.

Ανοσοκαταστολή σε υψηλές δόσεις και αυτόλογη ή αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Πρώιμα δεδομένα από ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, λόγω συνυπάρχουσας αιματολογικής κακοήθειας¹⁹, οδήγησαν στην πραγματοποίηση μελετών φάσης I/II για να αξιολο-

Πίνακας 1. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουσες στην παρατηρούμενη στο σκληρόδερμα ανοσολογική διέγερση

Φάρμακο	Μηχανισμός δράσης
Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη	Ανοσοτροποποιητική δράση αναστροφή ίνωσης - πιθανώς μέσω τροποποίησης της έκφρασης κυττοκινών με φλεγμονώδη, ινωτική (↓IL4, TGF-β, MCP-1, GM-CSF)
Mycophenolate mofetil	Μεταβολίζεται σε μυκοφενολικό οξύ → μπλοκάρει inosine monophosphate → εμποδίζει de novo σύνθεση πουρινών → καταστέλλει T και B λεμφοκύτταρα
Ανοσοκαταστολή σε υψηλές δόσεις & αυτόλογη/αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων	Εξάλειψη αυτοδραστικών κυττάρων, αποκατάσταση ανοσολογικής ανοχής
Anti-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα (rituximab)	Καταστολή CD 20+ B λεμφοκυττάρων
Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής στο από του στόματος κολλαγόνο τύπου I	↓T κυτταρικής ανοσίας στο κολλαγόνο τύπου I, ↓ενεργοποίησης T-κυττάρων
Θαλιδομιδόν	Επούλωση ελκών μέσω διέγερσης πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης κερατινοκυττάρων/↑GM-CSF. Ευνοεί ένα Th1 προφίλ κυττοκινών: ↑TNF-α, ↑IL-12 → ↑IFN-γ
Παμιδρονάτη	↑IFN-γ, ↑TNF-α, ↓TGF-β1 από μονοκύτταρα περιφερικού αίματος. In vitro ενεργοποίηση γδ T-cells ασθενών με σκληρόδερμα → ↑IFN-γ

γηθεί η εφαρμογή αυτής της μεθόδου στη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος. Τα αποτελέσματα μίας από τις πρώτες μελέτες αυτού του είδους ήταν απογοητευτικά, καθώς 2 από τους 3 ασθενείς με σκληρόδερμα δε βελτιώθηκαν, ενώ ο τρίτος πέθανε λόγω πνευμονικής ίνωσης και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας²⁰.

Όταν, ωστόσο, λίγα χρόνια αργότερα, στην πρώτη έκθεση από το αρχείο του EBMT/EULAR, παρουσιάστηκαν δεδομένα 41 ασθενών από 18 κέντρα σε 8 χώρες, το 69% των ασθενών ανέφερε βελτίωση ≥25% στο δερματικό score, το 90% δεν επιδεινώθηκε μετά πάροδο 1 έτους, ενώ υπήρξε και μία τάση για σταθεροποίηση της πνευμονικής λειτουργίας. Η ολική θνητότητα ήταν 27%, υψηλότερη από ό,τι αρχικά αναμενόταν, ενώ η σχετιζόμενη με τη διαδικασία θνητότητα ήταν 17%. Η πιο προσεκτική επιλογή των επόμενων 24 ασθενών που προστέθηκαν στο αρχείο συνετέλεσε στην πτώση της σχετιζόμενης με τη διαδικασία θνητότητας στο 12%²¹. Ο πίνακας 2 παρουσιάζει συνοπτικά τα κριτήρια επιλογής των ασθενών για υποβολή τους σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπως διαμορφώθη-

καν βάσει της εμπειρίας από τα αρχικά περιστατικά.

Μία μεταγενέστερη έκθεση από το αρχείο EBMT/EULAR, το 2004, παρου-

Πρώιμα δεδομένα από ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, λόγω συνυπάρχουσας αιματολογικής κακοήθειας, οδήγησαν στην πραγματοποίηση μελετών φάσης I/II για να αξιολογηθεί η εφαρμογή αυτής της μεθόδου στη θεραπεία του συστηματικού σκληροδέρματος.

σίασε τη μακροπρόθεσμη έκβαση 32 εκ των ήδη περιγεγραμμένων και 25 νέων ασθενών. Μετά από μία μέση παρακολούθηση 20 μηνών, η σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση θνητότητα ήταν

8,7% και η θνητότητα λόγω προόδου της νόσου έφτανε το 14%. Πλήρης ή μερική ύφεση παρατηρήθηκε στο 92% των ασθενών, ωστόσο 35% όσων αρχικά ανταποκρίθηκαν υποτροπίασε. Η υπολογιζόμενη πιθανότητα προόδου της νόσου στην πενταετία ήταν 48%²². Από τους 11 ασθενείς με σκληρόδερμα μίας γαλλικής μελέτης, που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, οι 8 εμφάνισαν πλήρη ή μερική ύφεση σε κάποια στιγμή της παρακολούθησής τους, όμως οι 5 εξ αυτών υποτροπίασαν εντός έτους. Σημειώθηκε 1 θάνατος σχετιζόμενος με τη διαδικασία και 3 θάνατοι λόγω προόδου της νόσου²³. Σε μία συνδυασμένη γαλλοολλανδική μελέτη 26 ασθενών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 5,3 έτη το 81% ανταποκρίθηκε, με υπολογιζόμενη 5-ετή και 7-ετή επιβίωση 96,2% (95% όρια αξιοπιστίας: 89-100%) και 84.8% (95% όρια αξιοπιστίας: 70.2-100%), αντίστοιχα²⁴.

Μία αμερικανική μελέτη 19 ασθενών με βαρύ συστηματικό σκληρόδερμα, εκ των οποίων οι πρώτοι 8 είχαν ήδη συμπεριληφθεί στην αρχική έκθεση της EBMT/EULAR, έδειξε βελτίωση του τροποποιημένου δερματι-

κού score κατά Rodnan ή του HAQ-Disease Index στο 86.7% και 100% των ασθενών αντίστοιχα, μετά από 3 και 12 μήνες παρακολούθησης. Βασική διαφοροποίηση του αμερικανικού πρωτοκόλλου από τα αντίστοιχα ευρωπαϊκά ήταν η εφαρμογή ολικής ακτινοβολίας σε δόση 800 cGy στη φάση προετοιμασίας του ασθενούς. Διαπιστώθηκε, ωστόσο, ότι η πρακτική αυτή επιβάρυνε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία των 8 πρώτων ασθενών που υποβλήθηκαν στη διαδικασία, δημιουργώντας την ανάγκη για εφαρμογή ακτινοπροστασίας των πνευμόνων μέχρι μία μέγιστη δόση 200 cGy.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η DLCO είχε ελαττωθεί σημαντικά τους 3 πρώτους μήνες της παρακολούθησης αλλά επανήλθε στις αρχικές τιμές στους 12 μήνες²⁵. Πιο πρόσφατα δεδομένα από την ίδια ομάδα ασθενών, στην οποία είχαν προστεθεί 15 επιπλέον άτομα, έδειξαν σημαντική μείωση του τροποποιημένου δερματικού score κατά Rodnan και του HAQ-DI κατά 70.3% και 55% αντίστοιχα. Από τους 27 ασθενείς που επιβίωσαν πέραν του έτους, οι δέκα εμφάνισαν πρόοδο της νόσου μετά την αρχική ύφεση, κατά μέσον όρο ένα έτος μετά από τη μεταμόσχευση.

Η ολική θνητότητα στην πενταετία ήταν 36% και η σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνητότητα ήταν 23%. Μετά την καθιέρωση ακτινοπροστασίας των πνευμόνων δεν παρατηρήθηκαν άλλα επεισόδια οξείας τοξικότητας από τους πνεύμονες. Ως προς τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της ακτινοβολίας, ένας ασθενής ανέπτυξε υποθυρεοειδισμό, δύο εκδήλωσαν μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ενώ υπήρξαν και δύο περιπτώσεις ανάπτυξης ήπιου οπίσθιου υποκάψιου καταρράκτη, και μία περίπτωση μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, που υπεβλήθη με επιτυχία σε πνευμονεκτομή²⁶.

Μία άλλη μελέτη από τις ΗΠΑ, που δε συμπεριέλαβε την ολόσωμη ακτινοβολία στο πρωτόκολλό της, ανέφερε σημαντική βελτίωση του τροποποιημένου δερματικού score κατά Rodnan, χωρίς μεταβολές στην καρδιακή, πνευμονική και νεφρική λειτουργία. Η συ-

νολική επιβίωση μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 25,5 μηνών ήταν 90% και η επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου 70%^{27,28}.

Εξαιρετικά ενθαρρυντικά ήταν και τα αποτελέσματα μίας Ιαπωνικής μελέτης φάσης I-II που συμπεριέλαβε 6 ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα και έδειξε όχι μόνο βελτίωση της σκλήρυνσης του δέρματος αλλά και της πνευμονικής τους λειτουργίας, ενώ περιέγραψε και υποχώρηση της εικόνας θολής υάλου στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας²⁹.

Στην παρούσα φάση πραγματοποιούνται δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες, με μικρές διαφορές στο σχεδιασμό τους, που στόχο έχουν να συγκρίνουν την αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, με τη μηνιαία χορήγηση ενδοφλέβιας κυκλοφωσφαμίδης (750mg/m²) για 12 μήνες. Η πρώτη, με το ακρωνύμιο ASTIS (Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma trial), υποστηρίζεται από τη EBMT/EULAR ενώ η δεύτερη, με το ακρωνύμιο SCOT (Scleroderma Cyclophosphamide Or Transplantation) χρηματοδοτείται από τα National Institutes of Health (NIH) των ΗΠΑ. Τα αποτελέσματά τους αναμένονται το 2009 και το 2012 αντίστοιχα³⁰.

Με δεδομένο το γενετικό υπόβαθρο του συστηματικού σκληροδέρματος και προκειμένου να επιτευχθεί εμμένουσα ύφεση, διερευνήθηκαν οι δυνατότητες της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Έχουν περιγραφεί δύο περιστατικά ασθενών που δέχθηκαν μόσχευμα από HLA ομόλογα αδέρφια. Ο ένας εμφάνισε σχεδόν πλήρη ύφεση στην πενταετία, χωρίς ανάπτυξη νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή και με σταθερή DLCO και βελτιωμένη FVC. Ο δεύτερος ασθενής ανέπτυξε τοξικότητα από τη φαρμακευτική αγωγή που έλαβε κατά την προετοιμασία του και αργότερα, στους 18 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, ανέπτυξε θανατηφόρο νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή και νεφρική κρίση.

Παρόλα αυτά στο χρονικό διάστημα που επεβίωσε, η σκλήρυνση του δέρματός του βελτιώθηκε και η αναπνευστική του λειτουργία σταθεροποιήθηκε³¹. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα είχε η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε έναν ακόμα ασθενή με διάχυτο σκληρόδερμα και διάμεση πνευμονική νόσο, ο οποίος, παρά την ανάπτυξη νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή, βελτίωσε σημαντικά το δερματικό score και την πνευμονική του λειτουργία³².

Πρόκληση ανοσολογικής ανοχής στο κολλαγόνο τύπου I

Το κολλαγόνο τύπου I είναι το πιο άφθονο μόριο κολλαγόνου στους ανθρώπινους ιστούς, καθώς απαντάται στα αιμοφόρα αγγεία, στο δέρμα, στους πνεύμονες, στην καρδιά, στους νεφρούς και στο έντερο, καθένα από τα οποία προσβάλλεται στο σκληρόδερμα³³, μέσω μιας χημειοτακτικής απάντησης των κυττάρων του ασθενούς στο κολλαγόνο τύπου I³⁴. Ο σχετιζόμενος με το γαστρικό βλεννογόνο λεμφικός ιστός (GALT) μοιάζει εξαιρετικά αποτελεσματικός στο να δημιουργεί ανοχή στις λαμβανόμενες από το στόματος διαλυτές πρωτεΐνες³⁵, μέσω πολυάριθμων ανοσολογικών μηχανισμών³⁶, όπως έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα για ένα πλήθος διαλυτών αντιγόνων³⁷.

Μία ανοιχτή μελέτη εξέτασε το αν η από του στόματος χορήγηση διαλυτού βοείου κολλαγόνου τύπου I, αρχικά σε δόση 0.1 mg ημερησίως για ένα μήνα και ακολούθως σε δόση 0.5mg ημερησίως για 11 μήνες, θα μπορούσε να καταστείλει την παραγωγή κυτοκινών από τα λευκοκύτταρα.

Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της IFN γ και IL-10 σε καλλιέργειες λευκοκυττάρων διεγερμένων με κολλαγόνο τύπου I, καταδεικνύοντας ότι η T-κυτταρική ανοσολογική απόκριση στο κολλαγόνο τύπου I μειώθηκε με την αγωγή αυτή.

Τα επίπεδα στον ορό του διαλυτού υποδοχέα της IL-2 (CD25) επίσης μειώθηκαν μετά την από του στόματος χορήγηση κολλαγόνου τύπου I, ενώ ταυτόχρονα διαπιστώθηκε σημαντική

Πίνακας 2. Προτεινόμενα κριτήρια επιλογής ασθενών με συστηματικό σκληρόδερμα για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος, βάσει δεδομένων από το αρχείο EBMT/EULAR⁶²

Ιδανικοί υποψήφιοι	Κριτήρια αποκλεισμού
Διάχυτη νόσος δέρματος (<4 χρόνια)	Πνευμονική αρτηριακή πίεση >50 mm Hg
Συμμετοχή τουλάχιστον ενός εσωτερικού οργάνου (καρδιά, πνεύμονες, νεφροί)	Σημαντική νόσος του μυοκαρδίου (ΚΕ κοιλιών <50% του προβλεπομένου & μη ελεγχόμενες αρρυθμίες)
Προόδος παρά τη συμβατική θεραπεία	Πνευμονική νόσος με TLCO <45% του προβλεπομένου
Ανάπτυξη προσβολής νέου οργάνου	Γαστρεντερική συμμετοχή που απαιτεί ολική παρεντερική σίτιση

βελτίωση στο τροποποιημένο δερματικό score κατά Rodnan, στο HAQ και στη διαχυτική ικανότητα του μονοξειδίου του άνθρακα μετά από 12μηνιαία θεραπεία³³.

Ωστόσο, μία δεύτερη πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την από του στόματος χορήγηση κολλαγόνου τύπου I με ειδικό φάρμακο σε 168 ασθενείς με

διάχυτο σκληρόδερμα έδωσε αρνητικά αποτελέσματα ως προς τη δερματική συμμετοχή στη νόσο³⁸.

Acknowledgements:

C. SELMI: Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis School of Medicine, Davis, CA, Department of Internal

Medicine, IRCCS-Istituto Clinico Humanitas, University of Milan, Italy

M. E. GERSHWIN: Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis School of Medicine, Davis, CA